

Revue générale

Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte

Inborn errors of metabolism in adults

J.-M. Saudubray^{1,*}, F. Sedel²

Centre de prise en charge des maladies neurométaboliques, fédération des maladies du système nerveux, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Abstract

We present a simplified classification of treatable inborn errors of metabolism (IEM) in three groups with a special focus on those disorders observed at adult age. Group 1 includes inborn errors (IE) of intermediary metabolism which give rise to an acute or chronic intoxication. It encompasses aminoacidopathies, organic acidurias (OA), urea cycle disorders (UCD), sugar intolerances, metal storage disorders and porphyrias. Clinical expression can be acute, systemic or involves a specific organ, it can strike in the neonatal period or later and intermittently from infancy to late adulthood. Most of these disorders are treatable and require the emergency removal of the toxin by special diets, extracorporeal procedures, cleansing drugs or vitamins. Group 2 includes IE of intermediary metabolism which affect the cytoplasmic and mitochondrial energetic processes. Cytoplasmic defects encompass those affecting glycolysis, glycogenosis, gluconeogenesis, creatine and pentose phosphate pathways; the latter are untreatable. Mitochondrial defects include respiratory chain disorders, Krebs cycle and pyruvate oxidation defects, mostly untreatable, and disorders of fatty acid oxidation and ketone bodies that are treatable. Group 3 involves cellular organelles and include lysosomal, peroxisomal, glycosylation, and cholesterol synthesis defects. Among these, some lysosomal disorders can be efficiently treated by enzyme replacement or substrate reduction therapies. Physicians can be faced with the possibility of a treatable IE in emergency, either in the neonatal period or late in infancy to adulthood, or as chronic and progressive symptoms, general (failure to thrive), neurological, or specific for various organs or systems. These symptoms and the simplified classification of IEM are summarized in seven tables.

© 2009 Published by Elsevier Masson SAS.

Résumé

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) représentent un groupe d'affections génétiques ayant en commun la dysfonction d'enzymes ou d'autres protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire. Il est admis que sur les 5000 à 10 000 maladies métaboliques potentiellement existantes, seules 500 environ sont actuellement identifiées. Souvent méconnues des médecins, les MHM peuvent affecter n'importe quel organe. Cependant, dans la très grande majorité des cas, elles touchent le système nerveux ou le muscle. Les MHM présentent des spécificités diagnostiques et de prise en charge qui les distinguent des autres maladies génétiques ou neurologiques : contrairement aux maladies génétiques identifiées directement par l'analyse moléculaire d'un gène, les maladies métaboliques sont diagnostiquées par des tests biochimiques spécifiques qui cherchent à mettre en évidence l'accumulation ou le défaut de synthèse d'un composé biochimique ou encore à mesurer l'activité d'une enzyme donnée. Le diagnostic moléculaire a aussi une place importante pour confirmer le diagnostic et orienter le conseil génétique. De nombreuses MHM sont accessibles à des stratégies thérapeutiques spécifiques telles que la stimulation enzymatique à l'aide de cofacteurs, l'enzymothérapie substitutive ; certains régimes spécifiques, des traitements chélateurs ; le remplacement de certains métabolites indispensables. . . La prise en charge des MHM a été traditionnellement assurée par les pédiatres. Toutefois, cette situation se modifie. D'une part les progrès des traitements ont permis aux patients diagnostiqués dans l'enfance de vivre jusqu'à des âges avancés, ce qui nécessite leur prise en charge dans des hôpitaux d'adulte. D'autre part les progrès du diagnostic ont démontré que la plupart des MMH peuvent débiter à l'âge adulte ou n'être identifiées qu'à l'âge adulte. Les conséquences endocrinienne des MHM n'ont pas fait l'objet jusqu'ici d'une réflexion prospective et sont encore mal connues. Cet article présente

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jmsaudubray@orange.fr (J.-M. Saudubray).

¹ Pr Jean-Marie Saudubray, Professeur honoraire consultant en maladies héréditaires du métabolisme.

² Dr Frédéric Sedel, praticien hospitalier, centre de référence « maladies lysosomales ».

une classification physiopathologique simplifiée des MHM avec une focalisation sur les présentations à l'âge adulte et leurs principaux signes cliniques révélateurs.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS.

Keywords: Inborn errors of metabolism; Genetic diseases; Adult

Mots clés : Maladies héréditaires du métabolisme ; Maladies génétiques ; Présentations à l'âge adulte

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) occupent désormais une place importante dans la pathologie. On connaît d'ores et déjà plus de 500 maladies héréditaires du métabolisme différentes et ce nombre ne cesse d'augmenter avec le développement et la simplification des techniques biochimiques pour leur identification, et surtout la meilleure connaissance de leur sémiologie et le développement de nouveaux concepts physiopathologiques. Le classique traité *The Metabolic Bases of Molecular and Inherited Disease* par Scriver et al. en est à sa huitième édition qui comporte quatre volumes et plus de 6000 pages [1] et est désormais mis à jour en permanence dans son édition électronique.

La plupart des affections métaboliques se révèlent à l'âge pédiatrique, soit dès la naissance, soit dans la petite enfance, et bon nombre de ces maladies demeure létal. Cependant, depuis une vingtaine d'années, le nombre de maladies traitables n'a cessé d'augmenter et, par ailleurs, la connaissance de formes moins graves, se révélant plus tardivement à l'adolescence et l'âge adulte, s'est considérablement accrue. Il existe donc d'une part, désormais, un véritable problème de prise en charge des malades pédiatriques qui parviennent à l'âge adulte, et d'autre part de reconnaissance de nouveaux malades révélant l'affection à l'âge adulte parfois tardif [2–12].

L'objectif de cet article est double :

- présenter les principales MHM reconnues à l'âge pédiatrique et traitables, qui arrivent à l'âge adulte où la prise en charge devra être poursuivie ;
- présenter les MHM à révélation tardive après l'âge pédiatrique, et en lister les principaux symptômes révélateurs ainsi que les méthodes permettant de parvenir à leur diagnostic.

Les présentations plus spécifiquement endocriniennes font l'objet d'un autre article de cette revue. Les conséquences à long terme des MHM sur la fertilité, la reproduction, la croissance et le métabolisme phosphocalcique bien que fréquentes demeurent mal connues et n'ont pas fait l'objet jusqu'ici d'une réflexion prospective intégrée.

1. Classification des maladies héréditaires du métabolisme susceptibles d'être observées à l'âge adulte

D'un point de vue physiopathologique, on peut classer les MHM en trois grands groupes d'affections ayant en commun des caractères cliniques, un mode évolutif, et une même méthodologie diagnostique [1–5].

1.1. Le groupe des maladies qui agissent par « intoxication » endogène

Dans ce groupe, les signes aigus ou chroniques sont liés essentiellement à l'accumulation progressive d'un ou de plusieurs composé(s) (acide(s) aminé(s), acide(s) organique(s), ammoniac ou autre), d'origine alimentaire ou produit(s) par le catabolisme protéique. On trouve dans ce groupe (Tableau 1) :

- les aminoacidopathies, et notamment la phénylcétonurie, la leucinose, les homocystinuries, l'hyperornithinémie, la tyrosinémie héréditaire et l'hyperglycinémie sans cétose. Toutes ces affections sont facilement diagnostiquées par la chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires ;
- les aciduries organiques sont principalement les aciduries méthylmaloniques, propioniques, isovalériques, le déficit multiple en carboxylase sensible à la biotine chez l'enfant, l'acidurie glutarique et L-2-hydroxy glutarique chez l'adulte. Les aciduries organiques sont reconnaissables par la chromatographie des acides organiques urinaires (CAO), par la chromatographie en phase gazeuse couplée ou non à la spectrométrie de masse et par l'étude du profil des acyl carnitines par la méthode tandem MS/MS effectuée à partir d'un prélèvement sanguin sur papier buvard [13]. Ces examens ne sont effectués que dans un nombre limité de laboratoires très spécialisés en France généralement regroupés dans des centres de références ;
- les déficits héréditaires du cycle de l'urée, qui donnent lieu à une intoxication endogène par l'ammoniac sont représentés principalement à l'âge adulte par le déficit héréditaire en ornithine carbamyl transférase ;
- les galactosémies, par déficit d'une des enzymes du métabolisme du galactose (galactokinase, galactose épimérase ou galactose uridyl transférase) donnent lieu à une accumulation de galactose, de galactitol, et de galactose-1-phosphate. L'expression de ces affections est le plus souvent néonatale. Néanmoins, certains patients peuvent être découverts tardivement à l'âge adulte en présence d'une cataracte isolée. Le traitement des galactosémies repose sur l'éviction complète et définitive du galactose du régime.

Les aminoacidopathies, aciduries organiques et hyperammoniémies relèvent d'un traitement diététique restreignant très fortement l'apport protéique (régime fructovégétarien strict supplémenté avec des mélanges minéraux et vitaminiques et, parfois, des mélanges d'acides aminés dépourvus du ou des acide(s) aminé(s) toxique(s) ; par exemple, sans phénylalanine pour la phénylcétonurie, sans acides aminés ramifiés pour la leucinose, sans méthionine pour l'homocystinurie. Toutes ces

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3252932>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3252932>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)