

# Métabolisme des lipides et les pathologies associées

## Rappel ( Hors cours )

**Lipides = acide gras + alcool**

**Les lipides simples :** ( C,H,O)

- Glycérides (glycérol)
- Cérides (alcool à longue chaîne aliphatique)
- Stérides ( stérol = cholestérol)

**Lipides complexes :** (C,H,O + N, P, S ou du sucre)

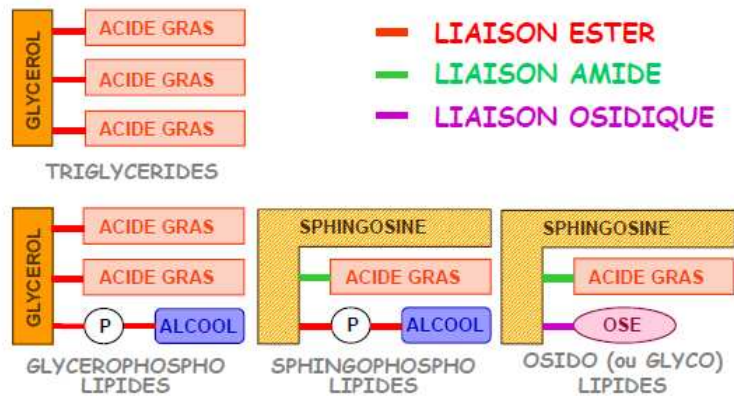
Ces hétérolipides contiennent des groupes Phosphate, Sulfate ou Glucidique.

Ils sont classés par rapport à la molécule qui fixe les acides gras :

⇒ Le **glycérol** subdivisés en :

- **Glycérophospholipides**
- **Glycéroglycolipides**

⇒ Base **Sphingoïde** qui définit les **Sphingolipides**



## I. Introduction

**Les lipides complexes** sont extrêmement importants ⇒ On cherche à montrer **leur rôle** dans la **composition du squelette des tissus**, dans la structure des **membranes cellulaires** ou les **organites intra cellulaire**. Mais aussi dans la **communication des cellules** (certains lipides peuvent être des messagers), etc... .

Certaines **pathologies sont associées à ces lipides**. On montre leur degré de gravité, et la façon de les mettre en évidence. On montre également les relations entre les symptômes que l'on observe chez un enfant ou un nouveau-né (par exemple), et le type de déficience moléculaire correspondant.

## II. Description des lipides complexes

### A. Substance Amphipatiques

Concernant les substances lipidiques complexes, 2 zones sont mises en évidence (voir planche ci-contre):

⇒ Une **zone hydrophobe** (zigzag qui correspond à une chaîne d'acide gras)

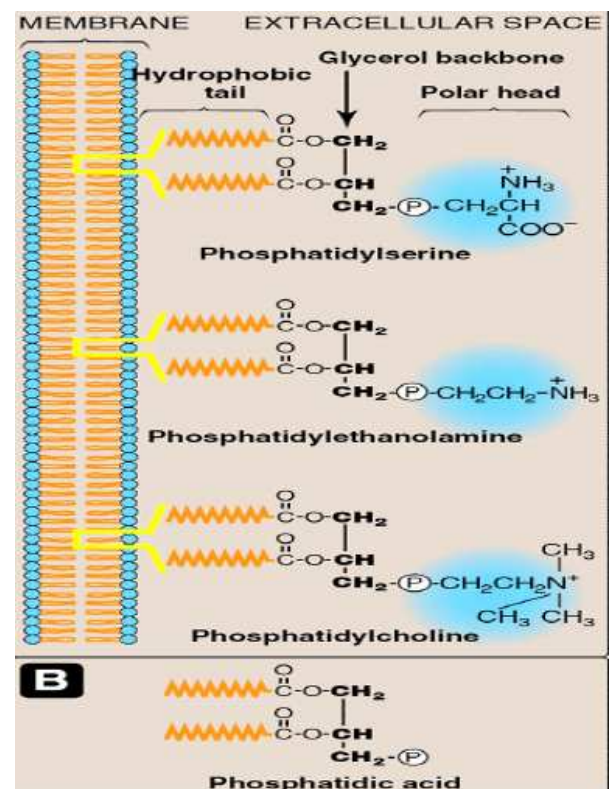
⇒ Une **zone Hydrophile**, ionisée qui correspond à une partie phosphorylée mais qui est chargée.

La partie hydrophobe est intégrée dans la membrane, c'est là aussi que se trouve le cholestérol (qui joue sur la fluidité membranaire). Tout ceci se tient, et est en continuité fonctionnelle.

La partie bleue (hydrophile), est chargée et tournée vers l'extérieur. Elle servira soit à libérer des seconds messagers ou bien pour faire partie de certains récepteurs (rôle important).

Ces molécules sont **amphipatiques** (elles sont à la fois **hydrophiles et hydrophobe**).

Les groupes les plus hydrophiles sont souvent des groupements phosphorylés + une sorte d'amine- alcool fixé dessus.

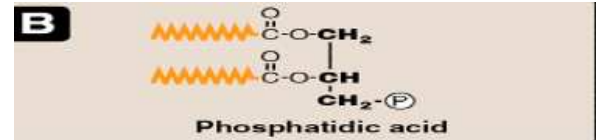


## B. Acide phosphatidique : Structure de base des glycérophospholipides

L'**acide phosphatidique** est la structure de base des **glycérophospholipides**. On la retrouve donc sur tous ces types de molécules.

Ses têtes polaires sont constituées par : (Voir schéma p1)

- La **sérine** (AA avec une fonction alcool)  $\Rightarrow$  **Phosphatidylsérine**,
- L'**éthanolamine** (ressemble à la sérine un CO<sub>2</sub> en moins)  $\Rightarrow$  **Phosphatidylethanolamine**
- La **choline** (ressemble à l'éthanolamine avec un ajout de 3 méthyls)  $\Rightarrow$  **Phosphatidylcholine**.



*Nota* : L'**acide phosphatidique** est un lipide formé par estérification de deux acides gras et d'un acide phosphorique avec un glycérol.

## C. Rôles des phospholipides

$\Rightarrow$  Ces phospholipides participent à la structure de la membrane mais sont aussi des **réservoirs de seconds messagers cellulaires**.

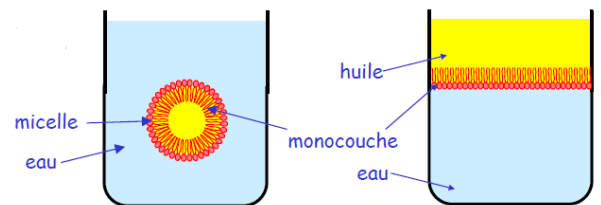
$\Rightarrow$  Ces phospholipides peuvent être **intégrés au milieu extracellulaire**, et participer à la structure des tissus qui entourent les cellules.

Exemple : Au niveau des épithéliums, notamment des épithéliums bronchiques  $\Rightarrow$  ils font partie du surfactant qui protège la partie de l'alvéole qui va être en contact avec l'Oxygène.

$\Rightarrow$  Ces phospholipides participent à la **solubilisation du cholestérol**

$\Rightarrow$  Les phospholipides **peuvent constituer des micelles**, en entourant une molécule majoritairement hydrophobe, et fonctionner en quelque sorte comme un détergent (substance qui par son hydrophobicité et son hydrophilicité va faire une sorte de bulle (micelle) à une seule couche lipidique ou deux couches lipidiques (bicouche)) reconstituée, la molécule hydrophobe va être coincée et être emportée dans un milieu aqueux (cette micelle aura des interactions avec le milieu aqueux, les parties hydrophobes seront piégées par cette structure-là).

C'est le cas de la bile. On retrouve **beaucoup de phospholipides dans la bile**.



$\Rightarrow$  **Les phospholipides participent à la structure d' « ancrés »**. Certaines protéines extracellulaires sont accrochées à la membrane des cellules. Ces phospholipides forment le lien entre les membranes cellulaires et ces protéines extracellulaires (Enzymes, phosphatases) qui participent par exemple à la digestion ou à la transformation des produits qui circulent.

## D. 2 types de Phospholipides

On distingue globalement **2 types de phospholipides** :

- Les **glycérophospholipides**
- Les **sphingolipides**

### 1. Les glycérophospholipides

Les **glycérophospholipides** constituent la **classe majeure des phospholipides**. Ils contiennent tous un groupement essentiel « **l'acide phosphatidique** » dont **l'ossature centrale est celle du glycérol**  $\Rightarrow$  C'est pour cette raison que l'on parle de **glycérophospholipides**.

**A retenir** : **L'acide phosphatidique** est le précurseur des autres glycérophospholipides représentés sur le schéma p1 :

**Phosphatidylsérine**,

**Phosphatidylcholine**,

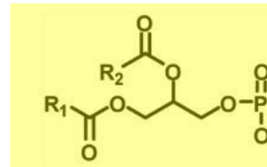
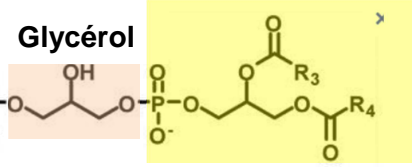
**Phosphatidylethanolamine**,

**Phosphatidylinositol** (second messenger lorsqu'il est 3 fois phosphorylé  $\Rightarrow$  Inositol 3 phosphate).

**Phosphatidylglycérol**

**La Cardiolipine :**

Molécule appartenant aux glycérophospholipides, et consistant en une molécule de glycérol attachée à deux molécules d'acide phosphatidique.

**Acide phosphatidique****Acide phosphatidique****Glycérol**

On trouve la **cardiolipine** chez les bactéries et chez les eucaryotes, en particulier **dans la structure des membranes des mitochondries** (notamment dans la membrane interne qui est la plus fonctionnelle). Dans cette membrane, les cardiolipines participent à la stabilité des complexes de phosphorylation qui font la chaîne respiratoire ⇒ Ils participent donc à la bonne utilisation de l'oxygène.

**Les cardiolipines sont antigéniques** et peuvent être **reconnues par des anticorps**. Ces anticorps réagissent aussi sur des microorganismes comme les **tréponèmes palidum** (Bactérie pathogène responsable de la syphilis)

**Les plasmalogènes :** Ils se caractérisent par des **fonctions ETHER (R – O – R)**

Nota : ils appartiennent à la famille des phospholipides.

Ils sont constitués d'une **base glycérol** :

- ⇒ Sur le 1<sup>er</sup> carbone se lie un alcool gras (par une liaison vinyl-éther = R – O – R),
- ⇒ Sur le deuxième 2<sup>e</sup> carbone se lie un acide gras
- ⇒ Sur le 3<sup>e</sup> carbone se lie, par l'intermédiaire d'un phosphate, un alcool (Coline, l'éthanolamine, Sérine ou l'inositol)

Exemple de plasmalogène : **Phosphatidalethanolamine**.

1 insaturation conjuguée avec l'oxygène.

Les **plasmalogènes** sont des structures très abondantes dans le tissu nerveux et dans le muscle cardiaque (Lipide Ether).

**Le facteur d'activation plaquettaire est un plasmalogène.**

Son rôle est de participer à la thrombose. Il est impliqué dans l'inflammation aiguë. Il active les cellules inflammatoires et est médiateur de l'hypersensibilité.

Il contraint les plaquettes à s'agréger et à se dégranuler, et stimule les macrophages qui génèrent les superoxydes ou « radicaux libres », dont le rôle est de tuer les bactéries (mécanisme d'hyper oxydation). L'originalité de ce facteur d'activation plaquettaire, est qu'il est très efficace à de très faibles concentrations ( $10^{-12}$  mol/L).

**2. Les sphingolipides :**

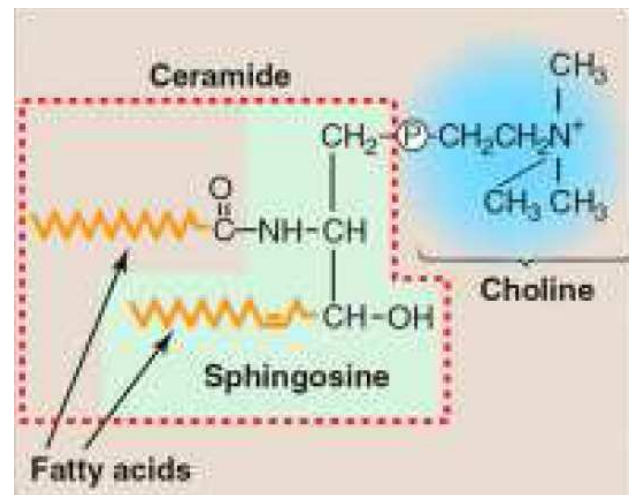
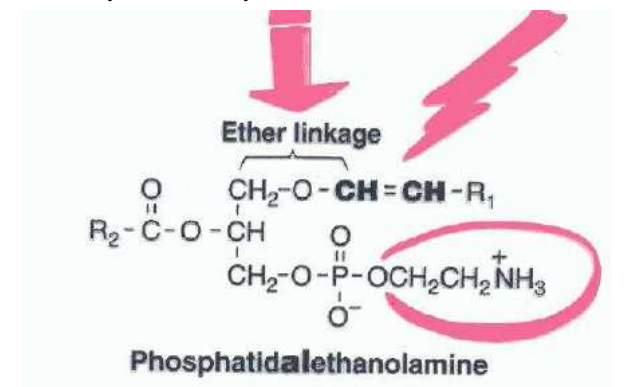
La structure majeure des sphingolipide est la **sphingosine** (à la différence des glycérophospholipides dont la structure majeure est le glycérol)

La **sphingomyéline** est un sphingolipide:

La sphingosine est liée :

- A un **acide gras** par une liaison amide ;
- A l'**acide phosphorique** par une liaison ester (lui-même estérifié avec la choline).

**Les sphingomyélines sont des composants fondamentaux dans le tissu nerveux**, dans la constitution des neurones et des fibres neurales. Ils permettent la conduction nerveuse et isolent les fibres nerveuses. (gaines de myéline). ⇒ **On les retrouve donc dans le SNC.**



### III. Métabolisme des lipides complexes

La connaissance du métabolisme des lipides permet de caractériser certaines pathologies.

#### A. Synthèse des phospholipides :

##### 1. Synthèse des glycérophospholipides :

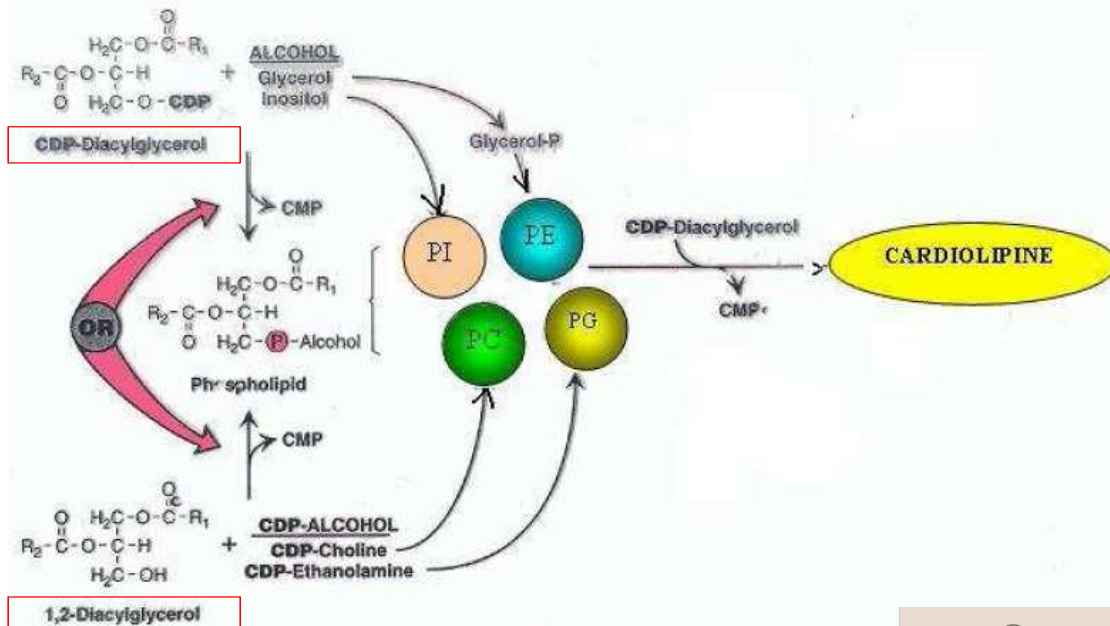
Ils sont synthétisés dans le **Réticulum Endoplasmique Lisse (REL)** des cellules, et sont pris en charge par l'**appareil de Golgi**, puis sont sécrétés par **exocytose**.

Synthèse de l'**acide phosphatidique** (précurseur majeur de ces composés).

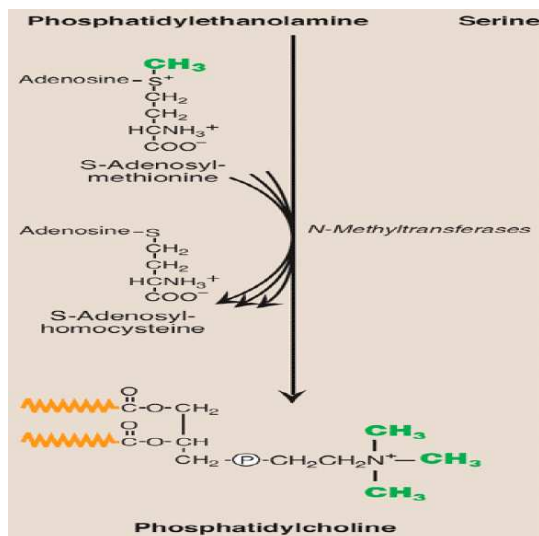
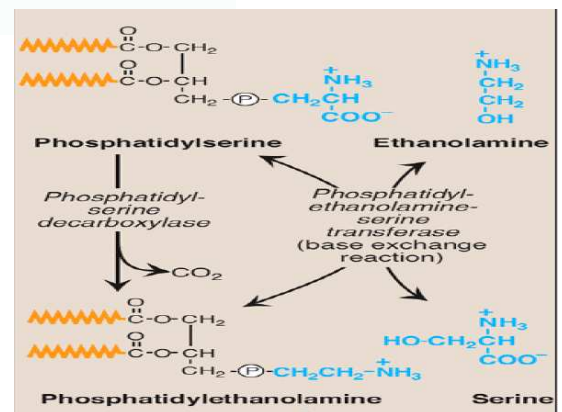
**2 voies** sont possibles pour la synthèse des **glycérophospholipides** :

- ⇒ Voie du **1-2 diacylglycérol**
- ⇒ Voie du **CDP diacylglycérol**

Pour que ces réactions aient lieu, de l'énergie est nécessaire (phosphorylation intermédiaire). Les porteurs d'énergie sont ici des CDP (cytidine diphosphate).



Certains composés ne se trouvent pas en quantité suffisante dans l'organisme (phosphatidyléthanolamine par exemple). C'est donc à partir de substances déjà synthétisées que ces composés sont synthétisés ⇒ La **phosphatidylsérine** peut être transformée en **phosphatidyléthanolamine** par une **décarboxylation**, ou bien grâce à une **transférase**.



#### La Choline :

La **choline** est une substance importante. Elle est utilisée dans la bile dans les **phosphatidylcholine** (consommation de choline importante)

Si l'organisme n'en a pas, la synthèse de phosphatidylcholine nécessitera une réaction enzymatique annexe par une méthyltransférase qui va faire appel à **2 substrats de départ** :

- La **phosphatidyléthanolamine**
- La **S adénylméthionine**

→ La **S adénylméthionine** transfère par 3 fois un méthyl pour générer la **phosphatidylcholine** !

Chez les humains, il y a toujours une **insuffisance de synthèse de novo de choline** → Pour cette raison des réactions alternatives ont pris place.  
Les apports essentiels de **choline** chez l'homme compte tenu des besoins sont de 550 mg chez l'homme et 450 mg chez la femme.

L'**acétylcholine** (neurotransmetteur), est une substance importante dans la conduction nerveuse. L'organisme en a beaucoup besoin. L'insuffisance de choline pose donc un problème.

#### ⇒ Les différentes sources de choline :

- La synthèse de novo
- La nutrition
- Echanges avec d'autres acides aminés et des voies de méthylations successives à partir du radical qui provient de l'éthanolamine.

#### Indicateur de la maturité des poumons chez un fœtus : [Phosphatidylcholine] / [Sphingomyéline] :

Le rôle des **phosphatidylcholines** dans le surfactant pulmonaire a été mis en évidence chez les nouveaux nés. Les **phosphatidylcholines** sont libres dans le surfactant pulmonaire.

Concernant le degré de maturité des poumons (s'il y a une capacité respiratoire acquise), le rapport entre la concentration de **phosphatidylcholine** et la concentration de **sphingomyéline** doit être en théorie de

$$2, \text{ pour des poumons matures. } \frac{[\text{phosphatidylcholine}]}{[\text{sphingomyéline}]} = 2$$

L'analyse du rapport [Phosphatidylcholine (= lécithine)] / [Sphingomyéline] est un moyen pour diagnostiquer une insuffisance respiratoire potentielle chez un fœtus. (Notamment si ce rapport est inférieur à 2 (1,5 → 1)).

#### ⇒ La procédure est la suivante :

Le praticien procède à une ponction du liquide amniotique, (il y a une régurgitation constante du fœtus), → Analyse des lipides : on étudie le rapport entre les Phosphatidylcholines (= lécithine, autre terme employé) et les sphingomyélines.

Il est aussi possible de seulement doser les Phosphatidylcholines qui sont composés de palmitol et ceci donne au clinicien un diagnostic pour conclure à la maturité ou à l'immaturité des alvéoles pulmonaire, de façon à éviter des syndromes respiratoires.

**Ce surfactant est composé à 90% de ce type de lipides et de 10% de protéines** (d'où le rôle majeur des lipides dans les poumons). Le syndrome de détresse respiratoire est conclu grâce au dosage du dipalmityl-phosphatidylcholine, ou du rapport des **Phosphatidylcholine / Sphingomyéline**.

Il est desfois nécessaire d'activer l'accouchement et la naissance de l'enfant prématurément. Il est donc important de connaître la maturité des poumons de l'enfant.

**La maturation pulmonaire peut être accélérée en donnant à la mère des glucocorticoïdes brièvement avant l'accouchement.**

L'administration de surfactant naturel a aussi été tenté afin de prévenir et de traiter le risque de syndrome respiratoire.

**Les syndromes respiratoires peuvent survenir chez les adultes.** Nous avons un réseau de lipides qui se trouve dans les alvéoles, et lors d'un accident il peut y avoir des insuffisances respiratoires qui peuvent être mises en relation avec la **diminution de phosphatidylcholine** par exemple.

#### Localisation de la synthèse des glycérophospholipides.

Ces mécanismes-là sont **localisés dans le foie** (réactions d'échange et de méthylation).

La synthèse de la **phosphatidylsérine** est faite grâce à des réactions d'échange d'acides aminés.

#### Le phosphatidylinositol 4-5 diphosphate :

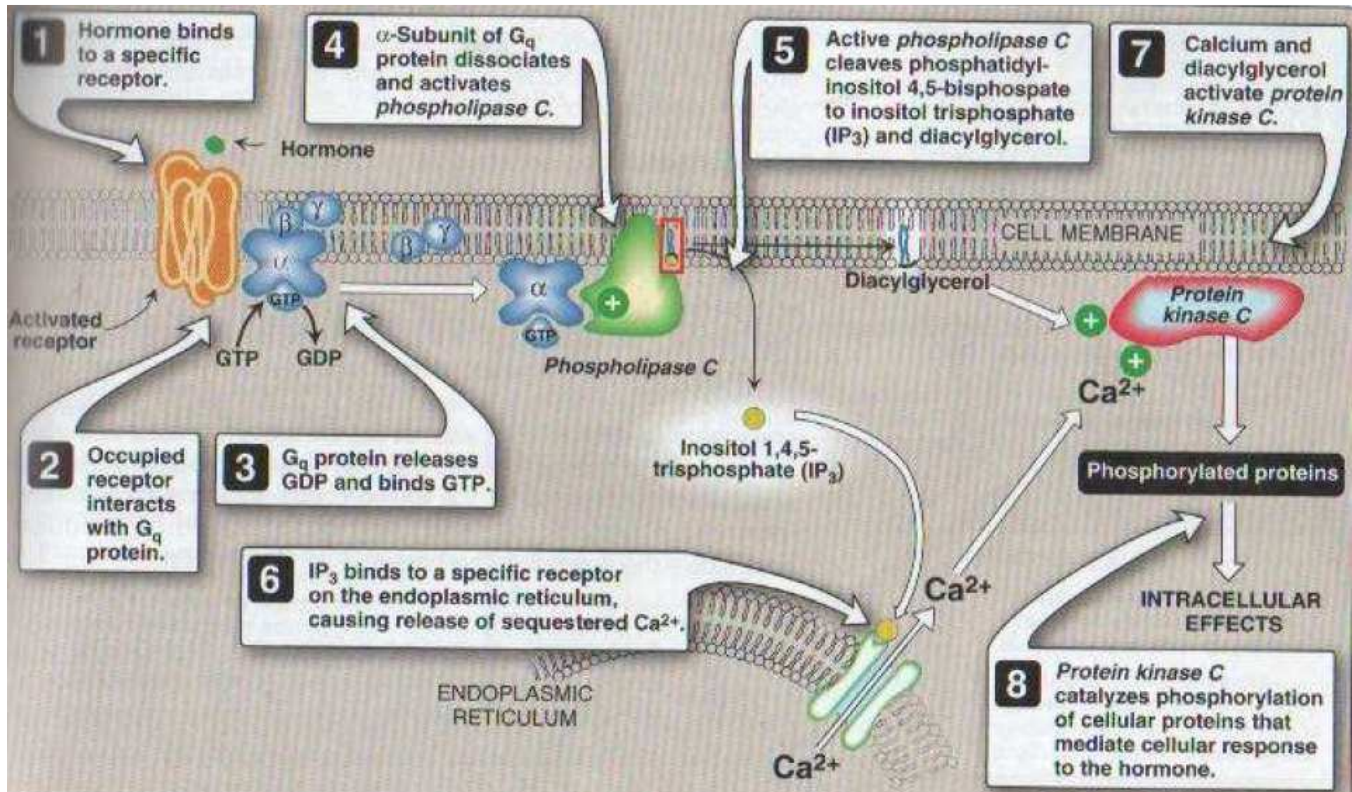
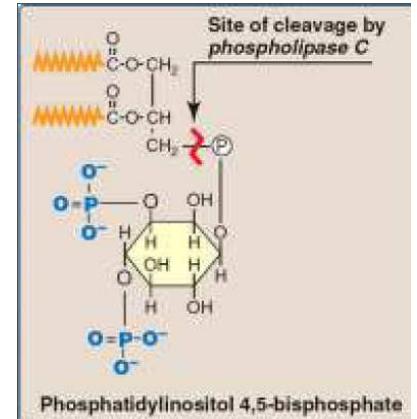
Il est souvent constitué d'un **acide gras stéarique** (18 :0) (au niveau du carbone n°1) et d'un **acide arachidonique** (20:4) (au niveau du carbone n°2). L'acide arachidonique est un précurseur majeur des leucotriènes impliqué dans les mécanismes de réaction à l'inflammation.

**La phospholipase C, génère à partir du phosphatidylinositol 4-5 diphosphate :**

- L'**Inositol** qui est phosphorylé,
- Le **diacylglycérol** (qui a un rôle dans le mécanisme d'activation intracellulaire).

Une hormone qui s'est liée à un récepteur déclenche cette cascade d'événements qui active la **phospholipase C**.

Il y a une **rupture au niveau du phosphate**. Cette rupture conduit à la libération de l'**inositol 3 phosphates** et de **diacylglycérol** → Le **diacylglycérol** active une protéine juxta membranaire la **Protéine Kinase C (PKC)**.



**Les glycérophospholipides : Rôle d'ancre**

Le **glycosylphosphatidylinositol** ou **GPI**, permet l'ancrage au niveau extracellulaire de diverses molécules, en particulier des protéines (enzymes) aux membranes cellulaires.

C'est une charnière qui permet à la molécule de rester fixée à la membrane et de jouer son rôle.

**Exemple :**

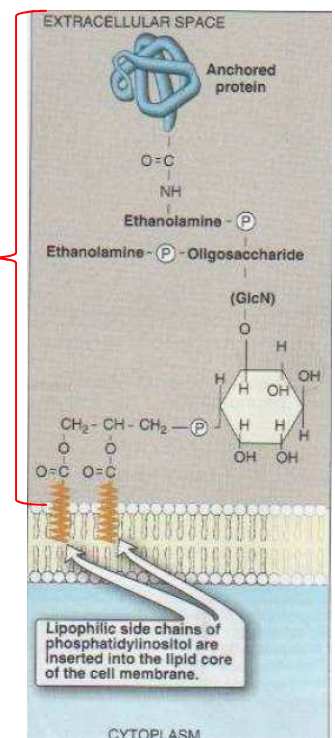
- La Phosphatase alcaline = enzyme digestif de surface au niveau de l'intestin grêle,
- L'Acétylcholine estérase = enzyme post synaptique qui dégrade l'acétylcholine (neurotransmetteur) et permet donc un renouvellement.

Ce type d'ancre (GPI) a été mis en évidence sur des protozoaires (organisme microscopique unicellulaire, ex : leishmaniose = zoonose à manifestation cutanée).

**La déficience de synthèse de glycosylphosphatidylinositol (GPI) peut entraîner une maladie hémolytique.**

On trouve une élimination d'hémoglobine dans les urines lorsqu'il y a une déficience de synthèse du GPI.

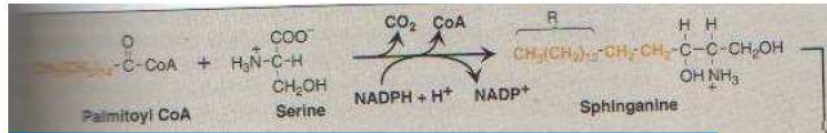
**Glycosyl phosphatidyl Inositol (GPI)**



Il est nécessaire pour les chercheurs de bien comprendre le métabolisme de ces molécules, de bien connaître les étapes de leur synthèse, pour comprendre les pathologies liées à des anomalies d'existence ou de fonctionnement des gènes, et donc des protéines enzymatiques.

**2. Synthèse des sphingolipides**

La voie majeure de synthèse de la **sphingomyéline** passe par la synthèse de la molécule centrale qui est un **céramide** (qui est donc un précurseur de la sphingomyéline)



**Synthèse d'un Céramide :**

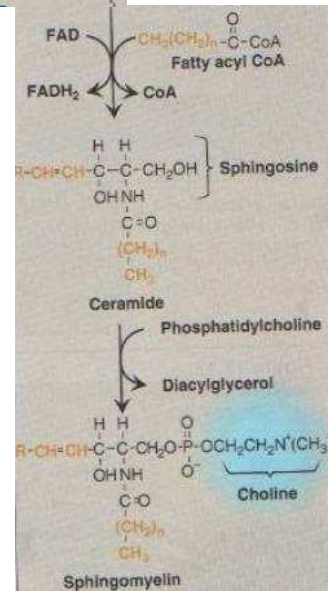
⇒ La synthèse de Céramide se fait à partir de molécules assez simples :

- Un AG, le palmitoyl-CoA
- Un AA, la sérine

⇒ On obtient une molécule → la **Sphinganine** (le radical est une chaîne hydrophobe saturée)

⇒ L'étape suivante est une déshydratation qui permet d'obtenir la **Sphingosine**, qui s'est vu être associé à un acide gras → on obtient le **Céramide**.

⇒ Réaction de transfert avec la **phosphatidylcholine** → le céramide obtenu à l'étape précédente donne la **Sphingomyéline** (le céramide est un composé assez central dans des voies métaboliques).



Chez les humains ces structures de céramides sont extrêmement étudiées, puisqu'il s'agit de molécules carrefour dans la synthèse de composés importants impliqués dans le tissu nerveux.

Ces composés subissent donc des modifications. Et lorsque ces modifications ne sont pas assurées, cela donne lieu à des pathologies assez graves au début de la vie → Il est donc nécessaire de comprendre le rôle des enzymes impliquées, et de faire le lien avec la génétique pour voir si la cause n'est pas liée à des gènes déficients ou mutés.

Le laboratoire du professeur Mengual a eu l'occasion de travailler sur ces différentes voies, et a pu mettre en évidence grâce à des techniques analytiques (spectrométrie de masse) les carences de certains produits de synthèse malgré la présence des substrats.

De cette façon, le laboratoire a pu mettre en évidence la déficience (ou la quasi non existence) de certains enzymes → donc la déficience génétique associée à cette pathologie.

**B. Dégradation des phospholipides**

Des pathologies (notamment des maladies rares) liées à la dégradation des « lipides » ont été mises en évidence.

**1. Dégradation des Glycérophospholipides**

Un **Glycérophospholipide** peut être dégradé par un certain nombre d'enzymes.

C'est un phospholipide → Ce sont des **phospholipases** qui participeront à l'hydrolyse et à la libération des composés associés au squelette élémentaire de cette structure.

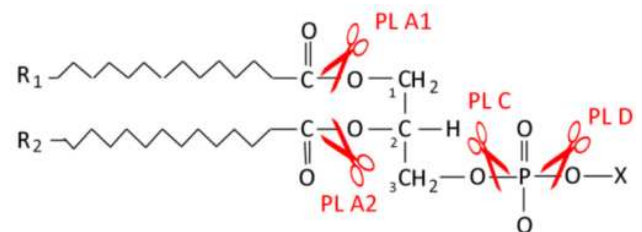
**On distingue différentes phospholipases : A1, A2, D, C.**

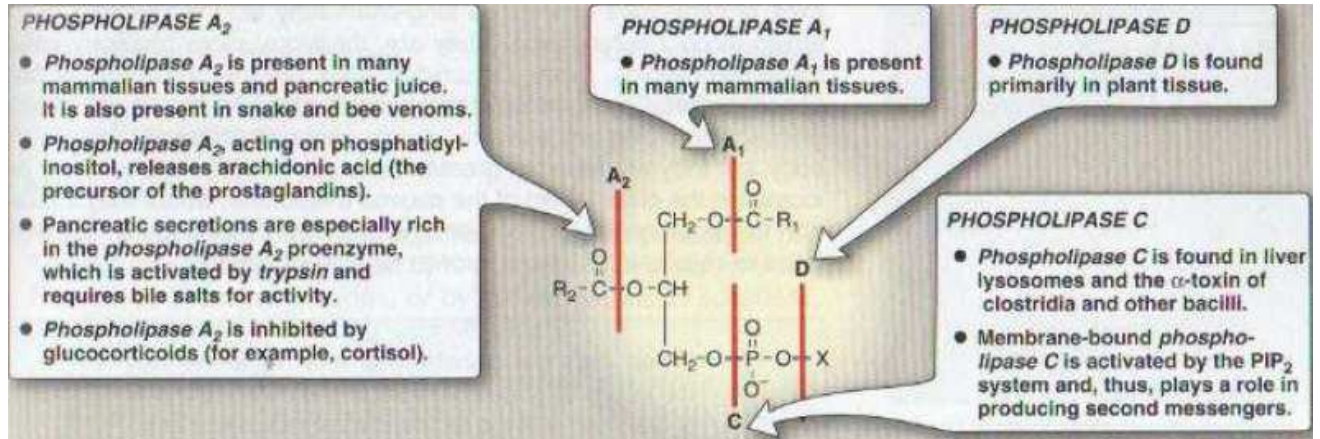
⇒ **Phospholipase A1** : Elle est présente dans beaucoup de tissus chez les mammifères

⇒ **Phospholipase A2** : Elle permet les réactions d'échanges d'AG entre les glycérophospholipides et le cholestérol. C'est grâce à la Phospholipase A2 que le cholestérol va pouvoir récupérer les AG.

⇒ **Phospholipase C** : Elle permet la libération d'un diglycéride et de l'inositol-1-4-5-trisphosphate

⇒ **Phospholipase D** : Elle permet la libération d'un phosphatidate et d'un alcool.





## 2. Dégradation des Sphingolipides

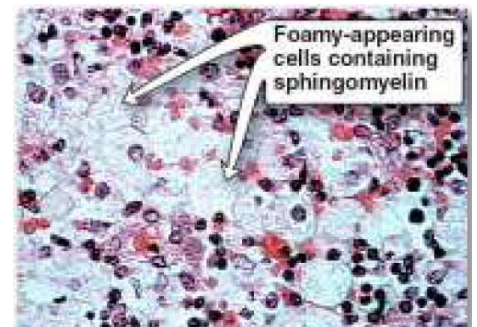
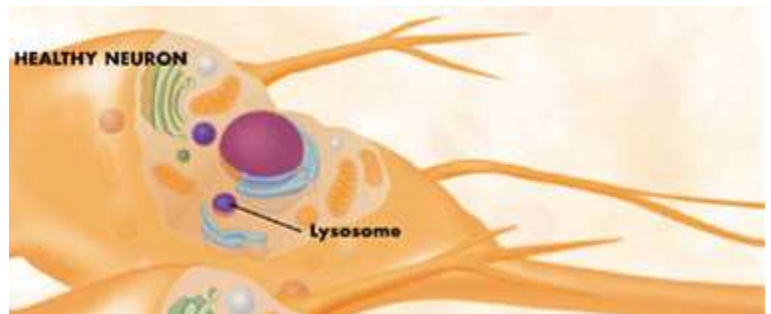
Une pathologie associée à la carence d'un enzyme la **sphingomyélinase** (Enzyme lysosomale assurant la dégradation de la sphingomyéline), qui a pour rôle majeur de libérer la **phosphorylcholine**, a été mise en évidence.

La synthèse de ces composés sphingolipidiques est importante, mais le renouvellement et la destruction de ces molécules doivent être en équilibre.

Ces destructions se font dans des lysosomes (dans les cellules nerveuses par exemple).

Si la **sphingomyélinase** (sorte de phospholipase C) est déficiente, il va y avoir une accumulation de **sphingomyéline**, et la **phosphorylcholine** ne pourra pas être libérée. (Le **céramide** ne sera pas libéré tout comme le **phosphorylcholine**)

⇒ Les conséquences sont un **retard mental important**, une neurodégénération et une précipitation dans les tissus nerveux. Il y a apparition dans les cellules nerveuses de précipités, et on voit aussi un blanchiment important des cellules qui contiennent de la **sphingomyéline** (coupe histologique ci-contre).



### 2 types de déficiences en sphingomyélinases :

⇒ **Déficiences de Type A** : Pour lequel on observe 1% seulement de l'activité normale de cette enzyme. Le foie et la rate sont les principaux sites de dépôt.

⇒ **Déficiences de Type B** : Les dégâts sont un peu moindre (par rapport au type A). Il y a 5% d'activité qui existe encore par rapport à 100% chez l'être normal. Il y a moins ou peu de dommage, mais ces effets s'observent sur les poumons, la rate, le foie et la moelle osseuse.

Tous les maillons métaboliques sont enzymes dépendants. Beaucoup de pathologies ont été mises en évidence sur ces maillons métaboliques, notamment des pathologies liées à des carences d'enzymes et à l'accumulation de ces substances.

La plupart des dégradations se font dans les lysosomes, via des enzymes de la dégradation → les lysozymes.

Un grand nombre de pathologies ont pu être mises en évidence par des carences d'enzymes lysosomiales.

### C. Les glycosphingolipides.

Il y a la **sphingosine** au départ, mais c'est le **céramide** qui est le précurseur de cette voie et le carrefour de la synthèse des glycosphingolipides.

Il y a la fixation de sucre, mais aussi la fixation de composés dit acides (N-acétyl neuraminique acide). Il y a des composés que l'on considère comme neutre (ils n'auront pas d'acides),

On distingue donc :

- ⇒ Les **glycosphingolipides neutres**
- ⇒ Les **glycosphingolipides acides**

**1. Glycosphingolipides neutres :**

Si un seul sucre s'est fixé au **céramide** ⇒ on parle de **Cérébroside**

Si plusieurs sucres se sont fixés au **céramide** ⇒ on parle de **Globosides**

Comme la sphingomyéline, on va trouver ces composés dans les tissus nerveux, dans les enveloppes des axones, donc ce sont des composés extrêmement importants qui assurent la stabilité du tissu nerveux.

**Les Cérébrosides**

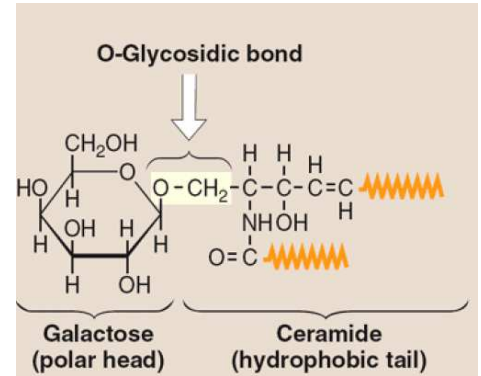
Les **cérébrosides** sont donc des lipides qui font partie des sphingolipides.

Ils sont constitués d'un **céramide** lié par une liaison éther à un ose.

Un sucre peut donc se fixer sur le céramide :

Exemple : le galactose → on parle de **galactosécérébrosides**.

⇒ Sur ces sucres il sera possible d'observer des sulfatations, on parle de **sulfatides**.



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)

**2. Glycosphingolipides acides**

Il s'agit de **glycosphingolipides**, dont le céramide s'est fixé à plusieurs sucres mais aussi à des composés dit acides : N-acétyl neuraminique acide

⇒ On parle de **gangliosides**

Les **gangliosides** se trouvent essentiellement dans les ganglions, dans les cellules ganglionnaires du SNC, et particulièrement dans les extrémités nerveuses.

Il y a la possibilité de modifier les sucres par apport de sulfate. Le PAPS qui va permettre la sulfatation du galactose qui est fixé sur le céramide.

**3. Dégradation des glycosphingolipides:**

Les **glycosphingolipides** sont internalisés dans des structures lysosomiales pour y être dégradés (lysosomes dans lesquels se trouvent les enzymes de cette dégradation).

Dans la cascade d'événements de cette dégradation, si une chaîne de sucre d'oligosaccharides est fixée, c'est la dernière molécule fixée qui sera coupée dans ces lysosomes.

⇒ Des insuffisances enzymatiques font apparaître des pathologies à ce niveau là.

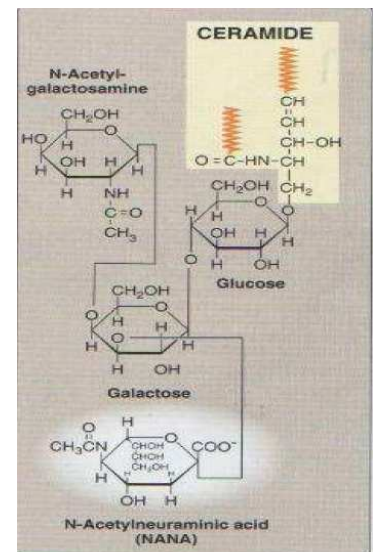
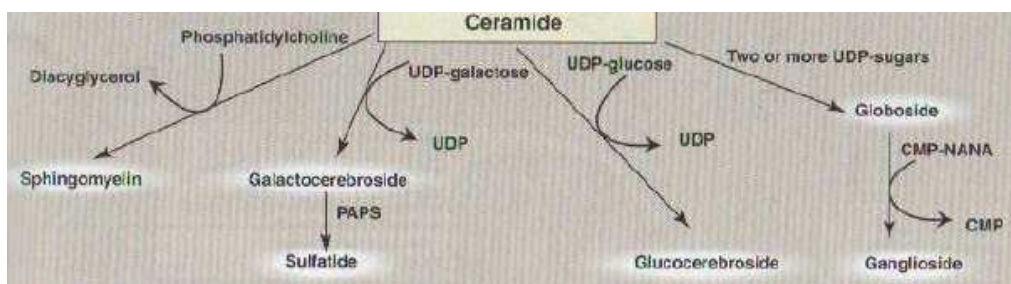


Figure 17.15 Structure of the ganglioside GM2.

**Les différentes voies métaboliques ayant comme substrat d'origine le Céramide :**





Exemples de pathologies (extraits du schéma précédent) :

(Pour une meilleure compréhension, certaines informations trouvées sur internet viennent compléter les propos du professeur)

- **La leucodystrophie métachromatique** : (maladie soutenue par le téléthon) Zidane est le parrain de l'association « Ela » qui lutte contre cette pathologie.

Elle est causée par la mutation du gène codant l'**arylsulfatase A** → entraîne une incapacité à cataboliser le **cérébroside sulfate**. (Le cérébroside sulfate est présent dans tout l'organisme mais surtout au niveau du système nerveux central.)

- **Pathologie de Niemann-pick** : Maladie liée à un **déficit en sphingomyélinase acide lysosomiale**, la **maladie de Niemann-Pick** aboutit à l'accumulation de **sphingomyéline**, puis de **cholestérol** dans les monocytes, voire dans le cerveau.

- **Maladie de Gaucher** : Cette pathologie se caractérise par un déficit en **glucocérébrosidase** (enzyme lysosomiale), et conduit à une accumulation de son substrat, le **glucocérébroside** (un lipide) dans la rate, le foie, les poumons, la moelle osseuse, et, plus rarement, le cerveau.

Cette enzyme catalyse la 1ère étape de la transformation du **glucocérébroside** en glucose et en céramide.

#### IV. Les Maladies Lysosomales

(Le professeur ayant simplement diffusé le diaporama d'un confrère sans apporter réellement de commentaires, ce qui suit n'est que la retranscription de ce diaporama)

##### A. Des maladies génétiques rares

###### 1. Épidémiologie

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

###### 2. 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

##### DYSLIPOIDOSES 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

ASPARYL GLUCOSAMINURIE

SIALIDOSE

GALACTOSIALIDOSES

FUCOSIDOSES

MANNOSIDOSES

##### CEROIDES LIPOFUSCINOSES

##### B. Incidences

###### 1. Dyslipoidoses

⇒ Maladie de **Gaucher** 166 cas pour 100 000 naissances

⇒ Maladie de **Tay Sachs** 33 cas pour 100 000 naissances

⇒ Maladie de **Fabry** 2,5 cas pour 100 000 naissances

⇒ Maladie de **Krabbe** 2 cas pour 100 000 naissances

⇒ Maladie de **Scholz** 1 cas pour 100 000 naissances

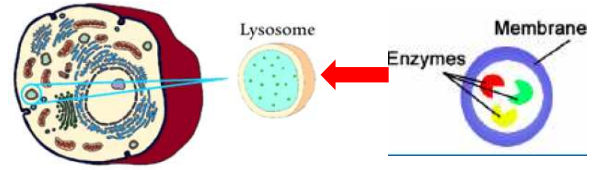
⇒ Maladie de **Sandhoff** 0,3 cas pour 100 000 naissances

## 2. Mucopolysaccharidoses

- ⇒ Maladie de **SanFilippo** 4 cas pour 100 000 naissances
- ⇒ Syndrome de **Hunter** 1 cas pour 100 000 naissances
- ⇒ Maladie de **Scheie** 0,2 cas pour 100 000 naissances

### C. Les dyslipidoïdes

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



### D. Les sphingolipides

Les sphingolipides peuvent être séparés en 2 classes en fonction de leur groupement hydrophile :

- ⇒ **Les sphingophospholipides** qui comprennent la sphingomyéline, le ceramide-1-phosphate, la sphingosine-1-phosphate et la sphingosylphosphorylcholine,
- ⇒ **Les glycosphingolipides** comme les cérébrosides, les gangliosides, les sulfatides et autres.

### E. Les Dyslipidoïdes

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 dyslipidoïdes:

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

- ⇒ Maladie de Tay-Sachs (déficit en  $\beta$ -hexosaminidase A)
- ⇒ Maladie de Norman-Landing (déficit en gangliosido- $\beta$ -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  $\beta$ -glucosidase)
- ⇒ Maladie de **Sandhoff** (déficit en  $\beta$  - Hexosaminidase A.B)
- ⇒ Maladie de **Fabry** (déficit en alpha galactosidase A)
- ⇒ **Cytosidose** (déficit en lactosyl ceramide  $\beta$  galactosidase)
- ⇒ **Fucosidose** ou maladie de **Durand** ou fucocérébrosidose (déficit en alpha fucosidase)
- ⇒ Maladie de **Farber** (déficit en ceramidase)

##### 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 globosides** (déficit en galactosyl ceramide s-galactosidase)

### F. La Maladie de Gaucher

#### 1. Sphingolipidose secondaire à un déficit en glucosylcéramidase.

Ce déficit en **glucocéramidase** entraîne une accumulation de **glucosylcéramides** (cérébroside beta) dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial (macrophages).

#### 2. Épidémiologie :

Affection héréditaire **autosomique récessive** causée par une mutation dans la région q21 du chromosome numéro 1.

Elle est **30 fois plus fréquente** chez les **juifs ashkenazes** : 1/2500 naissances dans ce groupe ethnique.

**3. Formes cliniques**

Classification	type 2	type 3	type 1
	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	

**Atteinte osteo-articulaire**

- ⇒ Crises douloureuses au niveau des os longs
- ⇒ Évasement métaphysaire en flacon d'Erlenmeyer

**4. Diagnostic, surveillance, TTT**

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en  $\beta$  - 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 (Cérézyme®) corrige les manifestations extra neurologiques de la maladie (impossible dans neurones/passage de la barrière Hémato-Encéphalique).

**5. 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.

## G. La Maladie de Fabry

### 1. Définition :

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

### 2. 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).

### 3. Signes cliniques :

Début vers la dixième année

- ⇒ Neuropathie douloureuse : acroparesthésies
- ⇒ Douleurs abdominales d'origine neurologique
- ⇒ Fièvre et syndrome inflammatoire possibles
- ⇒ Angiokeratomes (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

## H. Maladie de Fabry

### 1. 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 (*double réfraction par laquelle un rayon lumineux pénétrant dans le cristal est divisé en deux*).
- ⇒ Dosage de l'activité alpha-GALA intraleucocytaire +++.

### 2. 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 plus de 80% des cas.

- ⇒ Rechercher la présence d'une cornée verticillée (70%)
- ⇒ Dosage de l'activité de l'α-galactosidase A (± fiable)
- ⇒ Recherche de la mutation génétique (75%)

### 3. Traitement

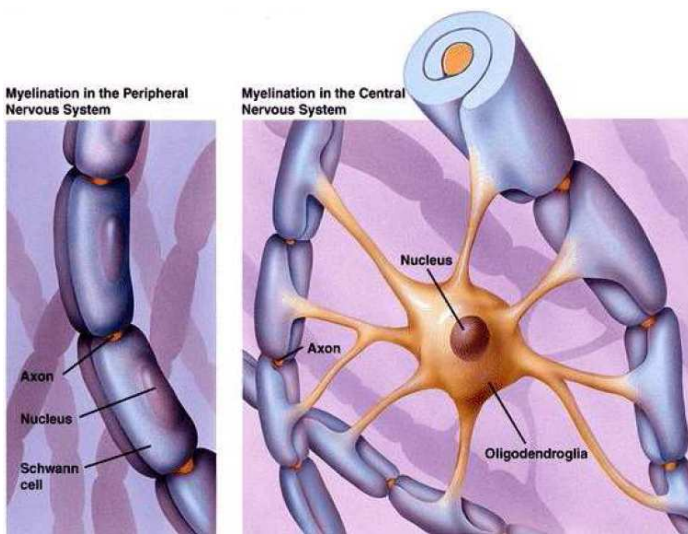
Symptomatique des complications

Les traitements de substitution de l'enzyme par transfusions de plasma ou sérums 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 pallié par l'**administration d'enzyme spécifique**.

## I. Leucodystrophie Métachromatique

Maladie lysosomiale autosomique récessive  $\Rightarrow$  Déficit enzymatique en **Arylsulfatase A**  $\Rightarrow$  Accumulation de sulfatides dans les lysosomes  $\Rightarrow$  destruction des oligodendrocytes et des cellules de Schwann  $\Rightarrow$  **DEMYELINISATION SEVERE**



### 1. Épidémiologie de la Leucodystrophie Métachromatique

Incidence : 1/40000

3 formes cliniques :

- $\Rightarrow$  Infantile tardive : 60 à 70 % des cas
- $\Rightarrow$  Juvénile : 10 à 20 % des cas
- $\Rightarrow$  Adulte : Rare

### 2. Évocation du diagnostic si

Diminution de la vitesse de conduction nerveuse (perte de la gaine de myéline)

**Hyperproteinorachie** (forte concentration en protéines dans le liquide céphalo-rachidien)

Atteinte de la substance blanche débutant dans les régions frontale et occipitale avec pic de choline (signe de dégradation myélinique) à la SRM

### Diagnostic positif :

Dosage de l'**Arylsulfatase A** leucocytaire

### 3. Traitement et prévention

Greffe de moelle osseuse pour les formes non infantiles  $\Rightarrow$  le plus précocement possible avant l'apparition des signes neurologiques.

Diagnostic anténatal et conseil génétique

## J. Mucopolysaccharidoses

Dans les mucopolysaccharidoses, il y a accumulation d'un sucre :

- $\Rightarrow$  syndrome de Sanfilippo
- $\Rightarrow$  syndrome de Hurler
- $\Rightarrow$  syndrome de Hunter
- $\Rightarrow$  syndrome de Scheie
- $\Rightarrow$  syndrome de Morquio
- $\Rightarrow$  syndrome de Maroteaux-Lamy
- $\Rightarrow$  syndrome de Sly

Les formes mixtes (lipide/sucre) sont les mucopolysaccharidoses (sialidoses).