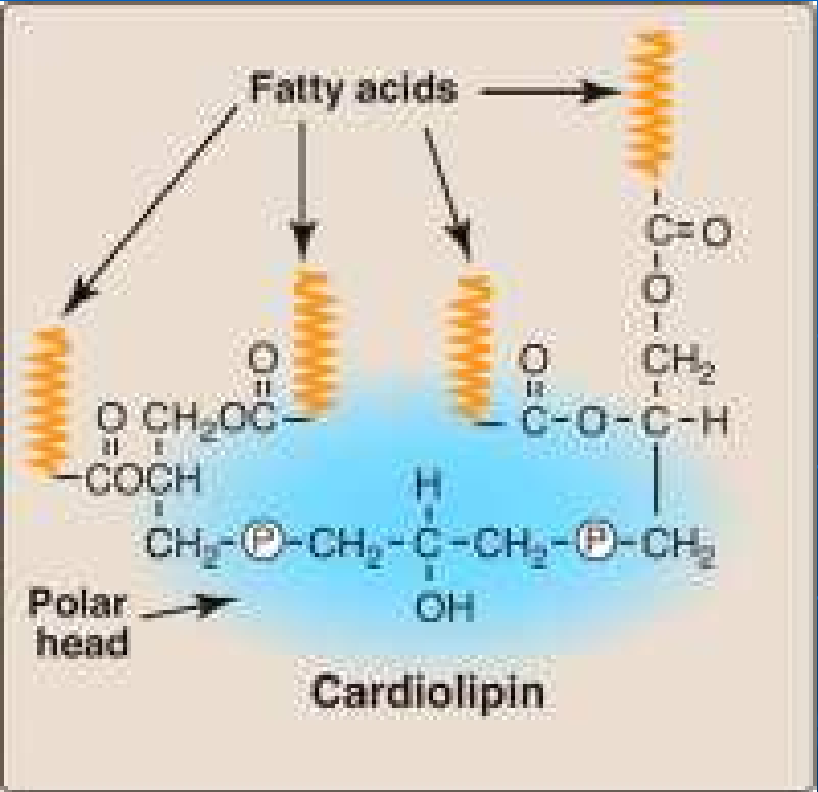
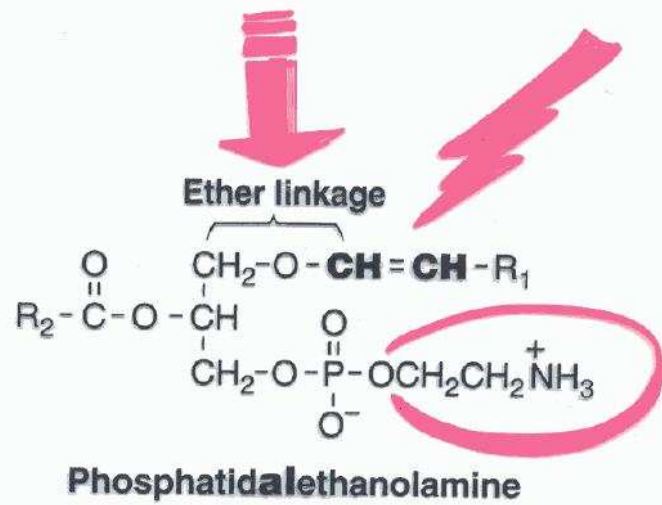
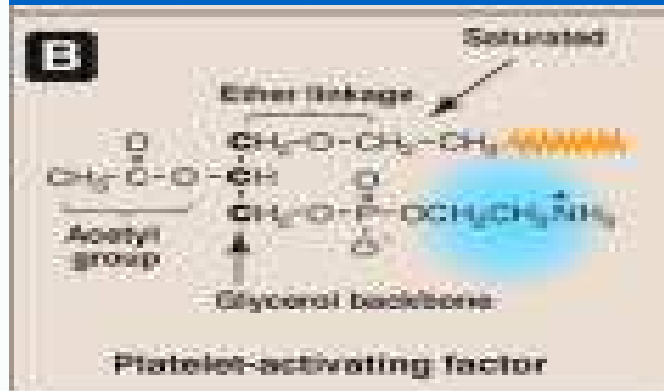


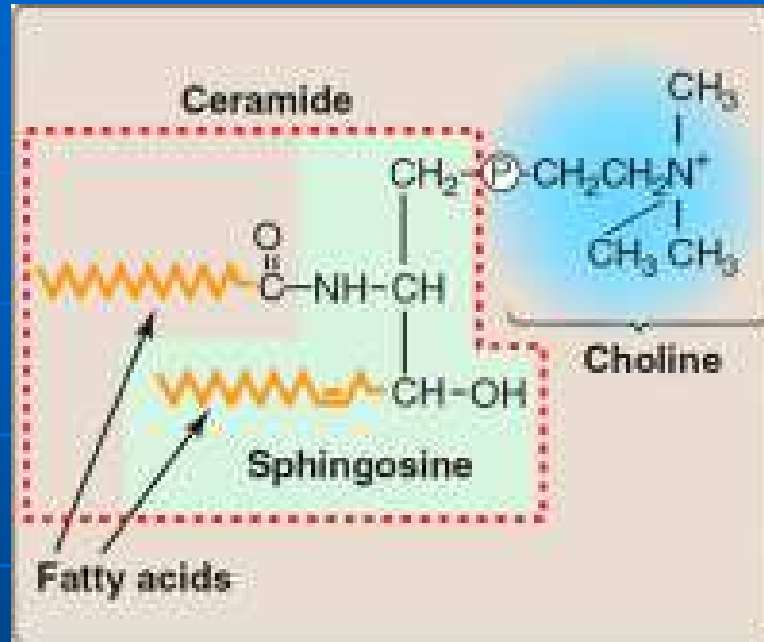
Serine	+ PA →	phosphatidylserine
Ethanolamine	+ PA →	phosphatidylethanolamine (cephalin)
Choline	+ PA →	phosphatidylcholine (lecithin)
Inositol	+ PA →	phosphatidylinositol
Glycerol	+ PA →	phosphatidylglycerol

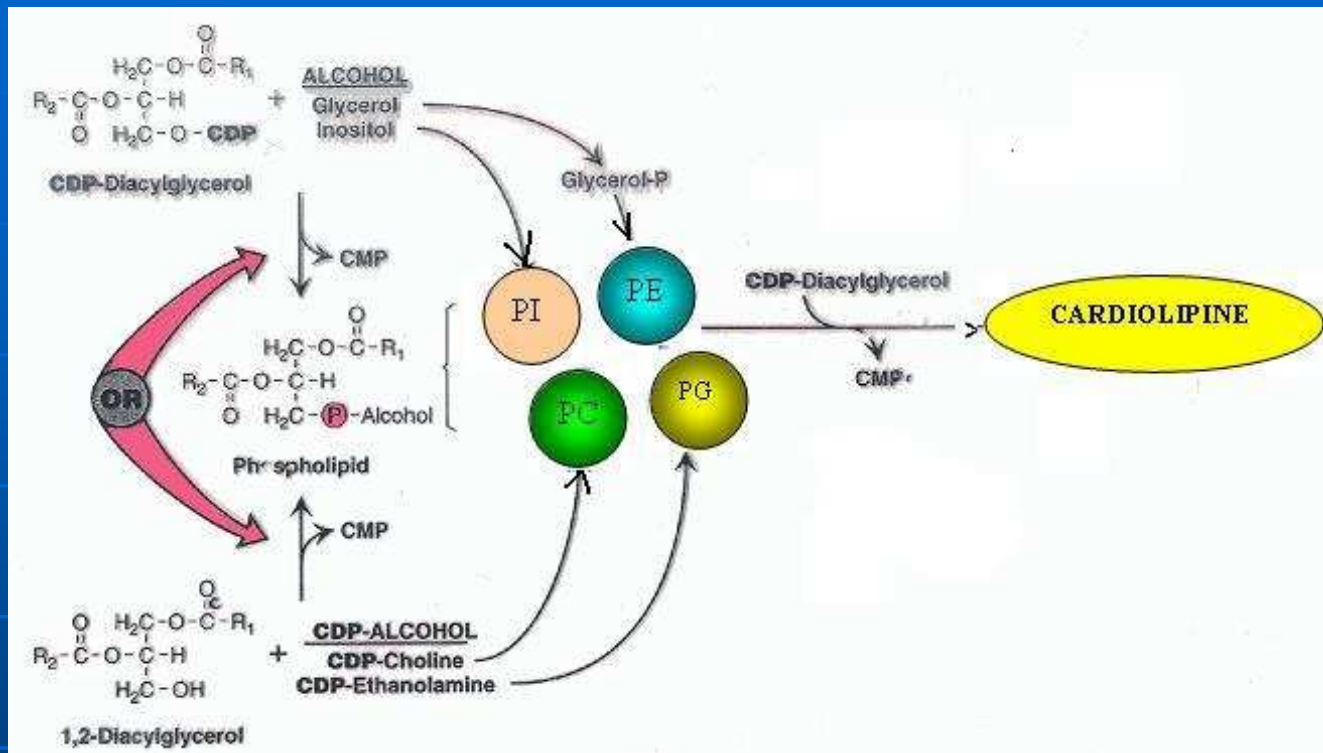


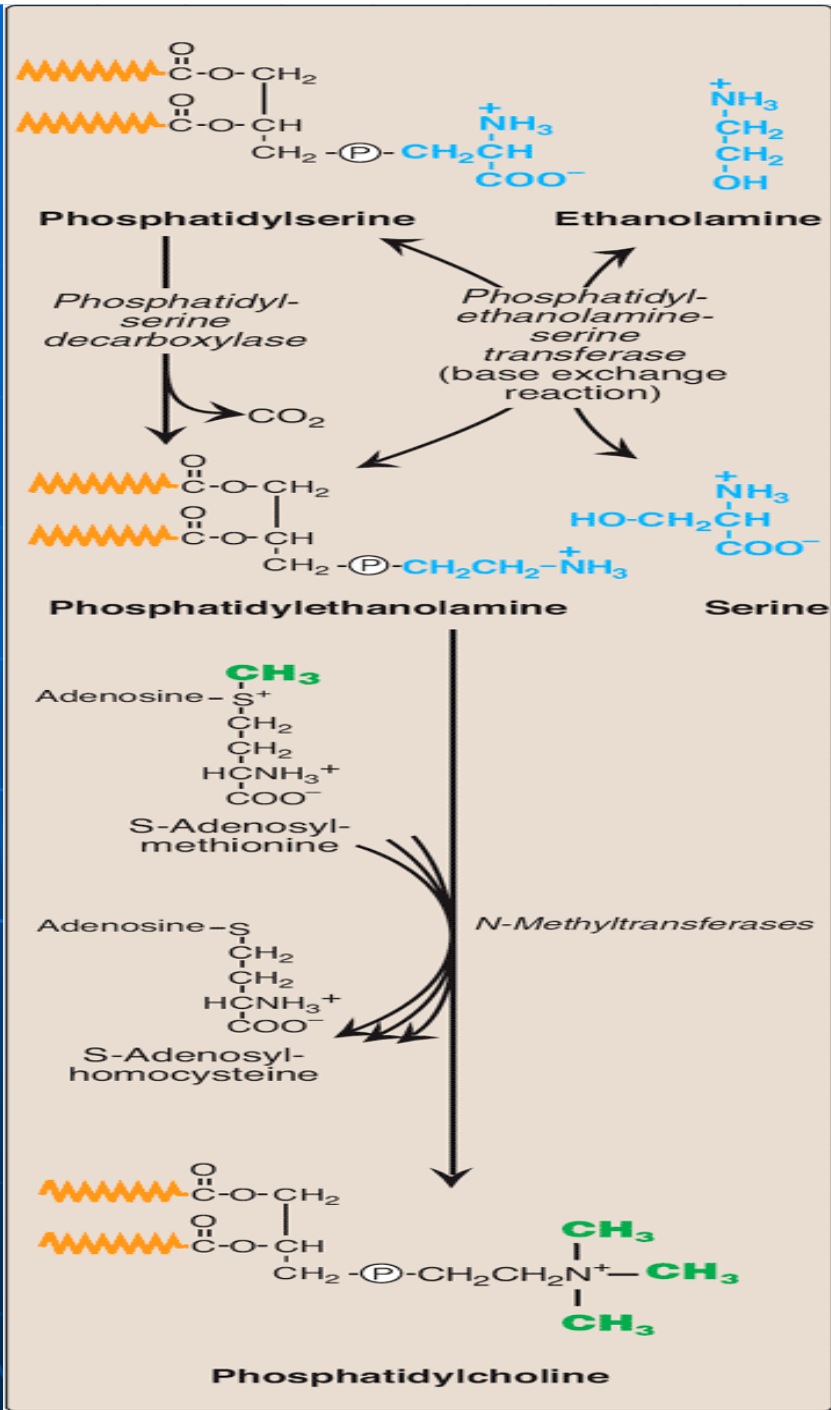


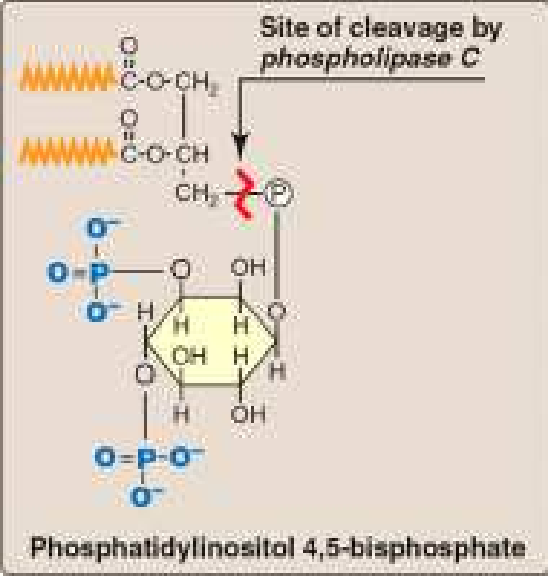
An example of a plasmalogen.

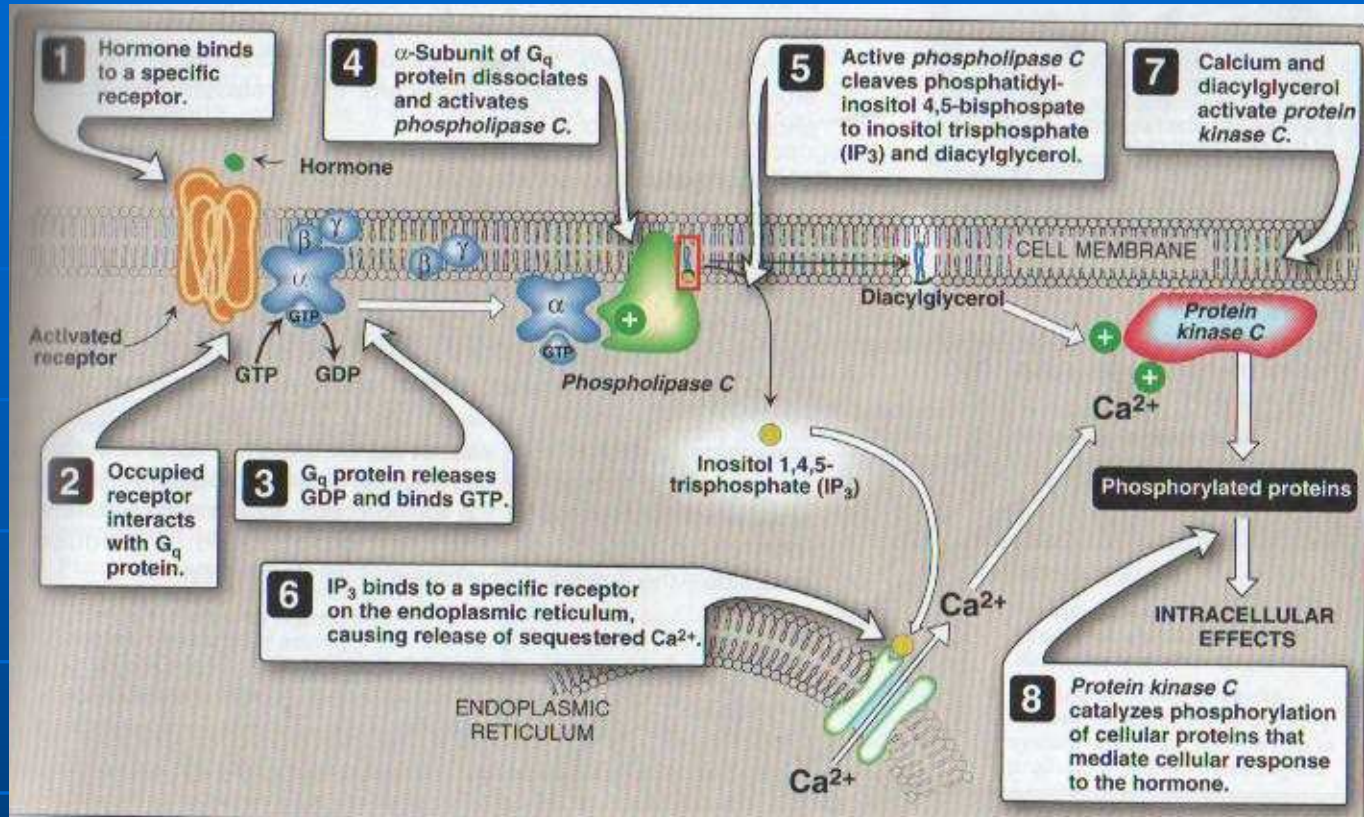












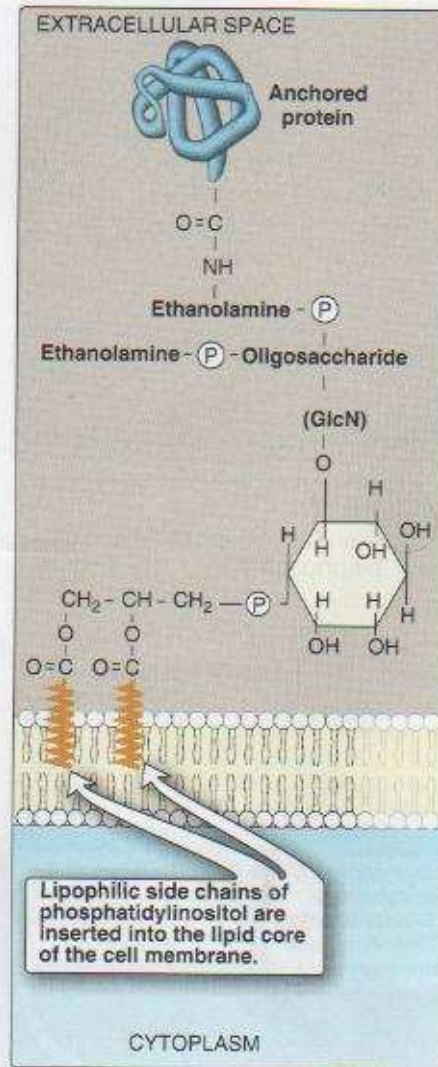


Figure 17.9
 Example of a glycosyl phosphatidylinositol membrane protein anchor.
 GlcN = glucosamine.

Glycosyl phosphatidyl
 Inositol
 GPI

**Déficience
 de synthèse
 =
 Maladie hémolytique
 Hemoglobinurie**

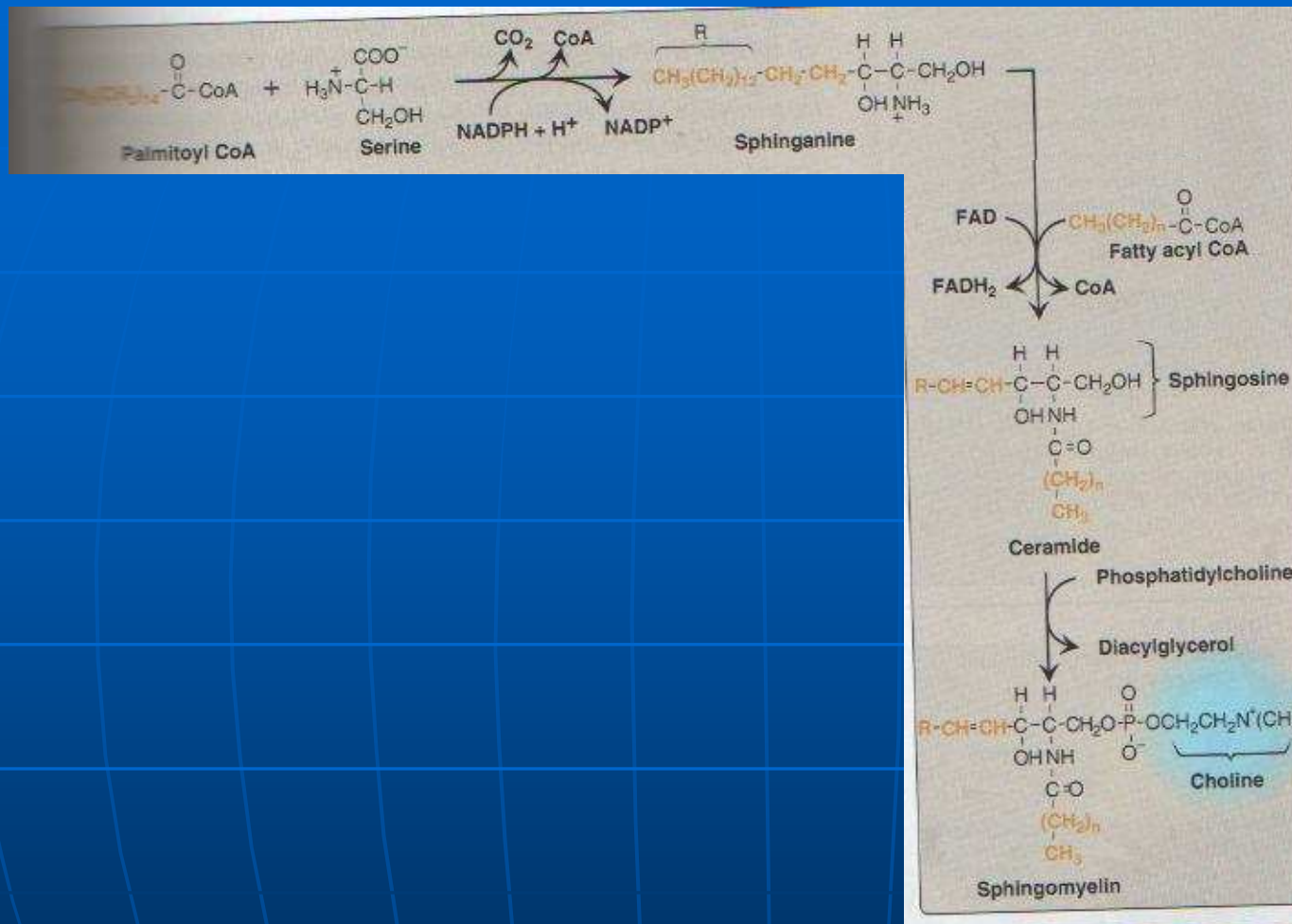


Figure 17.10
 Synthesis of sphingomyelin.

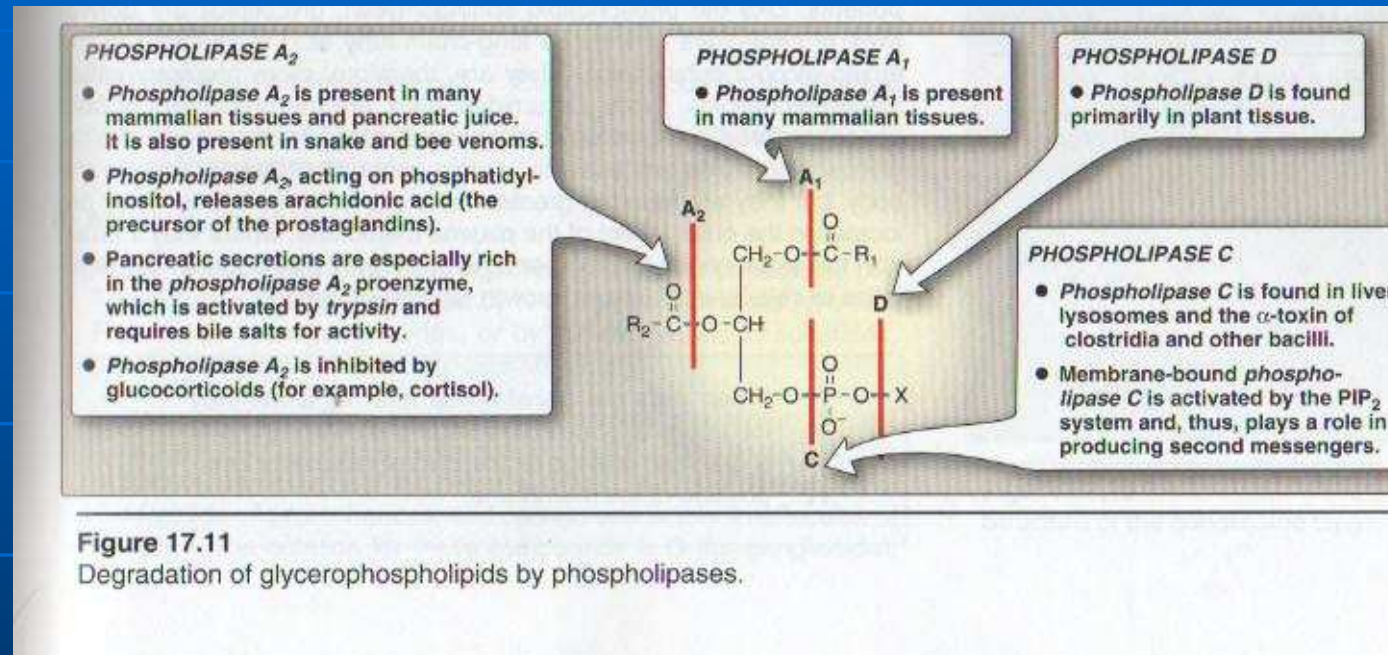
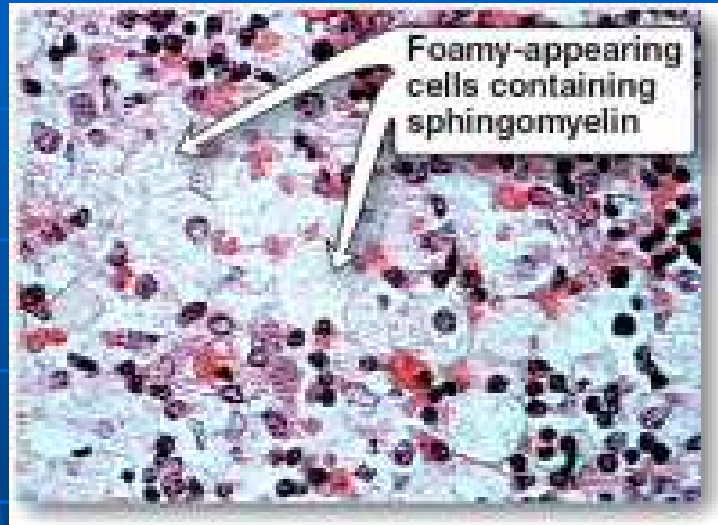
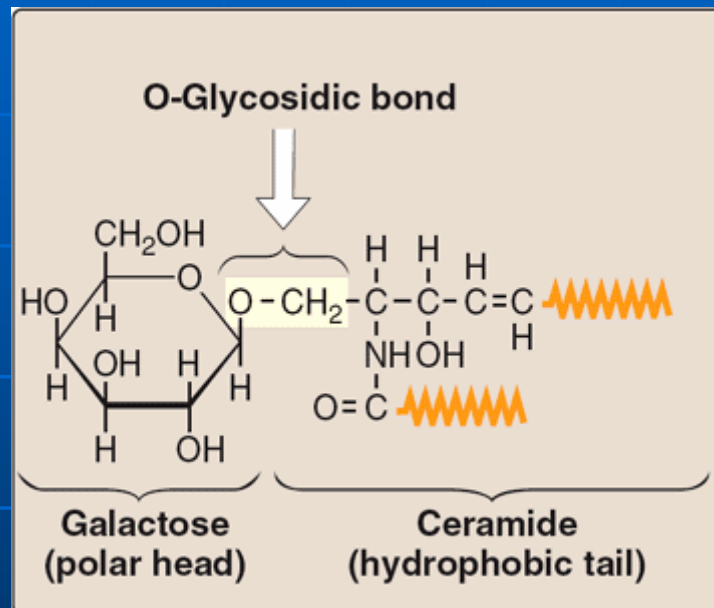


Figure 17.11
Degradation of glycerophospholipids by phospholipases.



Foamy-appearing
cells containing
sphingomyelin



Cerebroside (glucocerebroside):

Cer-Glc

Globoside (lactosylceramide):

Cer-Glc-Gal

Globoside (Forssman antigen):

Cer-Glc-Gal-Gal-GalNac-GalNac

(Cer = ceramide, Glc = glucose, Gal = galactose, GalNac = N-acetylgalactosamine)

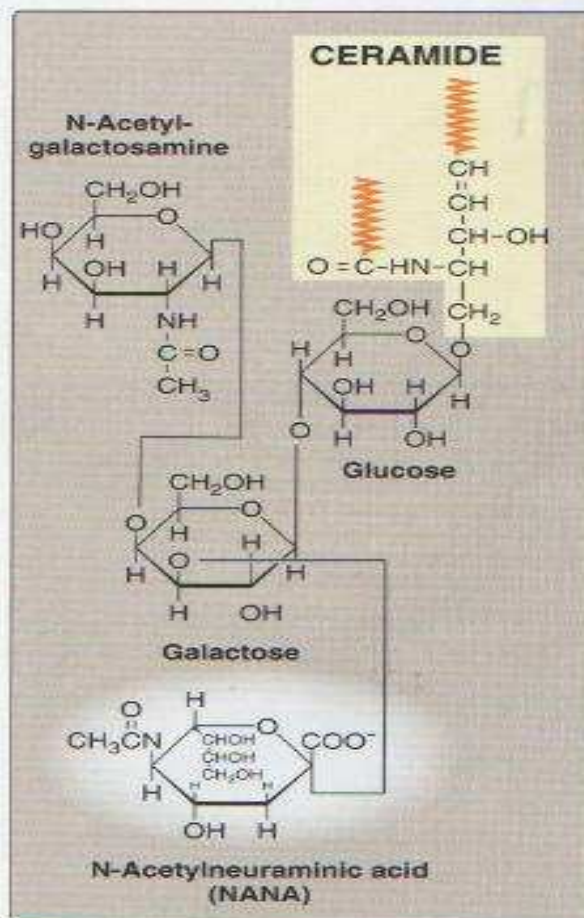
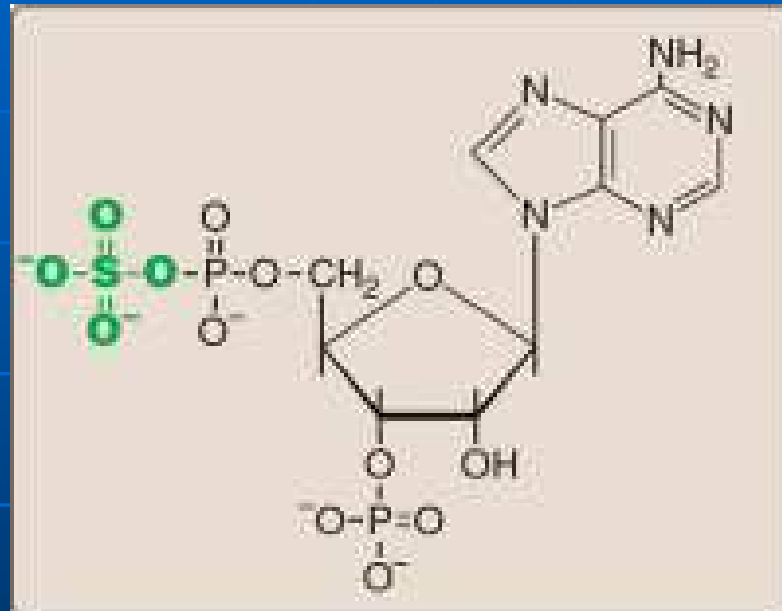


Figure 17.15
Structure of the ganglioside GM₂.



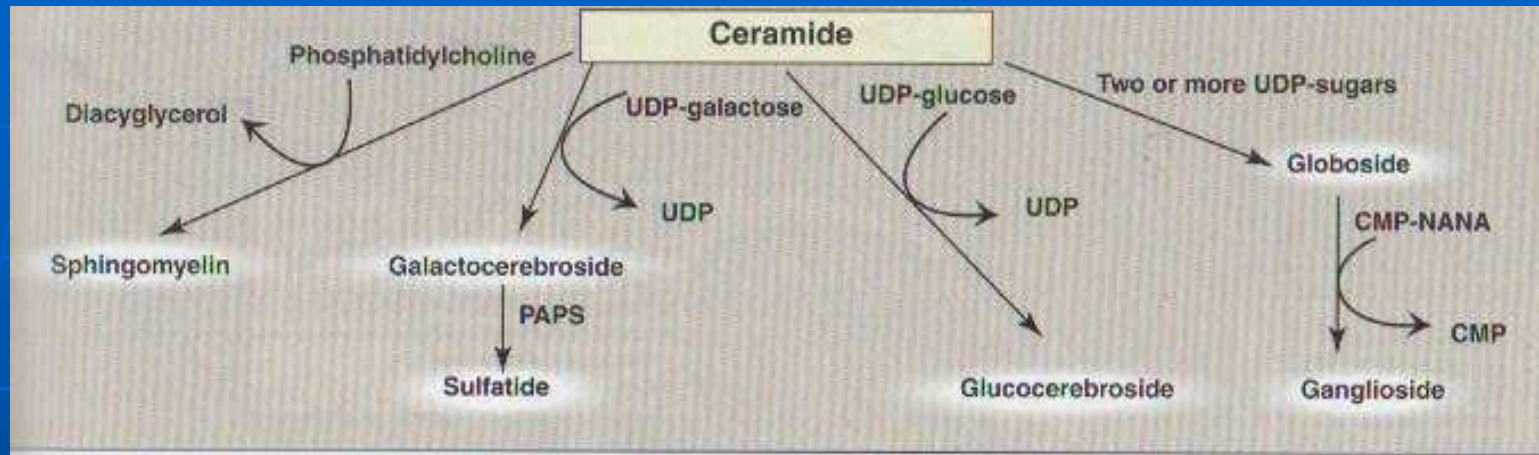
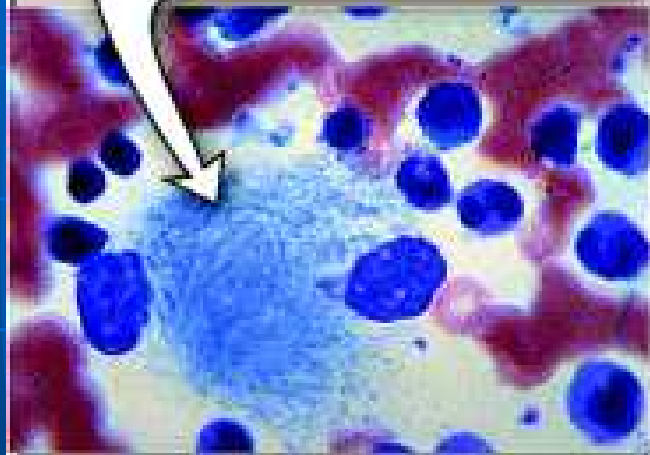
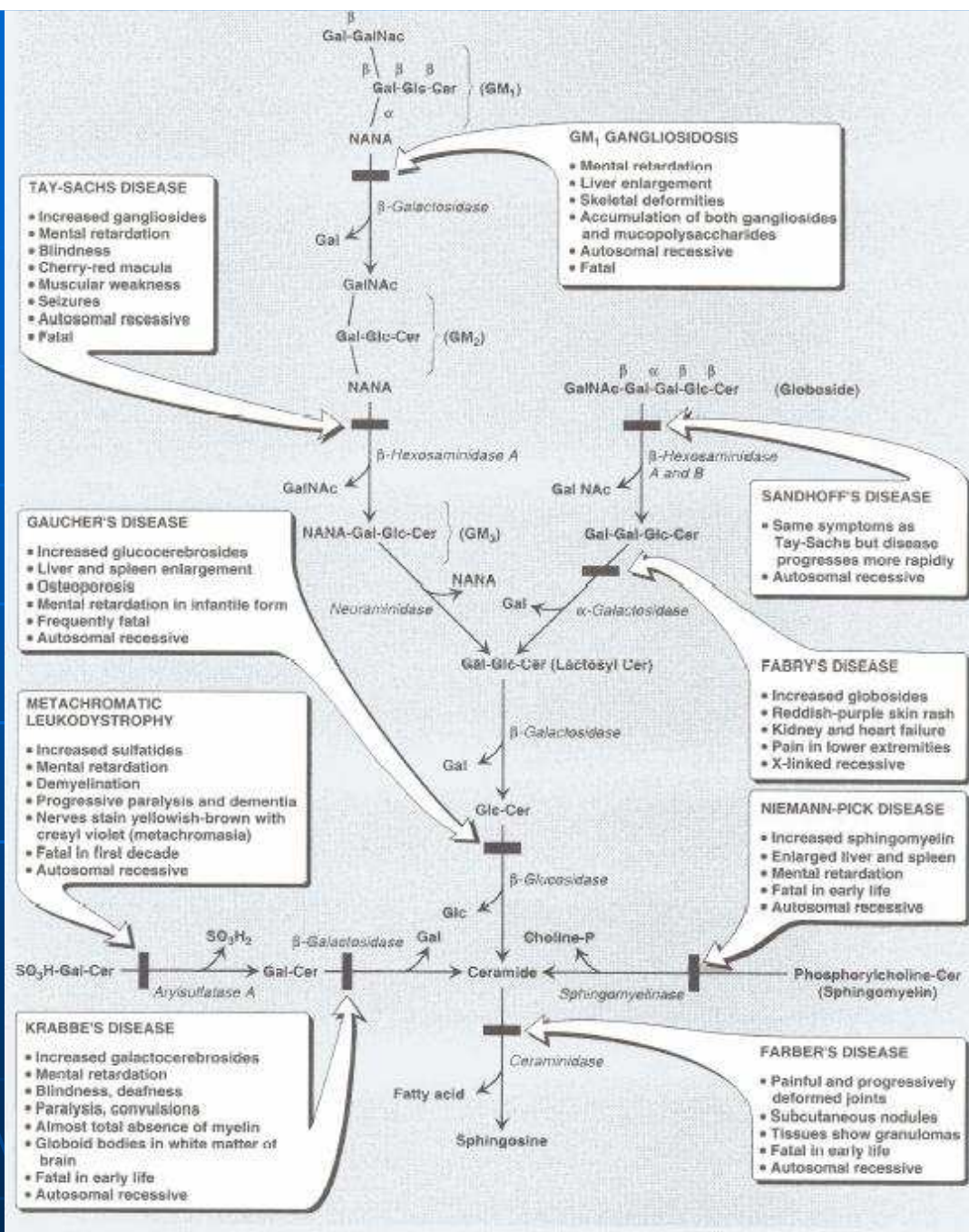


Figure 17.18
Overview of sphingolipid synthesis.

The "crumpled tissue paper" appearance of the cytoplasm of Gaucher cells is caused by enlarged, elongated lysosomes filled with glucocerebroside.





Degradation of glycolipids showing enzymes missing in related genetic diseases, the sphingolipidoses (Cer = ceramide).



Les Maladies Lysosomales



M.MAZZUCA
IPMC
&
Neurologie Pédiatrique

Des maladies génétiques rares

■ Épidémiologie

- 3 000 enfants sont atteints en France, 250 à 400 nouveaux cas apparaissent chaque année.

■ La transmission

- A l'exception de la **maladie de Hunter** et de la **maladie de Fabry** qui sont liées au **chromosome X**, les maladies lysosomales se transmettent sur le mode **autosomique récessif**.

Liste et classification des maladies lysosomales

DYSLIPOÏDOSES ou

LIPIDOSES (maladie de)

AUSTIN

FABRY

FARBER

GAUCHER

KRABBE

LANDING

LEUCODYSTROPHIE METACHROMATIQUE

NIEMANN-PICK

SANDHOFF

SCHINDLER

TAY-SACHS

WOLMAN

GLYCOGENOSE

POMPE

ANOMALIE DU TRANSFERT

LYSOSOMAL

SALLA

CYSTINOSE

MUCOPOLYSACCHARIDOSES

(maladie de)

HUNTER

HURLER

MAROTEAUX-LAMY

MORQUIO

SANFILIPPO

SCHEIE

SLY

OLIGOSACCHARIDOSES ET GLYCOPROTEINOSES

MUCOLIPIDOSE TYPE II (I Cell)

MUCOLIPIDOSE TYPE III

MUCOLIPIDOSE TYPE IV

ASPARTYL GLUCOSAMINURIE

SIALIDOSE

GALACTOSIALIDOSES

FUCOSIDOSES

MANNOSIDOSES

CEROIDES LIPOFUSCINOSES

Incidences

■ Dyslipoidoses

• Maladie de Gaucher	166	/10 ⁵ naissances
• Maladie de Tay Sachs	33	/10 ⁵ naissances
• Maladie de Fabry	2,5	/10 ⁵ naissances
• Maladie de Krabbe	2	/10 ⁵ naissances
• Maladie de Scholz	1	/10 ⁵ naissances
• Maladie de Sandhoff	0,3	/10 ⁵ naissances

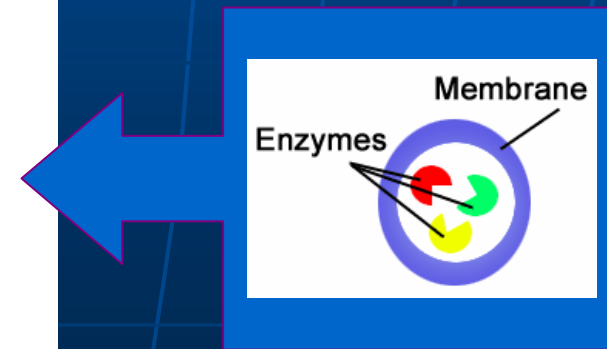
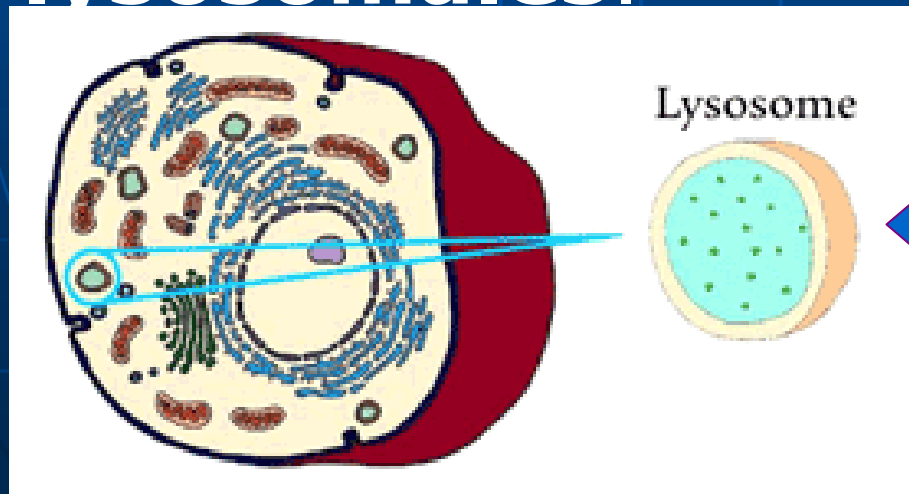
■ Mucopolysaccharidoses

• Maladie de SanFilippo	4	/10 ⁵ naissances
• Syndrome de Hunter	1	/10 ⁵ naissances
• Maladie de Scheie	0,2	/10 ⁵ naissances

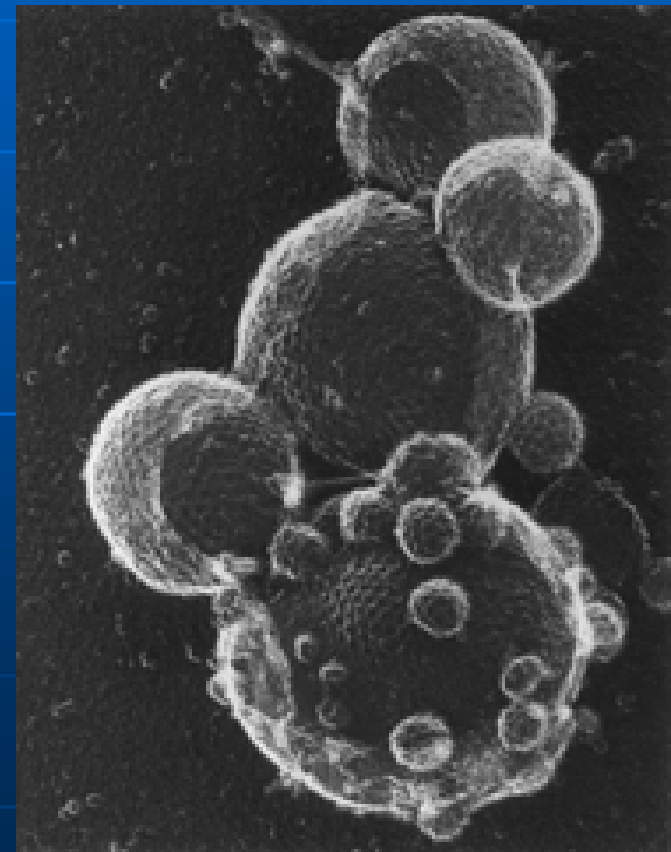
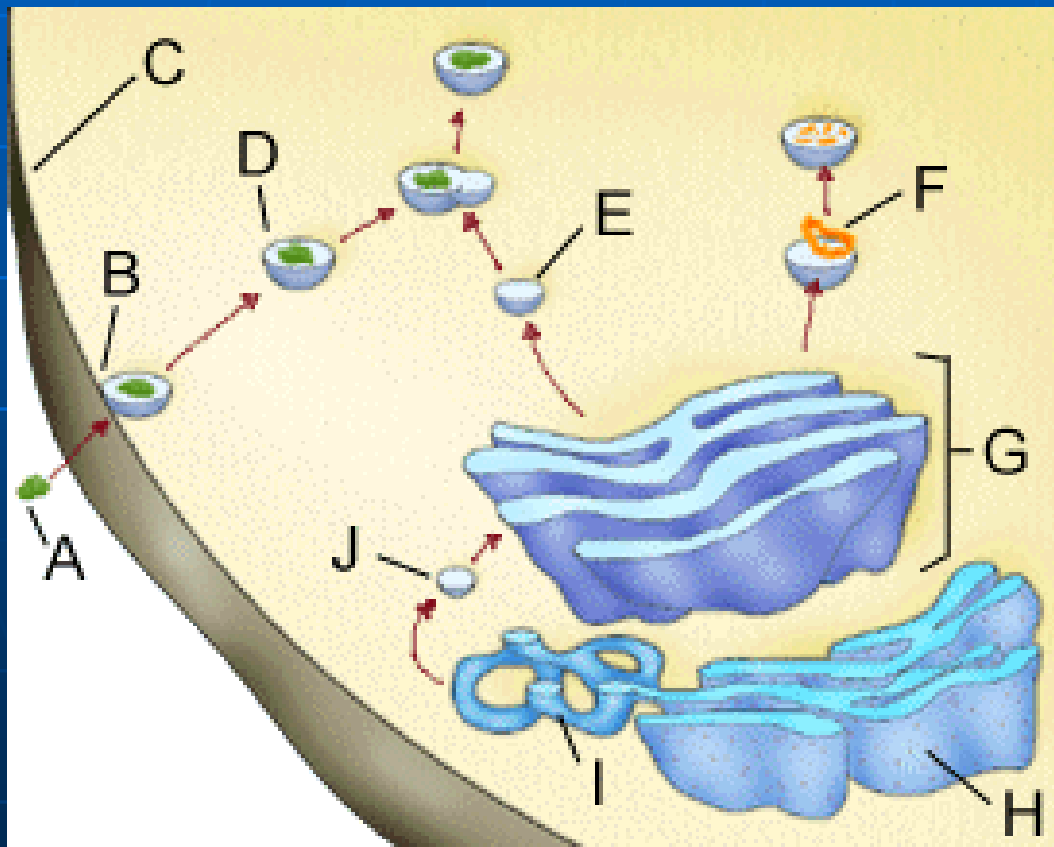
Les dyslipoïdoses



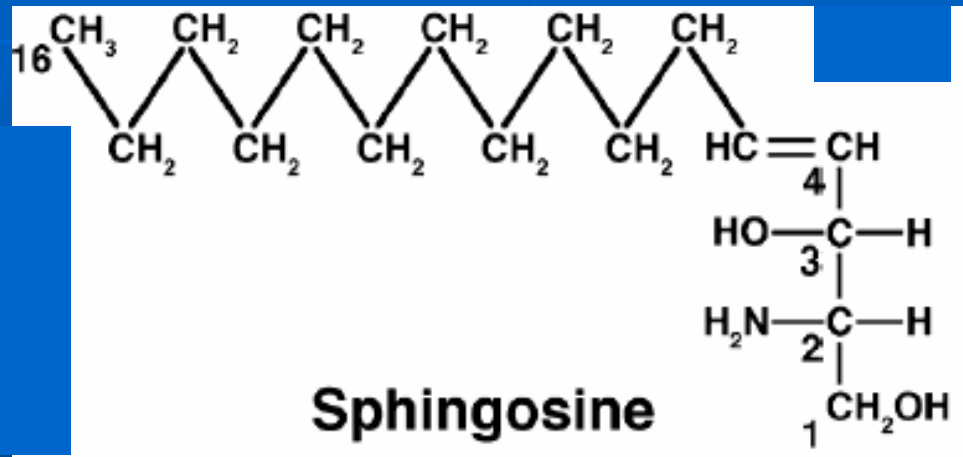
- Le groupe des **dyslipoïdoses** correspond à des phénomènes d'accumulation de **sphingolipides** dans les **lysosomes** cellulaires. Ce sont des **sphingolipidoses lysosomales**.



Rappels : cytologie

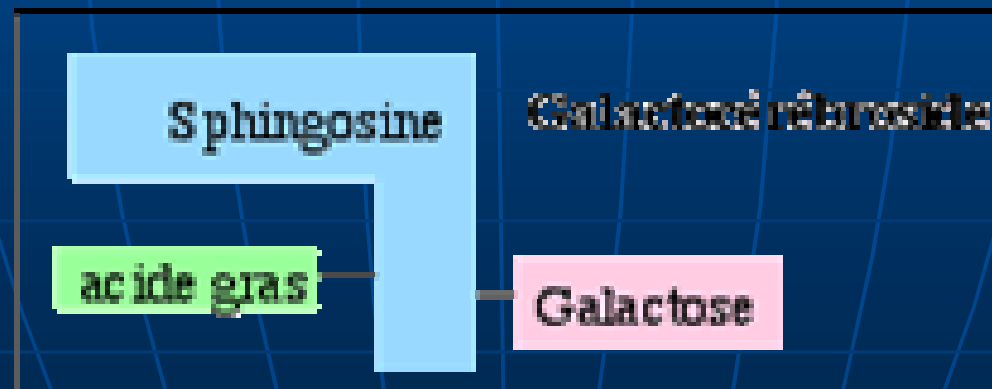
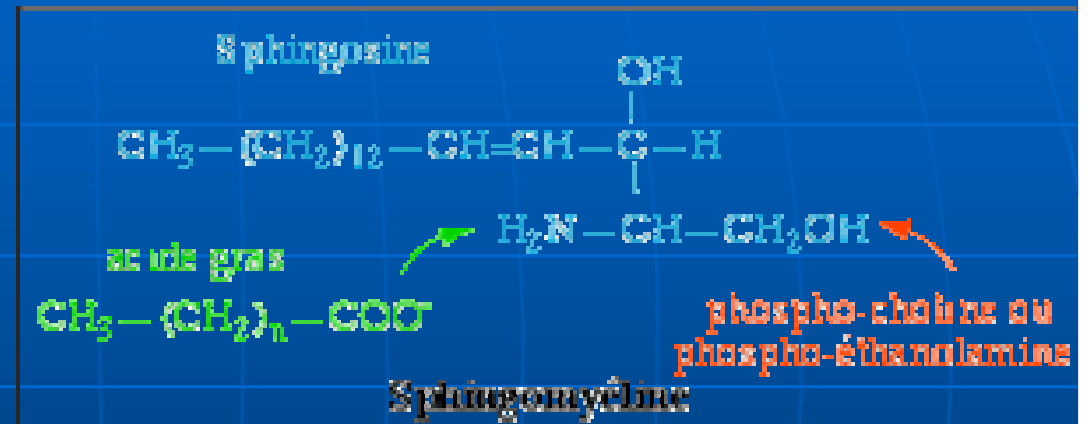
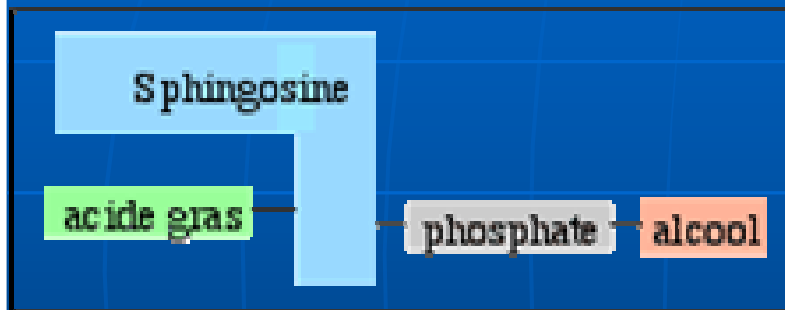


Les sphingolipides



- Les sphingolipides peuvent être séparés en 2 classes en fonction de leur groupement hydrophile :
 - **les sphingophospholipides** qui comprennent la sphingomyéline, le céramide-1-phosphate, la sphingosine-1-phosphate et la sphingosylphosphorylcholine,
 - **Les glycosphingolipides** comme les cérébrosides, les gangliosides, les sulfatides et autres.

Rappels : biochimie



Les Dyslipoïdoses

- Les **sphingolipidoses** donnent une accumulation de lipides dans les **cellules ganglionnaires** de la rétine et le tissu nerveux (**neurolipidoses**). En fonction du **déficit biochimique**, on observera des tableaux cliniques variés, tant dans l'âge d'apparition que dans la sévérité des signes ou le pronostic.

On décrit 4 types de dyslipidoïdoses:

1. Les **gangliosidoses** par accumulation de ganglioside :

- Maladie de **Tay-Sachs** (déficit en β -hexosaminidase A)
- Maladie de **Norman-Landing** (déficit en gangliosido- β -galactosidase)

2. Les **sphingomyélinoses** par accumulation de sphingomyéline

:

- Maladie de **Niemann-Pick** (déficit en sphingomyélinase)

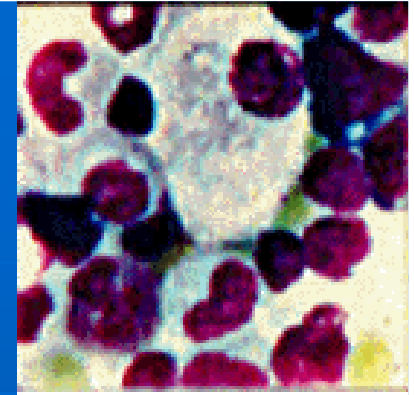
3. les **cérébrosidoses** par accumulation de cérébroside :

- Maladie de **Gaucher** (déficit en cérébroside β -glucosidase)
- Maladie de **Sandhoff** (déficit en β -Hexosaminidase A.B)
- Maladie de **Fabry** (déficit en alpha galactosidase A)
- **Cytosidose** (déficit en lactosyl céramide β -galactosidase)
- **Fucosidose** ou maladie de **Durand** ou fucocérébrosidose (déficit en alpha fucosidase)
- Maladie de **Farber** (déficit en céramidase)

4. Les **sphingolipidoses sulfatiques** par accumulation de sphingolipide sulfatique:

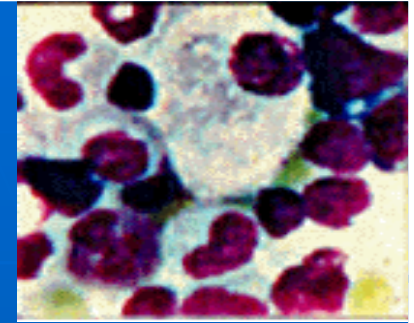
- Maladie de **Scholz** ou **Leucodystrophie Métachromatique** (déficit en aryl-sulfatase A)
- Maladie de **Krabbe** ou **Leucodystrophie à cellules globoïdes** (déficit en galactosyl céramide β -galactosidase)

La Maladie de Gaucher



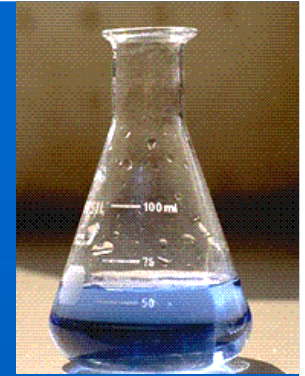
- **Sphingolipidose** secondaire à un **déficit en glucosylcéramidase**.
 - Entraîne une accumulation de glucosylcéramide (cérébroside bêta) dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial (macrophages).
- **Épidémiologie** :
 - Affection héréditaire **autosomique récessive** causée par une mutation dans la région q21 du chromosome 1.
 - 30 fois plus fréquente chez les juifs ashkénazes :
 - 1/2500 naissances dans ce groupe ethnique.

Formes cliniques

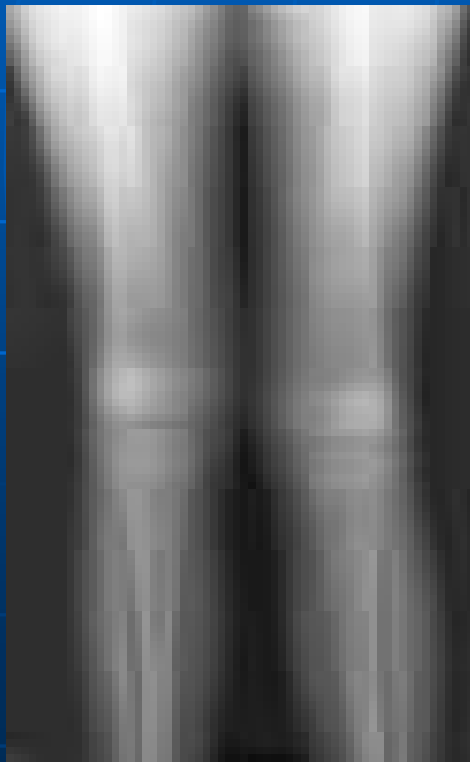


	type 2	type 3	type 1
Classification	Forme infantile	Forme juvénile	Forme adulte
Début	précoce, avant 6 mois	plus tardif,	à partir de 5 ans
Hypersplénisme	+	+	+
Hépatosplénomégalie	importante	moins importante	moins importante
Neurologique	Atteinte grave	Convulsions, troubles de la marche, ataxie cérébelleuse, syndrome extrapyramidal	Pas d'atteinte neurologique
Ostéoarticulaires	douleurs fractures pathologiques tassements vertébraux ostéonécroses		
Évolution	Décès rapide avant 2 ans	évolution plus lente, Décès 30 ans	

M^{ie} de Gaucher



- Atteinte ostéo-articulaire



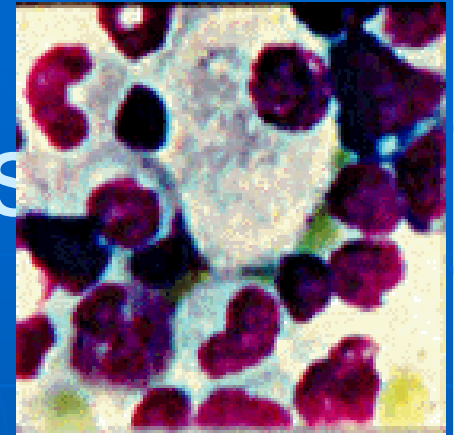
- Crises douloureuses au niveau des os longs

- Évasement métaphysaire en flacon d'Erlenmeyer

Diagnostic, surveillance, TTT

- Le diagnostic repose sur la mise en évidence du **déficit en bêta-glucosidase** sur **culture de leucocytes ou de fibroblastes**.
- C'est une **maladie multi-systémique** qui exige une surveillance :
 - du squelette,
 - de la rate,
 - du foie,
 - de la fonction hématologique.
- Une **thérapie par enzyme de remplacement (Cérezyme®)** corrige les manifestations extra neurologiques de la maladie (impossible ds neurones/passge H Encph).

Anomalies associées



- L'hyperferritinémie au cours de la maladie de Gaucher est fréquente.
- La maladie de Gaucher est associée avec une **prévalence accrue à une immunoglobuline monoclonale**, avec un risque plus élevé d'évolution vers un **myélome multiple**.

La maladie de Gaucher est une pathologie à évoquer devant l'apparition d'une immunoglobuline monoclonale ou en cas d'hyperferritinémie sans élévation du fer sérique.

La Maladie de Fabry

■ Définition :

- **Sphingolipidose** due à un déficit en **alpha-galactosidase A**, qui entraîne une accumulation de **trihexoside galactosylglucocéramide** dans le sérum sanguin et donc dans de différents organes, notamment dans les vaisseaux sanguins, le cœur, le système nerveux, les yeux, l'intestin et le rein.

■ Génétique et épidémiologie :

- Affection héréditaire **autosomique liée à l'X** (Xq22).
- Les symptômes les plus graves surviennent chez l'homme (incidence de 1/40 000). Symptômes plus modérés chez la femme (hétérozygote).

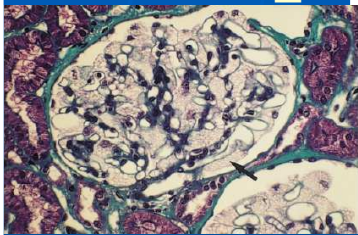
Signes cliniques :

- Début vers la dixième année
 - Neuropathie douloureuse : acroparesthésies
 - Douleurs abdominales d'origine neurologique
 - Fièvre et syndrome inflammatoire possibles
 - Angiokératomes (télangiectasies)
 - Hypohydrose ou anhydroses
 - Opacité cornéenne caractéristique
 - Arthralgies symétriques avec Rx normales
 - Atteinte myocardique (HVG, arythmies, nécrose myocardique)
 - Accidents vasculaires cérébraux ischémiques
 - Insuffisance rénale progressive (dépôts lipidiques) à partir de 20 ans

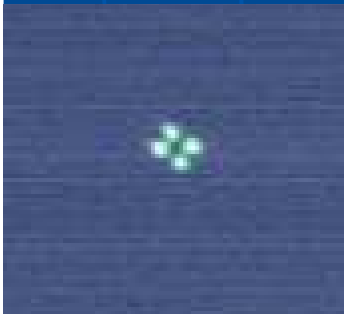
Maladie de Fab



■ Diagnostic :



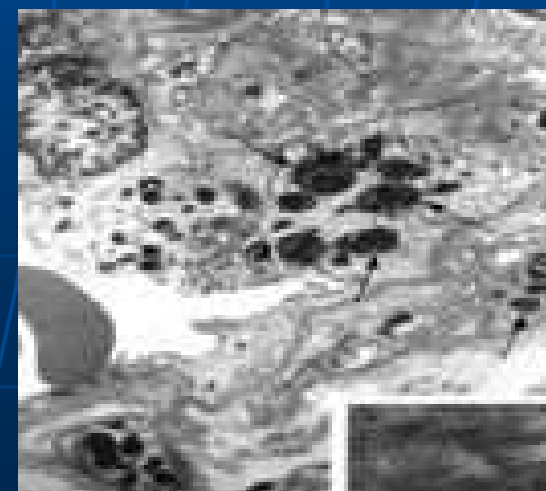
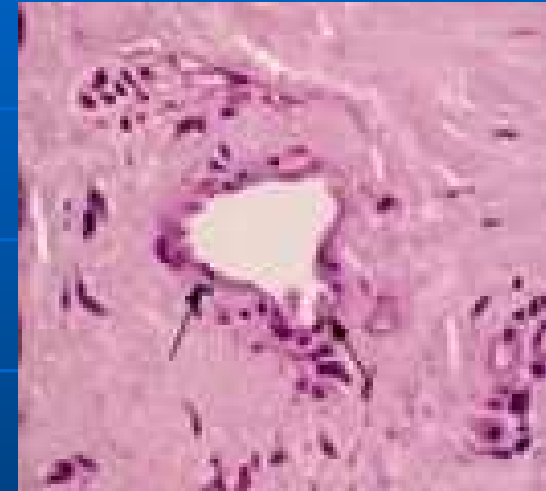
- Recherche de dépôts cornéens (cornée verticillée),
- biopsie médullaire ou rénale: présence de vacuoles lipidiques
- accumulation de trihexoside galactosylglucocéramide qui peut être mis en évidence dans les urines par la lumière polarisée, en forme de croix de Malte, du fait de sa biréfringence.
- Dosage de l'activité alpha-GALA intraleucocytaire +++.



Démarche diagnostique

- En présence d'un sujet masculin suspect de maladie de Fabry. L'établissement du diagnostic est possible dans 100% des cas.
 - Arbre généalogique: recherche d'une transmission liée à l'X
 - dosage de l'activité de l' α -galactosidase A (effondrée ou nulle)
 - biopsie d'organe: recherche des lésions typiques
 - recherche de la mutation génétique: identifiée dans 75% des cas
- Dépistage des femmes vectrices (hétérozygotes). L'établissement du diagnostic est possible dans > 80% des cas.
 - rechercher la présence d'une cornée verticillée (70%)
 - dosage de l'activité de l' α -galactosidase A (\pm fiable)
 - recherche de la mutation génétique (75%)

De la clinique au diagnostic



Traitement

- Symptomatique des complications
- Les traitements de substitution de l'enzyme par transfusions de plasma ou sérum de personnes normales n'offraient pas de résultats satisfaisants du fait des difficultés pour maintenir les niveaux nécessaires d'enzyme plus de 8-10 jours,
- mais actuellement ce problème est très réussi par **l'administration d'enzyme spécifique.**

Leucodystrophie Métachromatique

- Maladie lysosomiale autosomique récessive

↳ Déficit enzymatique en Arylsulfatase A

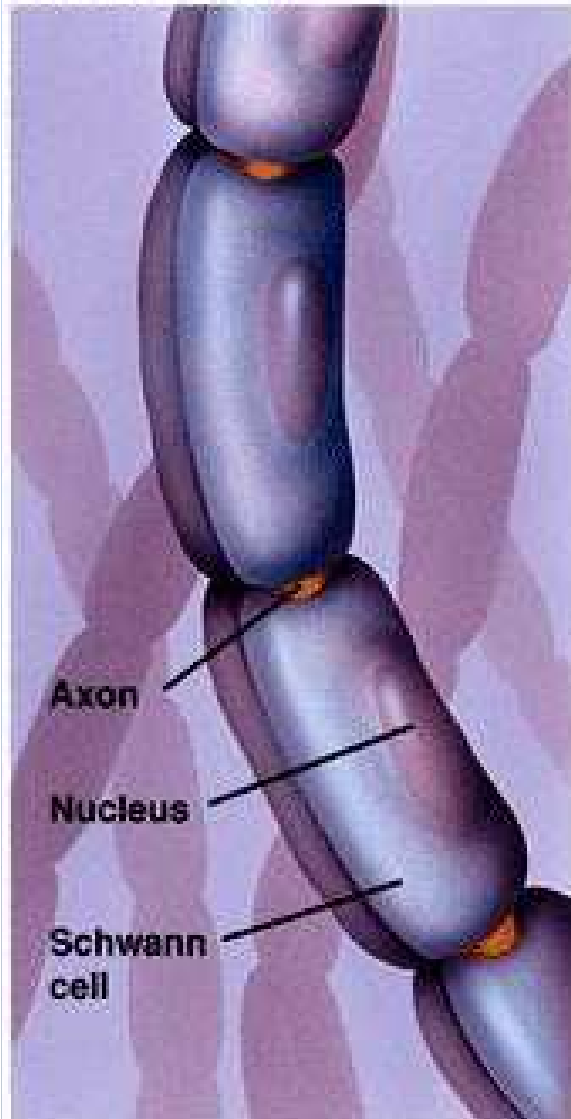
↳ Accumulation de sulfatides dans les lysosomes



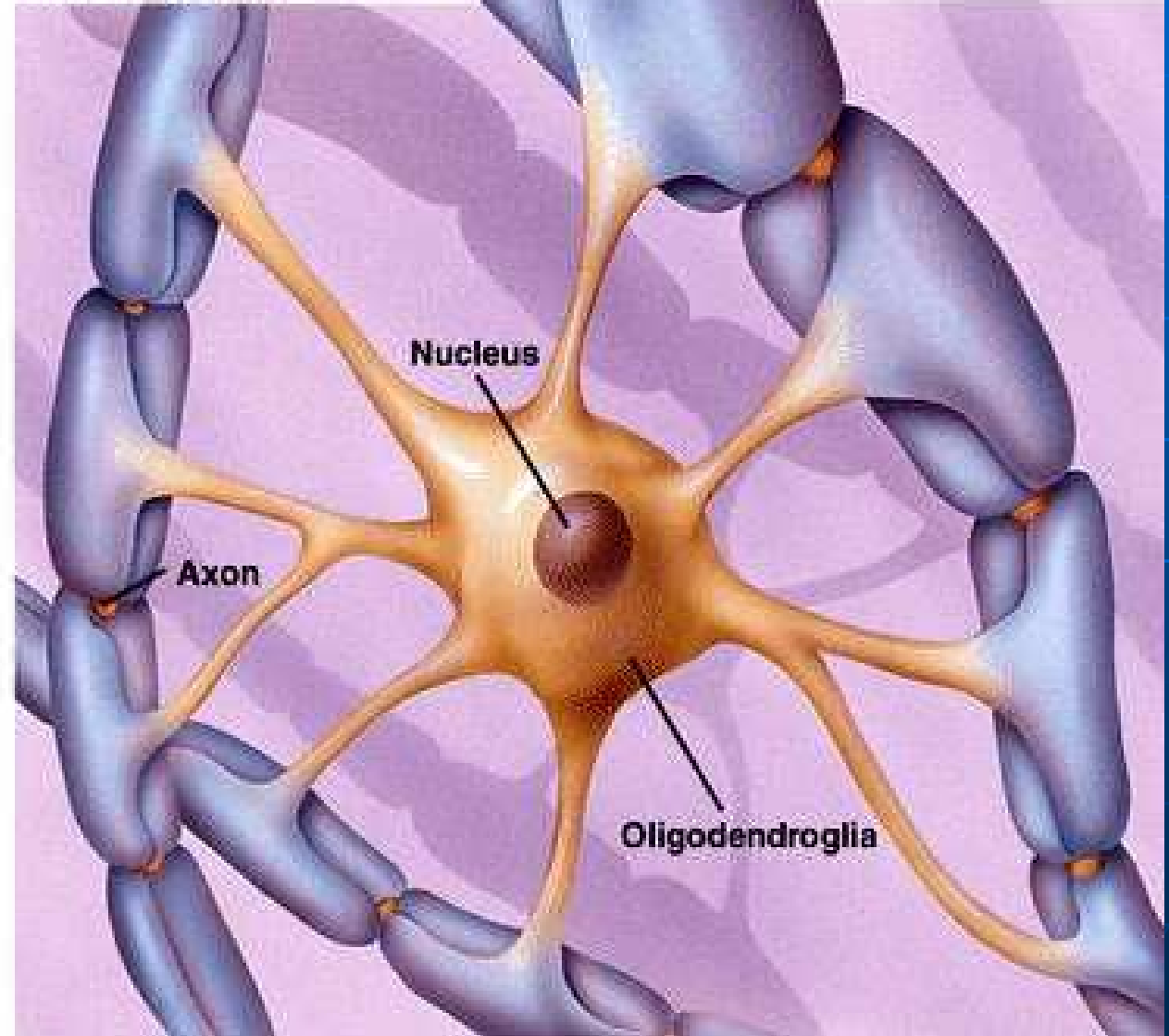
→ destruction des oligodendrocytes et des cellules de Schwann

↳ **DEMYELINISATION SEVERE**

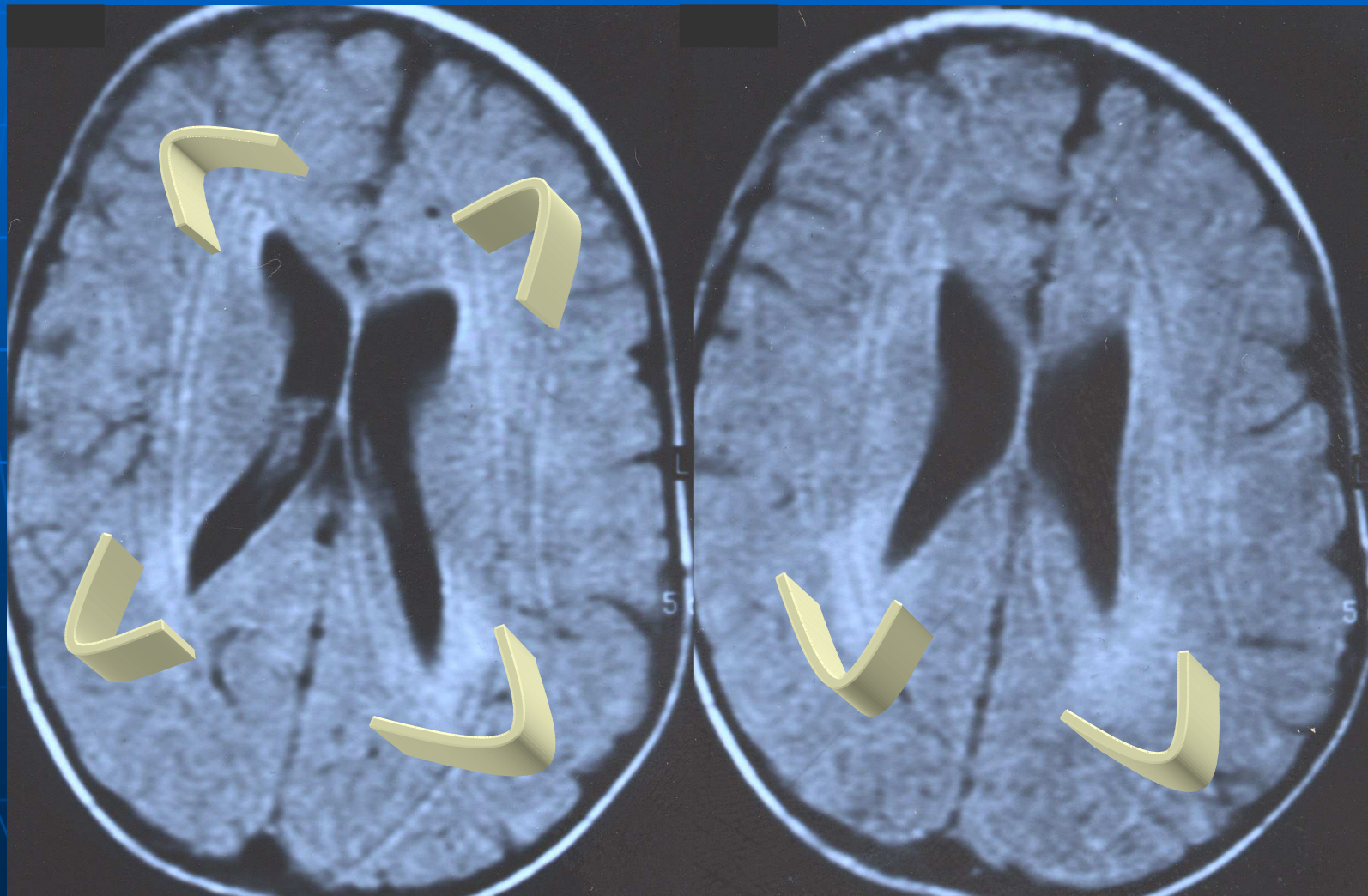
Myelination in the Peripheral Nervous System



Myelination in the Central Nervous System



T2 FLAIR



Épidémiologie de la LDysMCh

- Incidence : 1/40000
- 3 formes cliniques
 - Infantile tardive : 60 à 70 % des cas
 - Juvénile : 10 à 20 % des cas
 - Adulte : rare

Évocation du diagnostique si

- Diminution de la vitesse de conduction nerveuse (perte gaine myeline)
- Hyperprotéinorachie
- Atteinte de la substance blanche débutant dans les régions frontale et occipitale avec pic de choline (signe dégradation myél.) à la SRM

Diagnostic positif

- Dosage de l'arylsulfatase A leucocytaire

Traitement et prévention

- Greffe de moelle osseuse pour les formes non infantiles
 - le plus précocement possible avant l'apparition des signes neurologiques
- Diagnostic anténatal et conseil génétique



Mucopolysaccharidoses

- Dans les **mucopolysaccharidoses**, il y a accumulation d'un sucre:
 - syndrome de **Sanfilippo**
 - syndrome de **Hurler**
 - syndrome de **Hunter**
 - syndrome de **Scheie**
 - syndrome de **Morquio**
 - syndrome de **Maroteaux-Lamy**
 - syndrome de **Sly**
- Les formes mixtes (lipide/sucre) sont les **mucopolipidoses (sialidoses)**.

Syndrome de San Filipe

