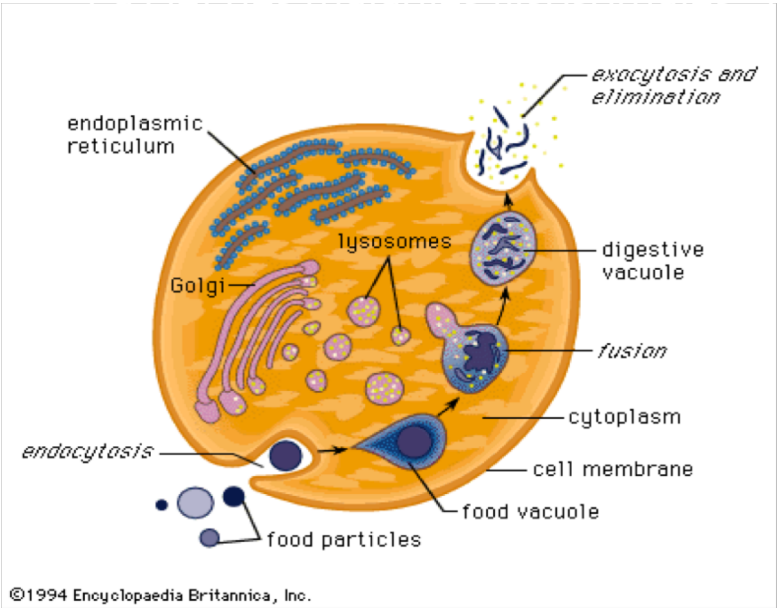
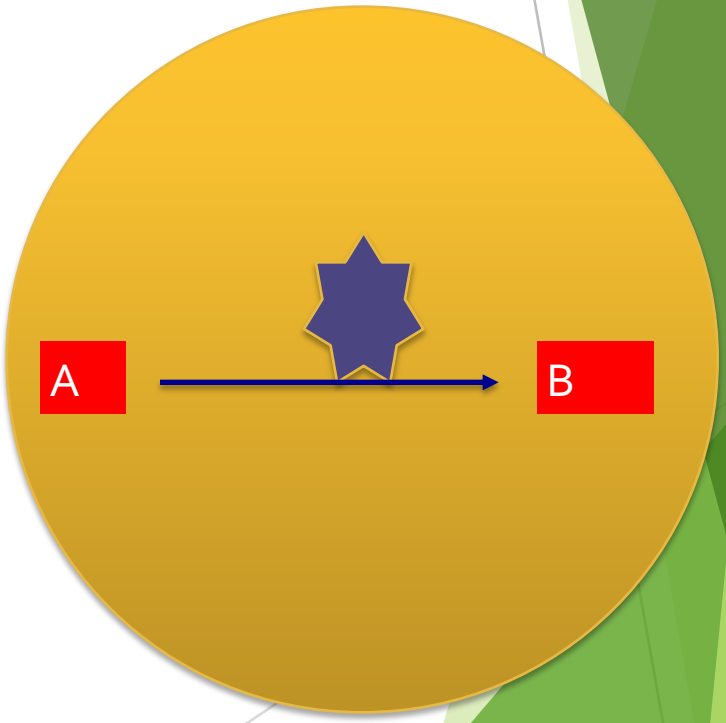
# LES MALADIES LYSOSOMALES

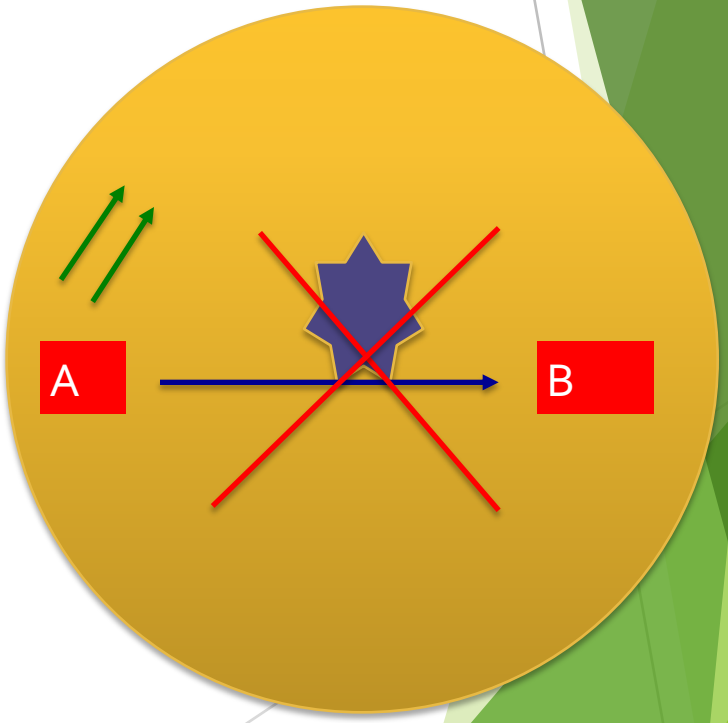
1) Kesako ?

2) Comment les reconnaître ?

1) Pourquoi les reconnaître ?


exocytosis and elimination
endoplasmic reticulum
lysosomes
digestive vacuole
Golgi
fusion
cytoplasm
endocytosis
cell membrane
food vacuole
food particles
©1994 Encyclopaedia Britannica, Inc.


A
B

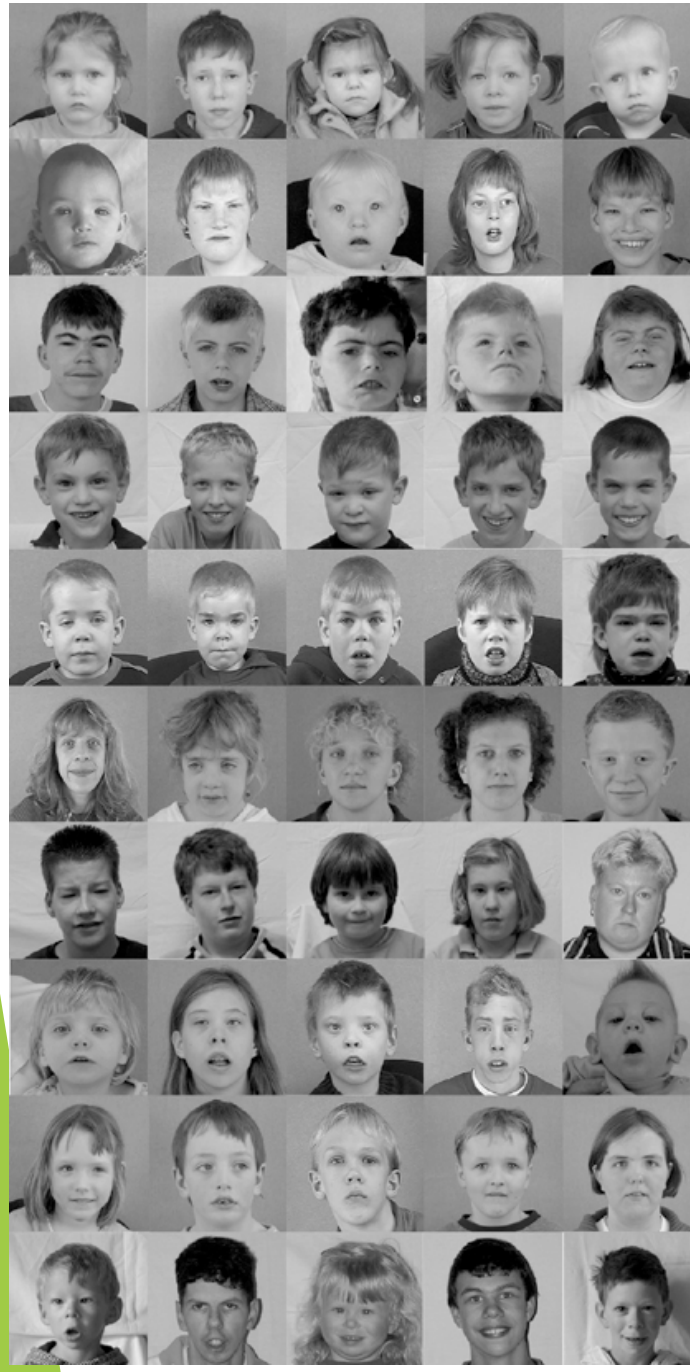

A
B

**Comment les reconnaître ?**

La clinique
L'interrogatoire
La famille

**Comment les confirmer ?**

-doser l'enzyme manquante
-doser la substance A
-chercher la mutation génétique



**4 maladies ont un traitement**

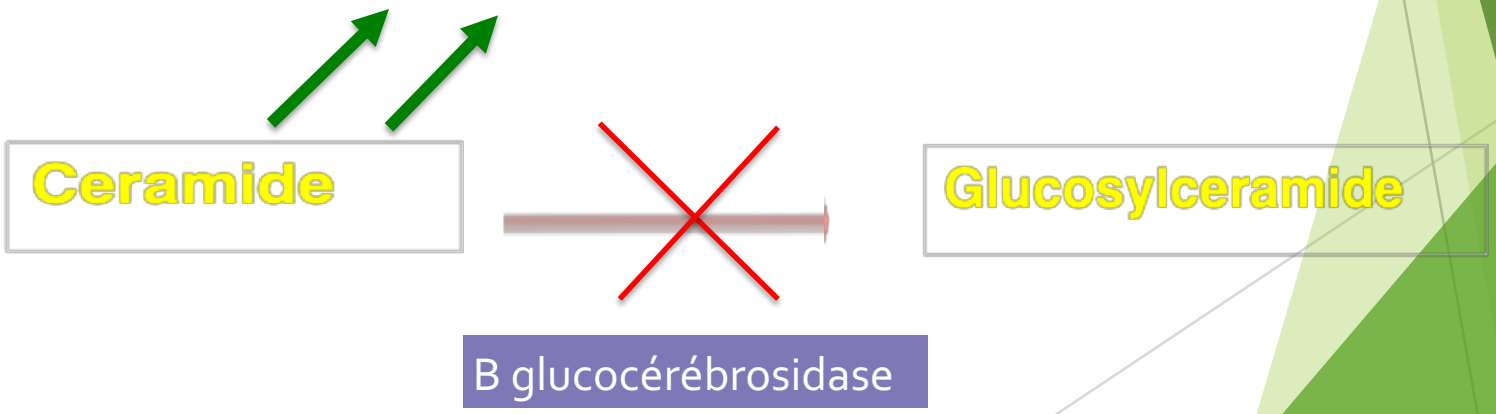
Gaucher

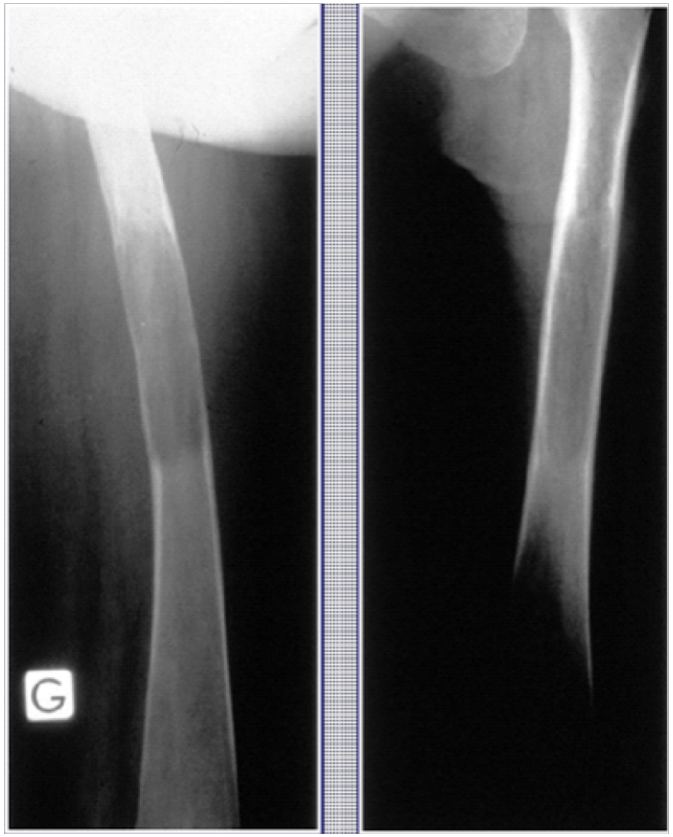
Fabry

Pompe

Certaines Mucopolysaccharidoses

**MALADIE DE GAUCHER**





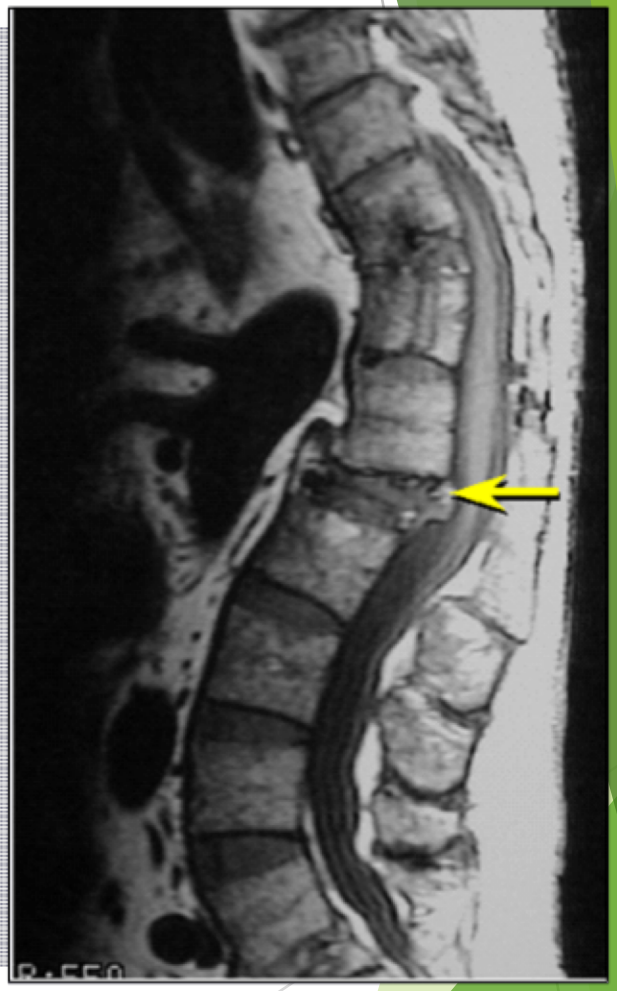
# OS

Douleurs
Déformations
Ostéonécrose
Retard de croissance

# FOIE et RATE

THROMBOPENIE => saignements
ANEMIE
FATIGUE

G



# MALADIE DE FABRY

sphingolipidose

Un peu plus difficile à trouver….

Cherchez la surtout chez les garcons puisque c'est lié à l'X
mais femmes atteintes également (Lyonisation de l'X)

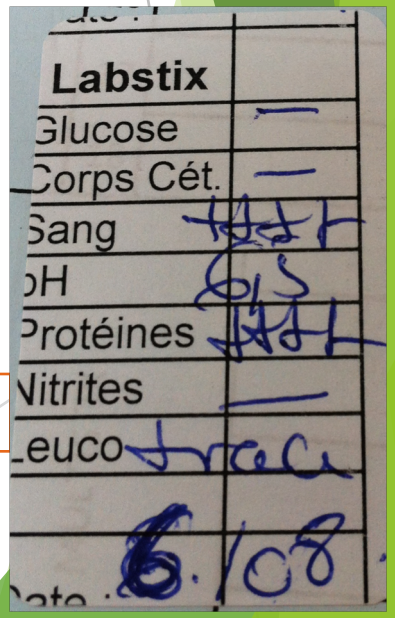
<u>Des évidences à l'interrogatoire :</u>

-absence de sueur

-douleurs des extrémités , brulûres, acroparesthésies à l'adolescence

Des évidences cliniques même si on ne sait pas les nommer doivent interpeller
angiokératomes

Protéinurie



**Autres signes pour le neurologue :**

- AVC du sujet jeune
- Neuropathie petites fibres
- Pseudo SEP
- Surdité, vertiges

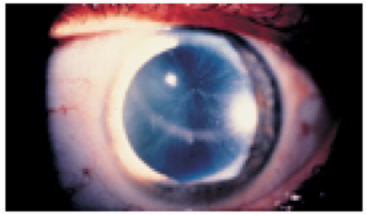
**Autres signes chez le patient ou sa famille +++**

-insuffisance rénale chronique, protéinure

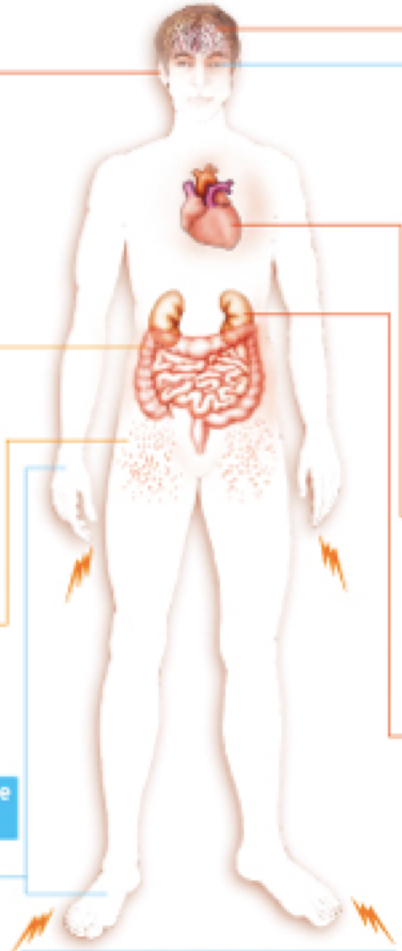
-cardiopathie hypertrophique inexpliquée

- Mort subite

-atteinte oculaire : cornée verticillée



## Atteintes majeures observées



**Atteinte auditive**
- Hypoacousie
- Surdité

**Atteinte neurologique centrale**
- AIT, AVC précoces

**Atteinte oculaire**
- Cornée verticillée sans diminution de l'acuité visuelle
- Opacités cornéennes

**Troubles digestifs**
- Douleurs abdominales
- Diarrhées
- Vomissements

**Atteinte cardiaque**
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Atteinte valvulaire (ex. insuffisance mitrale)
- Dilatation de l'aorte ascendante
- Insuffisance coronaire
- Troubles de la conduction

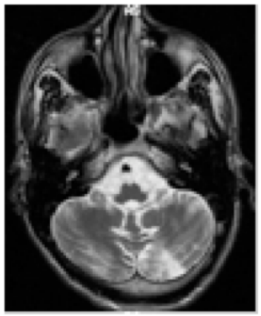
**Atteinte cutanée**
- Angiokératomes* (principalement distribués "en caleçon")

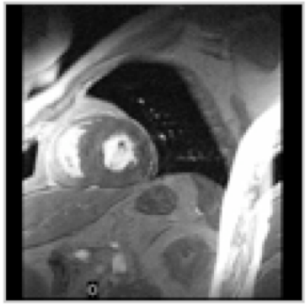
**Atteinte rénale**
- Microalbuminurie
- Protéinurie
- Insuffisance rénale
  - ➥ dialyse
  - ➥ transplantation

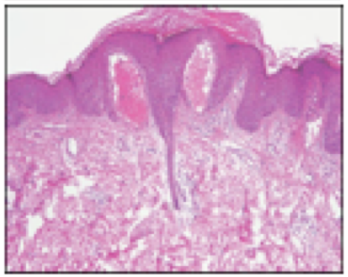
**Atteinte neurologique périphérique**
- Acroparesthésies

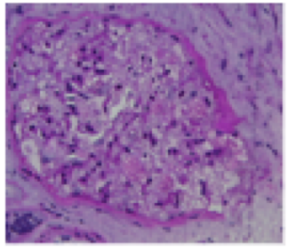
**Fièvres récidivantes**
**Hypohidrose/anhidrose**
**Intolérance à la chaleur**
**Fatigue**
**Intolérance à l'exercice physique**

* Papules rouges violacées, légèrement kératosiques



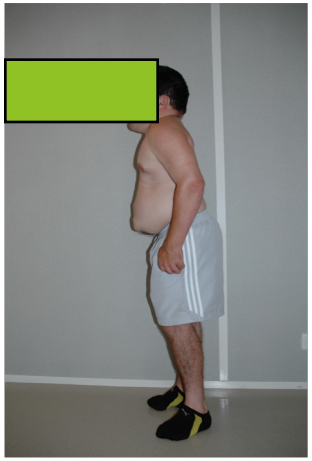




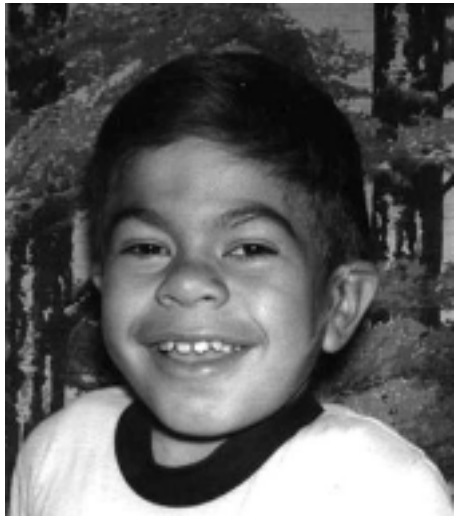


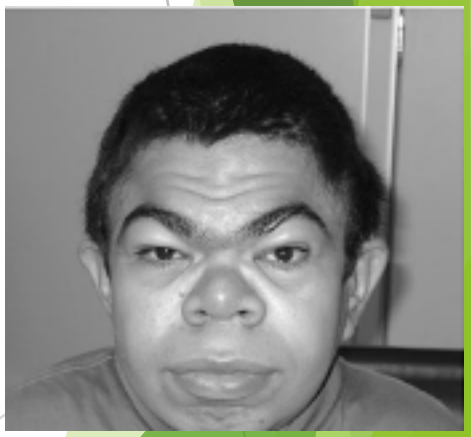
# MUCOPOLYSSACHARIDOSES (MPS)

Quand vous voyez ces gens, vous savez bien qu'il y a un problème mais lequel ?



Collection personnelle





30 ans

*Pediatrics 2008*

# Scheie : exemples

A DETRUIRE
EFFICINE

# Les Principales MPS

| | Nom | Enzyme déficitaire | GAG accumulés |
|---|---|---|---|
| MPS IH MPS IS<br>MPS IH/IS | Hurler<br>Scheie Hurler/Scheie | α-L-iduronidase | Dermatane sulfate, Heparane sulfate |
| MPS II | Hunter | Iduronate sulfatase | Dermatane sulfate, Heparane sulfate |
| MPS IIIA | Sanphilippo A | Heparane N-sulfatase (sulfamidase) | Heparane sulfate |
| MPS IIIB | Sanfilippo B | α-N-acetyl glucosaminidase | Heparane sulfate |
| MPS IIIC | Sanfilippo C | N-acetyl-coenzyme A | Heparane sulfate |
| MPS IVA | Morquio A | N-acetyl galactosamine -6-sulfatase | Keratane sulfate, chondroïtine 6-sulfate |
| MPS IVB | Morquio B | β-galactosidase | Keratane sulfate |
| MPS VI | Maroteaux-Lamy | Arylsulfatase B | Dermatane sulfate |
| MPS VII | Sly | β-glucuronidase | Dermatane sulfate, heparane sulfate, chondroïtines sulfates |
| MPS IX | | Hyaluronidase | Hyaluronane |

MPS susceptible d'être diagnostiquées à l'adolescence ou l'âge adulte

## Manifestations oculaires

| | |
|---|---|
| Opacité cornéenne | 82 % |
| Glaucome | 19 % |

## Atteintes ostéo-articulaires

| | |
|---|---|
| Raideur articulaire | 88 % |
| Dysostose multiple | 49 % |
| Scoliose | 23 % |
| Genu valgum | 28 % |

## Atteintes de la sphère ORL

| | |
|---|---|
| Troubles du sommeil | 40 % |
| Troubles ORL | 17 % |

## Atteintes cardiaques

| | |
|---|---|
| Anomalies valvulaires | 88 % |

## Atteintes viscérales

| | |
|---|---|
| Hernies | 65 % |
| Hépatomégalie | 52 % |
| Splénomégalie | 22 % |

## Manifestations neurologiques

| | |
|---|---|
| Syndrome du canal carpien | 67 % |
| Compression médullaire | 12 % |

# Le diagnostic de MPS

Dépistage : dosage des GAGs (glycosaminoglycanes) sur les urines :

Examen de débrouillage non spécifique

- diagnostiquer toutes les MPS en une seule fois et d'orienter le diagnostic biologique
- Quantitatif (BHN30 ≈ 8 €)
- Qualitatif (Chromato sur couche mince, BHN500 ≈ 135 €)

**Diagnostic de certitude** : dosage de l'activité enzymatique spécifique

- Sur fibroblastes ou leucocytes ou plasma (BHN100 ≈ 27 €)

**Le génotypage**

- prédire, dans certains cas, la sévérité du phénotype

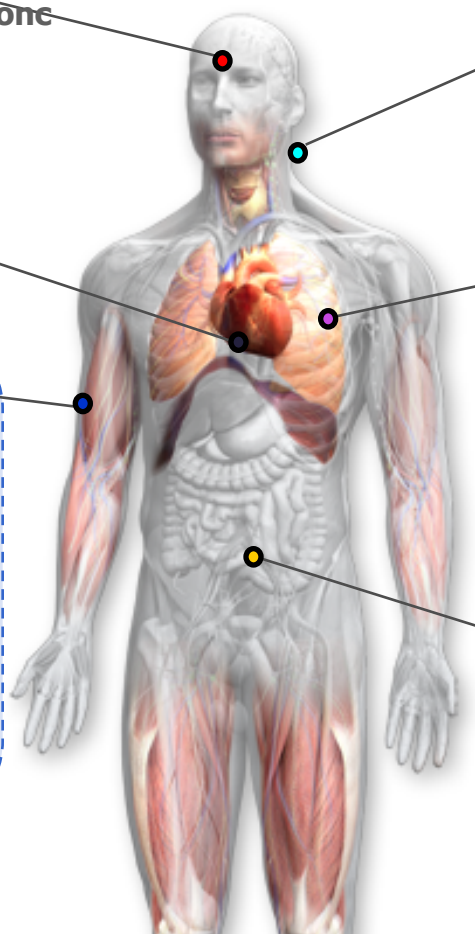
# La maladie de POMPE

Glycogénose musculaire
Maladie lysosomale par déficit en maltase acide
Autosomique récessive

# Une présentation clinique hétérogène avec des signes non spécifiques

**Cas de dolichoectasie et anévrisme du tronc basilaire (AVC, AIT)**

**Rares cas chez les adultes**



**Alimentation**

**Difficultés à mâcher et à avaler**

**Atteintes respiratoires**

**Faiblesse des muscles respiratoires**

**→ Insuffisance respiratoire restrictive**

**→ Infections respiratoires fréquentes**

**Atteintes musculo-squelettiques**

**Faiblesse de la ceinture scapulaire**
**→ décollement des omoplates**

**Faiblesse des muscles axiaux**
**→ déformations du rachis (scoliose, lordose, cyphose)**

**Faiblesse de la ceinture pelvienne**

**→douleurs et asthénie, difficultés à monter les escaliers, chutes fréquentes**

**Gastro-intestinales**

**Diarrhées, reflux gastro-œsophagien**

**biologie**

↑ CK, ↑ transaminases, ↑ LDH

scoliose
lordose

TRAITEMENTS : ils existent !
Intérêt d'un diagnostic précoce

Maladie de Gaucher : Cerezyme IV, Vpriv (IV), Eliglustat (Cerdelga) per os

Maladie de Fabry : Fabrazyme (IV) , Replagal (IV), Galafold (per os)

MPS1 : aldurazyme, MPS2 : elaprase, Maroto-Lamy : naglazyme

Maladie de Pompe : Myosime

**Hôpital Joseph DUCUING**

Centre de Compétence Maladies Lysosomales de l'Adulte

Rattaché au Centre de Référence National (Dr Belmatoug APHP – Hôpital Beaujon)

16 Fabry
10 Gaucher
3 Hunter
1 Hunter hétérozygote (femme)
1 Hurler Schie (décés récent)
1 Morquio B
3 Nieman Pick (décès)
2 alpha-mannosidoses