

Vademecum Metabolicum

Diagnostic et Traitement des Maladies Héréditaires du Métabolisme

Bearbeitet von
Johannes Zschocke, Georg F. Hoffmann

2 2017. Taschenbuch. ca. 184 S. Paperback
ISBN 978 3 7945 9095 7

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Stoffwechselstörungen](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei


DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Métabolisme énergétique

Les anomalies qui affectent la fourniture d'ATP à la cellule perturbent de nombreuses fonctions, particulièrement dans les organes ayant un besoin énergétique important tels que le cerveau, le muscle squelettique, le cœur, le rein ou la rétine. Les patients présentent une *association variée de signes neuromusculaires et d'autres symptômes* impliquant des *organes indépendants et différents*, parfois expliqués par l'expression tissu-spécifique d'un déficit génétique particulier. *L'évolution de la maladie* est variable mais souvent *rapidement progressive*. Il existe des signes communs se recoupant avec ceux des aciduries organiques cérébrales (page 61). Dans quelques cas seulement un seul organe est atteint (par exemple le muscle, le cœur, le foie).

Les anomalies mitochondriales au sens strict sont des anomalies des enzymes ou des complexes enzymatiques directement impliqués dans la production de l'énergie chimique par la phosphorylation oxydative. Il s'agit du complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDH), du cycle de Krebs, de la chaîne respiratoire et de l'ATP synthase. Il n'y a pas de spécificité pour chaque type d'anomalie sur le plan clinique, de la physiopathologie et des aspects génétiques car différents complexes enzymatiques partagent les mêmes protéines et les métabolites accumulés peuvent avoir un effet inhibiteur sur d'autres enzymes. Le blocage de la chaîne respiratoire par un déficit en O_2 , par des anomalies génétiques ou par des inhibiteurs entraîne une augmentation du rapport NADH/NAD⁺ ce qui à son tour inhibe la PDH et d'autres enzymes du métabolisme intermédiaire incluant le cycle de Krebs.

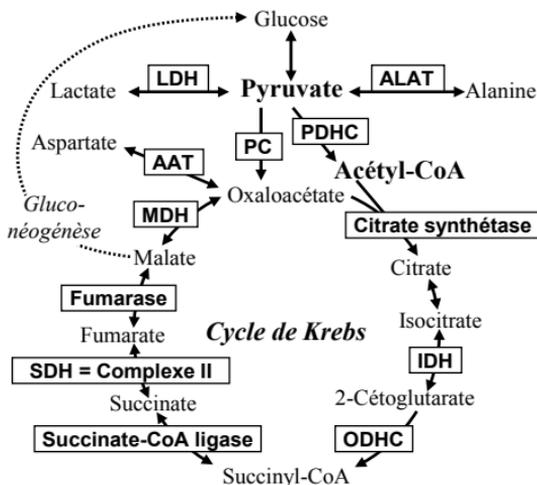
Anomalies du métabolisme du pyruvate et du cycle de Krebs

Biochimie: Métabolisme du pyruvate et cycle tricarboxylique de Krebs

Le *pyruvate* est essentiellement formé à partir de la glycolyse et peut être converti de façon réversible en lactate (le produit final de la glycolyse anaérobie) par la LDH ou en alanine (l'acide aminé correspondant) par l'ALAT. Il est métabolisé de façon irréversible soit par la pyruvate carboxylase (néoglucogénèse et anaplérose du cycle de Krebs) ou par le complexe pyruvate déshydrogénase (formation de l'acétyl-CoA qui est métabolisé dans le cycle de Krebs). Donc ce métabolite se situe à une jonction critique dans le métabolisme intermédiaire.

Le *cycle de Krebs* (cycle des acides tricarboxyliques) convertit l'acétyl-CoA en dioxyde de carbone et en énergie sous forme de GTP et de cofacteurs réduits (NADH et FADH₂).

Abréviations: ASAT = aspartate aminotransférase, ALAT = alanine aminotransférase, IDH = isocitrate déshydrogénase, LDH = lactate déshydrogénase, MDH = malate déshydrogénase, ODHC = complexe 2-oxoglutarate déshydrogénase, PDH = complexe pyruvate déshydrogénase, PC = pyruvate carboxylase



Déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH)

Complexe enzymatique constitué de plusieurs sous-unités et formé des composants suivants: (gènes entre parenthèses):

- *E1* = décarboxylase, hétérotétramère formé par deux protéines *E1 α* (*PDHA1*) et *E1 β* (*PDHB*)
- *E2* = dihydrolipoamide acétyltransférase (*DLAT*)
- *E3* = dihydrolipoamide déshydrogénase (*DLD*); également un composant des complexes de l' α -cétoglutarate déshydrogénase et de la déshydrogénase des α -cétocides à chaîne ramifiée
- *E3BP* = E3-binding protein, protéine X (*PDHX*)
- *Cofacteurs*: le thiamine pyrophosphate, l'acide α -lipoïque, le FAD, le NAD⁺ et le CoA

Régulation: La PDH est inactivée par phosphorylation par des PDH kinases spécifiques (*PDK1-4*) et réactivée (déphosphorylée) par des PDH phosphatases spécifiques (*PDPI-2*, *PDPR*).

Génét.: La forme la plus courante est liée à une anomalie liée au chromosome X (gène *PDHA1*) → ♂ plus souvent atteints que ♀

Clinical: Retard global de développement, hypotonie, épilepsie, ataxie (continue ou intermittente), apnées, encéphalopathie progressive (incluant syndrome de Leigh ou de type Leigh, lésions focales du tronc cérébral); neuropathie périphérique aiguë, malformations cérébrales; acidose lactique congénitale

Variants: *Déficit en E2 (dihydrolipoamide acétyltransférase)*: lésions nécrotiques symétriques dans le globus pallidus, dystonie

Déficit en E3 (dihydrolipoamide déshydrogénase): retard de développement, hypotonie; syndrome de Leigh; acidose lactique accompagnée des anomalies biochimiques de la leucine (taux élevés de leucine, isoleucine, et valine plasmatiques – voir page 66)

Diagn.: ↑ Lactate, pyruvate, alanine dans les liquides biologiques, n-↓ rapport lactate/pyruvate; activités enzymatiques sur fibroblastes; Western blot pour identifier la sous-unité enzymatique déficiente

Traitement: Régime cétogène (3:1-5:1), thiamine (150-300 mg/jour)

Evolution: Souvent défavorable, selon l'ampleur du déficit

Déficit en pyruvate carboxylase

La synthèse d'oxaloacétate à partir du pyruvate est nécessaire non seulement pour la néoglucogénèse à partir du lactate ou de l'alanine, mais joue également un rôle d'anaplérose, c'est à dire la sortie du citrate, du 2-cétoglutarate ou du succinyl-CoA du cycle de Krebs pour la biosynthèse de différents composés. Il est également nécessaire à la synthèse de l'aspartate qui est utilisé dans le transport d'équivalents réduits à travers la membrane mitochondriale et dans le cycle de l'urée.

Clinique: *Type A («nord américain»)*: retard de développement, acidose lactique
Type B («français»): acidose lactique congénitale, hypotonie, encéphalopathie, coma, convulsions, hypoglycémie modérée, acidose tubulaire rénale; létal dans l'enfance
Type C («bénilin»): épisodes d'acidose lactique + hypoglycémie, développement normal

Diagn.: ↑ Lactate, pyruvate, corps cétoniques, NH₃; n-↑ rapport lactate/pyruvate mais ↓ rapport 3-OH-butyrat/acétoacétate; AA (plasma): ↑ Cit, Ala, Lys, Pro; AO (urines): acide 2-cétoglutarique etc.; études enzymatiques (fibroblastes); gène *PC*

DD: Déficit multiple en carboxylases (voir page 159)

Traitement: Aucun traitement efficace connu pour variants A et B; traitements symptomatiques pour les épisodes d'hypoglycémie et d'acidose lactique aiguë importants dans le type C

Déficit en complexe 2-oxoglutarate déshydrogénase (ODHC)

La 2-oxoglutarate (aussi appelée: α -cétoglutarate) est un métabolite intégral du cycle de Krebs. C'est également un substrat pour la biosynthèse du glutamate avec diverses fonctions dans les voies de signalisation cellulaire. Le complexe ODHC est composé de trois protéines: E1k (gène *OGDH*), E2k (gène *DLST*) et E3 (gène *DL2*, voir page 97). Le déficit en ODHC est rare; à ce jour, seulement des mutations de la protéine E3 ont été décrites.

Clinique: Hypotonie, encéphalopathie progressive avec signes pyramidaux, acidose lactique congénitale; pronostic le plus souvent défavorable

Diagn.: OA (urines): \uparrow acide α -cétoglutarique (NB: l'acidurie α -cétoglutarique est aussi observé dans certains troubles de la chaîne respiratoire mitochondriale); analyses enzymatiques (fibroblastes)

Déficit en fumarase (acidurie fumarique):

Génét.: Déficit en fumarate hydratase (*FH*) aut. réc.: maladie systémique infantile; *hétérozygotes*: prédisposition à certaines tumeurs (perte clonale du deuxième allèle)

Clinique: *Déficit systémique*: encéphalopathie progressive, parfois début prénatal (polyhydramnios, malformations cérébrales), prématurité, dysmorphie, hypotonie, convulsions, micro-/macrocéphalie, acidose lactique congénitale

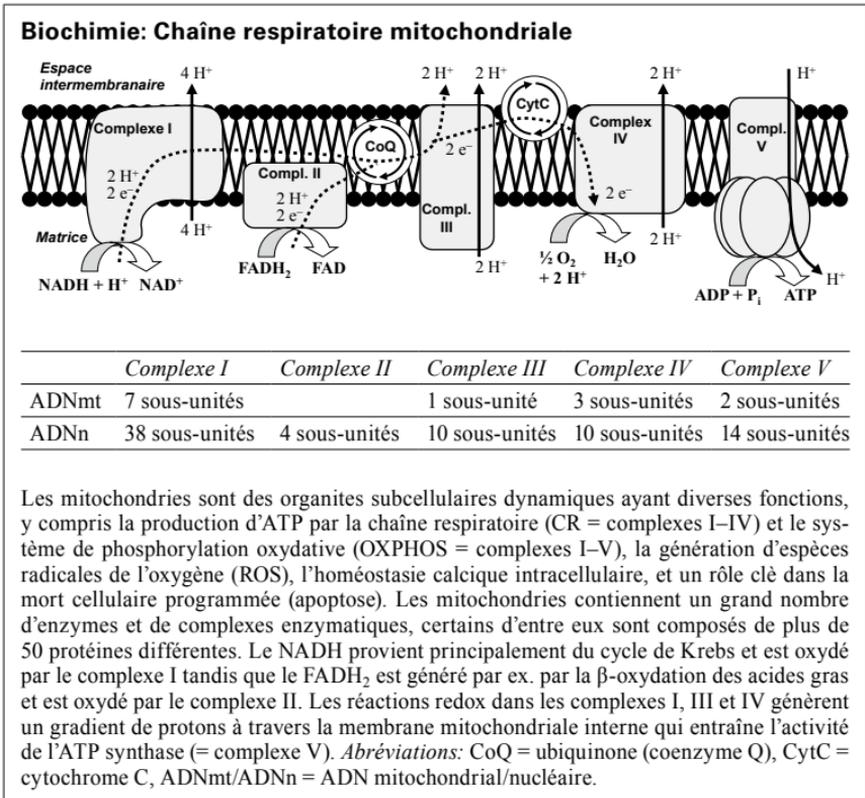
Hétérozygotes: léiomyomes cutanés et utérins multiples (MCUL); leiomyomatose héréditaire et cancer du rein (HLRCC)

Diagn.: OA (urines): $\uparrow\uparrow$ fumarate (NB aussi observé dans certaines anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale); études enzymatiques (fibroblastes)

Autres anomalies du cycle de Krebs

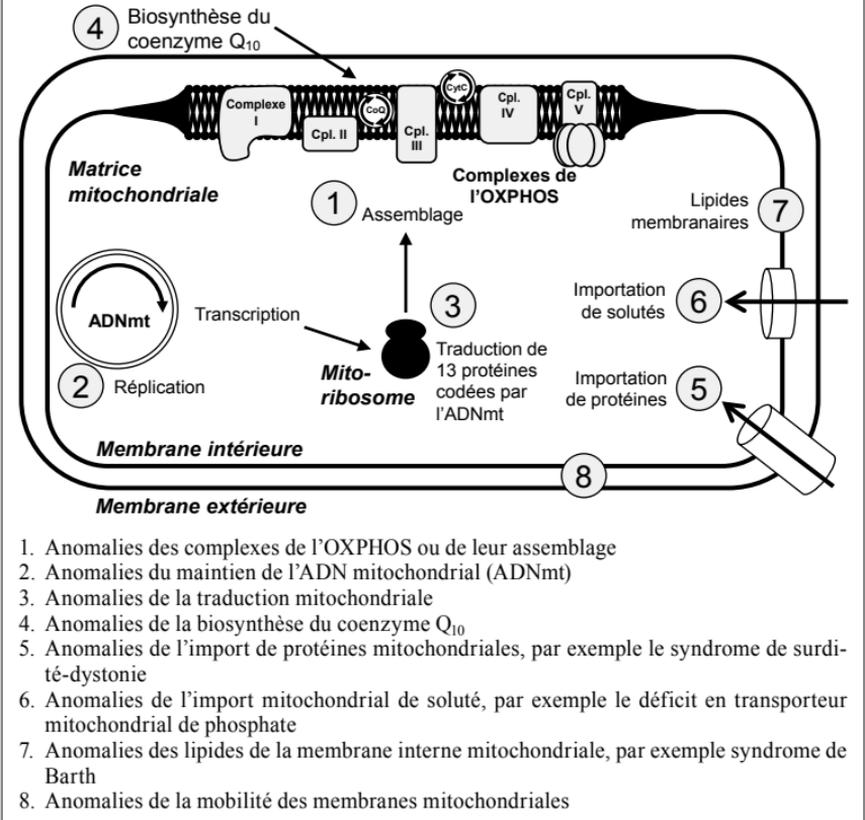
- *Déficit en succinate-CoA ligase*: mutations des gènes *SUCLA2* et *SUCLG1* causant un syndrome de déplétion en ADN mitochondrial (MDDS; page 106) avec acidurie méthylmalonique modérée
- *Déficit en succinate déshydrogénase (SDH)*: \rightarrow complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale (page 110)
- *Déficit combiné en aconitase et SDH*: myopathie (type Suédois) et intolérance à l'effort; gène *ISCU* (protéine impliquée dans le maintien des centres fer-soufre)
- *Isocitrate déshydrogénase: IDH1*: cytosolique; *IDH2*: spécifique au NADP^+ mitochondrial, mutations hétérozygotes causent l'acidurie D-2-hydroxyglutarique (voir page 64) (mutations somatiques des gènes *IDH1* et *IDH2* sont également retrouvées dans des gliomes et la leucémie aigüe myéloïde); *IDH3*: spécifique au NAD^+ mitochondrial, les mutations provoquent rétinite pigmentaire aut. réc.

Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale



Les anomalies de la CR/OXPHOS mitochondrial sont cliniquement, biochimiquement et génétiquement hétérogènes. La prévalence minimale à la naissance serait de ~1 sur 5000, mais ~1 sur 250 personnes ont une mutation pathogène de l'ADNmt. La classification des maladies mitochondriales peut se concevoir selon les signes cliniques, les défaut(s) enzymatiques, ou le défaut moléculaire. Diverses échelles d'évaluation diagnostiques ont été conçues mais le diagnostic reste problématique et difficile à prouver dans de nombreux cas. Quelques syndromes cliniques caractéristiques sont reconnus mais beaucoup de patients n'entrent pas parfaitement dans un de ces syndromes. Au contraire ils ont des symptômes/signes 'chevauchants' avec des caractéristiques supplémentaires par rapport au syndrome «classique». L'éventail de symptômes/signes possibles dans les maladies mitochondriales est très large (voir tableau page 101) et c'est souvent l'implication de deux ou plusieurs organes/tissus apparemment indépendants qui mènent à la suspicion d'une maladie mitochondriale.

Physiopathologie moléculaire des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale/ OXPHOS



Les anomalies de la CR/OXPHOS peuvent être présentes à tout âge. Le développement intra-utérin peut être affecté, provoquant un retard de croissance intrautérin et des malformations (cérébrales) à la naissance. Les jeunes enfants souffrent fréquemment d'encéphalomyopathie alors que les myopathies prédominent chez l'adulte. Les symptômes sont souvent progressifs, mais peuvent rester relativement stables pendant de longues périodes. Les anomalies de la CR/OXPHOS chez les enfants sont souvent dues aux mutations dans les gènes nucléaires codant pour des sous-unités ou des facteurs d'assemblage (décrites pour tous les complexes). Ces dernières se manifestent souvent au cours des 5 premières années de vie. Les mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt), souvent héritées de la mère de façon variable, sont plus fréquemment associées à des syndromes cliniques spécifiques et se manifestent souvent plus tardivement.

Signes cliniques

L'évaluation du retentissement clinique d'une pathologie mitochondriale suspectée doit comprendre (a) une exploration complète de la fonction musculaire comprenant un dosage des CPK et si possible une échographie du muscle et un EMG; (b) un examen neurologique complet (voir page 103 pour les résultats des études neuroradiologiques); (c) une exploration détaillée du fonctionnement des autres organes.