

# 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)

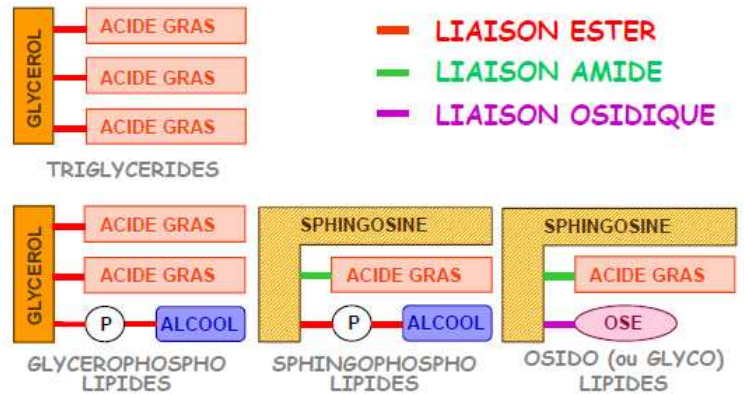
Ces **hétérolipides** contiennent des groupes Phosphate, Sulfate ou Glucidique.

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

⇒ Le **glycérol** subdivisés en :

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

⇒ Base **Spingoiide** qui définit les **Spingolipides**



## I. Introduction

**Rôle des lipides complexes :**

- ⇒ Composition du **squelette des tissus**,
- ⇒ Structure des **membranes cellulaires / organites** intra cellulaire.
- ⇒ Communication des cellules = **messagers**

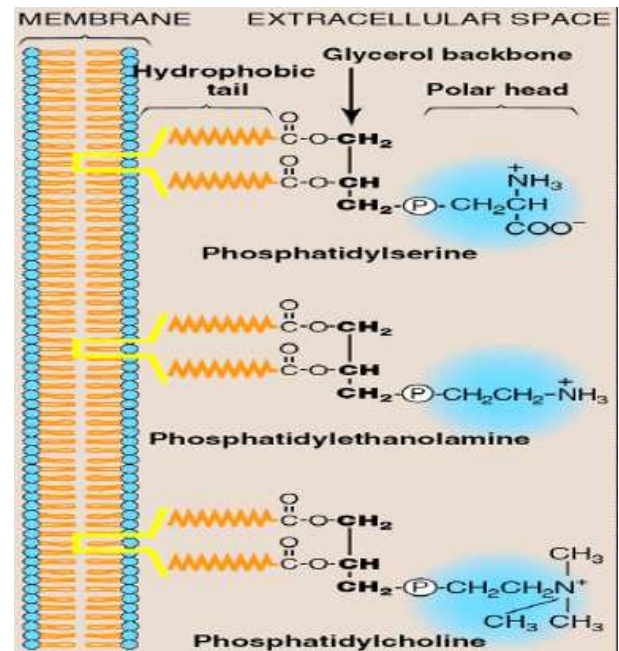
## II. Description des lipides complexes

### A. Substance Amphipatiques

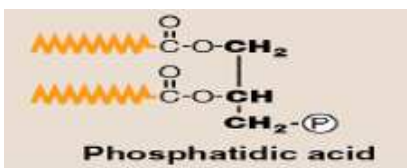
(*Amphipatique* = à la fois **hydrophile** et **hydrophobe**)

**2 zones** sont mises en évidence dans les lipides complexes:

- ⇒ Une **zone hydrophobe** intégrée dans la membrane (où se trouve le cholestérol → il joue sur la fluidité membranaire)
- ⇒ Une **zone Hydrophile, ionisée** : **partie phosphorylée chargée et tournée vers l'extérieur** (elle permet la libération de seconds messagers ou fait partie de certains récepteurs).



### B. Acide phosphatidique



L'**acide phosphatidique** → structure de base des **glycérophospholipides**.

On la retrouve donc sur tous ces types de molécules.

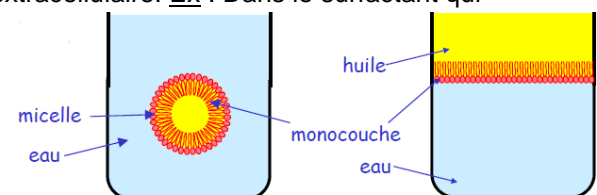
**Ses têtes polaires sont constituées par :**

- La **sérine** (AA avec une fonction alcool) ⇒ **Phosphatidylsérine**,
- L'**éthanolamine** (= sérine, un CO2 en moins) ⇒ **Phosphatidylethanolamine**
- La **choline** (= éthanolamine, 3 méthyls en plus) ⇒ **Phosphatidylcholine**.

*Nota: Acide phosphatidique: Formation par estérification de 2 acides gras + acide phosphorique avec un glycérol.*

### C. Rôles des phospholipides

- ⇒ **Structure des membranes cellulaires**
- ⇒ **Réservoirs de seconds messagers cellulaires.**
- ⇒ **Structure des tissus** qui entourent les cellules (intégration au milieu extracellulaire. **Ex :** Dans le surfactant qui protège la partie de l'alvéole qui va être en contact avec l'Oxygène)
- ⇒ **Solubilisation du cholestérol**
- ⇒ **Constitution des micelles** → Agit comme un détergent → les parties hydrophobes sont piégées par cette structure-là et sont emportées dans un milieu aqueux (On retrouve **beaucoup de phospholipides dans la bile**)



⇒ **Les phospholipides participent à la structure d' « ancrés »**. (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**

### ⇒ Les Glycérophospholipides :

**Classe majeure des phospholipides.** Groupement commun « **l'acide phosphatidique** » → **l'ossature centrale est celle du glycérol** ⇒ On parle de **glycérophospholipides**.

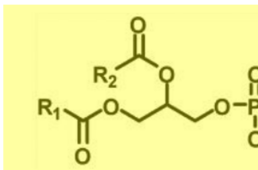
**A retenir** : **L'acide phosphatidique est le précurseur des autres glycérophospholipides (schéma p1) : Phosphatidylsérine, Phosphatidylcholine, Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylglycérol, Phosphatidylinositol (second messenger lorsqu'il est 3 fois phosphorylé ⇒ Inositol 3 phosphate).**

#### La Cardiolipine :

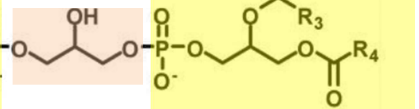
Molécule de **glycérol** + **2 molécules d'acide phosphatidique**.

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

#### Acide phosphatidique



#### Glycérol



#### Cardiolipine

**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)

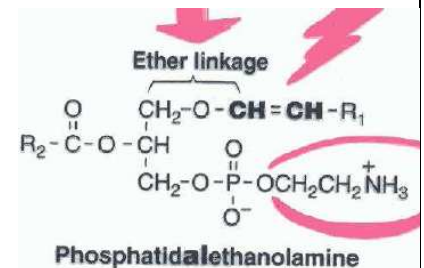
#### Les Plasmalogènes:

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

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

- ⇒ Sur le 1<sup>er</sup> carbone se lie un **alcool gras** (liaison vinyl-éther = R – O – R),
- ⇒ Sur le 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: Phosphatidyléthanolamine** : 1 insaturation conjuguée avec l'oxygène.



**Les plasmalogènes** sont des structures très abondantes **dans le tissu nerveux et dans le muscle cardiaque**

**Le facteur d'activation plaquettaire est un plasmalogène** : Il participe à la thrombose, est impliqué dans l'inflammation aiguë. Il active les cellules inflammatoires et est médiateur de l'hypersensibilité. Ce facteur d'activation plaquettaire est très efficace à de très faibles concentrations ( $10^{-12}$  mol/L).

### ⇒ Les Sphingolipides :

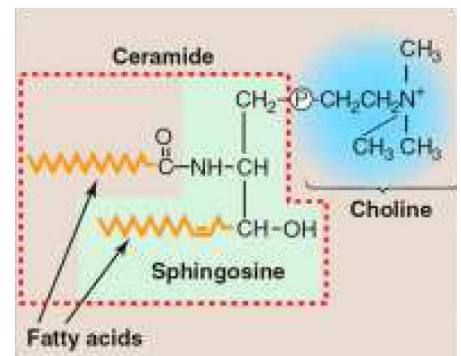
**La structure majeure des sphingolipide est la sphingosine**

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

**Les sphingomyélines sont des composants fondamentaux dans le tissu nerveux** (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

### A. Synthèse des Phospholipides :

#### 1. Synthèse des Glycérophospholipides :

- ⇒ Dans le **Réticulum Endoplasmique Lisse**
- ⇒ Puis pris en charge par l'**appareil de Golgi**,
- ⇒ Puis sécrétés par **exocytose**.

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

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

De l'énergie est nécessaire pour que les réactions aient lieu → **CDP** (cytidine diphosphate)

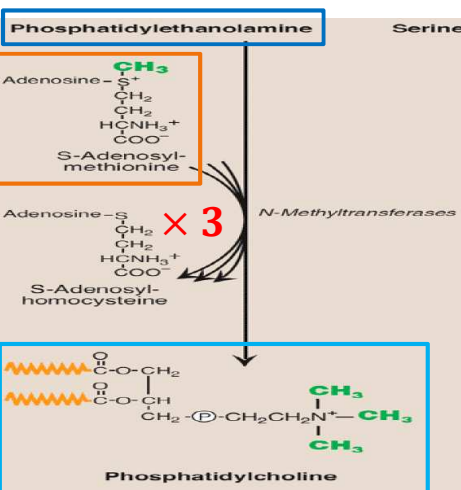
Nota : Certains composés, en quantité insuffisante dans l'organisme (ex: phosphatidyléthanoline), sont synthétisés à partir d'autres substances → La **phosphatidylsérine** peut être transformée en **phosphatidyléthanoline** par une **décarboxylation**, ou bien grâce à une transférase (Phosphatidyl-ethanolamine-serine transférase)

### 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.

### La Choline :



⇒ **Synthèse de phosphatidylcholine** → réaction enzymatique annexe par une **méthyltransférase** utilisant 2 substrats de départ :

- La **phosphatidyléthanoline**
- La **S adénosylméthionine**

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

⇒ **Insuffisance de synthèse de novo de choline** chez les humains → réactions alternatives.

⇒ Les **apports essentiels de choline chez l'homme** compte tenu des besoins sont de **550 mg/j** chez l'homme et **450 mg/j** chez la femme.

⇒ **Les différentes sources de choline :**

- La **synthèse de novo**
- La **nutrition**
- **Echanges avec d'autres acides aminés** et des **voies de méthylation successives** à partir de l'éthanolamine.

⇒ La **Choline** est utilisée dans la bile dans les **phosphatidylcholine** (consommation de Choline +++)

⇒ L'**acétylcholine** (neurotransmetteur) **est impliquée dans la conduction nerveuse** → L'**insuffisance de choline = problème**.

⇒ **Indicateur de la maturité des poumons chez un fœtus :**

Le rapport entre la concentration de **phosphatidylcholine** (= lécithine) et la concentration de **sphingomyéline** dans le **surfactant pulmonaire** (90% de ce type de lipides et de 10% de protéines) permet de mesurer le degré de maturité des poumons chez un fœtus.

**[Phosphatidylcholine] / [Sphingomyéline] = 2** pour des poumons matures.

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

Nota : 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 pulmonaires, de façon à éviter des syndromes respiratoires.

### Accouchement prématuré :

⇒ Il est 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** afin de prévenir et de traiter le risque de syndrome respiratoire.

Nota : Les syndromes respiratoires peuvent survenir chez les adultes. Lors d'un accident il peut y avoir des insuffisances respiratoires qui peuvent être mises en relation avec la diminution de phosphatidylcholine.

### Le phosphatidylinositol 4-5 diphosphate :

Il est souvent constitué de :

- Un **acide gras stéarique** (10 : 0) (au niveau du carbone n°1)
- Un **acide arachidonique** (20:4) (au niveau du carbone n°2).

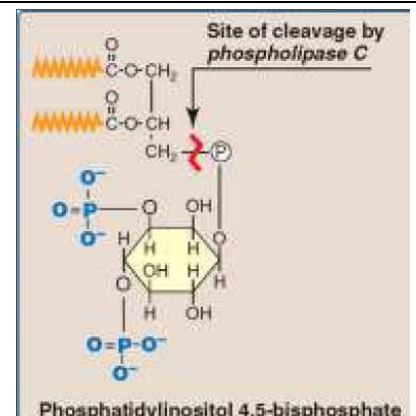
Nota : L'**acide arachidonique** est un **précurseur majeur des leucotriènes** impliqués dans les mécanismes de réaction à l'inflammation.

**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).

Nota : Une hormone se lie à un récepteur → cascade d'événements qui active la **phospholipase C** → rupture au niveau du phosphate → libération de l'**inositol 3 phosphates** et de **diacylglycérol** → Le **diacylglycérol** active une protéine juxta membranaire la **Protéine Kinase C (PKC)** → Réponse cellulaire (phosphorylation)



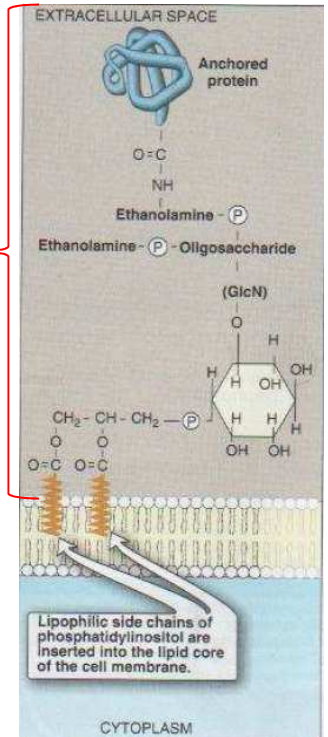
**Les glycérophospholipides : Rôle d'ancre**

Le **glycosylphosphatidylinositol** ou **GPI** → permet l'ancrage au niveau extracellulaire de diverses molécules ( protéines / enzymes) aux membranes cellulaires.

*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.*

**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)**



**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: (Céramide = molécule centrale des voies métaboliques)**

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

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

- ⇒ **Palmitoyl-CoA + Sérine** → **Sphinganine**
- ⇒ **Sphinganine** + déshydratation → **Sphingosine**
- ⇒ **Sphingosine** + Acide Gras → **Céramide**
- ⇒ **Réaction de transfert entre Céramide et Phosphatidylcholine** → **Sphingomyéline** (+ Diacylglycérol)

**B. Dégradation des Phospholipides**

**1. Dégradation des Glycérophospholipides**

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

<p>⇒ <b>Phospholipase A1</b> : Elle est présente dans beaucoup de tissus chez les mammifères</p>	
<p>⇒ <b>Phospholipase A2</b> : 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. Présence +++ dans les sécrétions pancréatiques</p>	
<p>⇒ <b>Phospholipase C</b> : Elle permet la libération d'un diglycéride et de l'inositol-1-4-5-trisphosphate à partir du <b>phosphatidylinositol 4-5 diphosphate (PIP 2)</b></p>	
<p>⇒ <b>Phospholipase D</b> : Elle permet la libération d'un phosphatidate et d'un alcool.</p>	

**2. Dégradation des Sphingolipides**

La dégradation de la **sphingomyéline** est assurée par la **sphingomyélinase** (Enzyme lysosomale). Le rôle majeur de cette enzyme est de libérer la **phosphorylcholine**.

*Nota : Le renouvellement et la destruction des molécules de sphingomyéline doivent être en équilibre.*

⇒ **La plupart de ces dégradations se font dans des lysosomes** (grâce aux lysozymes).

⇒ En cas de **déficience de sphingomyélinase** → **Accumulation de sphingomyéline**, → **La Phosphorylcholine ne pourra pas être libérée.**

*Nota : Les conséquences de cette déficience sont un retard mental important, une neurodégénération et une précipitation dans les tissus nerveux.*

**2 types de déficiences en sphingomyélinases:**

- ⇒ **Déficience de Type A** : On observe **1% seulement de l'activité normale** de cette enzyme. Le **foie et la rate** sont les principaux sites de dépôt.
- ⇒ **Déficience de Type B** : On observe **5% de l'activité normale** → Il y a moins ou peu de dommage (par rapport au type A). Mais ces effets s'observent sur **les poumons, la rate, le foie et la moelle osseuse.**

### C. Les Glycosphingolipides.

Les **Glycosphingolipides** se trouvent dans les tissus nerveux, dans les enveloppes des axones. Ce sont des composés extrêmement importants qui **assurent la stabilité du tissu nerveux**.

Le **céramide** qui est le précurseur de cette voie et le carrefour de la synthèse des **glycosphingolipides**.

**Glycosphingolipide = Céramide + fixation d'un ou plusieurs sucres**

On distingue:

- ⇒ Les **glycosphingolipides neutres** (ils n'ont pas d'acides)
- ⇒ Les **glycosphingolipides acides** (fixation de composés dit acides (N-acétylneuraminique acide))

#### 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**

Exemple : Céramide + galactose → **galactocérébroside**.

Céramide + glucose → **glucocérébroside**

Céramide + glucose + galactose → **Globoside** (lactosylceramide)

⇒ Sur ces sucres il sera possible d'observer des sulfatations, on parle de **sulfatides** (sulfatations obtenues grâce au phosphoadénosine phosphosulfate (PAPS) qui permet l'activité des sulfotransférases)

#### 2. Glycosphingolipides acides

**Glycosphingolipide acide = Céramide + Sucres + Composés acides** (N-acétylneuraminique acide = NANA) ⇒ **Ce sont des Gangliosides**

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

#### 3. Dégradation des glycosphingolipides :

Les **glycosphingolipides** sont **dégradés dans des structures lysosomiales**

*Nota : 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.*

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

**Céramide + Phosphatidylcholine** → **Sphingomyéline**

**Céramide + UDP Galactose** → **Galactocerebroside (+PAPS)** → **Sulfatide**

**Céramide + UDP Glucose** → **Glucocerebroside**

**Céramide + plusieurs UDP Glucose** → **Globoside (+CMP NANA)** → **Ganglioside**

#### 4. Pathologies liées aux défaillances d'un maillon métabolique :

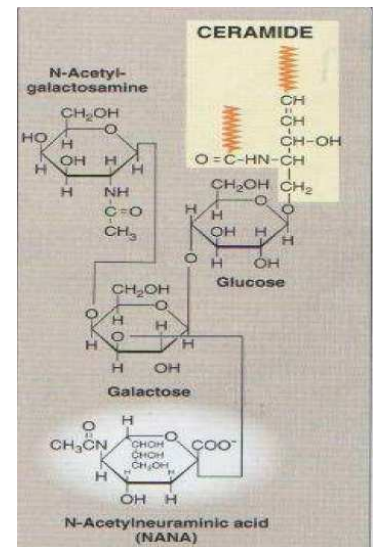
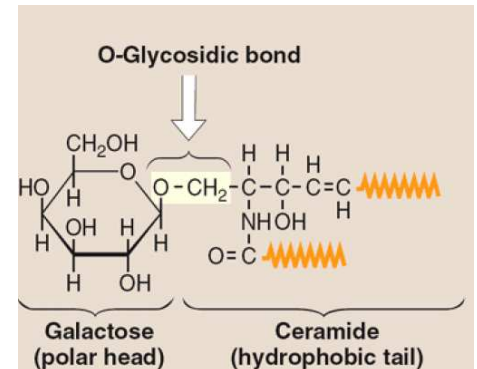
Certaines pathologies ont été mises en évidence et font partie de ces maladies rares qu'il faut connaître et dépister.

- **La leucodystrophie métachromatique** : 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**, 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** 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.



**Ganglioside**

## IV. Les Maladies Lysosomales

### 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.**

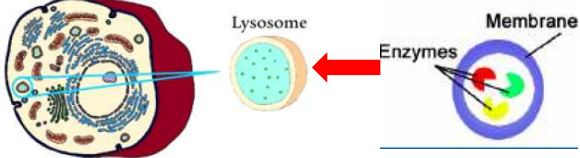
#### 3. Liste et classification des maladies lysosomales

<p><b><u>Dyslipidoïdoses</u></b> Déficit enzymatique → <b>Accumulation de lipides</b> : Maladies de Fabry / Gaucher / Leucodystrophie métachromatique / Niemann-Pick / ...</p> <p><b><u>Glycogénose</u></b> Anomalie de fonctionnement d'une enzyme du glycogène → <b>Accumulation de glycogène</b>: Maladie de Pompe</p>	<p><b><u>Anomalie du transfert lysosomal</u></b> Défaut d'un transporteur de la membrane lysosomale assurant la sortie de l'acide sialique (ou acide N-acétylneuraminique) du lysosome → <b>surcharge lysosomale en acide sialique libre</b>: Maladie de Salla / Cystinose</p> <p><b><u>Mucopolysaccharidoses</u></b> Déficit enzymatique → <b>Accumulation de mucopolysaccharides dans les tissus</b> : Maladie de Hunter / Sanfilippo / Scheie</p>	<p><b><u>Oligosaccharidoses et Glycoprotéinoses</u></b> Déficit d'enzyme lysosomale intervenant dans le métabolisme des sucres complexes → <b>Surcharge de métabolites dans la cellule</b> : Mucopolidose type II / Galactosialidoses / Mannosidoses / ...</p> <p><b><u>Ceroides Lipofuscinose</u></b> Maladies dégénératives de surcharge lysosomale caractérisées par une détérioration progressive neurologique et mentale s'accompagnant de convulsions et aboutissant rapidement à la mort.</p>
---	--	--

### B. Incidences

<p>1. <u>Dyslipidoïdoses</u></p> <p>⇒ <b>Maladie de Gaucher</b> 166 cas pour 100 000 naissances</p> <p>⇒ Maladie de <b>Tay Sachs</b> 33 cas pour 100 000 naissances</p> <p>⇒ Maladie de <b>Fabry</b> 2,5 cas pour 100 000 naissances</p> <p>⇒ Maladie de <b>Krabbe</b> 2 cas pour 100 000 naissances</p> <p>⇒ Maladie de <b>Scholz</b> 1 cas pour 100 000 naissances</p> <p>⇒ Maladie de <b>Sandhoff</b> 0,3 cas pour 100 000 naissances</p>	<p>2. <u>Mucopolysaccharidoses</u></p> <p>⇒ <b>Maladie de Sanfilippo</b> 4 cas pour 100 000 naissances</p> <p>⇒ Syndrome de <b>Hunter</b> 1 cas pour 100 000 naissances</p> <p>⇒ Maladie de <b>Scheie</b> 0,2 cas pour 100 000 naissances</p>
--	---

### C. Les dyslipidoïdoses

<p>Le groupe des <b>dyslipidoïdoses</b> correspond à des phénomènes d'accumulation de <b>sphingolipides</b> dans les <b>lysosomes</b> cellulaires. Ce sont des <b>sphingolipidoses lysosomales</b>.</p>	
<p><b><u>Les sphingolipides</u></b></p> <p>Les <b>sphingolipides</b> peuvent être séparés en <b>2 classes</b> en fonction de leur <b>groupement hydrophile</b> :</p> <p>⇒ <b>Les sphingophospholipides</b> qui comprennent la sphingomyéline, le ceramide-1-phosphate, la sphingosine-1-phosphate et la sphingosylphosphorylcholine,</p> <p>⇒ <b>Les glycosphingolipides</b> comme les cérébrosides, les gangliosides, les sulfatides et autres.</p>	<p><b><u>Les sphingolipidoses</u></b></p> <p>Elles donnent une <b>accumulation de lipides dans les cellules ganglionnaires</b> de la rétine et le tissu nerveux (<b>neurolipidoses</b>).</p> <p><b>En fonction du déficit biochimique</b> → <b>Tableaux cliniques variés</b>, tant dans l'âge d'apparition que dans la sévérité des signes ou le pronostic.</p>
<p><b><u>On décrit 4 types de dyslipidoïdoses:</u></b></p> <p>1. Les <b>gangliosidoses</b> par accumulation de <b>ganglioside</b> :</p> <p>⇒ Maladie de Tay-Sachs (déficit en <math>\beta</math>-hexosaminidase A)</p> <p>⇒ Maladie de Norman-Landing (déficit en gangliosido-<math>\beta</math>-galactosidase)</p> <p>3. Les <b>sphingomyélinoses</b> par accumulation de <b>sphingomyéline</b>:</p> <p>⇒ Maladie de Niemann-Pick (déficit en sphingomyélinase)</p>	

**2. 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 fucocerebrosidose (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 globoïdes** (déficit en galactosyl ceramide s-galactosidase)

**D. La Maladie de Gaucher**


**1. Sphingolipidose secondaire a un déficit en glucosylcéramidase.**

Ce déficit en **glucocéramidase** entraîne une **accumulation de glucosylceramides** (cérébroside beta) dans les lysosomes des cellules du système reticulo-endothelial (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	A partir de 5 ans
Hypersplénisme	+	+	+
Hépto-splénomégalie	Importante	Moins importante	Moins importante
Neurologique	Atteinte grave	Convulsions, Troubles de la marche, Ataxie cérébelleuse, Syndrome extrapyramidal	Pas d'atteinte neurologique
Ostéoarticulaire	Douleurs, fractures pathologiques, tassements vertébraux, ostéonécroses ⇒ Crises douloureuses au niveau des os longs ⇒ Évasement métaphysaire en flacon d'Erlenmeyer		
Evolution	Décès rapide avant 2 ans	Evolution plus lente, Décès vers 30 ans	

**4. Diagnostic, surveillance, TTT**

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du **déficit en β - 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** (ferritine = protéine de stockage du fer dans le foie, la rate et la moelle ) 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.

## E. La Maladie de Fabry

<p><b>1. Définition :</b>  <b>Spingolipidose</b> due à un <b>déficit en alphagalactosidase A</b> → <b>accumulation de trihexoside galactosylglucocéramide dans le sérum sanguin</b> et donc dans différents organes : <b>vaisseaux sanguins / cœur / système nerveux / les yeux / Intestin / rein.</b></p>	<p><b>2. Génétique et épidémiologie :</b>  ⇒ <b>Affection héréditaire autosomique liée à l'X</b>  ⇒ Les symptômes les plus graves surviennent chez l'homme (incidence de 1/40 000).  ⇒ Symptômes plus modérés chez la femme (hétérozygote).</p>
<p><b>3. Signes cliniques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Début vers la dixième année</li> <li>⇒ <b>Neuropathie douloureuse</b> : acroparesthésies</li> <li>⇒ <b>Douleurs abdominales d'origine neurologique</b></li> <li>⇒ <b>Fièvre et syndrome inflammatoire</b> possibles</li> <li>⇒ <b>Angiokeratomes</b> (dilatation vasculaire anormale)</li> <li>⇒ <b>Hypohydrose ou anhydroses</b> (Diminution anormale ou abolition de la sécrétion sudorale)</li> <li>⇒ <b>Opacité cornéenne</b> caractéristique</li> <li>⇒ <b>Arthralgies symétriques</b> avec Rx normales</li> <li>⇒ <b>Atteinte myocardique</b> (HVG, arythmies, nécrose myocardique)</li> <li>⇒ <b>Accidents vasculaires cérébraux ischémiques</b></li> <li>⇒ <b>Insuffisance rénale progressive</b> (dépôts lipidiques) à partir de 20 ans</li> </ul>	<p><b>4. Démarche diagnostique</b></p> <p><b>Dépistage des hommes :</b>  Diagnostic possible dans 100% des cas.  ⇒ <b>Arbre généalogique</b>: recherche d'une transmission liée à l'X  ⇒ <b>Dosage de l'activité de l'α-galactosidase A</b> (effondrée ou nulle)  ⇒ <b>Biopsie d'organe</b>: recherche des lésions typiques  ⇒ <b>Recherche de la mutation génétique</b>: identifiée dans 75% des cas</p> <p><b>Dépistage des femmes</b> vectrices (hétérozygotes) :  Diagnostic possible dans plus de 80% des cas.  ⇒ Rechercher la <b>présence d'une cornée verticillée</b> (70%)  ⇒ Dosage de l'<b>activité de l'α-galactosidase A</b> (± fiable)  ⇒ <b>Recherche de la mutation génétique</b> (75%)</p>
<p><b>5. Diagnostic :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Recherche de <b>dépôts cornéens</b> (cornée verticillée),</li> <li>⇒ <b>Biopsie médullaire ou rénale</b>: présence de vacuoles lipidiques</li> <li>⇒ <b>Accumulation de trihexoside galactosylglucocéramide</b> qui peut être mis en évidence dans les urines par la lumière polarisée, en forme de croix de Malte, du fait de sa biréfringence (<i>double réfraction par laquelle un rayon lumineux pénétrant dans le cristal est divisé en deux</i>).</li> <li>⇒ <b>Dosage de l'activité alpha-GALA intraleucocytaire</b></li> </ul>	<p><b>6. Traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Symptomatique des complications</li> <li>⇒ 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,</li> <li>⇒ Mais actuellement ce problème est pallié par <b>l'administration d'enzyme spécifique.</b></li> </ul>

## F. 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**

<p><b>1. Épidémiologie de la Leucodystrophie Métachromatique</b></p> <p>Incidence : 1/40 000</p> <p><b>3 formes cliniques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Infantile tardive</b> : 60 à 70 % des cas</li> <li>⇒ <b>Juvenile</b> : 10 à 20 % des cas</li> <li>⇒ <b>Adulte</b> : Rare</li> </ul> <p><b>2. Traitement et prévention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Greffe de moelle osseuse pour les formes non infantiles</b> ⇒ le plus précocement possible avant l'apparition des signes neurologiques.</li> <li>⇒ <b>Diagnostic anténatal et conseil génétique</b></li> </ul>	<p><b>3. Évocation du diagnostic si</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Diminution de la vitesse de conduction nerveuse</b> (perte de la gaine de myéline)</li> <li>⇒ <b>Hyperprotéinorachie</b> (forte concentration en protéines dans le liquide céphalo-rachidien)</li> <li>⇒ <b>Atteinte de la substance blanche débutant dans les régions frontale et occipitale avec pic de choline</b> (signe dégradation myel.) à la SRM</li> </ul> <p><b>Diagnostic positif :</b>  <b>Dosage de l'Arylsulfatase A leucocytaire</b></p>
--	---

## G. Mucopolysaccharidoses

Dans les **mucopolysaccharidoses** → **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 mucopolysaccharidoses (sialidoses).**