

progrès en

pédiatrie

29

Maladies métaboliques héréditaires

coordinateurs

Brigitte Chabrol

Pascale de Lonlay

éditeur scientifique

Pierre Cochat

doin

Table des matières

Chapitre 1

Ce qui n'est pas une maladie métabolique

Classification et circonstances de découverte des maladies héréditaires du métabolisme

Jean-Marie Saudubray, Frédéric Sedel

I	Classification.....	3
A	Groupe I : les « intoxications »	3
B	Groupe II : les déficits énergétiques.....	4
C	Groupe III : les maladies par déficit de la synthèse ou du catabolisme des molécules complexes	4
II	Quand rechercher une maladie héréditaire du métabolisme ?	6
A	Dans les situations urgentes liées à une décompensation aiguë ou aux risques potentiels d'une détérioration rapide	7
B	En cas de nouvelle grossesse de survenue inopinée	8
C	Lorsque les symptômes chroniques inexpliqués persistent	8
III	Prise en charge au long cours des maladies métaboliques : conclusion	9

Chapitre 2

Nouvelles explorations en biochimie

Christine Vianey-Saban

I	Approches diagnostiques biochimiques	12
II	Étude des métabolites.....	13
A	Organisation des laboratoires	13
B	Impact des nouvelles technologies.....	13

Chapitre 3

Progrès dans les maladies lysosomales

Bénédicte Héron, Nathalie Guffon

I	Lipidoses.....	27
A	Maladie de Fabry	27
B	Maladie de Farber	29
C	Gangliosidose à GM1	29
D	Gangliosidoses à GM2.....	30
E	Maladie de Gaucher	30
F	Maladie de Krabbe, ou leucodystrophie à cellules globaïdes.....	31
G	Leucodystrophie métachromatique.....	32
H	Maladie de Niemann-Pick de types A et B	33
I	Maladie de Niemann-Pick de type C.....	33
J	Maladie d'Austin	34
K	Maladie de Wolman et maladie de surcharge en esters de cholestérol	34

II	Céroïde-lipofuscinoses neuronales	35
III	Maladie de Pompe, ou glycogénose de type II par déficit en maltase acide	36
IV	Anomalies du transfert lysosomal	37
	A Maladie de Danon	37
	B Maladies de surcharge avec sialurie libre	37
	C Cystinose	38
V	Mucopolysaccharidoses	38
	A Mucopolysaccharidose de type I (maladies de Hurler, de Hurler-Scheie, de Scheie) ..	38
	B Mucopolysaccharidose de type II, ou maladie de Hunter	43
	C Mucopolysaccharidose de type VI : maladie de Maroteaux-Lamy	44
	D Mucopolysaccharidose de type III : maladie de Sanfilippo	45
	E Mucopolysaccharidose de type IV : maladie de Morquio	46
VI	Glycoprotéinoses ou oligosaccharidoses	48
	A Aspartylglucosaminurie	48
	B Fucosidose	48
	C Alpha-mannosidose	48
	D Bêta-mannosidose	49
	E Sialidose	49
	F Galactosialidose	50
	G Mucopolidoses de types II et III	50
	H Mucopolidose de type IV	51
	I Maladies de Schindler et Kanzaki	51
VII	Autres pathologies	51
Chapitre 4		
Maladies peroxysomales		
Patrick Aubourg		
I	Maladies dues à un trouble de la biogenèse des peroxysomes	58
	A Maladies peroxysomales par troubles de la biogenèse autres que la CDR de type 1 ..	58
	B Chondrodysplasie rhizomélique ponctuée de type 1	61
II	Déficits en acyl-CoA oxydase de type 1 et en protéine D bifonctionnelle	62
	A Déficit en ACOX1	62
	B Déficit en DBP	62
III	Déficits en <i>sterol carrier protein X</i> et en alpha-méthylacyl-CoA racémase	62
	A Déficit en SCPx	62
	B Déficit en AMCR	63
IV	Maladie de Refsum adulte	63
V	Adrénoleucodystrophie liée à l'X	64
Chapitre 5		
Progrès dans les pathologies mitochondriales		
Annabelle Chaussenot, Agnès Rötig, Véronique Paquis-Flucklinger		
I	Rappel sur la phosphorylation oxydative	70
	A Chaîne respiratoire mitochondriale	70
	B Génétique mitochondriale	71
II	Présentations cliniques des maladies mitochondriales	72
III	Stratégie diagnostique des maladies mitochondriales	72
	A Explorations indirectes	72
	B Explorations tissulaires	78
	C Explorations génétiques	79

IV	Prise en charge et traitement des maladies mitochondriales	84
A	Traitement spécifique : coenzyme Q ₁₀	84
B	Prise en charge	84
V	Conseil génétique et diagnostic prénatal	86

Chapitre 6

Anomalies congénitales de glycosylation des glycoprotéines

Pascale de Lonlay, Nathalie Seta

I	Anomalies de glycosylation des N-glycoprotéines.....	93
A	Présentation clinique	93
B	Présentation biologique et moléculaire	96
C	Traitement	98
II	Anomalies de glycosylation des O-glycoprotéines	98
III	Anomalies de la N- et de la O-glycosylation.....	99

Chapitre 7

Phénylcétonurie

François Feillet, Chrystèle Bonnemains

I	Epidémiologie.....	104
II	Physiopathologie	104
III	Diagnostic.....	104
A	Diagnostic issu du dépistage néonatal.....	104
B	Diagnostic différentiel	105
IV	Conduite à tenir.....	105
A	Sévérité de l'hyperphénylalaninémie	105
B	Sensibilité au BH ₄	105
C	Prise en charge	106
V	Suivi des patients PCU.....	107
A	Biologie.....	107
B	Imagerie cérébrale.....	108
C	Évaluation neuropsychologique	108
D	Qualité de vie.....	108
E	Grossesses chez les femmes PCU	108

Chapitre 8

Troubles de la reméthylation

Hélène Ogier de Baulny, Manuel Schiff, Jean-François Benoist

I	Rappels métaboliques.....	114
II	Symptomatologie clinique.....	117
A	Formes précoces.....	117
B	Formes infantiles tardives	118
C	Formes adultes.....	119
III	Diagnostic.....	120
A	Analyses biologiques.....	120
B	Analyses fonctionnelles, dosages enzymatiques et tests de complémentation	121
IV	Traitement	121
A	Vitamine B12	121
B	Acide folinique.....	122
C	Restauration intracérébrale d'une réserve de résidus méthyles	122
D	Traitement prénatal	123
E	Surveillance thérapeutique.....	123

Chapitre 9

Déficits de la β -oxydation des acides gras

François Labarthe

I	Physiopathologie des déficits de β -oxydation des acides gras.....	128
A	Métabolisme énergétique des acides gras.....	128
B	Physiopathologie des déficits de β -oxydation.....	128
II	Nouvelles maladies.....	129
A	Déficits du transport intracellulaire.....	129
B	Déficits de β -oxydation des acides gras à chaîne longue.....	131
C	Déficits de β -oxydation des acides gras à chaîne moyenne ou courte.....	131
III	Nouveaux traitements.....	132
A	Substrats énergétiques non glucidiques.....	132
B	Traitements adjuvants.....	134

Chapitre 10

Déficits du cycle de l'urée

Dries Dobbelaere, Karine Mention

I	Généralités.....	140
II	Génétique.....	141
III	Diagnostic différentiel.....	141
IV	Tableau clinique.....	141
V	Physiopathologie.....	143
VI	Bilan biologique.....	143
VII	Traitement.....	144
A	Prise en charge en urgence.....	145
B	Prise en charge au long cours.....	145

Chapitre 11

Aciduries organiques « cérébrales »

Brigitte Chabrol

I	Acidurie glutarique de type 1.....	150
A	Pathogénie.....	150
B	Tableau clinique.....	150
C	Moyens diagnostiques.....	151
D	Moyens thérapeutiques.....	151
E	Dépistage néonatal.....	152
II	Déficit en L2-hydroxyglutarique déshydrogénase.....	152
III	Acidurie D2-hydroxyglutarique ou déficit en D2-hydroxyglutarique déshydrogénase....	152
IV	Acidurie 4-hydroxybutyrique ou déficit en succinique semi-aldéhyde déshydrogénase	153
V	Acidurie éthylmalonique.....	153
VI	Maladie de Canavan.....	154

Chapitre 12

Nouvelles pathologies

Aline Cano, Vassili Valayannopoulos

I	Déficits de synthèse et de transport de la créatine.....	160
A	Physiopathologie des déficits de synthèse et de transport de la créatine.....	160
B	Présentation clinique.....	160
C	Diagnostic positif.....	161
D	Traitement.....	161
II	Déficits de synthèse de la sérine.....	162
A	Physiopathologie.....	162
B	Présentation clinique.....	162
C	Diagnostic positif.....	162
D	Traitement.....	162

III	Déficit en glutamine synthétase	162
A	Présentation clinique	162
B	Diagnostic	163
C	Physiopathologie	163
IV	Déficits de la voie des pentoses phosphates	163
A	Physiopathologie	163
B	Présentation clinique	163
C	Diagnostic positif	164
D	Traitement	164
V	Déficit en citrine	164
A	Physiopathologie	164
B	Modes de présentation	164
C	Traitement	165
VI	Convulsions pyridoxinodépendantes	165
A	Aspects cliniques et paracliniques	165
B	Physiopathologie	166
C	Traitement	166
D	Évolution	166
VII	Convulsions sensibles à l'acide folinique	167
VIII	Déficit en pyridox(am)ine-5'-phosphate oxydase ou convulsions pyridoxal-P-dépendantes	167
A	Aspects cliniques et paracliniques	167
B	Physiopathologie	168
C	Traitement et évolution	168
IX	Troubles du transport intracérébral des folates	168
A	Déficit de transport intracérébral en folates d'origine auto-immune	169
B	Déficit congénital du récepteur alpha aux folates	169
X	Déficit en transporteur de glucose	169
A	Clinique	169
B	Physiopathologie	170
C	Diagnostic	171
D	Traitement	172

Chapitre 13

Nouvelles thérapeutiques (modèle des maladies lysosomales)

Catherine Caillaud

I	Thérapies moléculaires	179
A	Thérapies substitutives	179
B	Inhibiteurs/modulateurs de la biosynthèse des substrats	179
C	Chaperonnes pharmacologiques	180
D	Correction de mutations spécifiques	180
E	Autres approches moléculaires	181
II	Thérapie cellulaire	181
A	Greffe de cellules souches hématopoïétiques	181
B	Autres approches de thérapie cellulaire	182
III	Thérapie génique	183

Chapitre 14

Transplantation hépatique et maladies héréditaires du métabolisme

Pierre Broué, Julien Baruteau

I	Transplantation hépatique	189
II	Indications métaboliques de la transplantation hépatique	190
III	Transplantation cellulaire hépatique	191

Chapitre 15

Conseil génétique et maladies métaboliques

Nicole Philip, Jean-Paul Bonnefont

I	Conseil génétique.....	194
A	Principes du conseil génétique.....	194
B	Évaluation du risque.....	194
C	Perception du risque.....	195
D	La question de l'information de la parentèle.....	196
E	Dépistage des hétérozygotes en population générale.....	197
II	Diagnostic prénatal.....	197
A	Objectifs du diagnostic prénatal.....	197
B	Organisation générale du DPN en France.....	197
C	Contexte clinique du DPN.....	198
D	Consultation de génétique pré-DPN.....	199
E	Réalisation du DPN.....	200
F	Consultation de génétique de rendu de résultat du DPN.....	204
III	Diagnostic préimplantatoire.....	205
A	Objectif du diagnostic préimplantatoire.....	205
B	Contexte du DPI.....	205
C	Contraintes imposées aux couples demandeurs.....	205
D	Organisation générale du DPI en France.....	206
E	Étapes préalables au DPI.....	206
F	DPI moléculaire.....	208
G	Suivi post-DPI.....	210

Chapitre 16

Dépistage néonatal et maladies métaboliques

François Feillet, Frédéric Huet

I	Extension du dépistage néonatal aux maladies héréditaires du métabolisme.....	214
II	Méthode de dépistage.....	214
III	Moment du prélèvement sanguin.....	215
IV	Maladies dépistables.....	216
A	Maladies « unanimement » dépistées.....	216
B	Maladies dépistées dans la plupart des pays.....	218
C	Maladies non dépistées.....	218
D	Maladies de surcharge lysosomales.....	219
V	Problèmes éthiques liés à l'extension du dépistage néonatal.....	219

Chapitre 17

Qualité de vie : place des associations

Anne-Sophie Lapointe

I	Attentes des familles.....	223
A	À court terme.....	224
B	À moyen terme.....	224
C	À long terme.....	224
II	Réponses apportées aux familles.....	224
A	Renseigner.....	224
B	Faciliter.....	224
C	Accueillir.....	225
III	Perspectives pour demain.....	225

Index.....	227
------------	-----

Maladies métaboliques héréditaires

Un premier ouvrage consacré aux maladies métaboliques dans la collection « Progrès en pédiatrie », était publié en 1991, coordonné par le Professeur Saudubray. En étant le premier en langue française à traiter de ce sujet vaste, difficile, complexe et passionnant tout à la fois, il constituait ainsi une véritable référence.

De très nombreux progrès ont été réalisés depuis, qu'il s'agisse de nouvelles descriptions cliniques, de techniques d'exploration nouvelles et surtout d'approches thérapeutiques de plus en plus spécifiques.

Nous sommes très fières d'avoir relevé le défi de coordonner cet ouvrage qui a permis la collaboration des différents groupes s'occupant de maladies héréditaires du métabolisme. Il s'inscrit ainsi dans le premier Plan maladies rares 2005-2008, toutes les équipes des centres de référence ou de compétence dans ce domaine ayant apporté leurs contributions.

Nous espérons que cet ouvrage répondra aux attentes des plus jeunes, qui commencent à aborder la pédiatrie en étant souvent effrayés par ce « monde du métabolisme », mais aussi aux plus expérimentés qui y trouveront les très nombreuses avancées réalisées dans ce domaine ces dernières années.

Pr Brigitte Chabrol, Pr Pascale de Lonlay