

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

Bénédicté 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 globoides.....	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 Mucolipidoses de types II et III	50
	H Mucolipidose 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 Chaussonot, 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	70

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
-------------	-----