



Université Badji Mokhtar ANNABA
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



PATHOLOGIES LIÉES AU MÉTABOLISME DES PHOSPHOLIPIDES ET DES SPHINGOLIPIDES

Dr R. LASKRI

4ème année pharmacie

2020/2021

OBJECTIFS

- Connaitre :
 - La définition et le rôle des phospholipides et sphingolipides
 - La classification des phospholipides et des sphingolipides
 - Les caractéristiques des pathologies qui leurs sont liées

PLAN

Généralités sur les lipides complexes

Les sphingolipidoses

Les phospholipidoses

GÉNÉRALITÉS

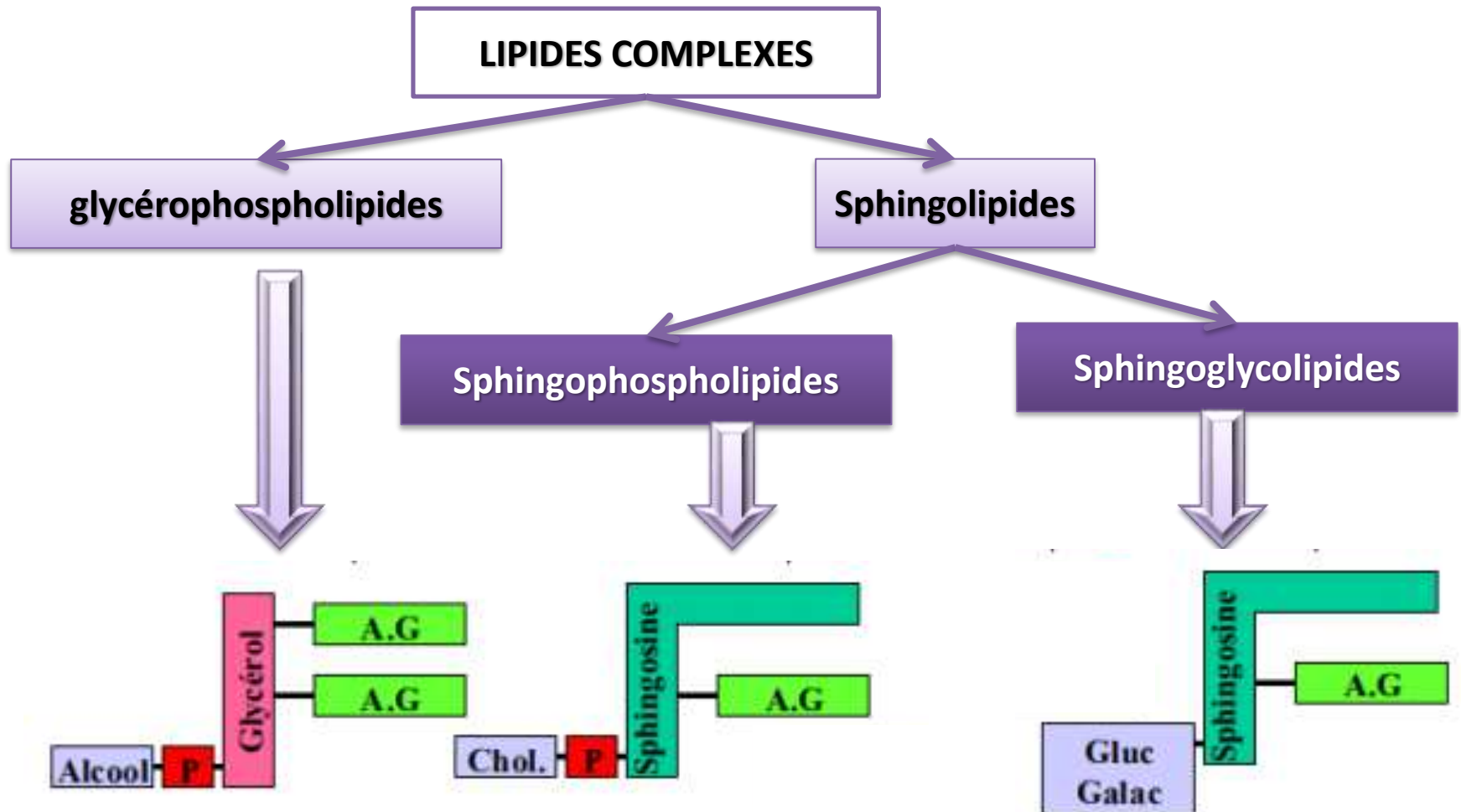
- Les lipides complexes sont des lipides qui possèdent dans leur structure :
 - un atome de **phosphore**,
 - un atome de **soufre**
 - un atome d'**azote**
 - des molécules d'**oses/osamines**
- sont des structures chimiques importantes de part leur **rôle dans le métabolisme** pour les cellules des organes nobles (comme le cerveau et le foie), mais ils n'ont **aucun rôle énergétique**.
- Ils peuvent rentrer en combinaison sous forme :
 - d'une liaison alcool-alcool **éther**
 - d'une liaison acide alcool par une **estérification**

Molécules amphipatiques possédant un triple rôle:

- **Structural**: sont au côté du cholestérol les principaux constituants lipidiques des membranes cellulaires (30% du poids sec) ainsi que l'enveloppe des lipoprotéines plasmatiques.
- **Métabolique**: certains GP sont précurseurs de molécules d'intérêt biologique (DAG, IP3) (seconds messagers cellulaires)
- **Fonctionnel**: lié aux propriétés tensio-actives

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

- soit le **glycérol** et se distinguent par l'hétéro-groupe qui définit les glycérophospholipides
- soit une base **sphingoïde** (dialcool aminé) qui définit les sphingolipides



Ils peuvent être classés suivant la nature de l'hétéroatome :

- Lipides **phosphorés** : glycerophospholipides et **sphingophospholipides**
- Lipides **azotés**: céramides, cérébrosides
- Lipides **soufrés**: sulfatides

} **sphingoglycolipides**

glycérophospholipides

sphingolipides

Di-acylphosphatides

- Phosphatidyl ethanolamine
- Phosphatidyl sérine
- Phosphatidyl choline
- Phosphatidyl inositides
(inositol, inositol mono P, di P)
- Phosphatidyl glycérol
- Diphosphatidyl glycérol
(cardiolipides)

plasmalogènes

- **céramides**
- Glycolipides neutres
simples ou
Cérébrosides
- Glycolipides neutres
complexes
- Sphingomyélines.
- **Sulfatides**
- Glycolipides acides
(gangliosides)

LES SPHINGOLIPIDOSES

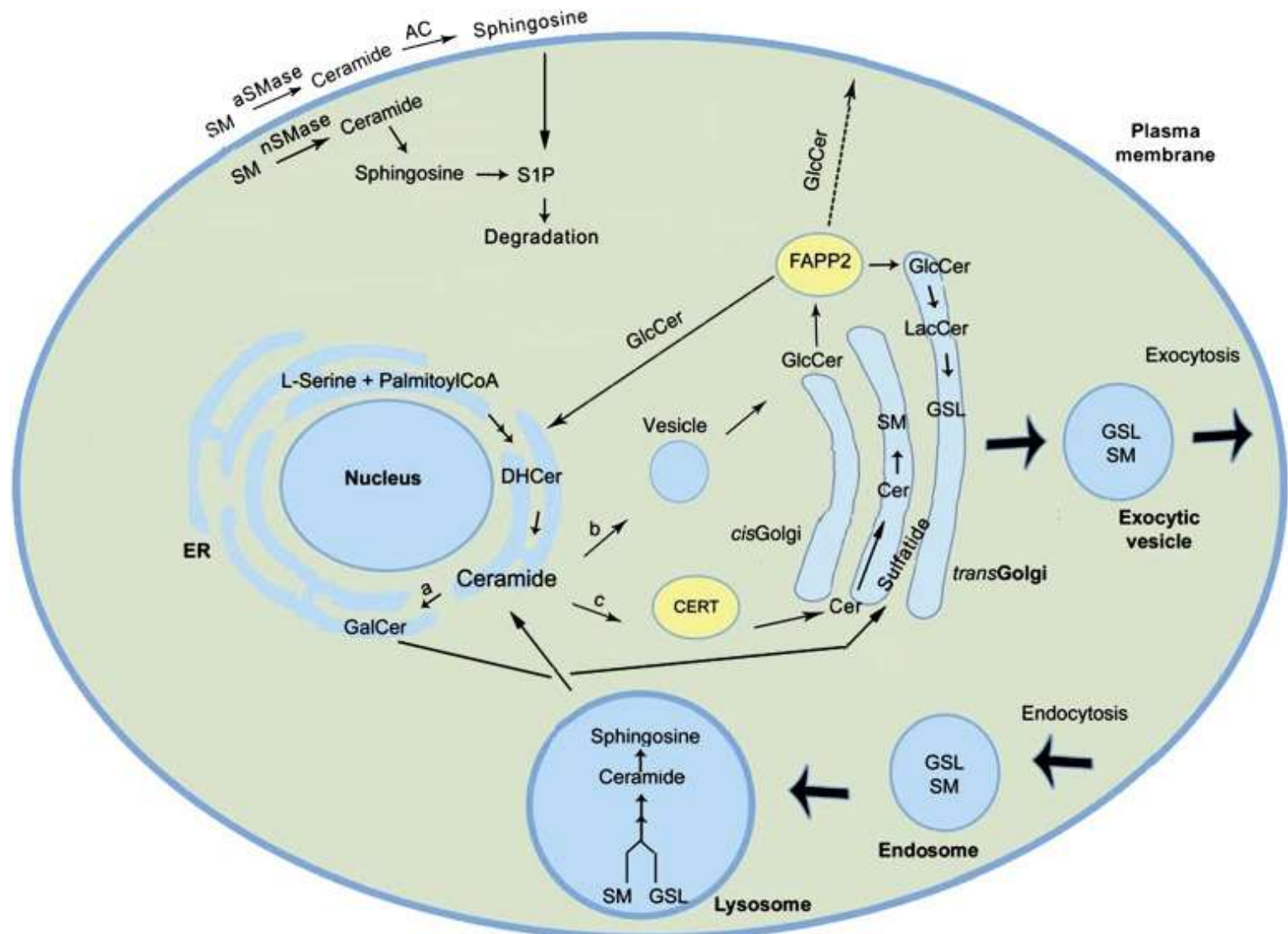
un dysfonctionnement du métabolisme des
sphingolipides est la cause d'un certain nombre de
maladies génétiques

dont le tableau clinique varie en gravité en fonction de
l'enzyme déficiente

Ces pathologies dites de « **surcharge lysosomale** »

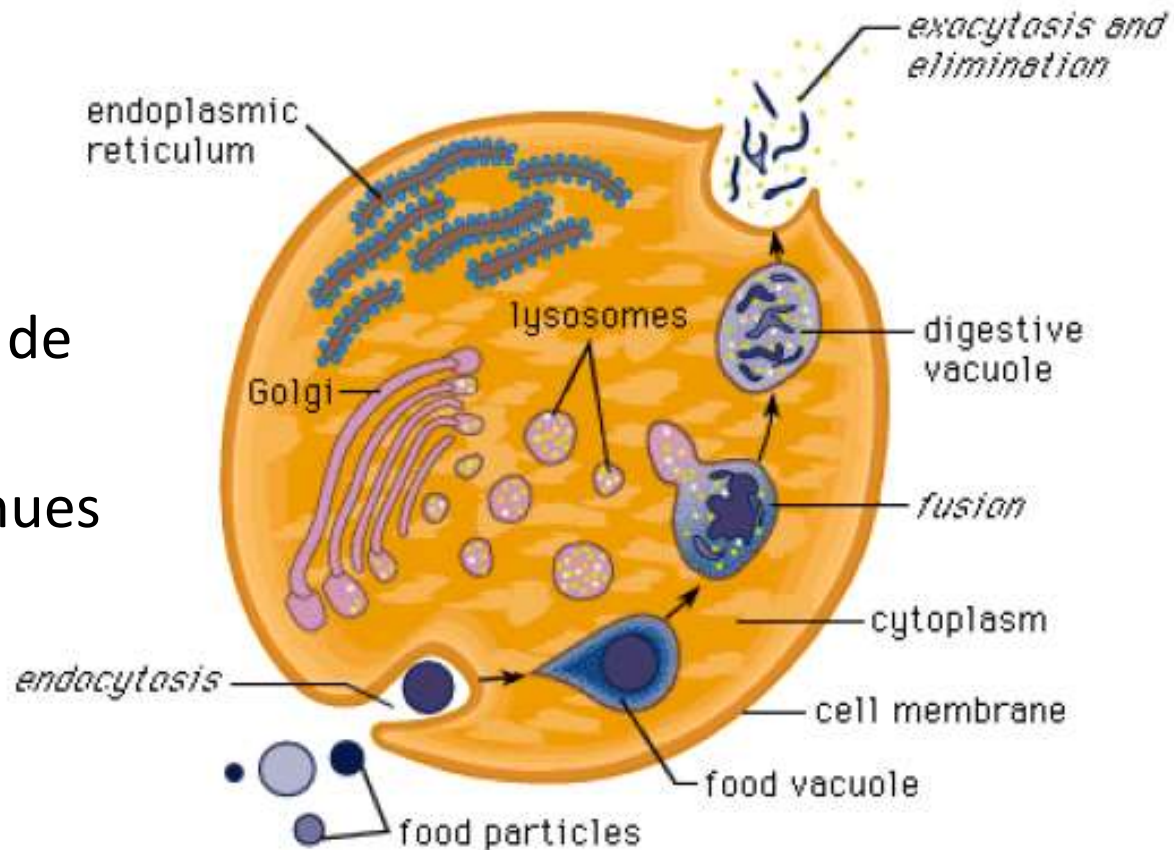
se transmettent sur un **mode autosomique récessif**

Le lysosome : Organite cellulaire intra-cytoplasmique



Le lysosome : Organite cellulaire intra-cytoplasmique

- contient de nombreuses enzymes
→ « Usine de recyclage de la cellule »
- Plus de 40 enzymes connues
→ Hydrolases acides
- Existe dans toutes les cellules sauf GR



Le lysosome : Organite cellulaire intracytoplasmique

Rôle:

- Dégradation des macromolécules de la cellule (acides nucléiques, glucides, lipides, protéines..) → en sous unités simples
- Participe au renouvellement des constituants de la cellule
- Dégradation des vacuoles d'endocytose
- Compartiment de stockage (neurotransmetteurs, Ca^{++} ...)

Un déficit enzymatique :



engorgement du lysosome



dysfonctionnement cellulaire



<< maladie de surcharge >>

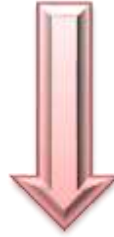
Le lysosome se situe dans tous les organes

→ Grande diversité des symptômes en fonction de l'enzyme déficitaire :

- Spécificité tissulaire du métabolisme
- Symptômes varie en fonction du taux résiduel de l'enzyme (étude mutationnelle)

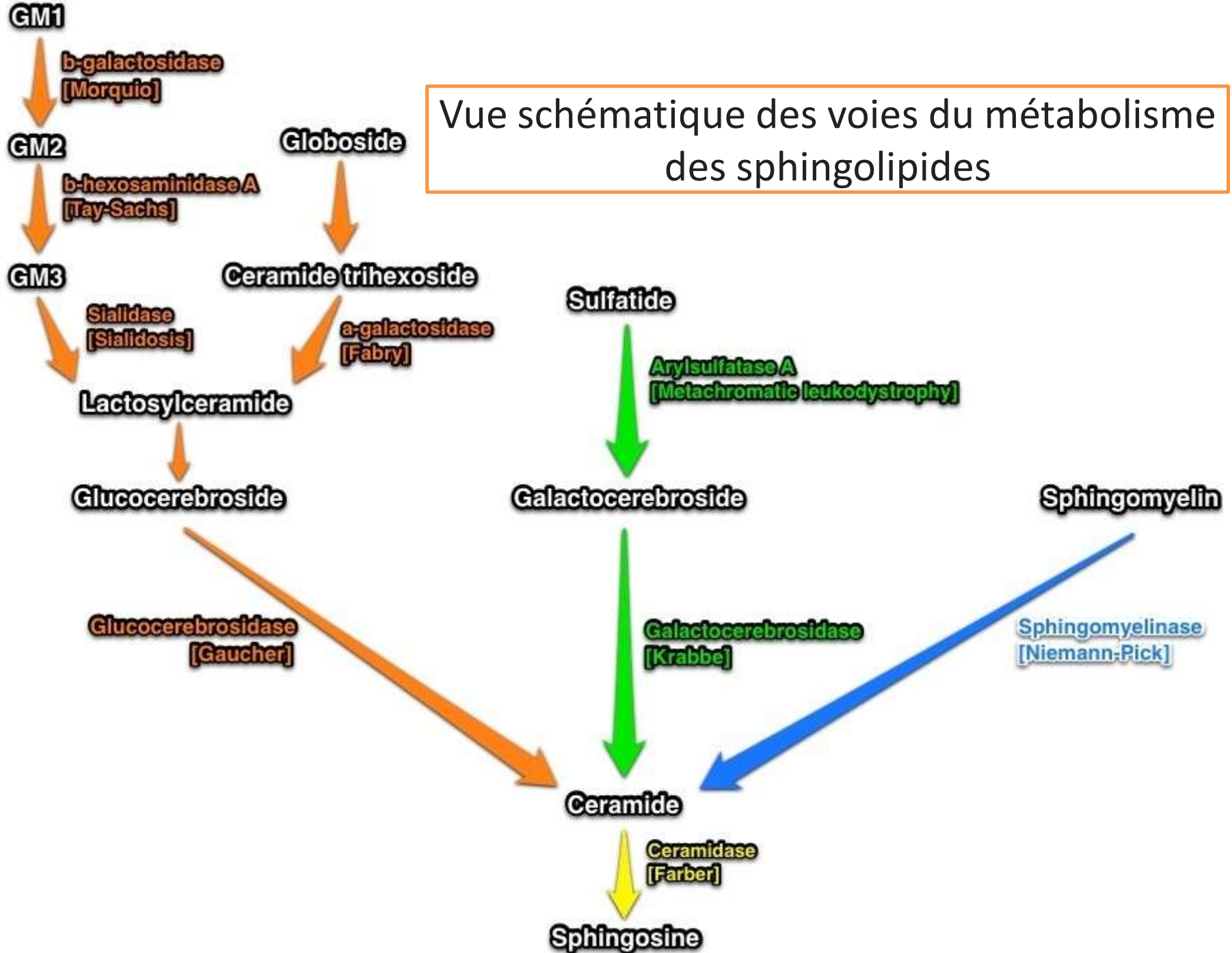
la clinique → atteinte multisystémique

Plus de 50 maladies lysosomales connues



- Les mucopolysaccharidoses
- Les oligosaccharidoses
- La glycogénose de type II
- **Les sphingolipidoses**

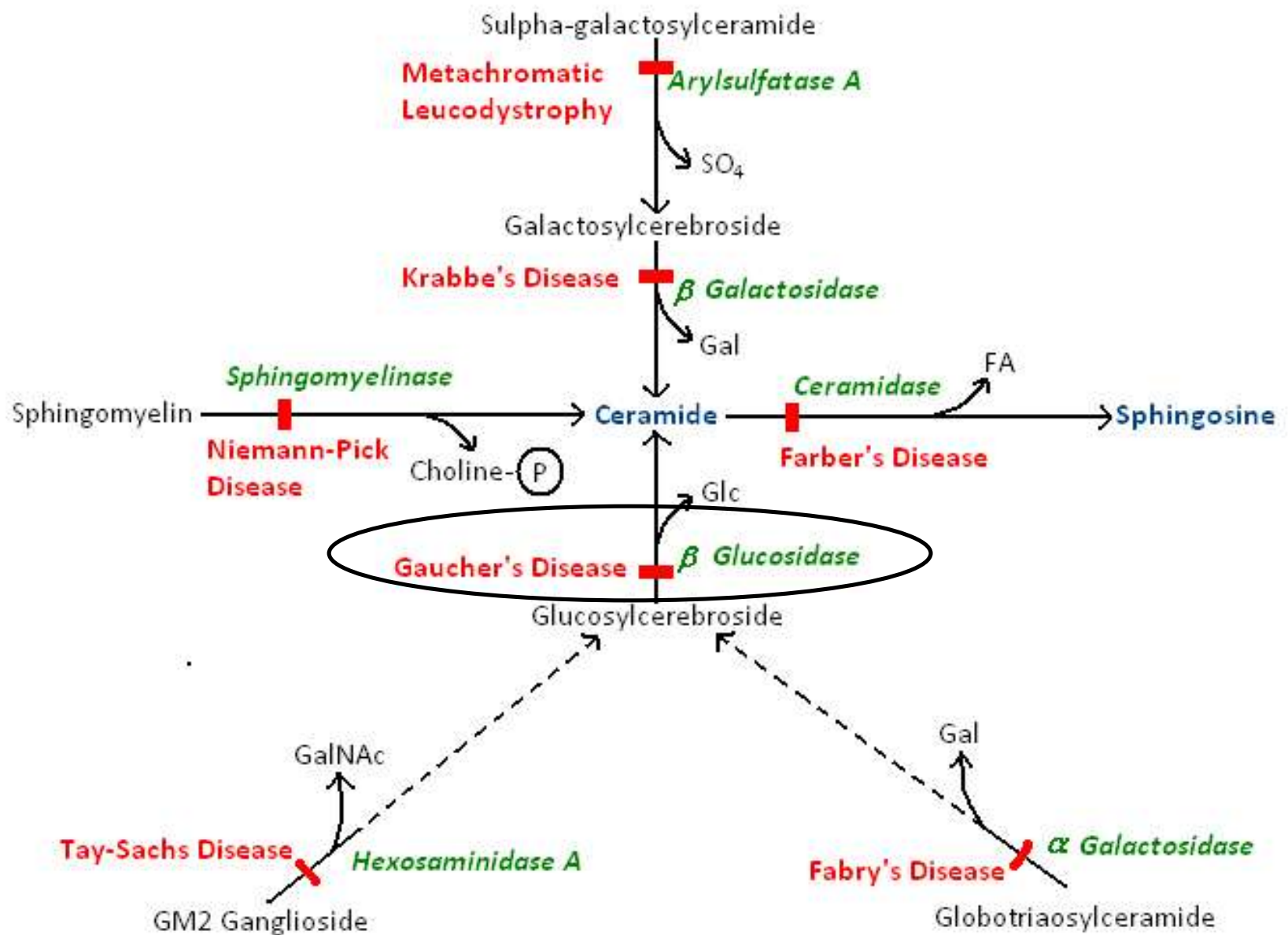
Vue schématique des voies du métabolisme des sphingolipides



LES SPHINGOLIPIDOSES

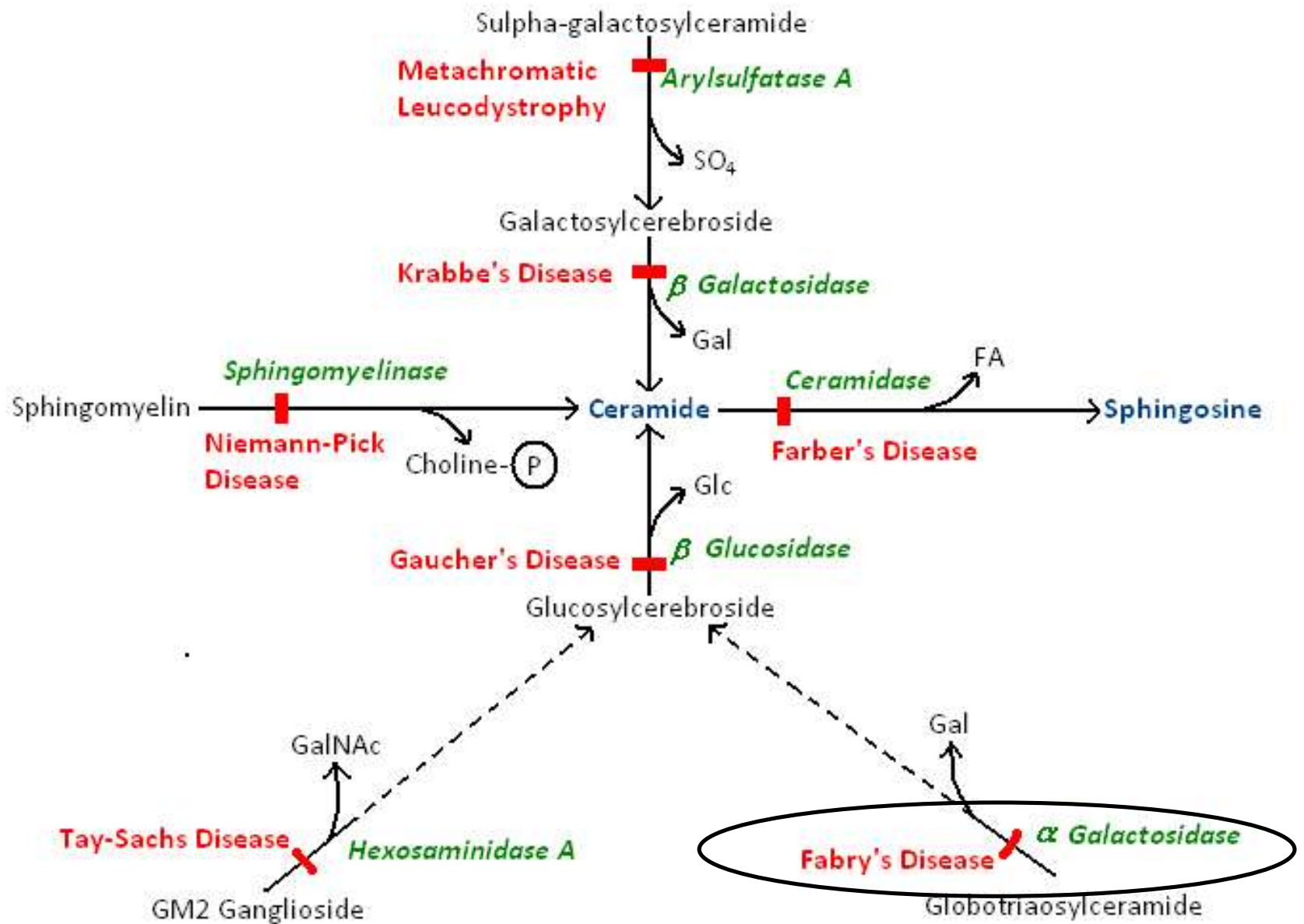
Les sphingolipidoses sont des **maladies innées** du métabolisme des sphingolipides ; elles sont dues à un **blocage enzymatique** sur la voie catabolique de ces constituants et s'accompagnent d'une **accumulation** dans divers organes ou tissus de sphingolipides provenant des réactions en amont du blocage.

Maladie	Maladie de gaucher
Enzyme déficiente	glucocérobrosidase
Produit de surcharge	Glucosyl-céramide
Tissus lésés	Foie, rate ,SN, squelette
mode de transmission	autosomique récessif Gène situé sur le bras long du chromosome1, plus de 200 mutations ont été décrites.
Clinique	la moitié des patients ont moins de 10 ans lors du diagnostic. 3 types : Typ1 : définit par l'absence d'atteinte neurologique, forme classique (95%) Typ2 : atteinte neurologique précoce est la forme la plus sévère et la plus rare(1%) Type3 : atteinte neurologique d'apparition plus tardive
Diagnostic biochimique et moléculaire	-activité de la glucocérébrosidase effondrée -diagnostic prénatal est effectué sur ponction de trophoblaste à 9 ^{ème} semaine de grossesse, mettant en évidence le déficit enzymatique foetal - étude génique permet une recherche de la mutation



SPHINGOLIPIDOSES

Maladie	Maladie de Fabry
Enzyme déficiente	Alpha-galactosidase A.
Produit de surcharge	Globotriaosylcéramide(GL-3).
Tissus lésés	Vaisseaux sanguins, peau, rein
mode de transmission	maladie héréditaire de transmission récessive liée à l’X, le gène situé sur le chromosomeXq22.
Clinique	Maladie multi systémique et évolutive, débute dès l’enfance (l’âge de 3 à 4 ans) ou l’adolescence -angiokératomes -opacités cornéennes dont l’aspect le plus typique est la cornée verticillée. -avec l’âge des complications : rénale ,vasculaire, cardiaque, cérébro-vasculaire.
Diagnostic biochimique moléculaire	-le dosage de l’activité de l’alpha galactosidase A leucocytaire représente le principal test diagnostic - Un diagnostic prénatal sera proposé à toutes les femmes conductrices - étude génique permet une recherche de la mutation chez les femmes à risques.



SPHINGOLIPIDOSES

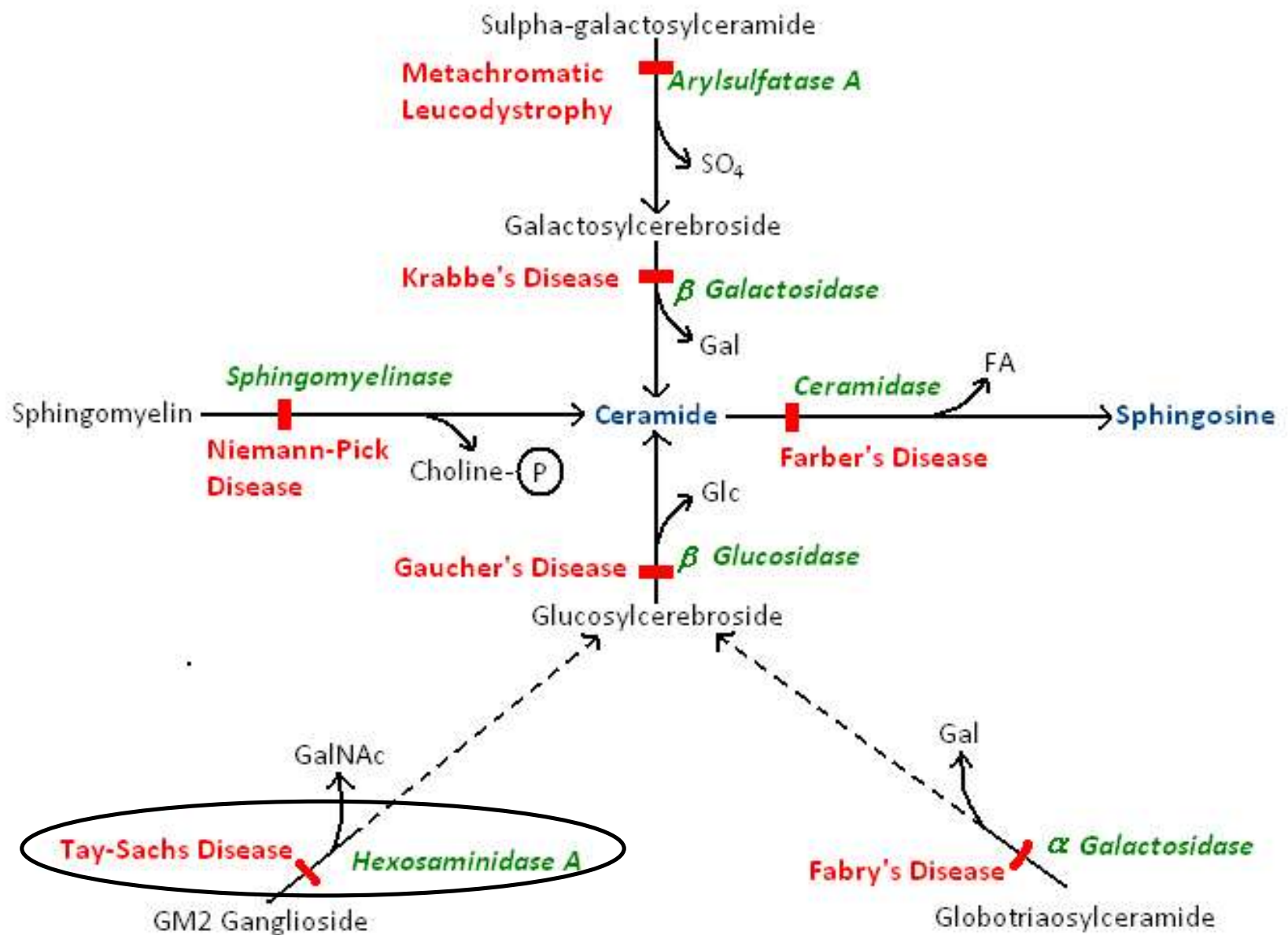
angiokératomes



la cornée verticillée
(opacités cornéennes)

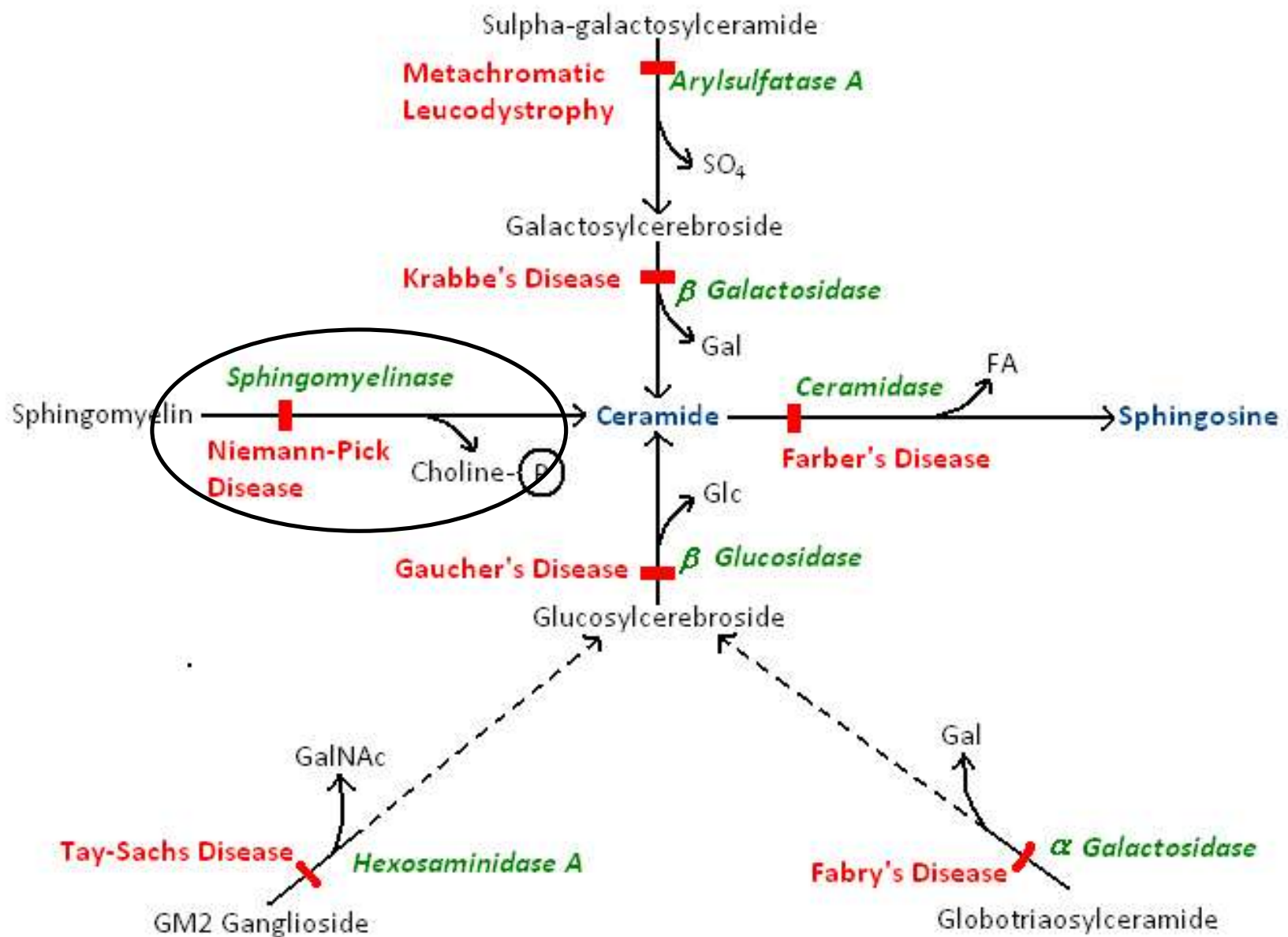


Maladie	Maladie de Tay-Sachs
Enzyme déficiente	Hexosaminidase A
Produit de surcharge	GM2
Tissus lésés	Cerveau, SN
Mode de transmission	Transmission autosomique récessive Le gène muté se trouve en 15q23-q24.1, touchant que la sous unité alpha de l hexosaminidase A
Clinique	-retard psycho-moteur et hypotonie -Le signe ophtalmologique : "tâche rouge cerise maculaire" bilatérale dûe à la surcharge des cellules ganglionnaires par le ganglioside. Cette tâche apparaît entre la 4ème et la 12ème semaine après la naissance. Sa présence est d'autant plus fréquente que l'apparition de l'affection est précoce et que son évolution est plus grave entraînant la cécité.
Diagnostic biochimique et moléculaire	• Une biopsie conjonctivale peut permettre de retrouver la surcharge cellulaire • étude génique permet une recherche de la mutation



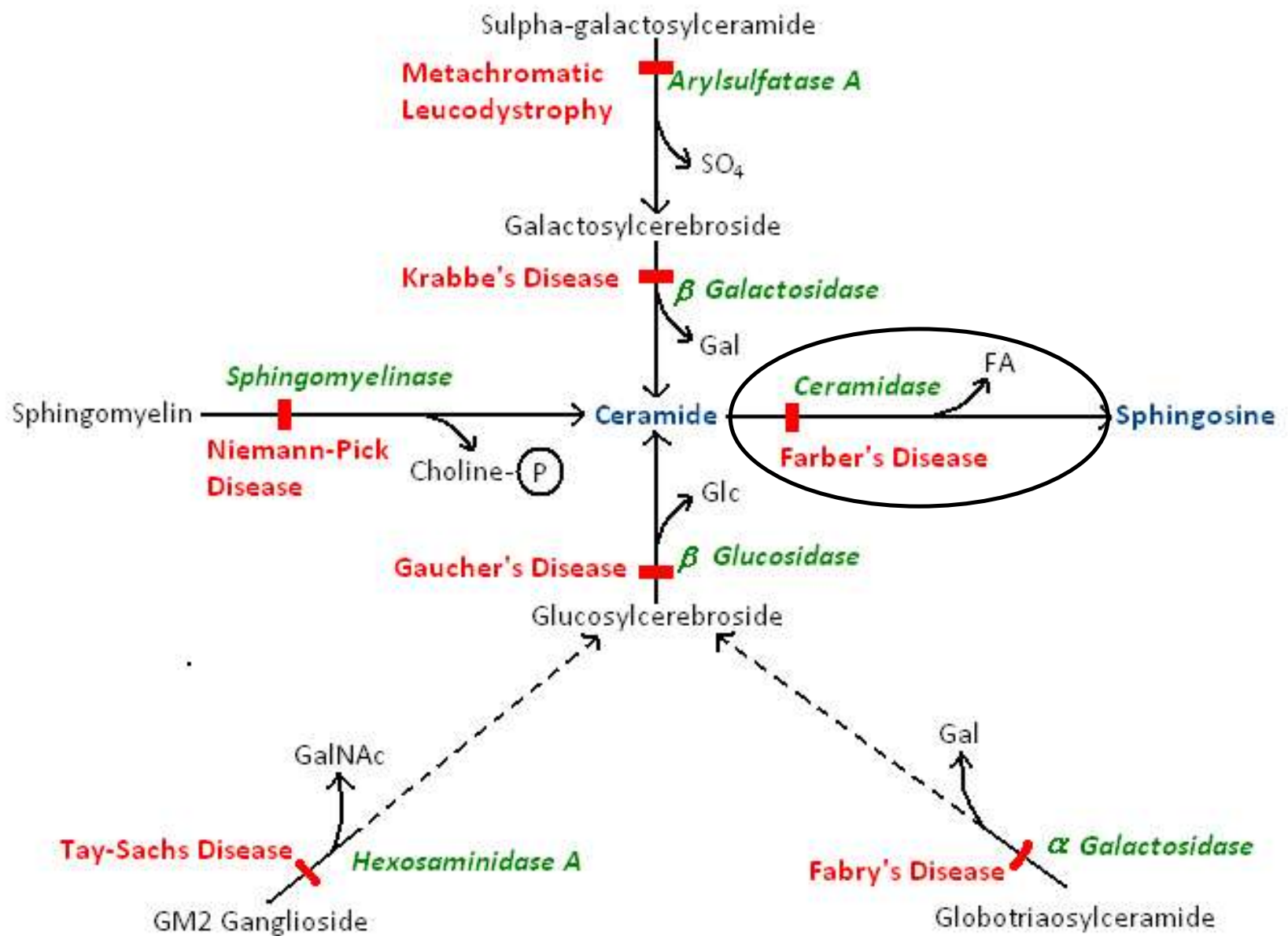
SPHINGOLIPIDOSES

Maladie	Maladie de Niemann-Pick
Enzyme déficiente	sphingomyélinase
Produit de surcharge	Sphingomyéline
Tissus lésés	Foie, rate, cerveau
Fréquence et mode de transmission	En raison de la présentation clinique, on distingue deux types de maladie de Niemann-Pick, • le type A • le type B Transmission autosomique récessive
Clinique	-type A : début dans la première année, avec des troubles digestifs, HSPM majeure, et une atteinte neurologique sévère ,cause le décès entre 2 - 3ans. -Type B : l'âge de début est très variable (jusqu'à l'âge adulte) et le signe le plus constant est HSPM associée à des signes pulmonaires
Diagnostic biochimique et moléculaire	• Dosage de l'activité la sphingomyélinase • étude génique permet une recherche de la mutation



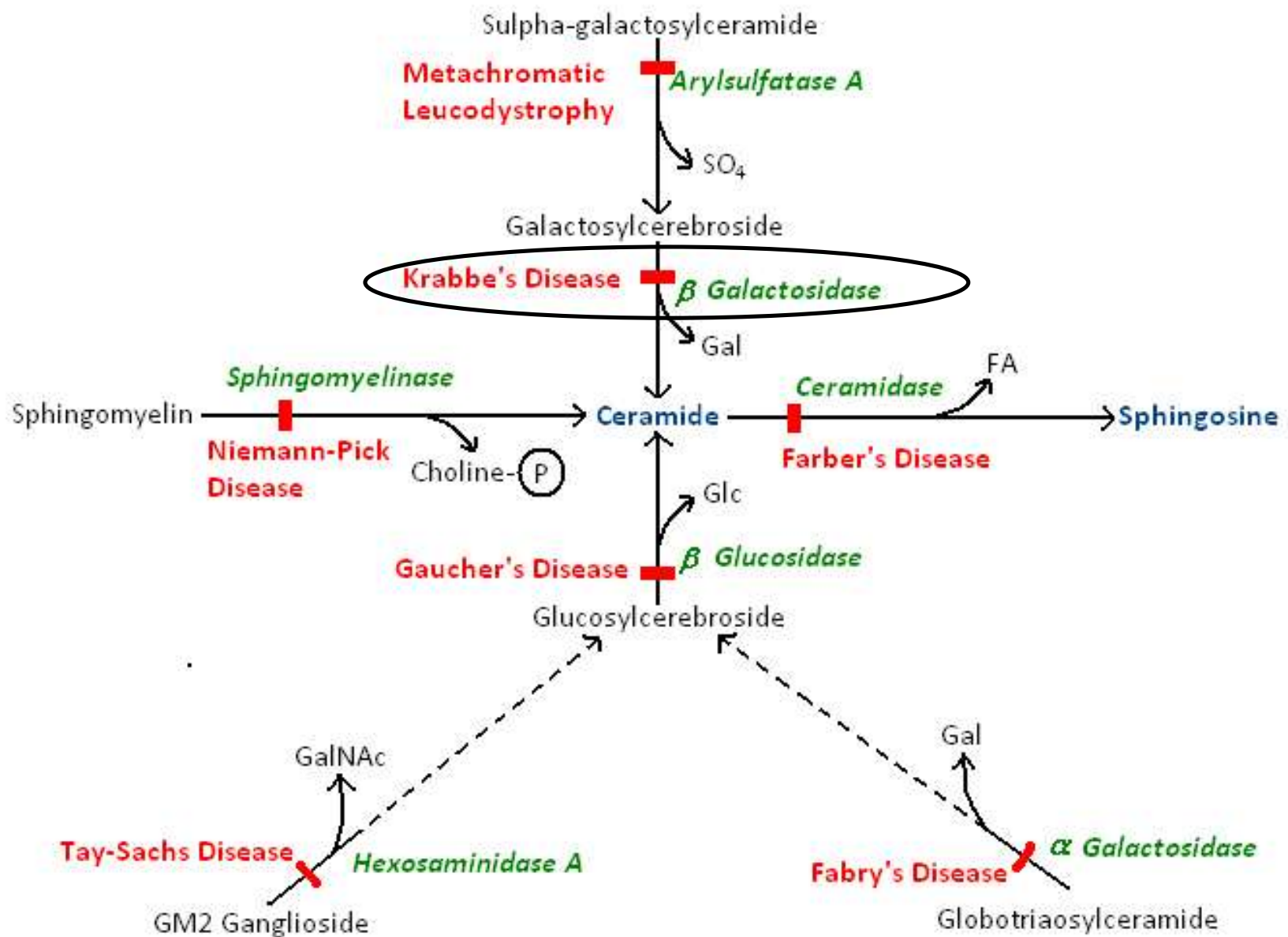
SPHINGOLIPIDOSES

Maladie	Maladie de Farber
Enzyme déficiente	céramidase
Produit de surcharge	céramide
Tissus lésés	Peau, tissu nerveux, foie, rate, les ganglions lymphatiques, poumon
mode de transmission	Maladie à transmission autosomique récessive. Il s'agit du gène situé sur le chromosome 8p22
Clinique	-type1 : forme classique, débute entre la 2 ^{ème} et la 16 ^{ème} semaine de la vie, atteinte multi-viscérale, développement psychomoteur anormal, -type2-3 :évolution plus longue -type4 :HPSM importante et une atteinte psychomotrice au premier plan. -type5 : détérioration psychomotrice entre 1 an et 2ans. -type6 : forme combinée avec autres maladies
Diagnostic biochimique et moléculaire	• Diagnostic prénatal peut être réalisé sur l'analyse des villosités chorales ou sur des cellules amniotiques • Le dépistage des hétérozygotes se fait par la mesure de l'activité enzymatique sur culture des leucocytes ou des fibroblastes • étude génique permet une recherche de la mutation



SPHINGOLIPIDOSES

Maladie	Maladie de Krabbe
Enzyme déficiente	Bêta-galactosidase
Produit de surcharge	GM1
Tissus lésés	Tissus nerveux
mode de transmission	Maladie à transmission autosomique récessive, le gène déficient localisé sur le chromosome 3p21
Clinique	1-forme infantile type1 :début dès les 1^{er} mois de la vie marquée par les troubles psychomoteurs 2-forme juvénile type2 :début après l'âge de 1 an, le 1^{er} signe alarmant est l'ataxie puis des troubles oculomoteurs 3-forme adulte type3 :rare débute à l'adolescence avec des troubles du langage avec dystonie musculaire
Diagnostic biochimique et moléculaire	Déficit enzymatique peut être objectivé sur l'étude des leucocytes ou des fibroblastes - le diagnostic anténatal dans les familles déjà touchées peut être pratiqué par l'analyse des villosités chorionales à partir de la 9^{ème} semaine de grossesse ou sur des cellules du liquide amniotique. - étude génique permet une recherche de la mutation.

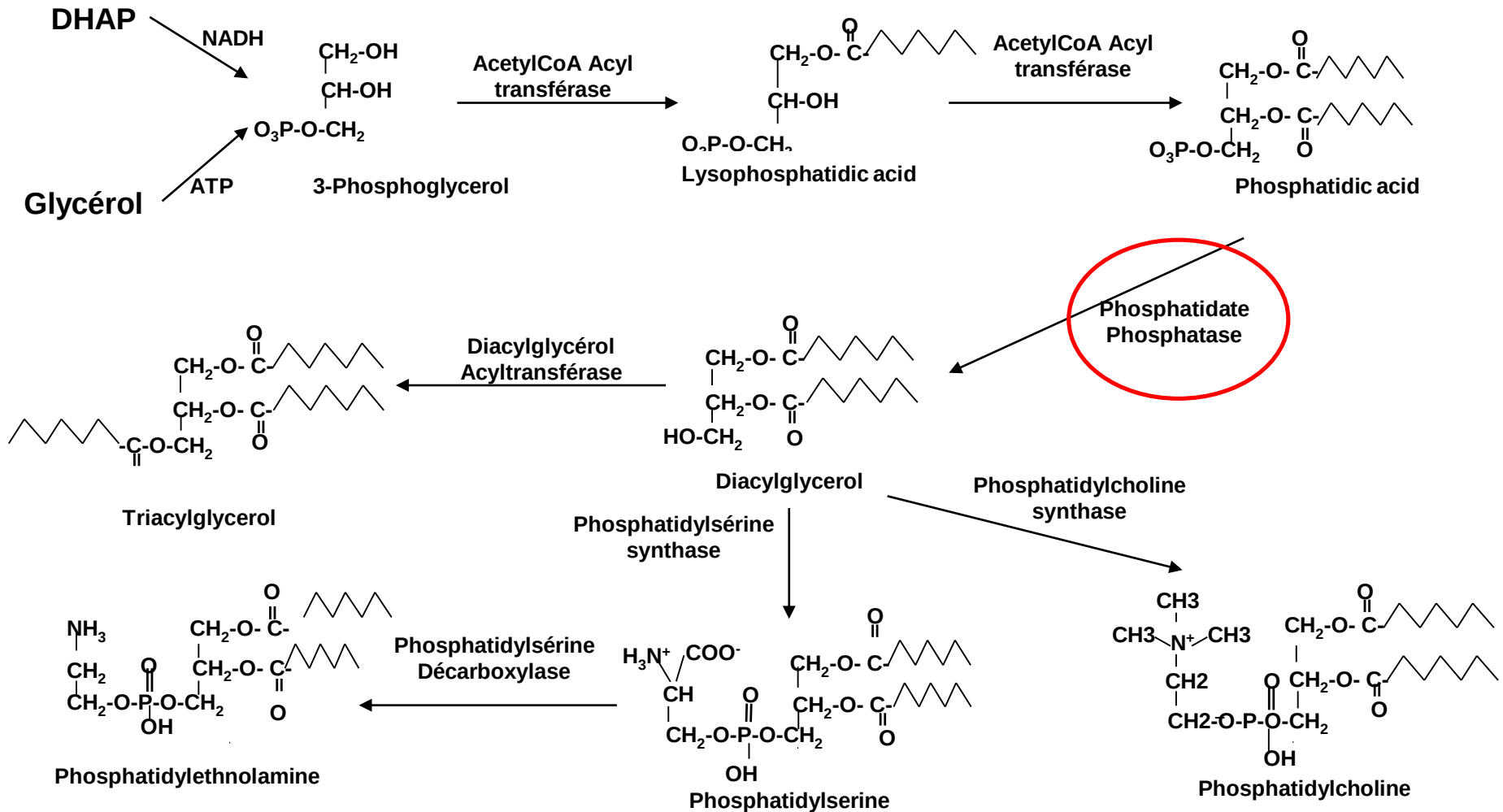


SPHINGOLIPIDOSES

LES PHOSPHOLIPIDOSES

LIPIN1 : Phosphatidate phosphatase

LIPIN1 code pour l'enzyme Phosphatidate phosphatase enzyme Mg-dépendante



***LIPIN1* : Phosphatidate phosphatase**

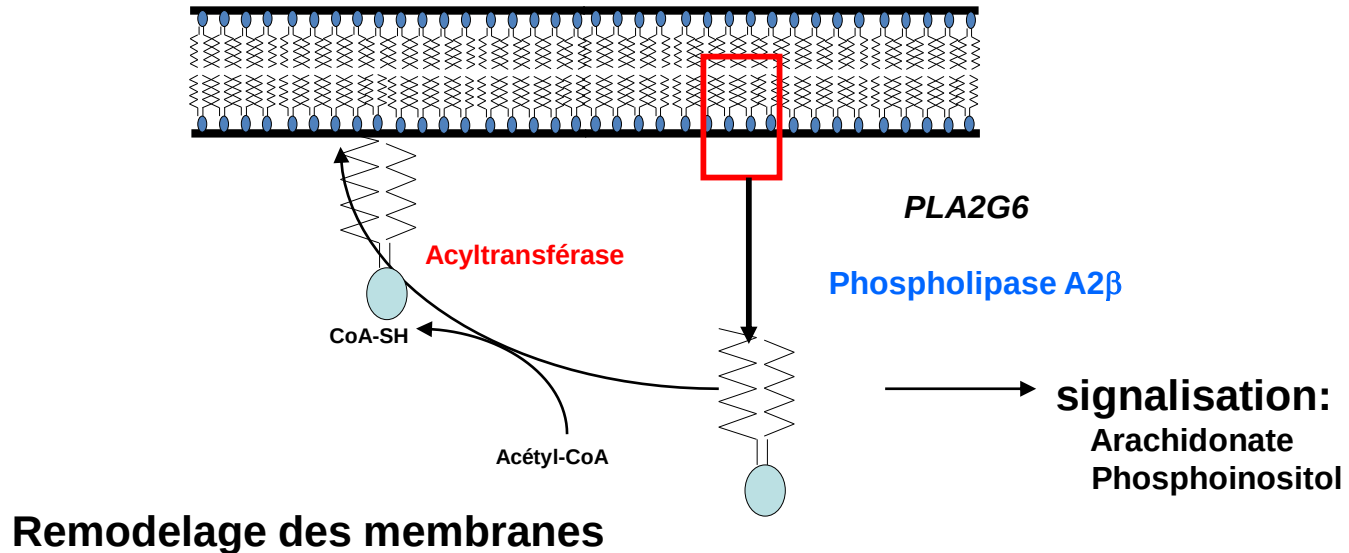
Clinique :

Maladie autosomique récessive

Rhabdomyolyse et myoglobininurie avant 5 ans

(fièvre, anesthésie, jeûne...), $\nearrow \nearrow$ CPK

PLA2G6 : Phospholipase A2 β



Libération des AG libres à partir des phospholipides membranaires

PLA2G6 : Phospholipase A2 β

Clinique

Autosomique récessive

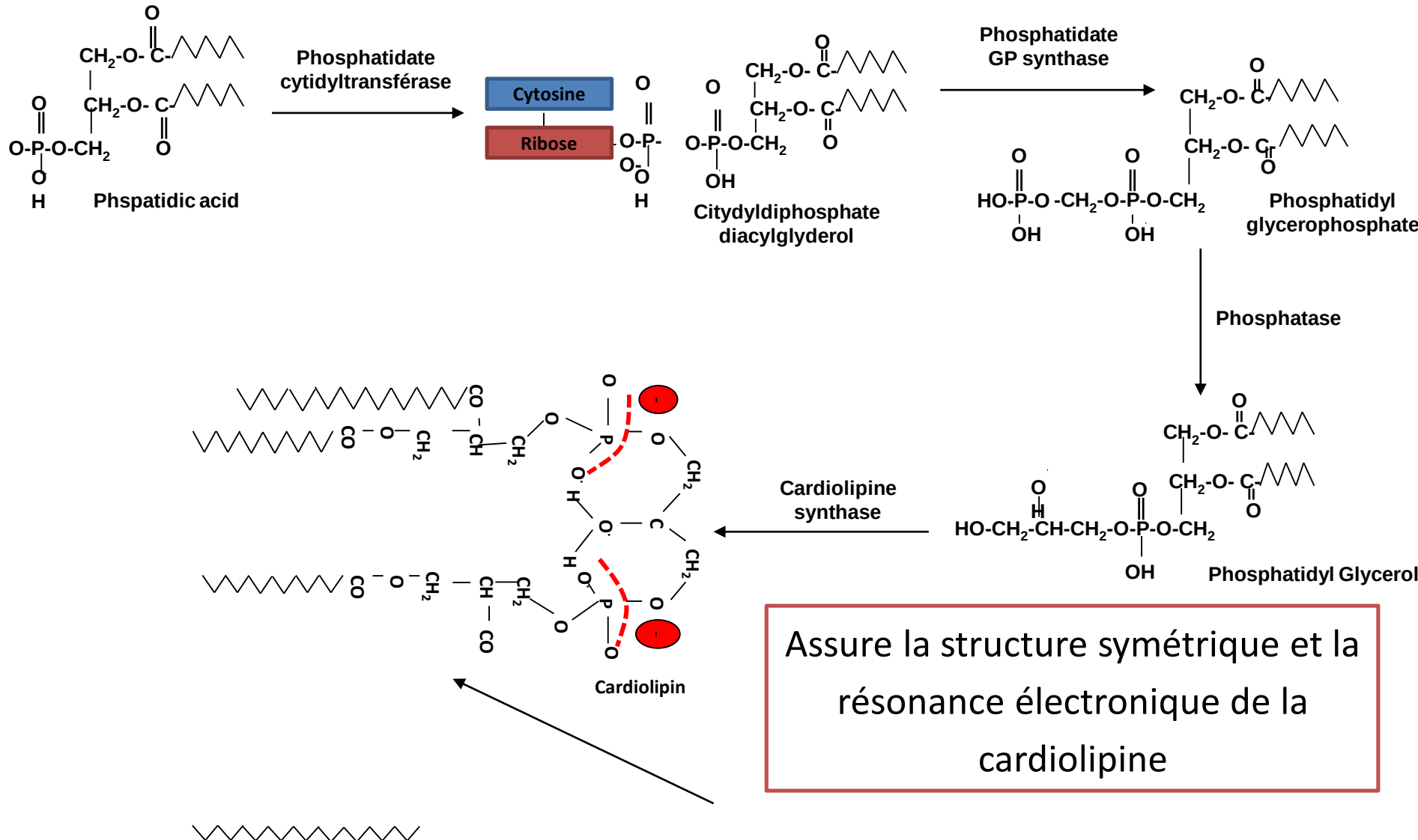
- Infantile neuroaxonal dystrophy (avant 5 ans) : troubles neurologiques divers
- atypique forme juvénile (2 à 18 ans) : Dystonie

Physiopathologie

Homéostasie et turnover des PL : accumulation anormale des PL

→ altération des voies de signalisation.

**TAZ : Monolysocardiolipine acyltransférase
(Tafazzine)**



TAZ : Monolysocardiolipine acyltransférase

Clinique Chromosome X récessive

Syndrome de Barth : Déficit énergétique, débute en général dans l'enfance.

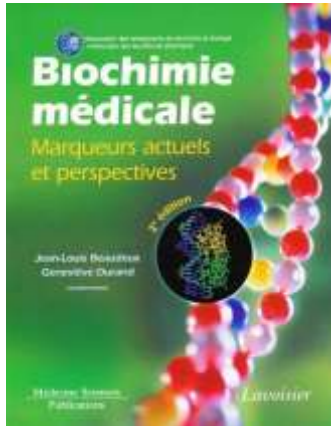
- Retard staturo-pondéral
- Cardiomyopathie (dilatation biventriculaire)
- Faiblesse musculaire
- Neutropénie

Association fréquente avec hypocholestérolémie

Il existe des formes atténuées voire asymptomatiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Livres (disponibles à la bibliothèque de la faculté de Médecine de ANNABA)



- Biochimie Médicale : marqueurs actuels et perspectives

Auteurs : **Jean-louis beaudeux**
Geneviève durand



- Biochimie Médicale : physiopathologie et diagnostic (2^{ème} édition)

Auteurs : **William J. Marshall**
Stephen K. Bangert