

# 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 inexploqués 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

Bénédictte 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 <sub>10</sub> .....	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 <sub>4</sub> .....	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 $\beta$ -oxydation des acides gras

François Labarthe

I	Physiopathologie des déficits de $\beta$ -oxydation des acides gras.....	128
A	Métabolisme énergétique des acides gras.....	128
B	Physiopathologie des déficits de $\beta$ -oxydation.....	128
II	Nouvelles maladies.....	129
A	Déficits du transport intracellulaire.....	129
B	Déficits de $\beta$ -oxydation des acides gras à chaîne longue.....	131
C	Déficits de $\beta$ -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
-------------	-----