





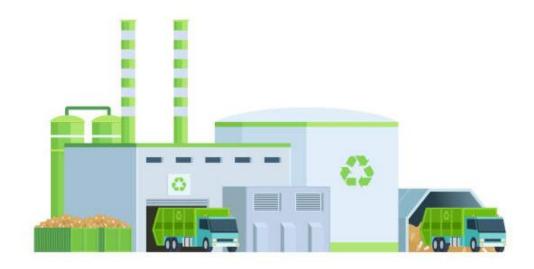
LYSOSOMES ET MALADIES LYSOSOMALES

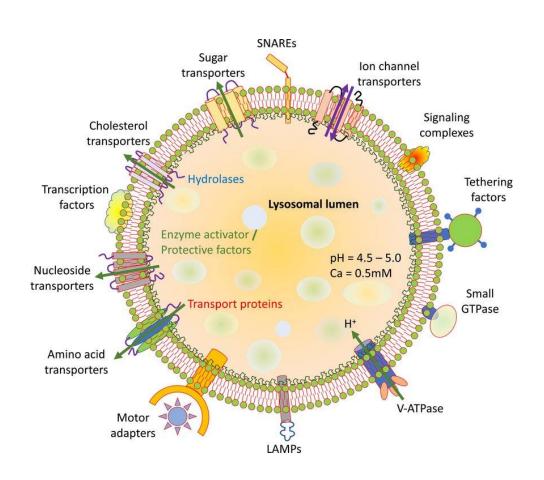
UE BMCP - 10/10/2025

Clément Janot

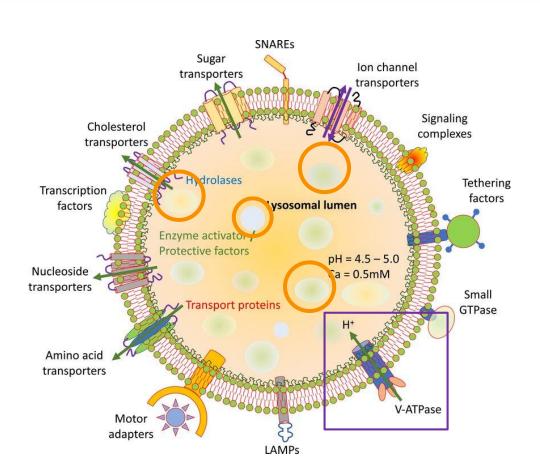
PLAN

- Rôle du lysosome
- Maladies Lysosomales
 - Descriptions
 - Diagnostic biologique





- Vésicule sphérique à bicouche lipidique
- Cytoplasme de toutes les cellules (sauf le GR)
- Origine: bourgeonnement depuis l'appareil de Golgi.
- Rôle : usine de recyclage des composants moléculaires de la cellule
 - Libération de molécules biologiques simples vers le cytosol
 - Expression à la membrane de canaux et transporteurs (sortie)

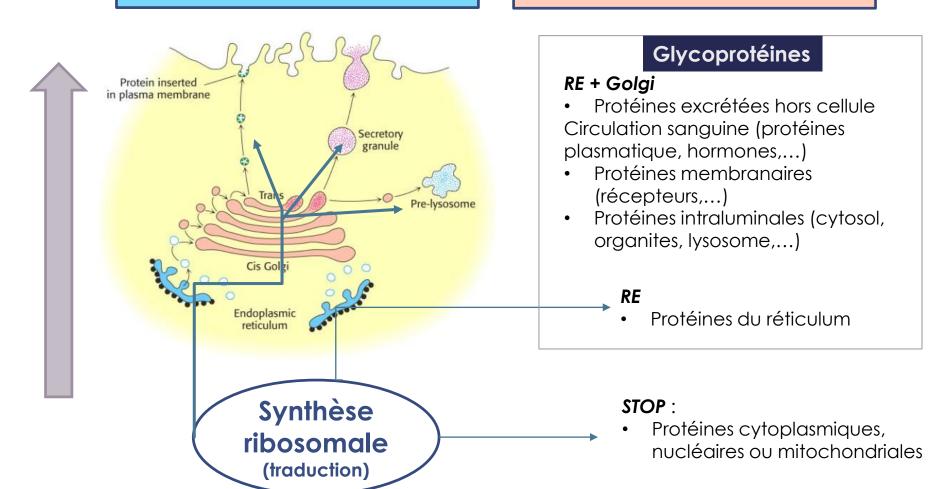


- Grande hétérogénéité d'hydrolases (enzymes), des glycoprotéines porteuses du signal mannose-6phosphate (MAN6P)
- Active seulement à pH acide
 - Entrée importante de proton H+

GLYCOSYLATION DES PROTÉINES

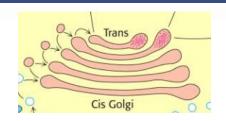


Appareil de Golgi

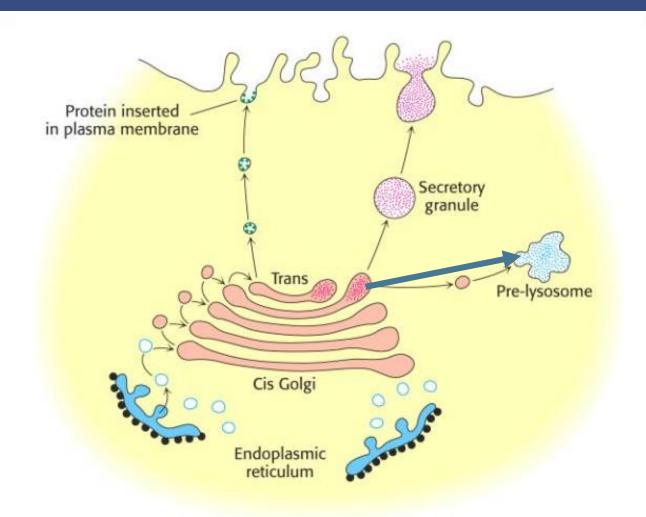


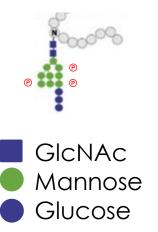
GLYCOSYLATION DES PROTÉINES

Appareil de Golgi

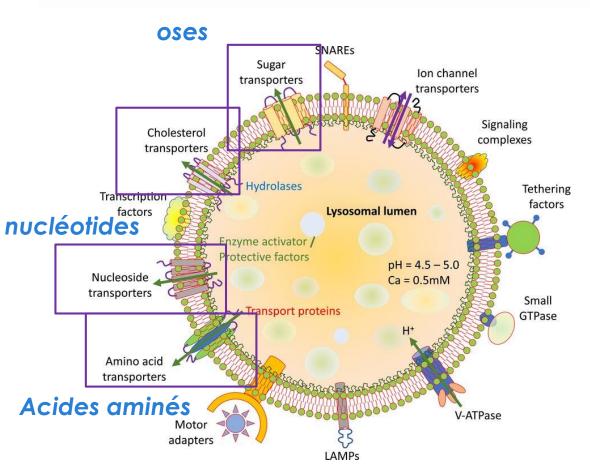


- Proche du RE granuleux
- Cis → median → trans -golgi
- Rôles
 - Glycosylations
 - Repliements des protéines
 - Greffes de groupements phosphates
 - Export vers les membranes et les organites vésiculaires





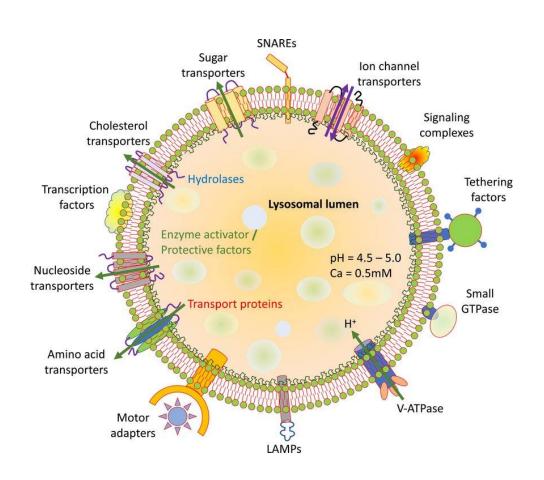
 Code de reconnaissance pour destination lysosomale : phosphorylation des mannoses en C6 (enzymes lysosomales)



 Centre de dégradation et de recyclage des macromolécules de la cellule

- (1) Fusion endosome-lysosome
 - Entrée des macromolécules
- (2) Restitution de **petits composés**
 - Protéines → a.a.
 - Protéoglycanes \rightarrow oses simples et a.a.

 - Sphingolipides → lipides et dérivés
 - Organites (mitochondries)



- Autres rôles :
 - Homéostasie et flux d'ions intracellulaires (Ca²⁺)
 - Digestion de composants extracellulaires
 - Phagolysosome : lutte antibactérienne (PNN et macrophages)
 - Signalisation extra-cellulaire

MALADIES LYSOSOMALES DESCRIPTION



- Maladies génétiques dites (« de surcharge ») lysosomales
- Transmission sur un mode
 - soit Autosomique récessif
 - soit Récessif lié à l'X (maladie de Fabry notamment)

MALADIES LYSOSOMALES DESCRIPTION

- <u>Déficit enzymatique</u>: variants pathogènes sur un gène codant pour une hydrolase acide:
 - Sphingolipidoses
 - Oligosaccharidoses
 - Glycogénose de type II (maladie de Pompe)
 - Mucopolysaccharidoses (glycosaminoglycanes = GAG = composant des protéoglycanes)
- 2. Anomalie de modifications post-traductionnelles (ex: Mucolipidose de type II)
- Anomalie de protéines membranaires du lysosome (défaut de transport)

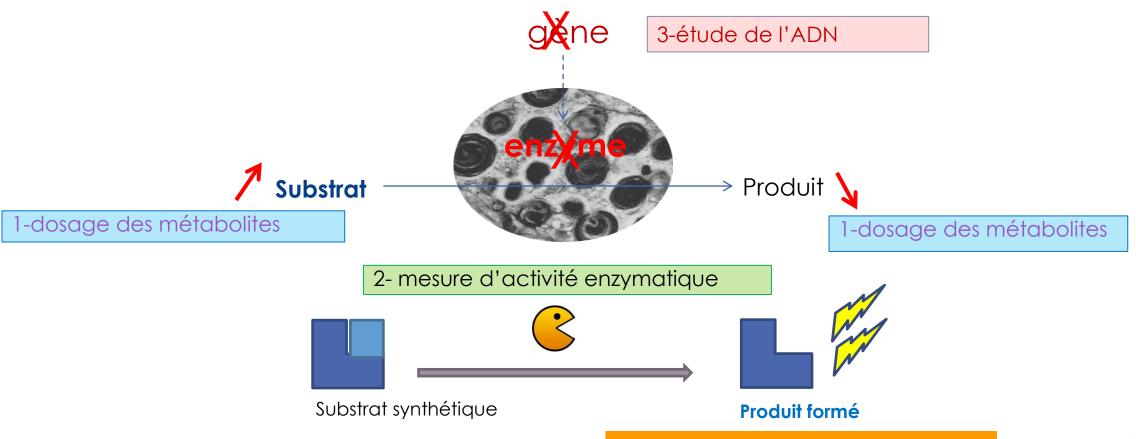
• • •

→ Les tissus et organes touchés ainsi que la présentation clinique dépendent du composé accumulé et donc du sous-type de maladie lysosomale

MALADIES LYSOSOMALES DESCRIPTION

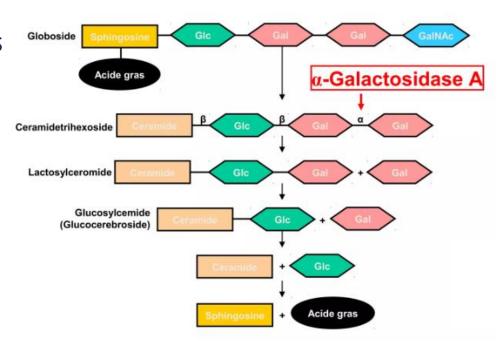
- Epidémiologie :
 - Au total: 1 naissances sur 5000 en France
 - Quelques disparités ethniques et géographiques
 - Incidence ↑ Finlande, Europe centrale et orientale, ashkénazes, populations insulaires,...
- Exemples de déficit enzymatique = enzymopathies
 - 2 Sphingolipidoses :
 - Maladie de Fabry
 - Maladie de Gaucher
 - 1 Glycogénose :
 - Maladie de Pompe
- Exemple d'anomalie de la modification post-traductionnelle
 - Mucolipidose de type II

• Principe du diagnostic moléculaire des maladies métaboliques



- Maladie de Fabry
 - = Déficit en alpha-galactosidase A (catabolisme des sphingolipides), liée à l'X
 - Hommes hémizygotes et Femmes hétérozygotes sont atteints
 - Sous-diagnostic et sous-ttt des femmes ++
 - Atteinte des cellules endothéliales (vasculaires)
 - 1/40000 à 1/10000 naissances

Lié à l'X, pénétrance incomplète (GLA) Xq21.3-q22



- Maladie de Fabry
 - = Déficit en alpha-galactosidase A (catabolisme des sphingolipides), liée à l'X

Forme Classique

Douleurs, acroparesthésies

Atteinte de la cornée

Signes dermato: angiokératomes, thermophobie

Dès l'enfance

+ CMH, IR, AVC chez le (jeune) adulte

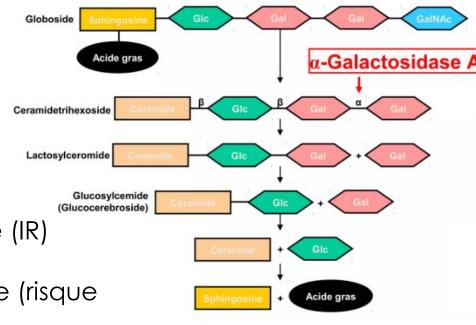
Forme « Variant »

Atteintes cardiaque (hypertrophie) et rénale (IR) tardives

Atteinte neurovasculaire (risque AVC) modérée

Age adulte

Lié à l'X, pénétrance incomplète (GLA) Xq21.3-q22

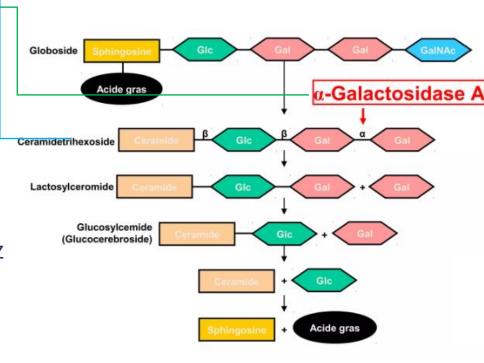


Maladie de Fabry

- Screening: LysoGB3 plasmatique
 - Peut être normal chez les femmes atteintes
- Mesure de l'activité enzymatique agalactosidase
 - Sur sang (leucocytes, sang buvard)
 - Peut être normal chez les femmes atteintes
- Confirmation par étude génétique de GLA 3-
 - Examen préférentiel chez les femmes
 - Bonne corrélation génotype-phénotype (sauf chez la femme : niveau d'inactivation de l'X)

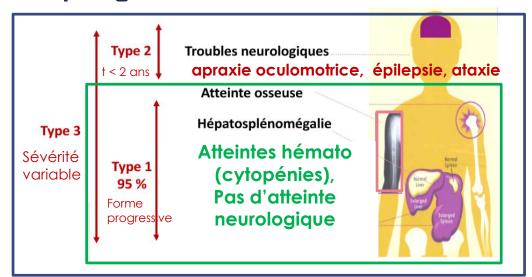
 Traitement de la cause : enzymothérapie substitutive (IV), protéine chaperonne (per os) Lié à l'X, pénétrance incomplète (GLA) Xq21.3-q22

déacylation

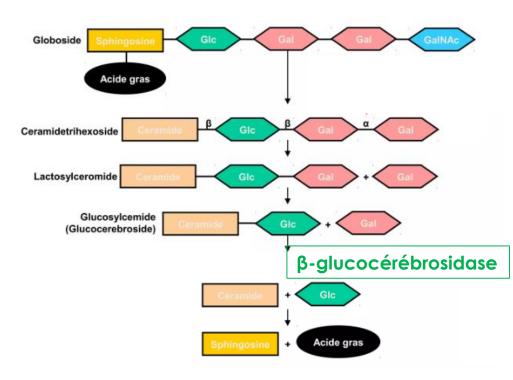


Maladie de Gaucher

- = Déficit en beta-glucocérébrosidase (catabolisme des sphingolipides)
- 1/140000 naissances
- Atteinte du système réticulo-endothélial = accumulation dans les monocytes et macrophages

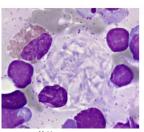


Autosomique récessive GBA (1921)



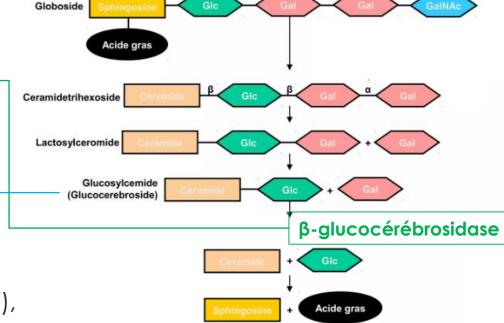
déacylation

- Maladie de Gaucher
 - Cellules de Gaucher = chargée de sphingolipides
 - Diagnostic différentiel : hémopathie (lymphome ...)
 - Screening : Lysoglucosylcéramide
 - Plasma, Sang sur buvard
 - Toujours élevé
 - Mesure de l'activité enzymatique betaglucocérébrosidase
 - Sur sang (leucocytes, sang sur buvard)
 - Peut être difficile d'interprétation si leucopénie
 - Confirmation par étude génétique de GBA
 - Hétérogénéité clinique dans une même famille
 - Traitement de la cause : enzymothérapie substitutive (IV), blocage de la synthèse des sphingolipides (Eliglustat, per os)



Autosomique récessive GBA (1q21)

Moëlle osseuse

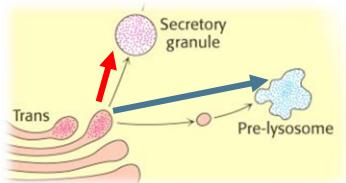


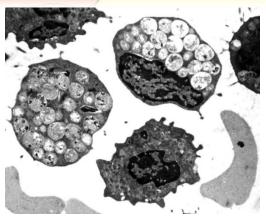
Mucolipidose de type II

- = Déficit en **N-AcétylGlucosamine-1-phosphotransférase** (marque mannose-6-P)
- Maladie rare, d'incidence mal connue
- Défaut d'adressage :
 - Libération des hydrolases acides dans le milieu extracellulaire
- Dite aussi « Maladie des inclusions »
- Accumulation du contenu lysosomal

Tableau clinique sévère

Anomalies squelettiques et dysmorphie faciale particulière Retard de développement globale, statural et psychomoteur Insuffisance cardiaque et respiratoire dans les 2 premières années de vie Autosomique récessif (GNPTAB) 12q23.2





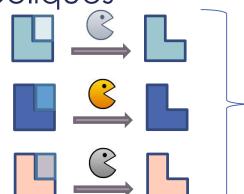
J Clin Pathol

Un cas clinique

- Sacha, né à 38 semaines d'aménorrhées, a présenté des épisodes de bradycardies en période néonatale. Les parents trouvent que l'enfant a une mauvaise tenue de la tête, et semble « ramolli ». Il est hospitalisé à l'âge de 1 mois :
 - Echographie cœur: cardiomyopathie hypertrophique
 - Examen clinique général : hépatosplénomégalie
 - Examen neurologie: hypotonie musculaire majeure

• Screening de maladie héréditaires métaboliques

ACTIVITES ENZYMATIQUES SUR TACHE de SANG SECHE • Gaucher • Fabry • Pompe • Krabbe • Niemann-Pick A/B • MPS I



Approche multiplex
Spectrométrie de masse
LC-MSMS

- Un cas clinique
- Résultats
 - Activité maltase acide effondrée : 0.26 µmol/L/h (VR : 2.9-13.5)

DEPISTAGE DE LA MALADIE DE POMPE Activité de la maltase acide dans du sang déposé sur papier buvard

Détermination par spectrométrie de masse en tandem. Kit NeoLSD TM MSMS (Perkin-Elmer). L'alpha-L-iduronidase (Idu) a été déterminée à titre d'activité témoin.

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités	
Maltase acide	+ 0.26	μmol/L/heure	2.90-13.50		
alpha-L-Iduronidase	4.31	μmol/L/heure	3.32-14.20		
Rapport Maltase/Idu	+ 0.06		>0.48		
Conclusion:	Activité maltase acide nettement diminuée.				

Maladie évoquée : Maladie de Pompe

Maladie de Pompe

Autosomique récessif (GAA) 17q25.3

- Déficit en maltase acide (alpha 1-4 glucosidase acide) ou lysosomale.
- Accumulation de disaccharides dans le lysosome et de glycogène dans la cellule (muscle squelettique, myocarde, foie,...) = atteintes majeures des organes glycogéniques

Forme Infantile

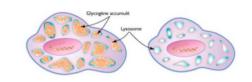
- → Tableau de la forme classique : sévère ++
 - Cardiomégalie, insuffisance cardiaque.
 - Hypotonie musculaire néonatale majeure
 - Insuffisance respiratoire
 - → Décès dans la majorité des cas <1 an</p>

Forme Juvénile

Forme Tardive

- Atteinte appareil musculaire moteur et respiratoire
 - → Progressif

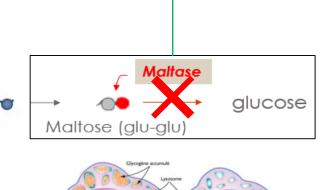




Maladie de Pompe

Autosomique récessif (GAA) 17q25.3

- Activité maltase acide : confirmer sur un second prélèvement 2- biologique
 - Sang EDTA, sang séché buvard
 - Biopsie musculaire
 - (Biopsie cutanée → fibroblastes)
- Dosage de tétraglucose (Glc4)
 - Nombreux faux positifs
 - Intérêt dans le suivi de la maladie
- Confirmation par étude génétique de GAA 3-
- - Cardio-respiratoire ++
 - Kinésiologie/Orthopédie ++
- Traitement de la cause : enzymothérapie substitutive (IV)



PRINCIPALES SOURCES

- "Novel Approaches of Dysregulating Lysosome Functions in Cancer Cells by Specific Drugs and Its Nanoformulations". K Allemailem et al. 2021
- Centre de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme
- « Lysosomal Strorage Diseases », Frances M. Platt 1. Nature Reviews 2018
- K Kaushansky et al. Williams Haematology 9th edition
- Maladies de Surcharge Lysosomales, Nouveaux biomarqueurs Plasmatiques, Magali Pettazzoni JFBM 2019
- Master CGMP 2023
- Campus Sanofi
- Société Française pour l'étude des erreurs innées du Métabolisme