



HAL
open science

Les cardiomyopathies dans les maladies héréditaires du métabolisme

Lucille De Maria

► **To cite this version:**

Lucille De Maria. Les cardiomyopathies dans les maladies héréditaires du métabolisme. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04142148

HAL Id: dumas-04142148

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04142148>

Submitted on 26 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du DES de Biologie Médicale

Soutenue le 16 juin 2023

Par DE MARIA Lucille
Née le 19 décembre 1997
À Aix-en-Provence

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de
Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**LES CARDIOMYOPATHIES DANS LES MALADIES
HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME**

----oOo----

JURY :

Président : Professeur Nathalie Bardin

Membres : Professeur Régis Guieu

Docteur Marguerite Gastaldi

Docteur Julien Fromonot

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Ce travail représente l'achèvement de belles années d'études, les personnes à remercier sont nombreuses, ma réussite est aussi la vôtre.

À mon directeur de thèse, le Professeur Régis Guieu

Pour sa bienveillance depuis mon arrivée en biochimie, ses encouragements, ses remarques toujours constructives et l'enthousiasme avec lequel il m'a impliqué dans ses travaux de recherche.

Au Professeur Nathalie Bardin, présidente de mon jury

Veillez recevoir mes sincères remerciements pour me faire l'honneur d'être la présidente de mon jury, de m'accompagner dans ce projet de fin d'étude et de m'apporter votre expertise.

Au Docteur Marguerite Gastaldi

À qui j'exprime toute ma gratitude pour son travail de supervision.

Au Docteur Julien Fromonot

Pour son idée de sujet de thèse qui s'est aujourd'hui bien concrétisée.

Merci pour l'intérêt et le soutien dans tous les projets entrepris au cours de ces deux dernières années j'espère qu'il y en aura encore. Ses conseils avisés m'ont permis d'améliorer la qualité de mes travaux.

À mes parents,

Qui m'ont transmis leur passion pour les sciences médicales et qui, par leur travail acharné, rendent la vie de leurs patients meilleure chaque jour.

Ils m'ont donné le goût de l'effort et la persévérance nécessaire à mes ambitions. J'espère avoir hérité de leur ténacité et de leur empathie.

Leur amour, leur soutien et leurs encouragements constants m'ont été d'un grand réconfort, en particulier pendant ces huit dernières années. Leur relecture de cette thèse a été plus qu'héroïque.

Je vous aime de tout mon cœur.

À mon petit frère,

Dont je suis très fière, qui m'impressionne à mesure qu'il grandit et qui réussit brillamment dans un autre secteur que le médical. Ne plus me battre pour m'asseoir à l'avant de la voiture me manque.

À mes grands-parents,

Qui m'ont tout enseigné de la vie, des tables de multiplication au tricot en passant par la pêche et le vélo, ils m'ont appris à être courageuse. J'aimerai avoir leur patience, j'en suis là grâce à eux.

À tous mes oncles, tantes, cousins et petits cousins,

Pour ces repas gigantesques et parfois sans fin en bout de table. Vous êtes tous formidables.

À Logan,

Une source d'inspiration au quotidien, par son ambition infinie et son engagement dans toutes les tâches dans lesquelles il s'implique.

Cette thèse ne serait pas ce qu'elle est sans lui tant il a été un soutien durant son écriture, me donnant l'amour et la confiance dont j'avais besoin pour persévérer. Il est ma plus belle rencontre.

À Cindie, Manon, Justine, Ihssène et Maxence,

Certainement pas pour le travail.

Plutôt pour les multiples soirées passées et à venir, à se goinfrer et à rire.

Merci pour votre présence après toutes ces années, avec vous je suis encore dans la cour de récré.

À Clara et Maxime,

Qui resteront les meilleurs co-internes de tous les temps, leur perspicacité et leur rigueur dans le travail m'a toujours impressionné.

Vous êtes devenus des amis extraordinaires.

À Marc-Antoine et Lucas, dit l'équipe du glam,

Pour les soirées bières/charcuterie passées à rire, elles sont inoubliables et m'ont tellement aidé à décompresser, vous êtes géniaux.

À Laura et Cléa,

Qui ont eu le courage de relire cette thèse et qui m'ont sorti de bien des galères, un bout de ma réussite est à vous.

À tous les autres internes,

Mes deux Charlotte, Emma et Léa avec qui j'ai adoré râler pendant 6 mois et qui ont toujours eu les bons mots pour me reconforter ; Audrey pour être un rayon de soleil en toute circonstance ; l'équipe pharmaco Julia, Bouchra, Maria et Gwendoline pour leur constante bonne humeur ; Yassine, Yassina, Sarah et Endrit qui ont largement contribué à embellir mes stages.

À la famille Aveza tout entière,

Pour les milliers de souvenirs de voyages inoubliables, cette amitié est si vieille que je n'ai pas le souvenir d'avoir vécu sans vous connaître.

À Manon et Jordan,

Mes grands compagnons de révisions pendant les années de fac et celle de la préparation du concours, qui m'ont fait rire même dans mes pires jours.

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION SUR LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME.....	17
I.1.	CLASSIFICATION DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME	17
I.2.	CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE	22
I.3.	EXPLORATIONS EN BIOCHIMIE	23
I.4.	LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE	25
II.	LES CARDIOMYOPATHIES DANS LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME....	27
II.1.	GÉNÉRALITÉS SUR LES CARDIOMYOPATHIES	27
II.2.	TROUBLES DE LA B-OXYDATION DES ACIDES GRAS	33
II.3.	AMINOACIDOPATHIES & ACIDURIES ORGANIQUES	43
II.4.	MALADIES MITOCHONDRIALES	52
II.5.	GLYCOSPHIGOLIPIDOSES.....	58
II.6.	MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE	68
II.7.	MÉTABOLISME DES GLYCOPROTÉINES	83
II.8.	MUCOPOLYSACCHARIDOSES.....	96
II.9.	GANGLIOSIDOSES.....	108
II.10.	MALADIES PEROXYSOMALES : MALADIE DE REFSUM DE L'ADULTE	118
III.	LES TESTS GÉNÉTIQUES	122
III.1.	DÉPISTAGE NÉONATAL.....	122
III.2.	CONSEIL GÉNÉTIQUE	125
III.3.	QUALITÉ DE VIE.....	129
III.4.	NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES	130
IV.	CONCLUSION	136

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Synthèse des étiologies concernant les MHM d'intoxication.
- Figure 2 : Synthèse des MHM induites par des déficits énergétiques.
- Figure 3 : Synthèse des MHM induites par des déficits de synthèse ou de catabolisme de molécules complexes.
- Figure 4 : Tableau des principales applications développées dans le dépistage et le diagnostic des MHM.
- Figure 5 : Représentation schématique du cœur humain.
- Figure 6 : Types de cardiomyopathies.
- Figure 7 : Classification des cardiomyopathies – European Society of cardiology 2008.
- Figure 8 : Organisation schématique de la β -oxydation mitochondriale des acides gras.
- Figure 9 : Les anomalies de la voie du métabolisme de la tyrosine dans la tyrosinémie de type I.
- Figure 10 : Mécanisme de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'ATP par phosphorylation oxydative et pathologies associées.
- Figure 11 : Maladies mitochondriales et manifestations cardiovasculaires.
- Figure 12 : Physiopathologie de la maladie de Fabry.
- Figure 13 : Physiopathologie de la maladie de Gaucher
- Figure 14 : Mécanisme physiopathologique du déficit en PRKAG2
- Figure 15 : Structure de l'AMPK et mutations pathologiques dans les sous-unités $\gamma 2$.
- Figure 16 : Synthèse et dégradation du glycogène.
- Figure 17 : Comparaison d'une fibre musculaire saine et atteinte d'une maladie de Pompe vue en coupe.
- Figure 18 : Voie de dégradation de l'héparane sulfate.
- Figure 19 : Voie de dégradation du keratane sulfate.
- Figure 20 : Voie de dégradation du dermatane sulfate.
- Figure 21 : Implication de l'EBP dans la gangliosidose type I.
- Figure 22 : La TES appliquée à la maladie de Pompe.
- Figure 23 : Chaperons pharmacologiques appliqués à la maladie de Fabry.
- Figure 24 : Les deux voies de la thérapie génique.
- Figure 25 : Tableau récapitulatif des types de cardiomyopathies observées en fonction de la pathologie

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A4GALT	Lactosylcéramide 4-alpha-galactosyltransférase
AA	Acides aminés
AAV	Virus adéno-associés
ACS	Acyl-CoA synthétase
AD	Autosomique dominant
ADNmt	ADN mitochondrial
ADNn	ADN nucléaire
AG	Acides gras
AMM	Acidémie méthylmalonique
AMPK	AMP kinase
AP	Acidémie propionique
AR	Autosomique récessif
BHE	Barrière hématoencéphalique
CACT	Carnitine acylcarnitine translocase
Cblb	Cobalamine proto-oncogène B
CBS	Cystathion β -synthase
CD	Cluster de différenciation
CDG	Congenital disorders of glycosylation
CDG	Anomalies congénitales de la glycosylation
COG	Conserved oligomeric Golgi
CPT	Carnitine palmitoyltransférase
CPT-II	Carnitine palmitoyl transferase II
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DLCHAD	Déficit en long chain hydroxyacyl CoA déshydrogénase
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DVLACD	Déficit en very long-chain acyl-CoA déshydrogénase
EBP	Protéine de liaison de l'élastine
ECG	Électrocardiogramme
ESI-MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem avec source électrospray
FAH	Fumarylacétoacétate hydrolase
GAA	α -glucosidase acide

GAG	Glycoaminoglycanes
GALNS	N-acétylgalactosamine-6-sulfatase
Gb3	Globotriaosylcéramide
GL1	Glucosylcéramide
GLA	α -galactosidase A
GLB1	β -galactosidase
GM1/2	Monosialotetrahexosylganglioside
GM1G	Gangliosidose à GM1
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
GSC	Glucosylcéramide synthase
GSD III	Glycogénose de type III
GSD IV	Glycogénose de type IV
Hex	β -hexosaminidases
HT1	Tyrosinémie héréditaire de type I
IDS	Iduronate-2-sulfatase
IDUA	α -L-iduronidase
IgD	Immunoglobuline D
IMG	Interruption médicale de grossesse
IPS	Induced pluripotent stem cells
KS	Kératane sulfate
LacCer	Lactosylcéramide
LAMP-2	Lysosomal-Associated Membrane Protein 2
LCEH	2,3-enoyl-CoA hydratase
LCHAD	Long-chain acyl-CoA dehydrogenase
LCKAT	Long-chain-3-ketothiolase
LDL	Lipoprotéine de basse densité
Lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosine
MALDI-TOF	Matrix associated laser desorption ionization - time of flight
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase
MCM	Méthylmalonyl-CoA mutase
MD	Maladie de Danon
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MEC	Matrice extracellulaire

MELAS	Myopathie mitochondriale, encéphalopathie, acidose lactique et pseudo accidents ischémiques cérébraux
MERRF	Épilepsie myoclonique et fibres rouges déchiquetées
MF	Maladie de Fabry
MG	Maladie de Gaucher
MHM	Maladies héréditaires du métabolisme
MP	Maladie de Pompe
MPS	Mucopolycaccharidose
MPS-VI	Syndrome de Maroteaux-Lamy
MPS-VII	Syndrome SLY
MPS1H	Syndrome de Hurler
MPS1HS	Syndrome de Hurler-Scheie
MPS1S	Syndrome de Scheie
MPSII	Syndrome de Hunter
MPSIII	Syndrome de Sanfilippo
MPSIV	Syndrome de Morquio
MPT	Protéine mitochondriale trifonctionnelle
MR	Maladie de Refsum
NEU1	Neuraminidase-1 lysosomale
NGS	New generation sequencing
NTBC	Nitisone
OCTN2	Transporteur plasmatique de la carnitine
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PBG	Porphobilinogène
PCC	Propionyl-CoA carboxylase
Phyt	Phytanoyl-coenzyme A hydroxylase
PMM2	Phosphomannomutase 2
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PPCA	Protéine protectrice cathepsine A
PS	Syndrome PRKAG2
RE	Réticulum endoplasmique
RyR2	Récepteur de la ryanodine de type 2
SA	Semaines d'aménorrhée
SCHAD	Small chain acyl-CoA déshydrogénase

SD	Maladie de Sandhoff
SNC	Système nerveux central
SNP	Polymorphismes mononucléotidiques
SRM	Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire
TES	Traitement enzymatique substitutif
TRS	Thérapie de réduction de substrat
TSD	Maladie de Tay-Sachs
VLCAD	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase
WES	Whole exome sequencing
WGS	Whole genome sequencing
X	Lié à l'X

I. INTRODUCTION SUR LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

I.1. CLASSIFICATION DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

En Europe, une maladie est déclarée rare quand elle affecte moins d'une personne sur deux milles, ce qui représente trois millions de Français.

Ces chiffres assez vagues rendent le recueil de données épidémiologiques essentiel pour appréhender correctement le poids des maladies rares en termes de santé publique.

Aujourd'hui, plus de huit milles de ces maladies sont répertoriées et une grande partie est représentée par les maladies héréditaires du métabolisme (MHM).[1]

Les MHM représentent un groupe d'affections génétiques ayant en commun une dysfonction d'enzymes ou d'autres protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire, ce sont des maladies monogéniques.

Les maladies monogéniques sont des maladies héréditaires caractérisées par une mutation délétère ne survenant que dans un seul gène, elles constituent le principal réservoir de maladies rares.

Les MHM sont individuellement très rares : fréquence de l'ordre de 1/5 000 à 1/500 000.

Elles sont néanmoins très nombreuses : environ cinq cents sont actuellement identifiées sur les quatre milles à six milles potentielles estimées sur le nombre de gènes codant pour les protéines enzymatiques ou de transports.

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 néanmoins aussi une place importante, pour confirmer le diagnostic et orienter le conseil génétique.

Le nombre de maladies identifiées ne cesse d'augmenter avec le développement et la simplification des techniques biochimiques, la récente application au dépistage néonatal de la technique de spectrographie de masse en tandem a permis le diagnostic de certaines maladies héréditaires du métabolisme à un stade présymptomatique.

Cependant pour la plupart de ces maladies, les tests de dépistage sont trop lents, trop complexes ou trop coûteux, si bien que le diagnostic dans la population générale demeure essentiellement fondé sur la suspicion clinique.

Le diagnostic clinique de MHM repose sur quelques principes généraux [2]:

- Dans toute situation clinique dont la cause n'est pas immédiatement évidente, penser à l'éventualité d'une MHM en parallèle des autres causes les plus courantes.
- Considérer tout décès néonatal comme possiblement dû à une MHM, en particulier les décès qui ont été attribués sans preuve formelle à une infection.
- Les MHM peuvent se révéler à tout âge, du fœtus au 4^{ème} âge, parfois sans aucun signe prémonitoire.
- Bien que les MHM soient des maladies génétiques transmises sur le mode récessif autosomique ou plus rarement lié à l'X, la majorité des cas apparaissent de manière sporadique sans antécédent familiaux.
- Parmi les MHM, penser d'abord au MHM traitables, surtout dans les situations aiguës d'urgence.
- Demander conseils et aides aux centres de référence et de compétences.

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.

- **Groupe n°1 : les intoxications**

Ces affections n'interfèrent pas avec le développement embryo-foetal.

Il existe un intervalle entre la naissance normale et l'apparition des signes cliniques d'intoxication aiguës ou chroniques.

Elles sont susceptibles de crises récurrentes d'aggravation déclenchées par un événement catabolique, engendré par une infection intercurrente, la fièvre, le jeûne ou l'alimentation.

Leur diagnostic est relativement facile mais repose sur des examens biochimiques spécifiques effectués sur prélèvements sanguins et urinaires tels que la chromatographie des acides aminés, des acides organiques et des acylcarnitines.

La plupart des affections sont traitables par l'épuration en urgence des composés toxiques par dialyse ou médicaments épurateurs et par des régimes spéciaux.[3]

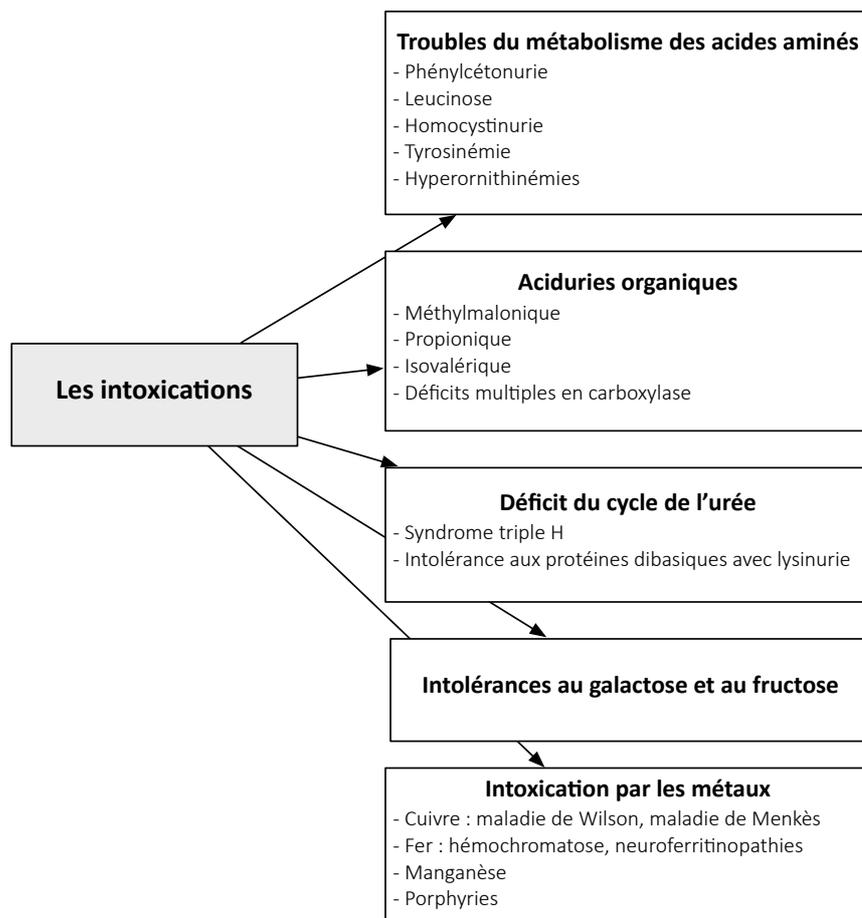


Figure 1 : Synthèse des étiologies concernant les MHM d'intoxication

- **Groupe n°2 : les déficits énergétiques**

Ce groupe concerne les MHM impliquant le métabolisme énergétique cytoplasmique et mitochondrial.

Les symptômes sont liés à un défaut de stockage, de production ou d'utilisation de l'énergie et impliquent principalement les organes forts consommateurs d'énergie.

- Les déficits de transporteurs plasmiques des molécules énergétiques sont tissus spécifiques.
- Les déficits mitochondriaux sont les plus graves et généralement non traitables. Certains d'entre eux interfèrent avec le développement embryo-fœtal [4].
- Les déficits énergétiques cytoplasmiques et ceux de la β -oxydation des acides gras sont moins graves car traitables pour la plupart.

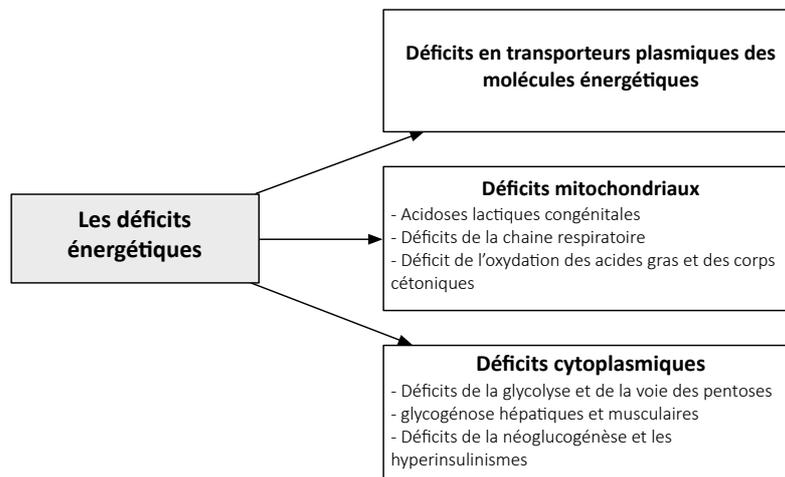


Figure 2 : Synthèse des MHM induites par des déficits énergétiques

- **Groupe 3 : les déficits de synthèse ou de catabolisme de molécules complexes**

- Les maladies lysosomales regroupent les sphingolipidoses, mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses dans lesquelles s'accumule une substance de surcharge principalement dans les cellules réticulo-endothéliales.

Le diagnostic de ces maladies repose sur les dosages enzymatiques spécifiques sur leucocytes ou fibroblastes parfois orientés par des tests urinaires de dépistage.

- Les CDG¹ syndromes sont des affections très polymorphes, il n'existe pas de méthode de dépistage simple.

¹ Congenital disorders of glycosylation

- Les maladies du métabolisme du peroxysome peuvent se révéler dès la naissance par un syndrome polymalformatif, des signes neurologiques et une atteinte hépatique ou plus tard dans la vie voire à l'âge adulte. Le dépistage de ces maladies repose sur la mesure des acides gras à très longues chaînes et de l'acide phytanique plasmatiques par chromatographie en phase gazeuse.
- Les déficits héréditaires de la synthèse endogène des acides biliaires et du cholestérol donnent lieu soit à des syndromes polymalformatifs soit à des cholestases soit à un syndrome inflammatoire avec hyper IgD dans le déficit en mévalonate kinase. Le diagnostic de ces affections repose sur l'étude plasmatique des précurseurs du cholestérol par chromatographie complexe.

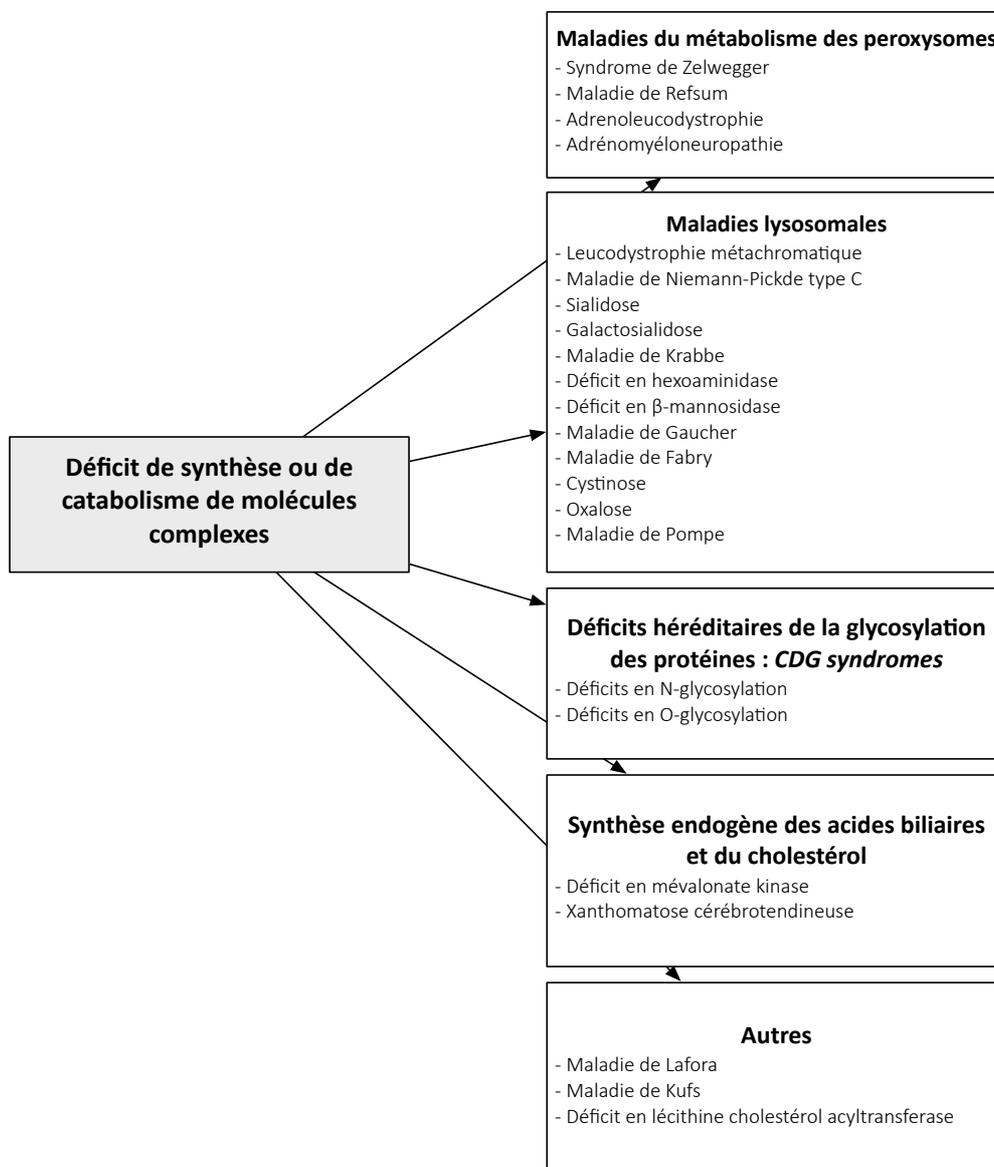


Figure 3 : Synthèse des MHM induites par des déficits de synthèse ou de catabolisme de molécules complexes

I.2. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Le fonctionnement de tous les organes étant dépendant du métabolisme cellulaire, on peut anticiper le fait que les MHM peuvent affecter tous les organes et systèmes cellulaires à n'importe quel âge et avec tous les modes de transmission.

L'un des principal enjeu diagnostic en pédiatrie est le retard psychomoteur et la déficience intellectuelle isolée sans cause apparente puisqu'il concerne 3% de la population.[5]

Dans ce genre de contexte, une MHM peut être évoquée dans la mesure où ce groupe d'affection est en pleine expansion depuis quelques années avec le développement de techniques.

Ces maladies sont de plus en plus faciles à dépister car nécessitant de simples prélèvements sanguins et urinaires.

Il existe depuis peu des algorithmes cliniques pour orienter les recherches métaboliques chez les enfants et les adultes[6].

En pratique courante, il existe trois situations dans lesquelles des investigations métaboliques sont effectuées :

- Décompensation aiguë avec risque de détérioration rapide : concerne le plus souvent le groupe I des MHM, soit les intoxications.

Un ensemble d'investigations doit être mené sur plasma et urines au moment de l'accès et si possible avant traitement afin d'orienter au mieux les examens métaboliques spécialisées.

- Grossesse inopinée : en cas de MHM incurable et documentée dans la famille, afin d'envisager un diagnostic prénatal et d'anticiper une éventuelle interruption de grossesse. Il est juste de rappeler aux parents que bon nombre de ces enfants, une fois adultes, ne seront que peu autonomes.

La plupart d'entre-eux seront inscrits dans des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) du fait de la complexité de leur affection.[4]

- Symptomatologie chronique inexpliquée : des recherches ciblées et spécialisées doivent être effectuées ainsi qu'une surveillance clinique à intervalles réguliers notamment si la symptomatologie s'aggrave au cours du temps.

I.3. EXPLORATIONS EN BIOCHIMIE

L'objectif du diagnostic biochimique des MHM est d'identifier un maximum d'affections par la création de tests combinés spécifiques afin d'avoir le plus rapidement possible une orientation diagnostique et/ou un diagnostic précis.

Le diagnostic biochimique se base généralement sur :

- L'étude et le dosage de métabolites dans le sang, l'urine et le liquide céphalorachidien.
- La mesure de l'activité enzymatique de l'enzyme suspectée d'être déficiente.
- Le séquençage des gènes potentiellement mutés qui pourraient être responsables de l'affection. Il s'agit de l'approche de choix utilisée pour le diagnostic prénatal car il permet un diagnostic précoce et fiable à partir de tissu fœtal.

Le développement récent de la spectrométrie de masse en tandem avec source électrospray (ESI-MS/MS) a permis un gros progrès dans l'identification de certains métabolites jusque-là difficilement détectables et dans la capacité d'analyse.

C'est une méthode très sensible et très spécifique, son nombre d'application est en augmentation constante.

C'est cette technique qui est utilisée dans le test de Guthrie, test de dépistage génétique néonatal qui est pratiqué en France chez tous les nouveau-nés depuis 1972.

Métabolisme	Métabolites	Milieus biologiques
Acides aminés	73 AA et dérivés Homocystéine totale S-adénosylméthionine S-adénosinehomocystéine	Plasma, urines, LCR Plasma Plasma Plasma
Acides organiques	Acide méthylmalonique Acylglycine ... \approx 30 autres	Plasma, urines Urines
Oxydation mitochondriale des acides gras	Acylcarnitines Carnitine libre ou totale	Plasma, buvard Plasma, urines, muscles
Synthèse créatine	Guanidoacétate Créatine	Urines, plasma Urines, plasma
Peroxisome	AG à très longue chaîne Acide phytanique Acide pristanique Acides biliaires	Plasma
Lysosome	Cystine Glc4 Gb3 Sulfatides	Leucocytes totaux Urines Urines Urines
Neurotransmetteurs Et précurseurs	Tyrosine Tryptophane Glutamine Ptérines	LCR
Polyols	Érythritol Xylitol Sorbitol	Urines

Figure 4 : Tableau des principales applications développées dans le dépistage et le diagnostic des MHM.[7]

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM) est également utilisée et appréciée notamment pour sa rapidité.

Le MALDI-TOF (*matrix associated laser desorption ionization - time of flight*) est utilisé quant à lui pour l'identification de métabolites de poids moléculaires importants (> 1000 Da) qui ne se prêtent pas à l'ionisation electrospray de la ESI-MS/MS.

I.4. LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

En France, une maladie est dite rare lorsqu'elle affecte moins d'un individu sur 2 000. Il existe entre 7 000 et 8 000 maladies rares et, en moyenne, cinq nouvelles sont décrites chaque semaine dans la littérature scientifique. Pour plus de 80 % de ces maladies, une origine génétique a été confirmée.

L'importance des variants génétiques dans le contexte des analyses de séquences de patients atteints de maladie d'origine génétique a longtemps été limitée aux régions codantes des transcrits. Seuls les variants prédits pour entraîner un changement d'AA étaient considérés comme des mutations potentielles.

Les variants synonymes (des mutations ne modifiant pas l'AA) étaient ainsi écartés, au même titre que les variants localisés en dehors des régions codantes.

Il est maintenant établi qu'entre 15 % et 35 % des mutations connues pour être la cause d'une maladie génétique affecteraient l'épissage.

Sans à priori sur le fait qu'un variant génétique puisse être ou non une mutation causale d'une maladie génétique, certaines études estiment même à plus de 60 % la proportion de variants qui pourraient affecter l'épissage.[8]

Les mutations peuvent affecter l'épissage en agissant en cis (sur le même gène) ou en trans (à distance du gène). Les mutations agissant en cis peuvent altérer un site d'épissage accepteur ou donneur constitutif, ou favoriser la reconnaissance d'un site cryptique, modifier la

composition nucléotidique d'une région riche en pyrimidines ou d'un point de branchement, ou altérer une séquence régulatrice de l'épissage.

Les mutations agissant en trans peuvent modifier l'efficacité des composants du spliceosome en altérant par exemple un domaine fonctionnel ou domaine d'interaction.

Les facteurs d'épissage peuvent également être mutés et entraîner ainsi une altération de la reconnaissance de certains exons.

Enfin, d'autres mécanismes d'altération de l'épissage ont été décrits comme responsables de maladies rares, comme par exemple la séquestration de protéines régulatrices de l'épissage due à une répétition de triplets.[9]

Le séquençage génétique est l'outil utilisé pour le dépistage et le diagnostic des maladies génétiques, le new generation sequencing (NGS) est la technique la plus utilisée aujourd'hui.

Il s'agit d'un séquençage simultané en haut débit d'un panel de gènes ciblés, de l'exome (whole exome sequencing ou WES) voire du génome entier (whole genome sequencing WGS) dans certains cas particuliers, l'exome ne représentant que 1,2% de notre génome.

Cette technique d'analyse moléculaire récente a permis à de nombreux patients de sortir de leur errance diagnostic, le NGS est donc également très utile en recherche.

Cette technique nécessite une analyse des résultats obtenus par des logiciels bio-informatiques pour évaluer la qualité des données de séquençage, aligner les séquences avec un génome de référence, estimer la couverture du séquençage et mettre en évidence les variants.[10]

II. LES CARDIOMYOPATHIES DANS LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

II.1. GÉNÉRALITÉS SUR LES CARDIOMYOPATHIES

II.1.1. HISTOLOGIE CARDIAQUE

La paroi du cœur est composée de trois tuniques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur : l'endocarde, le myocarde et le péricarde.

Cette organisation est commune à toutes les cavités cardiaques.

Concernant le myocarde, il s'agit de la couche la plus épaisse, c'est elle qui assure la contraction du muscle cardiaque.

Il est composé de trois principaux types cellulaires : les cardiomyocytes, les cellules myoendocrines et les cellules cardionectrices.

- Les cardiomyocytes contractiles sont des cellules musculaires striées dont le noyau central (à la différence des cellules striées habituelles) est cerné de myofibrilles organisées en sarcomères et de mitochondries. L'extrémité de ces cellules présente des bifurcations, leur permettant de former un réseau avec les cardiomyocytes adjacents. Ces cellules sont unies par des dispositifs de jonction appelés stries scalariformes permettant la cohésion des cellules et la transmission de l'excitation d'une cellule à l'autre.
- Les cellules myoendocrines : ce sont des cardiomyocytes avec une fonction endocrine. Pauvres en myofibrilles, elles synthétisent les peptides natriurétiques de type A et B participant à la régulation de la volémie.
- Les cellules cardionectrices : ce sont des cardiomyocytes modifiés qui constituent le système d'automatisme et de conduction du myocarde, ou système cardionecteur. Elles génèrent et conduisent l'influx électrique qui assure le rythme autonome du cœur. Elles se répartissent en quatre grandes structures : nœud sinoatrial, nœud atrioventriculaire, faisceau de His et réseau de Purkinje.[11]

II.1.2. GÉNÉRALITÉS SUR LES CARDIOMYOPATHIES

La cardiomyopathie est définie par une atteinte du myocarde associée à une dysfonction cardiaque.[12]

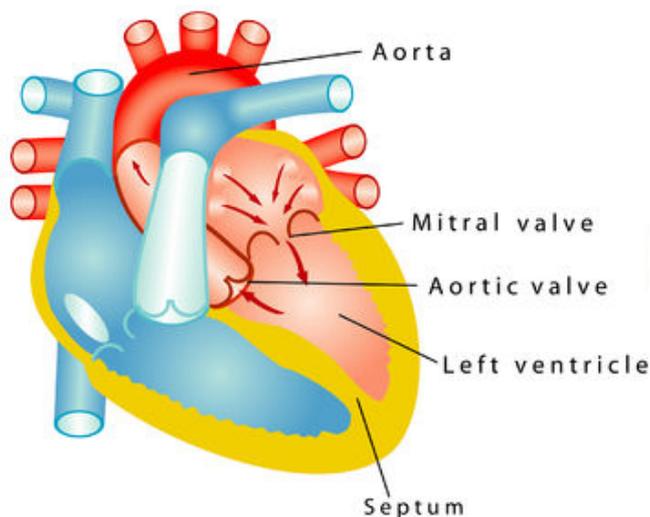


Figure 5 : Représentation schématique du cœur humain [13]

Le muscle cardiaque assure la distribution du sang artériel vers tous les organes, qui se décompose en deux temps : la contractilité et la relaxation du myocarde.

Pour assurer ses fonctions, le myocarde doit conserver son intégrité au niveau de :

- Ses éléments contractiles (myosine, actine et tropomyosine) et régulateurs du cytosquelette (dystrophine). [14]
- Son capital enzymatique et ionique intervenant au niveau des canaux transmembranaires de la cellule cardiaque ainsi que la respiration cellulaire mitochondriale.

Celle-ci assure la production énergétique par la glycolyse, la glycogénolyse, la néoglucogenèse, l'oxydation des acides gras et la phosphorylation oxydative.

Au niveau clinique, les atteintes cardiaques dans les MHM se présentent fréquemment par des formes hypertrophiques sans obstacle à l'éjection.

L'absence de cardiomyopathie oriente vers les étiologies habituelles (troubles ioniques, intoxications médicamenteuses, anomalie de la conduction...), à noter que les déficits de la β -

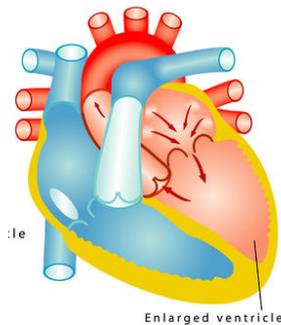
oxydation des AG et ceux de la chaîne respiratoire peuvent parfois se manifester par des troubles du rythme isolés.

Les deux examens de base connus pour diagnostiquer cliniquement les maladies cardiaques sont l'électrocardiogramme (ECG) et l'échographie cardiaque avec utilisation d'ultrasons permettant de mesurer l'épaisseur des parois du ventricule gauche et d'analyser le flux sanguin par Doppler.[10]

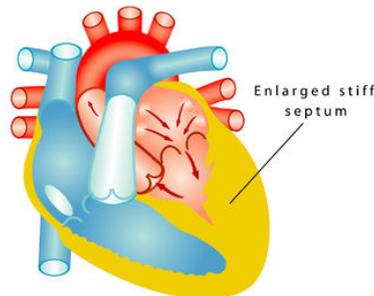
Le suivi de tous les types de cardiomyopathies s'effectue par une échographie transthoracique.[15]

II.1.3. TYPES DE CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie dilatée



Cardiomyopathie hypertrophique



Cardiomyopathie restrictive

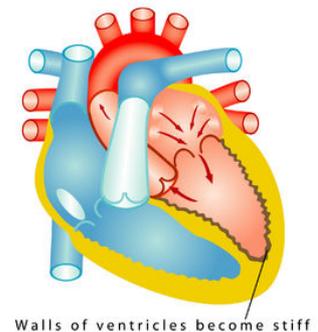


Figure 6 : Types de cardiomyopathies

Les cardiomyopathies sont définies par une atteinte primitive ou secondaire du muscle cardiaque, elles se manifestent cliniquement par des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque.

À l'imagerie on les classe en cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées ou restrictives plus rarement il existe aussi dans cette classification les dysplasies arythmogènes.

Les pathologies cardiaques attribuables aux MHM sont de l'ordre de 1,3 sur 100 000 naissances.[16]

Les étiologies sont multiples, celles de causes métaboliques sont rares mais graves d'autant plus qu'elles surviennent dans l'enfance.

Elles peuvent se manifester de façon aiguës lorsqu'elles sont primitives ou comme complications cardiaques chroniques d'une MHM.

- Les cardiomyopathies hypertrophiques sont caractérisées par une augmentation de la masse myocardique du cœur due à un épaissement de la paroi cardiaque.

Celui-ci est prédominant au niveau du ventricule gauche, le plus souvent sur le septum intraventriculaire (forme asymétrique) et parfois associé à une diminution de la cavité ventriculaire. Les formes asymétriques n'orientent pas vers une hypertrophie d'étiologie métabolique qui sont le plus souvent symétriques.

L'analyse histologique est importante car elle permet de distinguer les cardiomyopathies hypertrophiques sarcomériques des hypertrophies métaboliques.
- Les cardiomyopathies dilatées sont définies par une atteinte du muscle cardiaque qui aboutit à une dilatation et une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Le cœur apparaît souvent dilaté, flasque à pointe arrondie. À l'ouverture il existe une dilatation prédominante des cavités ventriculaires.

La paroi ventriculaire est d'épaisseur normale, amincie ou discrètement augmentée, contrastant avec l'importance de la dilatation des cavités. La masse myocardique est généralement augmentée, les valves et les coronaires sont normales.

L'histologie standard est peu spécifique mais néanmoins caractérisées par des fibres myocardiques dystrophiques.

La classification cytoplasmique des fibres myocardiques peut faire suspecter une cause toxique ou une pathologie mitochondriale.[11]
- Les cardiomyopathies restrictives sont plus rares, dans la forme classique le ventricule gauche conserve ses dimensions alors que l'atrium gauche se dilate au cours de l'évolution de la maladie.

Les parois deviennent rigides et moins compliantes donnant lieu à une difficulté majeure du remplissage cardiaque, la fonction systolique étant généralement atteinte dans un deuxième temps. [17]

L'histologie peut confirmer le diagnostic d'amylose qui est l'étiologie la plus fréquente de ce type de cardiomyopathie.

- Les dysplasies arythmogènes : on observe une dilatation du ventricule droit avec un amincissement de sa paroi qui peut devenir translucide.

L'histologie montre une régression fibro-adipeuse du myocarde, ces anomalies prédominent au niveau du ventricule droit.

L'European Society of cardiology définit la cardiomyopathie comme : « un trouble du myocarde dans lequel le muscle cardiaque est structurellement et fonctionnellement anormal, en l'absence de maladie coronarienne, d'hypertension et de maladie valvulaire. »

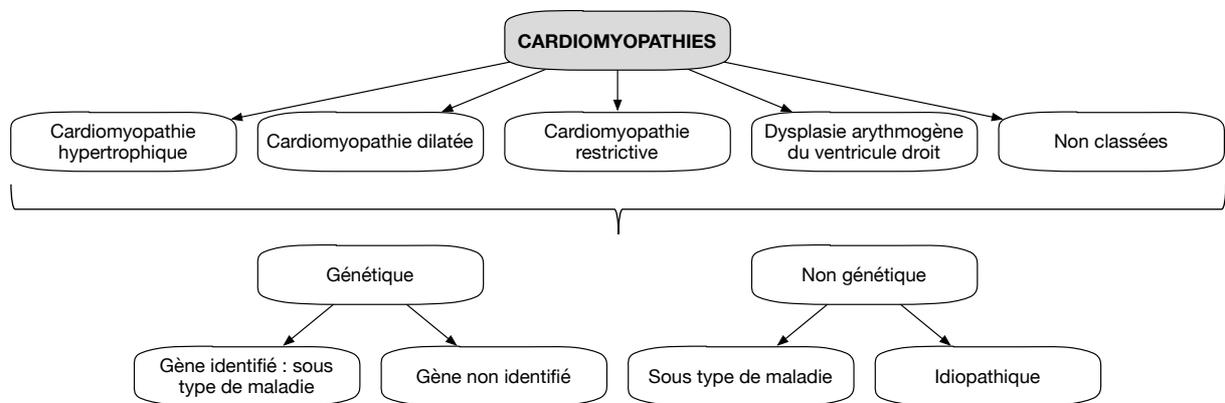


Figure 7 : Classification des cardiomyopathies – European Society of cardiology 2008

Les cardiomyopathies sont regroupées en phénotypes morphologiques et fonctionnels spécifiques, chaque phénotype est ensuite subdivisé en formes familiales et non familiales.

Dans ce contexte, le terme "familial" fait référence à l'apparition, chez plus d'un membre de la famille, soit de la même maladie, soit du même trouble, soit d'un phénotype qui est causé par la même mutation génétique, et non des maladies cardiaques ou systémiques acquises dans lesquelles le phénotype clinique est influencé par le polymorphisme génétique.

La plupart des cardiomyopathies familiales sont des troubles monogéniques.

Dans ce système de classification, les patients présentant des mutations de novo identifiées sont classés dans la catégorie familiale, car leur maladie peut être transmise ultérieurement à leur descendance.

Les cardiomyopathies non familiales sont définies cliniquement par la présence d'une cardiomyopathie chez le patient index et l'absence de maladie chez les autres membres de la famille. Elles sont subdivisées en cardiomyopathies idiopathiques et en cardiomyopathies acquises dans lesquelles le dysfonctionnement ventriculaire est une complication du trouble plutôt qu'une caractéristique intrinsèque de la maladie. [18]

La prise en charge est guidée par la symptomatologie cardiaque initiale, l'âge de révélation, les signes cliniques, l'enquête familiale et le mode de transmission de la maladie suspectée.

II.2. TROUBLES DE LA B-OXYDATION DES ACIDES GRAS

II.2.1. PHYSIOLOGIE

Les déficits de la β -oxydation des acides gras sont à l'origine d'un ensemble de maladies rares de phénotypes et de sévérité très variables, allant de défaillances cardio-hépatiques fatales chez le nourrisson à des myopathies chez l'adulte. [19]

À ce jour, chez l'Homme, 18 déficits enzymatiques héréditaires ont été décrits.

Les progrès récents de la biochimie métabolique et de la génomique ont permis de découvrir de nouvelles maladies et de nouveaux phénotypes au sein de celles-ci.[20]

En effet, au sein d'un même déficit, la présence d'une activité enzymatique résiduelle mutation dépendante, peut expliquer les phénotypes multiples de la maladie.

Les AG proviennent de l'alimentation, de la synthèse hépatique et des réserves cellulaires de triglycérides.

Plusieurs mécanismes sont en cause pour expliquer la physiopathologie de ces affections :

- La carence en production d'énergie,
- L'accumulation toxique d'acyl CoA et d'acylcarnitines à chaînes longues issus des acides gras
- La carence en CoA libre impactant le bon fonctionnement du cycle de Krebs et donc de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Les AG à longue chaîne sont captés dans la circulation par le transporteur d'AG CD36 ou sous forme de particules lipoprotéiques qui subissent ensuite une lipolyse.

Après activation en esters de CoA, catalysée par différentes acyl-CoA synthétases (ACS), les acyl-CoA sont convertis en esters de carnitine correspondants par la CPT1, qui seront ensuite transportés dans les mitochondries.

Dans les mitochondries, les carnitines sont reconverties en acyl-CoAs par la CPT2.

Ces acyl-CoAs à longue chaîne subissent des cycles répétés de β -oxydation des acides gras comprenant quatre étapes enzymatiques séquentielles.

À chaque cycle, on obtient une molécule d'acétyl-CoA tandis que le substrat de l'acide gras est raccourci de deux carbones.²

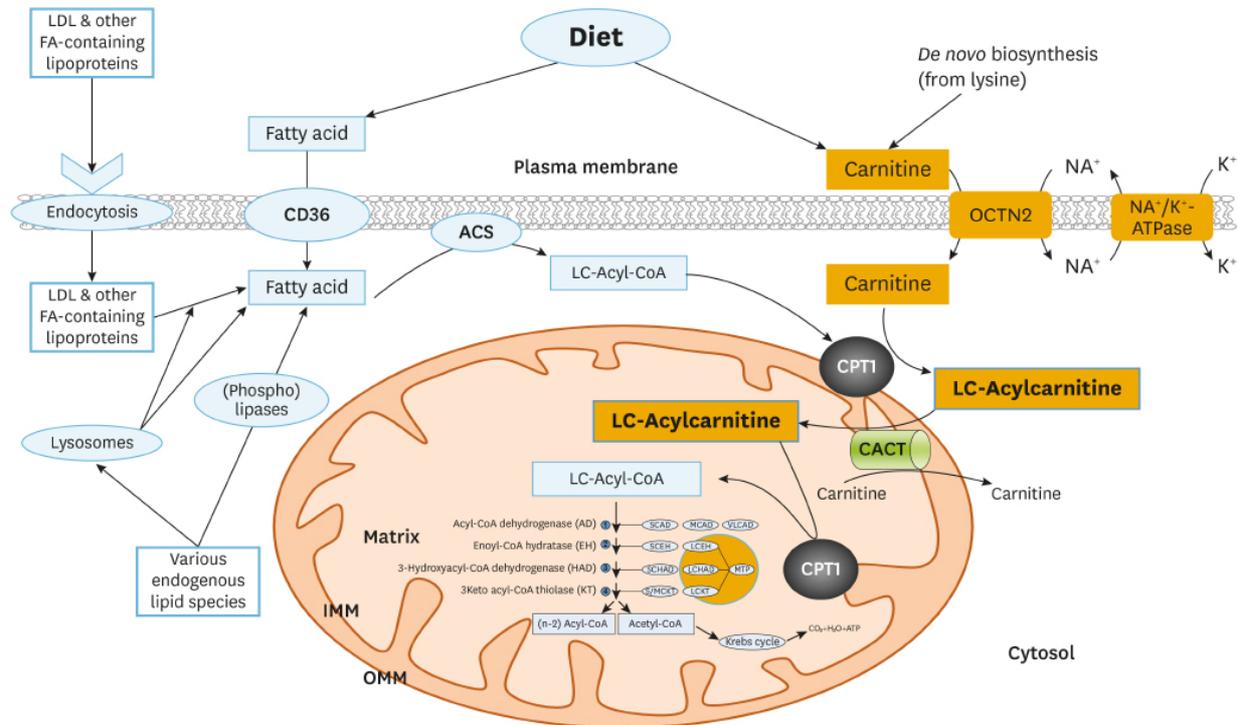


Figure 8 : Organisation schématique de la β -oxydation mitochondriale des acides gras. [21]

Toutes ces étapes peuvent être déficitaires, aboutissant à :

- un déficit primitif d'oxydation des AG donc en acyl CoA déshydrogénase des AG à très longues chaînes (VLCAD), longues chaînes (LCHAD/MTP) et à chaînes courtes (SCHAD).
- un déficit secondaire d'oxydation des AG à chaînes longues : c'est le déficit en transporteurs de la carnitine, CPT-I, CACT et CPT-II.

² Légende figure 8 :

ACS : acyl-CoA synthétase
 CACT : carnitine acylcarnitine translocase
 CPT : carnitine palmitoyltransférase
 FA : acide gras
 LDL : lipoprotéine de basse densité.

II.2.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Les déficits pour lesquels il existe une atteinte cardiaque au premier plan sont les suivants :

- **OCTN2 : transporteur plasmatique de la carnitine**

Cette maladie, de transmission autosomique récessive, est due à une mutation sur le gène *SCL22A5* (5q31.1) codant pour le transporteur de la carnitine OCTN2.

Un déficit d'activité de ce transporteur va entraîner une fuite de la carnitine dans les urines et donc une diminution de sa concentration dans le sang et dans la cellule.[22]

Sa fréquence varie de 1/40 000 à 1/120 000 nouveau-nés [23] dans différentes parties du monde ce qui fait d'elle le deuxième trouble le plus fréquent de la β -oxydation des acides-gras.[24]

La cardiomyopathie est le symptôme le plus fréquent dans ce déficit, elle est d'apparition précoce, généralement dans la 1^{ère} année de vie et peut être la cause de la découverte de la maladie.[25] Les atteintes de type hypertrophiques et insuffisance cardiaque sont les plus décrites, elles sont dues à un défaut d'utilisation des acides gras comme substrat énergétique qui constituent à l'état normal 70% des substrats énergétiques du cœur pour produire de l'ATP.[26]

Les atteintes musculaires et hépatiques sont moins fréquentes car ce sont des organes qui sont moins dépendants de la β -oxydation des AG pour produire de l'ATP.

En effet, ils possèdent des réserves de glycogènes suffisantes pour pallier au déficit.[27]

Il existe de nombreuses mutations décrites pour ce gène, celles qui ont le plus souvent un retentissement clinique sont les mutations non-sens. [28] Il n'y aurait a priori pas de corrélation établie entre le génotype et le phénotype concernant les cardiomyopathies et les autres atteintes d'organes de façon générale.

Il n'existe donc pas de corrélation entre le taux circulant de carnitine et la gravité des signes clinique même si le lien entre le type de mutation de *SLC22A5* et le taux circulant de carnitine a été prouvé. [27]

En effet, des patients présentant des mutations identiques peuvent présenter des degrés d'atteinte cardiaque très différents.

Cette expressivité variable n'est pas encore comprise, mais des facteurs exogènes tels que l'alimentation et la présence de maladies ou d'infections au cours de la vie peuvent être impliquées comme des causes favorisantes.

- **CD36 ou FAT : translocase des acides gras à chaîne longue**

Au niveau des cardiomyocytes, il est le transporteur principal des acides gras à chaîne longue étant responsable de 50 à 70% de leur passage en intracellulaire.

Des études récentes ont montré qu'il existait une anomalie d'expression du CD36 chez 40% des patients adultes présentant une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée.[29]

Les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) du gène du CD36 sont relativement courants et sont étroitement liés à plusieurs maladies cardiovasculaires.[30] [31]

La relation entre le défaut en CD36, le dysfonctionnement contractile du ventricule gauche et la cardiomyopathie hypertrophique a été vérifiée sur des modèles murins déficients en CD36. Il en résulte une diminution importante de l'utilisation des AG à chaîne longue par le cardiomyocyte.

Au niveau moléculaire, les récepteurs nucléaires peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) et PPAR α régulent l'expression de CD36 dans les cellules endothéliales microvasculaires cardiaques et sa translocation à la membrane plasmique.

Du fait des nombreux ligands pour le CD36, une anomalie sur ce transporteur est aussi responsable de d'autres atteintes cliniques comme l'insulinorésistance, le syndrome métabolique, l'athérosclérose et des formes graves de paludisme.[32]

- **CPT-II : carnitine palmitoyl transferase II**

Le déficit en palmitoyl transferase 2 (CPT-II) est une maladie de transmission autosomique récessive causée par une mutation du gène *CPT2* (3p21.31).

Plus de trois cents cas de déficit en CPT-II ont été décrits.

Les mutations décrites dans la littérature entraînent en général des substitutions d'acides aminés ou des délétions courtes.

Cette enzyme permet la libération d'un acylCoA à chaîne longue à partir d'acylcarnitine, une diminution ou une absence d'activité va entraîner une accumulation d'acylcarnitine à longue chaîne dans le sang, une déplétion en carnitine libre et une altération de la voie de l'oxydation des acides gras.[33]

En fonction de l'activité enzymatique résiduelle en CPT II, trois phénotypes se distinguent :

- La forme de l'adulte ou forme musculaire (86%) se traduisant cliniquement par une atteinte myocardique et des muscles en général,
- La forme sévère de l'enfant ou forme hépato-cardio-musculaire (8%) dont une mutation particulière a été identifiée et est retrouvée chez plus de 50% des patients atteints de cette forme.
- La forme néonatale (6%), le plus souvent létale dans les 1^{ers} mois de vie résultant d'une absence totale d'activité enzymatique dû à un ARNm dégradé ou donnant lieu à une protéine tronquée incapable de s'enchâsser correctement dans la membrane interne mitochondriale.[34]

A ce jour, il a été identifié soixante-quatre mutations pathologiques de l'ADN causant un défaut d'activité de la CPT-II, l'intensité du déficit enzymatique entraîne un éventail de symptômes d'intensité variable dont l'hypoglycémie, l'hyperammoniémie et la cardiomyopathie souvent dilatée.

Les troubles du rythme observés dans ce type de pathologie sont attribués à l'augmentation du taux d'acylcarnitines à longue chaîne circulants.

Il a été mis en évidence un lien phénotype/génotype sur certaines mutations comme la c.1883A>C (p.Tyr628Ser) [35] associée à la forme sévère de l'enfant et la c.338C>T (p.Ser113Leu) associée de façon quasi systématique à la forme de l'adulte où elle est retrouvée dans 60% des cas. [36]

La transplantation cardiaque peut être envisagée dans le cas de cardiomyopathies particulièrement réfractaires.

- **CACT : carnitine-acylcarnitine translocase**

Les déficits en CACT et CPT II sont indissociables sans le génotypage.

La prévalence de cette pathologie est inconnue : moins de soixante cas ont été rapportés dans le monde jusqu'à présent.

Le déficit en CACT est causé par des mutations du gène *SLC25A20* (3p21.31). La CACT est située dans la membrane interne de la mitochondrie et permet un échange carnitine/acylcarnitine à travers la membrane. Il s'agit d'un composé essentiel du cycle de la carnitine, le phénotype plus léger résulte d'une activité significative de la protéine mutée.

Le déficit sévère en CACT est de mauvais pronostic, la maladie étant le plus souvent fatale avant l'âge de trois mois.

Il se présente dans la majorité des cas dans les deux premiers jours de vie par un trouble de conscience avec hypoglycémie hypocétosique pouvant évoluer vers un coma avec des convulsions, une défaillance cardiaque avec cardiomyopathie et troubles du rythme ainsi qu'une insuffisance hépatocellulaire.[37]

Des formes moins sévères avec un déficit partiel ont été rapportées et sont plus rares. Elles se révèlent plus tardivement et sont limitées à des épisodes d'hypoglycémies hypocétosiques favorisés par le jeûne prolongé ou par une infection intercurrente.

Les patients présentant un phénotype léger ont un bon pronostic, en fonction de l'observance au traitement.

- **VLCAD : very long chain acyl CoA deshydrogenase**

Le déficit en VLCAD (DVLCAD) est la forme la plus sévère des déficits de la β -oxydation des AG, la symptomatologie peut être aigüe ou chronique avec des atteintes hépatiques, cardiaques et musculaires au premier plan.

C'est une pathologie de transmission autosomique récessive causée par des mutations dans le gène *ACADVL* (17p13.1).

La cardiomyopathie hypertrophique et les arythmies sont des manifestations fréquentes, graves et précoces du DVLCAD.

L'atteinte est très hétérogène, la maladie est classée en 3 phénotypes :

- Le DVLCAD sévère infantile il apparaît généralement au cours de la première année de vie. Il se caractérise par une mortalité élevée et une incidence importante d'hypoglycémie hypocétosique, d'hépatopathie, d'arythmies cardiaques et de cardiomyopathie.
- La forme modérément sévère du nourrisson ou de l'enfant apparaît plus tard et se manifeste par une hypoglycémie hypocétosique, une mortalité moins importante, et dans de rares cas, une cardiomyopathie.
- La forme tardive chez les adolescents et chez les jeunes adultes se traduisant par une atteinte isolée des muscles squelettiques, une intolérance à l'effort, une myalgie, une rhabdomyolyse et une myoglobulinurie qui sont déclenchées par les situations de catabolisme.

Des études sur modèles murins ont montré que le DVLCAD entraîne des altérations de l'homéostasie intracellulaire du calcium. [38]

Celles-ci pourraient imiter les aspects électrophysiologiques des mutations du récepteur de la ryanodine de type 2 et/ou de la calsequestrine chez l'Homme.

Le calcium joue un rôle majeur dans la contraction cardiaque. Il est stocké dans le réticulum sarcoplasmique et libéré à chaque battement cardiaque par le canal calcique du réticulum sarcoplasmique : RyR2. Ce canal est associé à des protéines régulatrices telles que la calsequestrine, pour former un complexe macromoléculaire qui joue un rôle important dans les pathologies cardiaques.

La modification de l'activité du canal ou de l'une de ses protéines régulatrices conduit à des troubles du rythme parfois fatals [38], dans la littérature il a été montré qu'une augmentation de l'activité du RyR2 diminue la quantité de calcium dans le réticulum sarcoplasmique.

Ainsi, l'incapacité du réticulum sarcoplasmique à stocker le calcium décrite dans le DVLCAD entraîne une concentration en calcium plus élevée dans les cardiomyocytes et une stimulation plus importante de ceux-ci.[39]

Chez les patients atteints de DVLCAD, le jeune et l'intolérance au froid accélèrent le développement de la cardiomyopathie.

Cela n'est pas lié aux mitochondries, dans le DVLACD le nombre et la morphologie des mitochondries sont normaux, l'analyse protéomique n'a pas non plus montré de changements majeurs dans l'expression des enzymes productrices d'énergie.[40]

L'explication de cette intolérance au froid est la suivante, physiologiquement en réponse au froid le débit sanguin augmente.

Dans cette pathologie, le métabolisme énergétique des cardiomyocytes étant altéré, ceux-ci sont incapables d'augmenter le flux sanguin ce qui entraîne un dérèglement des échanges thermiques. Sur modèle murin on observe dans cette situation une bradycardie et une arythmie.

Il est intéressant de noter que les études cliniques menées auprès de patients présentant un DVLACD montrent une corrélation claire entre le génotype de la maladie et le phénotype clinique, ce qui s'est souvent avéré difficile à caractériser dans d'autres déficit enzymatique de la β -oxydation des AG tels que le déficit en MCAD (Medium-chain acyl-CoA deshydrogenase). La corrélation génotype-phénotype observée pourrait s'expliquer comme suit : chez les patients présentant deux mutations conduisant à une absence totale d'activité enzymatique, le phénotype sera sévère entraînant une cardiomyopathie, une hépatomégalie et des épisodes récurrents de décompensation métabolique.

Les patients présentant des mutations faux-sens ou des mutations par délétion d'un seul acide aminé peuvent avoir une activité VLCAD résiduelle suffisante, lorsqu'ils reçoivent une alimentation adéquate, pour éviter les symptômes hépatiques et cardiaques.

Ceci s'illustre par les mutations p.Val243Ala et la p.Thr220Met, les deux plus fréquentes dans le DVLACD et qui conduise à une activité résiduelle correcte.

Cependant, en cas d'infection ou de jeûne, l'activité enzymatique résiduelle peut ne plus être suffisante pour répondre à la demande croissante d'oxydation des acides gras hépatiques, ce qui entraîne une hypoglycémie hypocétosique et une encéphalopathie. [41]

Dans ces études il a été mis en lien les relations physiopathologiques entre l'oxydation altérée des acides gras, l'homéostasie intracellulaire des acides gras, le dysfonctionnement myocardique et les arythmies.[40]

L'implication du gène *TMEM135* dans cette pathologie a été soulevée récemment dans quelques études, ce gène aurait un rôle de régulateur métabolique.

Il a été observé que chez les souris déficientes en VLCAD que l'expression de *TMEM135* était augmentée. *TMEM135* est un gène critique du métabolisme car inducteur de l'adipogenèse et l'ostéoblastogenèse.[42].

- **LCHAD : long chain hydroxyacyl CoA deshydrogenase**

Le déficit en LCHAD (DLCHAD) est un défaut mitochondrial de la β -oxydation des AG à longues chaînes qui est une enzyme du complexe de la protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP) se trouvant dans la membrane interne mitochondriale.

La MTP est un hétéro-octamère constitué de quatre sous-unités α et de quatre sous-unités β , elle catalyse les trois dernières étapes du métabolisme des acides gras à longue chaîne par la LCHAD, la 2,3-enoyl-CoA hydratase (LCEH) et la long-chain-3-ketothiolase (LCKAT)

Le gène *HADHA* code pour LCHAD et LCEH, tandis que *HADHB* code pour LCKAT.

Le DLCHAD est dû à des mutations dans le gène *HADHA* (2p23.3) qui code pour la sous-unité alpha de la MTP.

Cette maladie est de transmission autosomique récessive, la prévalence à la naissance à l'échelle mondiale est estimée à 1/250 000.[43]

La majorité des patients d'origine européenne atteints du DLCHAD sont homozygotes pour la mutation c.1528G>C (p.Glu510Gln) de la sous-unité α , qui se trouve au niveau du site catalytique du domaine LCHAD.[44]

Les défauts du métabolisme mitochondrial des AG peuvent entraîner un grave déséquilibre bioénergétique. Les patients peuvent présenter des douleurs musculaires, une hypotonie, une neuropathie périphérique et une cardiomyopathie. [45]

Dans cette maladie il existe une atteinte cardiaque significative mais dont la fréquence d'apparition n'a pas été établie.

Sa physiopathologie n'a pas été entièrement comprise ou expliquée jusqu'à présent mais il existe des hypothèses :

- La toxicité cardiaque dépend à la fois de la toxicité des esters d'AG à longue chaîne qui dans un muscle cardiaque, avec des myocytes endommagés, conduit à une cardiomyopathie et à des arythmies cardiaques
- Et du trouble de la production d'énergie, une quantité d'adénosine triphosphate trop faible par rapport aux besoins énergétiques des cellules

- Pendant le jeûne, la principale source de production d'énergie pour certains tissus, y compris les muscles cardiaques, sont les corps cétoniques produits par la β -oxydation des AG. Cette source n'était pas disponible dans la LCHAD. [46]
- L'effet néfaste de l'abaissement du pH cellulaire doit également être pris en compte.[47]

Dans ce déficit enzymatique, il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype claire. Cela s'explique par la diversité des types de mutations impliquées et les facteurs environnementaux.

II.2.3. PRISE EN CHARGE

La prise en charge thérapeutique des déficits de la β -oxydation des acides gras est classiquement nutritionnelle avec un régime enrichi en glucides lents, pauvre en acides gras et une prévention du jeûne.

La réduction d'apport des AG à chaîne longue afin de prévenir l'accumulation de dérivés toxiques est adaptée à la sévérité de la maladie.

En cas d'apports très restreints, une supplémentation en AG essentiels doit être proposée. [48] Les corps cétoniques peuvent être utilisés, ils utilisent des voies métaboliques différentes de la β -oxydation des acides gras et sont une source potentielle d'acétyl CoA utilisable pour le bon fonctionnement du cycle de Krebs.

La L-carnitine peut être utilisée comme traitement adjuvant, les déficits enzymatiques en aval de la CPT-I sont responsables de l'accumulation de dérivés potentiellement toxiques.

La carnitine permet de limiter l'accumulation intracellulaire d'acylCoA en le transformant en acylcarnitine et de restaurer le pool de CoA libre.

Cette supplémentation en carnitine est controversée dans le cas de déficit en oxydation des AG à chaîne longue mais reste le traitement de choix du déficit primaire en carnitine.

Le bézafibrate peut être utilisé, il s'agit d'un traitement hypolipémiant agoniste du peroxysome proliferator-activated receptor α qui est un facteur de transcription nucléaire qui stimule l'expression des enzymes de la β -oxydation des AG. C'est donc un traitement envisageable dans les déficits de la β -oxydation où il existe une persistance de l'activité résiduelle.[49]

La tyrosine est fournie directement à partir de sources alimentaires et par conversion directe de la phénylalanine dérivée de l'alimentation grâce à l'activité de la phénylalanine hydroxylase (PAH). L'activité enzymatique catabolique déficiente pour la tyrosinémie de type I (HT1) est indiquée (fumarylacétoacétate hydrolase).

Les produits anormalement accumulés du fait d'une carence en FAH sont indiqués avec leurs effets cliniques.

La kératite n'est pas observée chez les patients atteints de HT1 non traités, mais lorsque le traitement par nitisinone (NTBC) est utilisé, il produit des élévations de tyrosine sanguine, ce qui peut entraîner des complications ophtalmologiques, notamment une kératite.

La succinylacétone est dérivée de l'acétate de succinyl accumulé est directement associée à des effets rénaux et neurologiques (syndrome tubulaire rénal de Fanconi, crises de type porphyrique) et inhibe directement la voie de synthèse de l'hème à l'étape de la porphobilinogène synthase.

L'accumulation d'acide δ -aminolévulinique est associée à la crise neurologique (de type porphyrique) observée chez les patients atteints de HT1 non traités.

L'accumulation de fumarylacétoacétate est directement associée aux lésions hépatiques et rénales.

La détection de la succinylacétone urinaire et de l'inhibition de la porphobilinogène (PBG) synthase dans le sang sont des tests diagnostiques importants.[52]

II.3.1.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Outre l'atteinte hépatique et rénale, la cardiomyopathie est une manifestation clinique importante, elle est dilatée le plus souvent.

La pathogenèse de la cardiomyopathie associée à la HT1 est mal comprise, il existe plusieurs hypothèses.

Elle pourrait être liée à des niveaux élevés de tyrosine ou à l'accumulation de fumarylacétoacétate toxique dans les tissus cardiaques.

Cette hypothèse est confortée par le fait que la cardiomyopathie disparaît chez la plupart des patients traités par 2-Nitro-4-trifluorométhylbenzyl 1, 3 cyclohexanedione (Nitisone) ou par transplantation hépatique.[53]

Une étude a montré une incidence plus faible de la cardiomyopathie chez les enfants traités à la nitisinone.

Ce traitement entraîne une diminution rapide de la production de maléylacétate et de fumarylacétate, avec une normalisation de la succinylacétone circulante.

Il existe des données expérimentales montrant que l'acide aminolévulinique peut être cardiotoxique [54], il est donc envisageable que l'inhibition secondaire de la PBG synthase myocardique puisse entraîner une cardiomyopathie dans le cadre de la HT1.

Une autre hypothèse place la cardiomyopathie comme une conséquence directe de l'atteinte hépatique.

En effet, les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ont un débit cardiaque accru, ce qui conduit à un épaissement de la paroi ventriculaire et à une hypertrophie ventriculaire franche.

Lorsque l'hypertrophie ventriculaire se développe comme une complication de la maladie du foie, elle est généralement progressive et se résout après la transplantation hépatique. [55]

Ainsi, la cardiomyopathie dans la HT1 est réversible dans certains cas.

II.3.1.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Plus de quarante mutations pathologiques du gène *FAH* ont été décrites, il existe des parties du monde où certaines mutations sont plus prépondérantes que d'autres.

Par exemple 90 % des patients de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, au Québec, sont porteurs d'une mutation c.1062 + 5G>A du gène *FAH* [56], mais cette mutation ne représente que 27 % des allèles décrites dans d'autres pays. [57] C'est également la mutation la plus fréquente en Europe.[50]

La mutation c.36C>A (p.Phe12Leu) semble être celle responsable de la forme la plus aiguë et la plus souvent fatale, cette mutation entraîne une déstabilisation de la structure de la FAH.

Bien qu'il n'y ait pas une corrélation phénotype-génotype bien documentée pour tous les variants pathogènes de la maladie, il est admis qu'il y ait une composante génétique favorisant dans le risque de développer une cardiomyopathie dans certains allèles mutés plutôt que d'autres.[52]

Il a été rapporté un variant pseudo déficient du gène *FAH* : c.1021C>T (p.Arg341Trp).

Les patients porteurs de ce variant et d'un variant pathogène en trans éliminent des concentrations modérées de succinylacétone dans les urines et restent asymptomatiques sans traitement.[58]

II.3.1.4. PRISE EN CHARGE

Le traitement spécifique de la HT1 est actuellement la nitisinone (ORFADIN®)
Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine. L'inhibition de cette enzyme permet d'éviter l'accumulation des métabolites toxiques (maleylacétoacétate, fumarylacétoacétate puis succinylacétone) et ainsi l'apparition des manifestations de la maladie.

Les médicaments à base de nitisinone disposent d'une autorisation de mise sur le marché européenne pour l'utilisation dans la HT1 chez l'adulte et l'enfant.

Cependant, cette inhibition entraîne également une accumulation de tyrosine potentiellement toxique notamment pour les yeux. Ainsi, le traitement par nitisinone doit être associé à un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine. [58]

II.3.2. ACIDURIES ORGANIQUES

II.3.2.1. PHYSIOLOGIE

Les acidémies propionique et méthylmalonique (AP/AMM) sont des maladies héréditaires du métabolisme très rares de transmission autosomique récessive.

Elles se caractérisent par l'accumulation d'acide propionique et/ou d'acide méthylmalonique.

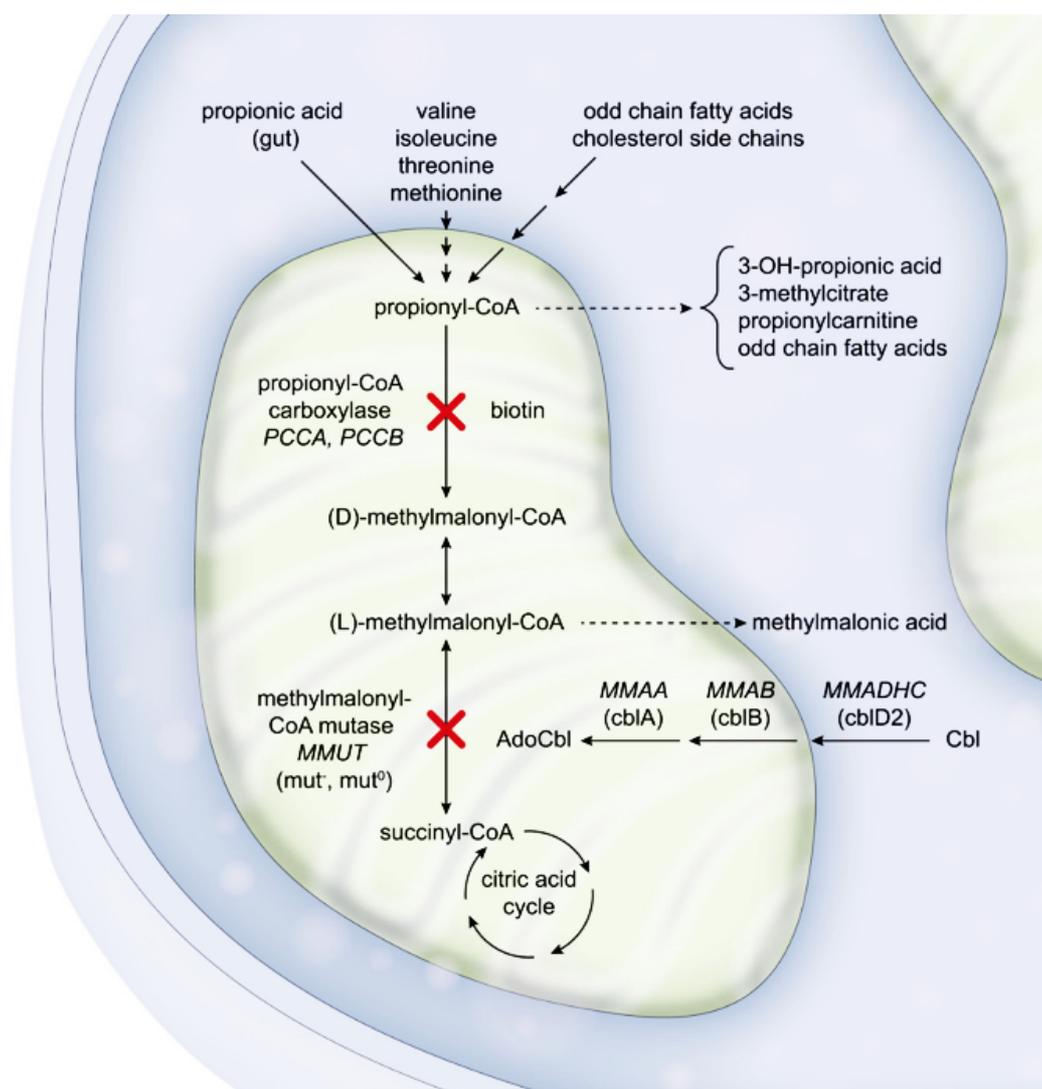


Figure 10 : Les anomalies du métabolisme mitochondrial du propionyl-CoA

Ces maladies génétiques sont respectivement liées à un déficit en deux enzymes mitochondriales que sont la propionyl-CoA carboxylase (PCC) biotine dépendante et la méthylmalonyl-CoA mutase (MCM) adénylcobalamine dépendante.

L'incidence serait d'environ 1/50 000 pour l'AMM isolée et d'environ 1/100 000 à 1/500 000 pour l'AP.

Les mutations dans les gènes codant pour ces enzymes tels que *MMUT* (6p12.3), *MMAA* (4q31.21), *MMAB* (12q24.11) ou *MMADHC* (2q23.2) conduisent à une AMM isolée, tandis que les mutations des gènes *PCCA* (13q32.3) ou *PCCB* (3q22.3) conduisent à une AP.[59]

L'accumulation des métabolites situés en amont du bloc enzymatique déficient entraîne des répercussions sur de nombreux organes notamment le cerveau, le foie, le rein et le cœur.

Il est nécessaire de mentionner l'existence de l'acidurie 3-méthylglutaconique qui peut être primaire dans le cas du déficit en 3-méthylglutaconyl-Coenzyme A hydratase ou secondaire à une autre maladie du métabolisme pré-existante.

Le syndrome de Barth ou acidurie 3-méthylglutaconique de type II est détaillé dans le thème des cytopathies mitochondriales, l'acidurie étant d'origine secondaire à la pathologie mitochondriale initiale.

II.3.2.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Concernant les cardiomyopathies, elles sont observées jusqu'à 23% des patients atteints d'AP et restent plutôt exceptionnelles dans les AMM.

L'âge moyen de son apparition pour ces deux maladies est de 7 ans.

La cardiomyopathie peut se résorber spontanément ou évoluer vers une insuffisance cardiaque, et conduire à une mort subite [60].

Les arythmies cardiaques sont fréquentes, notamment l'allongement de l'intervalle QTc associé à une syncope [61] et à un arrêt cardiaque [62].

La période post-partum semble également être une période à haut risque pour les femmes atteintes d'AP, certaines ne présentant une cardiomyopathie qu'après la grossesse.

L'atteinte cardiaque dans les AMM est anecdotique et semble survenir plus souvent dans le phénotype déficient en Cblb (Cobalamine proto-oncogène B).[63]

Concernant l'AP, la cardiomyopathie se manifeste dans les premières années de vie avec les autres complications systémiques graves de la maladie lorsque l'activité résiduelle enzymatique de la PCC est nulle.[64]

Les cas de cardiomyopathies diagnostiquées à l'âge adulte existent également, il s'agit généralement de patients présentant des variants hypomorphes du gène donnant lieu à une fonction enzymatique résiduelle.

La présence de ces variants permet d'empêcher une maladie systémique grave mais ne protège pas de l'apparition de la cardiomyopathie.

Au niveau moléculaire, il a été observé chez des souris *PCCA*^{-/-} ayant donc une activité résiduelle nulle, une augmentation significative des dommages oxydatifs et une expression élevée des peptides natriurétiques témoignant d'une souffrance myocardique.

De façon surprenante, il n'existe vraisemblablement pas de corrélation entre l'apparition de cardiomyopathies et le taux d'excrétion des métabolites du propionate dans les urines ainsi que l'âge du diagnostic, l'activité enzymatique résiduelle ou le respect du régime hypoprotidique.[65] Une corrélation génotype phénotype est difficile à caractériser pour cette maladie.

Il a été mis en évidence dans le cœur déficient en PCC, l'implication de miRNAs³ dans des altérations de certaines voies de signalisation donnant lieu à un remodelage et à un dysfonctionnement cardiaque.

En effet, certains miRNAs dysfonctionnels ont été identifiés spécifiquement dans l'AP et mettent en évidence des gènes cibles potentiellement impliqués dans des pathologies secondaires en aval du défaut du gène primaire [66].

Des études *in vitro* sur des cardiomyocytes HL-1 indiquent que le propionate, principal métabolite toxique s'accumulant dans les tissus au cours de la maladie, déclenche l'augmentation des niveaux d'expression des miRNA, du BNP et du β -MHC, de façon concomitante à une augmentation des espèces réactives de l'oxygène. [67]

³ Les microARN (miRNA) sont des acteurs essentiels de la régulation de l'expression des gènes. Ce sont des ARN monocaténares non codants d'une longueur de 20 à 24 nucléotides qui agissent de manière post-transcriptionnelle en s'appariant en base avec les régions 3' non traduites des ARNm cibles.

De ce fait, le rôle de certains miARN étant établi, et compte tenu de leur présence stable dans le plasma, ceux-ci pourraient potentiellement servir de biomarqueurs complémentaires avec les paramètres biochimiques pour guider le suivi et permettre une évaluation précise du phénotype clinique de l'AP et du risque de complications cardiaques.

II.3.2.3. EXPLORATION GÉNÉTIQUE

La PCC comprend une structure $\alpha_6\beta_6$ codées par les gènes *PCCA* et *PCCB*.

À ce jour, quarante et une mutations dans le gène *PCCA* et cinquante-quatre dans le gène *PCCB* ont été rapportées, la plupart d'entre elles étant majoritairement des substitutions de bases simples entraînant des remplacements d'acides aminés.

Il peut s'agir de façon plus exceptionnelle de petites insertions et délétions et de défauts d'épissage.

Une plus grande hétérogénéité est observée dans le gène *PCCA*, en particulier chez les Caucasiens, sans aucune mutation prévalente, alors que dans la population japonaise, trois mutations représentent plus de la moitié des allèles étudiés.

Un article de la littérature a émis l'hypothèse que les mutations c.1284+1G>A et c.230G>A seraient plus en faveur du développement d'une cardiomyopathie.[68]

Pour le gène *PCCB*, un nombre limité de mutations est responsable de la majorité des allèles caractérisés dans les populations caucasiennes et orientales.[69]

II.3.2.4. PRISE EN CHARGE

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, tout en assurant la meilleure qualité de vie possible et en limitant les complications. Le traitement est à la fois diététique et médicamenteux.

Dans l'AP, le suivi cardiaque doit donc être régulier (annuel), l'apparition d'une insuffisance cardiaque est le plus souvent insidieuse et les patients restent le plus souvent asymptomatiques.

Dans l'AMM, l'atteinte cardiaque étant beaucoup plus exceptionnelle, ce suivi n'était jusqu'alors pas recommandé.[70]

La transplantation hépatique et/ou rénale est un possible traitement alternatif au traitement médical conventionnel maximal chez les patients atteints d'AP ou d'AMM avec des décompensations métaboliques fréquentes et difficiles à stabiliser.

La transplantation hépatique a montré un effet positif sur la symptomatologie cardiaque car permet la réduction des métabolites toxiques circulants limitant ainsi l'aggravation de l'atteinte cardiaque.

Elle n'a cependant aucune incidence sur les métabolites déjà accumulés et les lésions déjà présentes dans le cœur.

La thérapie génique a été testée par vecteur viral adéno-associé (AAV8) exprimant la méthylmalonyl-CoA mutase dans le modèle de souris létal Mut^{-/-} avec succès.

Néanmoins, en dépit de cette preuve de concept prometteuse, aucun essai thérapeutique n'a été réalisé chez l'homme à ce jour.

Une autre piste prometteuse concerne la thérapie par des ARNm exprimant l'enzyme défectueuse, encapsulés dans des nanoparticules lipidiques.

Il a été récemment établi, dans deux modèles murins d'AMM, que des perfusions par ces ARNm avaient un effet spectaculaire sur la survie, la croissance et permettaient une diminution significative des taux d'AMM.

Des essais thérapeutiques par ces ARNm a débuté chez l'homme pour l'AP et l'AMM en 2020.
[71]

II.4.MALADIES MITOCHONDRIALES

II.4.1. PHYSIOLOGIE

La mitochondrie est le siège de nombreuses réactions de catabolisme cellulaire et assure également la respiration cellulaire fournissant une grande partie de l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule grâce à la phosphorylation oxydative.

Celle-ci est réalisée au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale constituée de 5 complexes faisant intervenir à la fois des réactions d'oxydation avec consommation d'oxygène et une réaction de phosphorylation de l'ADP et de l'ATP.

Au niveau génétique, tous les complexes de la chaîne respiratoire hormis le II sont synthétisés à la fois par le génome nucléaire et par le génome mitochondrial (ADNmt).

Cela implique que les gènes nucléaires autant que les mitochondriaux peuvent être responsables de cytopathies mitochondriales.

Au niveau épidémiologique, on retrouve chez les enfants atteints de maladies mitochondriales plus de mutations de l'ADN génomique alors que chez l'adulte ce sont en majorité des mutations de l'ADN mitochondrial qui sont retrouvées.

Certaines spécificités sont importantes à souligner dans le cadre des pathologies mitochondriales :

- La transmission de l'ADNmt est uniquement d'origine maternelle.
- Les mitochondries sont réparties au hasard dans les cellules filles lors de la mitose → si une cellule mère comporte deux types d'ADNmt il existe deux possibilités au cours des divisions cellulaires :
 - Population homoplasmique : un seul type d'ADNmt est retrouvé au bout d'un certain nombre de division.
 - Population hétéroplasmique : présence de mitochondries porteuses à la fois d'ADNmt sauvage et muté dans un même tissu. À noter que le taux d'hétéroplasmie dépend du tissu étudié et de l'âge.

Le pourcentage d'ADNmt muté peut varier d'un type cellulaire à l'autre, un tissu avec un haut pourcentage d'ADNmt muté exprimera le déficit et donc la maladie.

Classiquement, le seuil défini qui détermine un état pathologique est généralement de 50 à 100 % d'ADNmt muté.

Cependant, des cas de maladie clinique ont été signalés lorsque les niveaux d'ADNmt mutant étaient aussi bas que 10 %.

En ce qui concerne les gènes nucléaires, il existerait plus de 1 000 gènes contrôlant le bon fonctionnement de la chaîne respiratoire, chacun pouvant être un candidat potentiel d'une pathologie mitochondriale.

II.4.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Les maladies mitochondriales sont les plus fréquentes des maladies métaboliques, elles touchent 1 personne/ 5 000.[72]

Elles traduisent un déficit énergétique puisqu'elles sont la conséquence d'une dysfonction de la chaîne respiratoire.

Ce sont des maladies hétérogènes du point de vue génétique car liées soit à des mutations de l'ADN mitochondrial soit à des mutations dans les gènes nucléaires.

Les pathologies mitochondriales peuvent toucher n'importe quel tissu ou organe, les mitochondries étant présentes dans toutes les cellules nucléées dans des quantités variant en fonction du besoin énergétique du type cellulaire.

Dans les cytopathies mitochondriale l'atteinte est en général multiviscérale on parle d'atteinte « illégitime » d'organe.

L'atteinte cardiaque n'est pas la présentation clinique spécifique de ces maladies bien qu'elle soit l'une des plus fréquente avec les atteintes cérébrales.

Cela s'explique par le fait que le cœur et le cerveau sont deux organes très demandeurs d'énergie dans lesquels les mitochondries sont abondantes, et de ce fait, sollicitent de façon importante le métabolisme aérobie.

Une étude suédoise a montré sur une cohorte pédiatrique de dix-sept patients que la cardiomyopathie était présente de façon concomitante à la maladie mitochondriale chez 17% d'entre-eux et était associée à une mortalité accrue.

Le pronostic des enfants qui présentaient un déficit en cytochrome-C oxydase et une cardiomyopathie semblait particulièrement défavorable.[73]

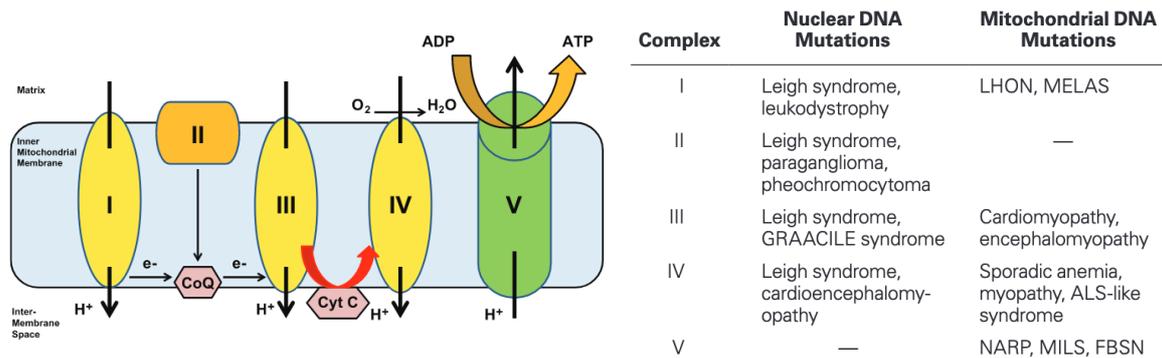


Figure 10 : Mécanisme de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'ATP par phosphorylation oxydative et pathologies associées. [74]

Les atteintes cardiaques liées aux pathologies mitochondriales se définissent soit par à une dysfonction soit par une malformation du muscle cardiaque secondaire à une mutation génétique impliquée dans le fonctionnement de la chaîne respiratoire.

Cela en l'absence d'hypertension, valvulopathie ou maladie congénitale du myocarde.

Ces maladies se traduisent le plus souvent par des cardiomyopathies hypertrophiques (plutôt que dilatées) parfois associée à une non-compaction du ventricule gauche.

La gravité peut aller de l'absence de symptômes à une maladie multi-systémique dévastatrice. Les manifestations cardiaques graves comprennent insuffisance cardiaque et tachyarythmie ventriculaire.[75]

La démarche diagnostique repose sur des explorations indirectes (bilan métabolique, chromatographie des acides aminés sanguins et tissulaires (enzymologiques, moléculaires et histologiques), profil des acylcarnitines plasmatique ainsi que sur l'étude de l'ADN mitochondrial et sur l'identification de nouveaux gènes nucléaires.

Certains syndromes prédisposent les patients à des anomalies spécifiques : [76]

Le syndrome de Barth (ou acidurie 3-méthyl-glutaconique) de type II est une maladie de transmission liée à l’X est causé par une mutation sur le gène *TFAZZIN* (Xq,28) codant pour la protéine TAZ [77] responsable de la synthèse de la cardiolipine, un phospholipide retrouvé uniquement dans la membrane mitochondriale.

Dans cette affection, un défaut de synthèse de cardiolipines est responsable d’une augmentation de la production d’espèce réactive de l’oxygène (ROS) par la mitochondrie [78] et se caractérise au niveau clinique par une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique. Celle-ci se manifeste dans la majorité des cas avant l’âge de 5 ans.

La mutation m.8344A>G de l’ADNmt chez les patients atteints d’épilepsie myoclonique et fibres rouges déchiquetées (MERRF) est reconnue comme étant un facteur de risque important d’apparition précoce de cardiomyopathie.

Chez les patients souffrant d’encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) l’apparition des symptômes cardiaques ne se fait que plus tardivement aux alentours de 5 ans. Le variant pathogène m.3243A>G du gène mitochondrial *MT-TL1* est présent chez environ 80 % des personnes atteintes de MELAS.

Le syndrome de Leigh est causé par des mutations du gène *SURF1*, selon certains auteurs, la mutation m.14453G > A serait associée à une plus grande probabilité de développer une cardiomyopathie.[79]

Syndrome	Manifestations cardiovasculaires
Syndrome de Barth	Cardiomyopathie dilatée et hypertrabéculatation du ventricule gauche
Syndrome de Leigh	Cardiomyopathie et arythmies
MELAS ⁴	Cardiomyopathie dilatée et hypertrabéculatation du ventricule gauche

⁴ Myopathie mitochondriale, encéphalopathie, acidose lactique et pseudo accidents ischémiques cérébraux

MERRF ⁵	Cardiomyopathie et arythmies
Diabète et surdité héritée de la mère	Cardiomyopathie dilatée et hypertrab��culation du ventricule gauche
Faiblesse musculaire neurogène, ataxie et rétinite pigmentaire	Cardiomyopathie

Figure 11 : Maladies mitochondriales et manifestations cardiovasculaires [74]

II.4.3. EXPLORATION GÉNÉTIQUE

Les maladies mitochondriales sont hétérogènes sur le plan génétique et de nombreux modes de transmissions sont possibles :

- Cas sporadique
- Mutation de l'ADNmt : transmission maternelle
Retrouvée chez 15% des patients, dans la majorité des cas les anomalies sont h  t  roplasmiques et le nombre de molécules mutées est supérieur à celui des molécules sauvages dans le tissu atteint.
- Mutation dans des gènes nucléaires : transmission autosomale récessive ou dominante ou liée à l'X.
Le protéome mitochondrial comprend plus de 1 000 protéines codées par des gènes nucléaires qui sont tous des candidats potentiels pour les maladies mitochondriales.[80]

On peut trouver des mutations dans les gènes qui codent pour les sous-unités des complexes de la chaîne de transport des électrons, ceux qui codent pour les protéines auxiliaires nécessaires à l'assemblage ou au transport, ou dans ceux qui contrôlent les activités de la mitochondrie.

⁵ épilepsie myoclonique et fibres rouges déchiquetées

Des mutations ont également été décrites dans des gènes codant pour des protéines qui synthétisent la cardiolipine, une partie intégrante de la membrane mitochondriale interne.

Concrètement les mutations les plus fréquemment décrites sont celles qui concernent le complexe I (NADH-coenzyme Q réductase) et le complexe IV (cytochrome-C oxydase) de chaîne respiratoire.

Le diagnostic moléculaire des cytopathies mitochondriales est difficile du fait de la double origine génétique de ces pathologies. Le séquençage de l'ADNmt constitue le plus souvent la première étape dans la démarche diagnostique du fait de la fréquence des mutations, la facilité de ce séquençage et la disponibilité de bases de données mises à jour régulièrement.

Dans un deuxième temps, si le séquençage de l'ADNmt est négatif, des panels NGS de gènes nucléaires codant des protéines mitochondriales ou exomes complètent l'analyse des patients. [81]

II.4.4. PRISE EN CHARGE

Le traitement des pathologies mitochondriales est essentiellement symptomatique à l'exception du déficit primaire en coenzyme Q₁₀. [82]

La décompensation aiguë est définie comme une défaillance multi-organique aiguë ou subaiguë secondaire à la fonction de la chaîne respiratoire mitochondriale qui s'aggrave en raison de la fièvre, d'une maladie, du stress, de la prise de médicaments ou de la chaleur.

Les répercussions cardiaques sont les suivantes : choc cardiogénique, arythmies auriculaires et ventriculaires, la cardiomyopathie dilatée et la mort subite.

La prise en charge doit être orientée vers la cause de la crise et mettre l'accent sur les soins susceptibles d'optimiser la fonction mitochondriale.

Les stratégies pharmacologiques comprennent l'utilisation de divers compléments alimentaires. Un "cocktail mitochondrial" typique comprendrait la coenzyme Q10 (CoQ10), de la créatine, de la L-carnitine, de la thiamine, de la riboflavine, du folate et d'autres antioxydants tels que les vitamines C et E.

Des études ont montré que l'utilisation d'antioxydants améliore partiellement les caractéristiques cliniques. [83]

II.5. GLYCOSPHIGOLIPIDOSES

II.5.1. MALADIE DE FABRY

II.5.1.1. PHYSIOLOGIE

La maladie de Fabry (MF) est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission récessive liée X (Xq21.3-q22), elle est classée dans les sphingolipidoses.

Elle est due à des variants pathogènes du gène *GLA* responsables d'un déficit en α -galactosidase A (GLA), une enzyme lysosomale ce qui entraîne l'accumulation de glycosphingolipides : le globotriaosylcéramide (encore appelé Gb 3) et son dérivé déacylé le globotriaosylsphingosine (ou lyso-Gb3) sous forme d'inclusion intratissulaire causant des atteintes multisystémiques avec manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires, rénales, cardiaques et neurologiques. [84]

Les lysosomes sont des organites cellulaires responsables de la dégradation des protéines, des acides nucléiques et des glucides.

L'incidence de la MF en intégrant les formes à révélation tardive est de 1/10 000. [85]

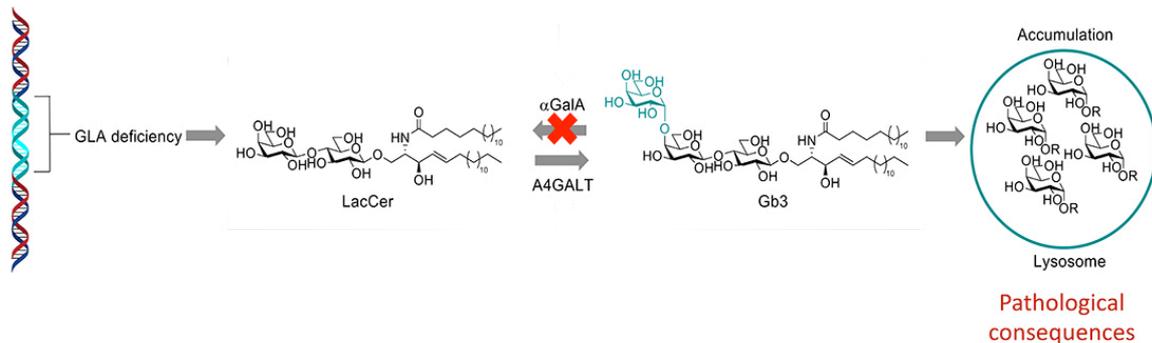


Figure 12 : Physiopathologie de la maladie de Fabry⁶ [86]

Dans des conditions physiologiques, à l'intérieur du lysosome, l' α -galactosidase A catalyse l'hydrolyse des glycosphingolipides, avec des résidus α -galactose terminaux au cours de la dégradation des sphingolipides.

⁶ LacCer : Lactosylcéramide

A4GALT : Lactosylcéramide 4-alpha-galactosyltransférase

Dans la MF, le déficit de l'activité GLA entraîne des défauts dans la dégradation des glycosphingolipides, provoquant une accumulation anormale du substrat de l'enzyme dans le lysosome.

L'expression clinique de la MF est variable, on distingue deux principaux phénotypes :

- La forme classique, maladie systémique avec une atteinte multiviscérale, responsable de manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires dès l'enfance puis de lésions organiques rénales, cardio-vasculaires et neurologiques à l'âge adulte entraînant une morbi-mortalité élevée.[87]
- La forme de révélation plus tardive avec un tableau clinique incomplet et essentiellement cardiaque. Certains patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique (y compris avec hypertension artérielle) peuvent ainsi être atteints de MF.

II.5.1.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Les manifestations cardiaques dans la MF sont fréquentes, la cardiomyopathie est souvent la forme de révélation de la maladie.

En effet, la MF est retrouvée dans 4% des cas des cardiomyopathies inexplicées.

Elles comprennent le plus souvent l'hypertrophie cardiaque, les arythmies et les valvulopathies, elles sont le plus souvent décrites dans la forme à révélation tardive généralement à partir de 40 ans.

La cardiomyopathie est la principale cause de décès chez les patients porteurs de la MF, âge médian 55 ans chez les hommes et 66 ans chez les femmes.

En comparaison aux autres organes, le cœur semble être celui où les concentrations en GLA sont les plus basses le rendant particulièrement susceptible et vulnérable à l'accumulation de Gb3 sous forme d'inclusions lysosomales.

Dans cette maladie, la fibrose du myocarde est également documentée dans les stades les plus avancés, elle résulte de l'accumulation de Gb3, de facteurs trophiques et d'ischémie dans la microcirculation. [88]

L'apoptose cellulaire semble prévaloir chez les patients atteints d'hypertrophie cardiaque modérée, tandis que la nécrose des myocytes est plus prononcée dans l'hypertrophie sévère.[89]

Au niveau de la physiopathologie cardiaque de cette maladie, trois phases ont été décrites [90]:

- La phase d'accumulation de Gb3 dans les myocytes : elle est asymptomatique et a lieu durant l'enfance. Il est possible dans certains cas de mettre en évidence des anomalies à l'électrocardiogramme et une augmentation des lyso-Gb3 dans le sang.
- La phase d'hypertrophie et d'inflammation, le Gb3 entraîne une production accrue de cytokines pro-inflammatoires et le lyso-Gb3 entraîne une augmentation de l'épaisseur du ventricule gauche en induisant la prolifération des cellules musculaires. Il est possible à ce stade de mettre en évidence une augmentation de la masse cardiaque et une élévation des BNP et NT-proBNP. Cliniquement les patients présentent une fatigue chronique et une diminution des capacités physiques mais il n'existe pas de risque de décompensation cardiaque.
- La phase de fibrose cardiaque : phase la plus avancée de la cardiomyopathie, la fibrose s'étend de sur l'ensemble du ventricule gauche dans les stades les plus graves, elle s'accompagne d'un rétrécissement sévère de la lumière des artérioles. Tous les marqueurs biologiques de souffrance cardiaque sont élevés, on retrouve une arythmie et une dyspnée d'aggravation progressivement témoin de l'avancement de l'insuffisance cardiaque.[91]

II.5.1.3. EXPLORATION GÉNÉTIQUE

Il existe des mutations particulières du gène *GLA* regroupées sous le nom de « variants cardiaques » de la MF.

Ces variants cardiaques se retrouvent au niveau phénotypique dans les formes à révélations tardives de la maladie, certains d'entre-eux sont fréquents et parfois spécifiques d'une région géographique telle que la mutation c.640-801G>A à Taiwan [92], la c.644A>G en Angleterre [93] et la c.339C>A au Portugal [94].

Dans ces formes, les taux de lyso-Gb3 sont plus faible que chez les patients atteints de la forme classique de la maladie, les taux chez les femmes se rapprochent de ceux observés chez les patients sains.

Les dépôts cardiaques de Gb3 ne se retrouvent que dans les cellules myocardiques, ce qui implique que même si l'évolution de la maladie est ralentie par rapport à la forme classique, la progression de l'atteinte cardiaque est identique voire supérieure.

La première manifestation cardiaque est l'hypertrophie du ventricule gauche, elle est retrouvée chez 40,2% des patients.

Les autres manifestations cliniques de la maladie telles que l'acroparesthésie, les angiokératomes, les douleurs neuropathiques, les troubles gastro-intestinaux et de la vision sont dans ces phénotypes, absentes ou très rares.

Chez les patients de sexe masculin, le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de la GLA dans les leucocytes (ou papier buvard) et la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *GLA*.

Chez les femmes, seul le génotypage permet d'affirmer le diagnostic à travers la détection d'un variant pathogène du gène *GLA*.

Dans tous les cas, il est recommandé de recourir à un avis spécialisé en génétique pour l'interprétation de la pathogénicité du variant.

Une enquête familiale devra être réalisée après diagnostic d'un cas index.

Les enfants appartenant à des familles connues de maladie de Fabry devraient pouvoir bénéficier d'un dépistage précoce compte tenu de la possibilité de traitement spécifique à partir de 7-8 ans si les familles le demandent.

II.5.1.4. PRISE EN CHARGE

L'enzymothérapie substitutive (algadase α ou β) améliore le pronostic cardiaque dans cette maladie à condition qu'elle soit instaurée avant que l'atteinte cardiaque ne soit trop importante. [95] Ce traitement est administré toutes les deux semaines et comporte de nombreux effets indésirables.

Le traitement par migalastat est actif chez 35% des patients, il s'agit de ceux ayant une mutation entraînant une anomalie de conformation de la GLA, notamment un défaut d'accès à son site catalytique.[96]

Des études ont montré qu'il existait une réduction significative de la masse cardiaque chez les patients traités par migalastat par rapport à ceux traités par enzymothérapie substitutive, cela s'explique par le fait que le migalastat pénètre plus facilement dans les cellules cardiaques.[97]

La thérapie génique avec les AAV intégrés dans le foie est actuellement à l'étude.

L'hépatocyte modifié par l'AAV va fournir un apport régulier de l'enzyme thérapeutique pour l'absorption par d'autres tissus.

II.5.2. MALADIE DE GAUCHER

II.5.2.1. PHYSIOLOGIE

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale due à un déficit en glucocérébrosidase (ou glucosylcéramidase) ou plus rarement en son activateur, la saposine C.

La glucocérébrosidase permet d'hydrolyser le glucocérébroside (ou glucosylcéramide), sphingolipide issu de la dégradation des membranes cellulaires, en cérébroside (ou céramide) et glucose.

Les valeurs habituelles de l'activité enzymatique chez les patients atteints de la MG varient entre 10 et 30% de la valeur normale. [98]

Dans la MG, le glucocérébroside non dégradé s'accumule principalement dans les lysosomes des macrophages. Ces derniers adoptent alors une morphologie caractéristique⁷.

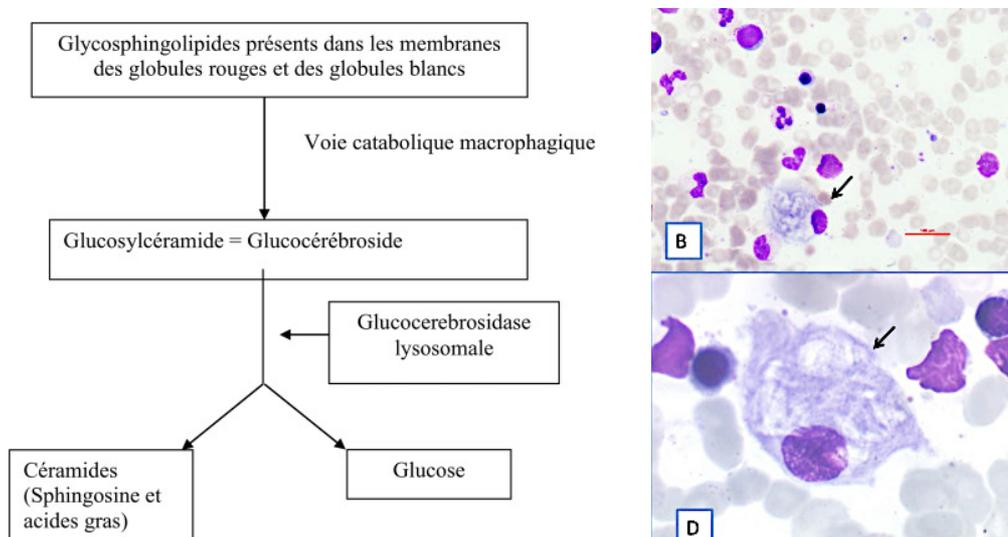


Figure 13 : Physiopathologie de la maladie de Gaucher [99]

C'est une maladie de transmission autosomique récessive due à des mutations sur le gène *GBA* (1q22). La prévalence est estimée à 1/130 000 dans la population française.

⁷ Le glucosylcéramide s'accumule en dépôts organisés dans les macrophages ayant phagocyté les érythrocytes sénescents, sous forme de structures tubulaires intracytoplasmiques, donnant à la cellule de Gaucher une morphologie cellulaire caractéristique dite « en bulbe d'oignon ».

En 2021, 521 patients vivants sont enregistrés dans le Registre Français de la MG : 446 adultes et 75 enfants.

Il existe 3 formes cliniques de la maladie :

- La MG de type 1 : c'est la forme de la maladie la plus fréquente, elle constitue 95% des cas. L'âge médian du diagnostic est 22 ans sur une découverte de thrombopénie, splénomégalie ou atteinte osseuse. C'est la seule forme non-neurologique de la MG.
- La MG de type 2 : elle concerne moins de 1% des cas en France, les premiers signes de la maladie se manifestent pendant la première année de vie par une hépatosplénomégalie et une atteinte neurologique à type hyper ou hypotonie et épilepsie.
- La MG de type 3 : elle représente 5% des cas en France et regroupe des signes cliniques très hétérogènes comme un strabisme convergent, une épilepsie, des troubles moteurs ou des troubles cognitivo-comportementaux. La forme la plus sévère de la MG3 est un tableau d'encéphalopathie chronique.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité de la glucocérébrosidase complété par le dosage de trois biomarqueurs d'intérêt :

- La glucosylsphingosine ou LysoGL1 : c'est le biomarqueur le plus sensible et le plus spécifique.[100] Il reflète l'accumulation de sphingolipides. Il est toujours élevé dans la MG (à la fois dans le déficit en enzyme et le déficit en activateur de l'enzyme).
- La chitotriosidase : très augmentée dans la MG. Il traduit d'activation macrophagique. L'activité est effondrée chez 6% de la population générale du fait de la présence d'un variant sur le gène de la chitotriosidase *CHIT1*. Ce variant n'a pas d'impact clinique mais empêche l'utilisation de la chitotriosidase comme biomarqueur chez les patients homozygotes pour ce variant.[101]

- Le chemokine ligand 18 ou CCL18 : augmentée dans la MG, il reflète l'activation macrophagique. C'est une alternative à la chitotriosidase lorsque celle-ci est ininterprétable, sa sensibilité est comparable.[102]

Si l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase est normale mais qu'il existe une élévation des biomarqueurs plasmatiques, il conviendra d'évoquer un déficit de l'activateur de la glucocérébrosidase (saposine C).

II.5.2.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

L'atteinte cardiaque dans la MG existe mais reste plutôt rare et polymorphe. Elle se présente sous la forme d'une cardiomyopathie restrictive [103] causée par une infiltration myocardique par les cellules de Gaucher, ainsi que par des calcifications de l'aorte et de ses valves (responsables de sténose) ainsi que des valves mitrales. [104] Elle peut être présente dans toutes les formes de la MG.[105]

II.5.2.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Une fois que le déficit enzymatique en glucocérébrosidase est objectivé, l'analyse moléculaire du gène *GBA* est réalisée pour confirmer le diagnostic biochimique. En cas de suspicion de déficit en saposine C, un séquençage du gène prosaposine *PSAP* est réalisé.

Le gène *GBA* est situé sur le chromosome 1 et comprend 11 exons.

Plus de cinq cents variants du gène *GBA* ont été décrits, pour certains d'entre-eux une corrélation phénotype/génotype a été établie.

- c.1226A>G (p.Asn409Ser) : la présence de ce variant à l'état homo ou hétérozygote exclut le risque de MG de type 2 ou 3.
- c.1448T>C (p.Leu483Pro) : présent à l'état homozygote, ce variant est généralement associé à une MG de type 2 ou 3.
- c.1342G>C (p.Asp448His) : présent à l'état homozygote, ce variant est associé aux calcifications valvulaires cardiaques de la MG3.

Des frères et sœurs peuvent avoir le même génotype et des manifestations cliniques de la maladie, une atteinte des organes et une réponse à l'enzymothérapie différentes, ce qui suggère l'influence d'autres facteurs épigénétiques/environnementaux. [106]

L'atteinte cardiaque est la manifestation clinique principale chez les patients avec la mutation c.1342C>G (p.Asp409His).[107]

Ce variant est présent de façon plus importante en Espagne et dans les pays du Maghreb, c'est la troisième mutation la plus fréquente de la MG dans cette zone géographique alors qu'elle ne représente qu'elle n'est présente qu'à hauteur de 5% dans le reste du monde. [108]

L'homozygotie pour la mutation c.1342C>G confère aux patients un phénotype très particulier associant une atteinte des nerfs crâniens, une atteinte cardiaque, une hydrocéphalie et une atteinte cornéenne en plus des atteintes viscérales classiques de la MG.

II.5.2.4. PRISE EN CHARGE

- **Traitements actuels**

En 2022 en France, 65% des patients suivis reçoivent un traitement spécifique, lorsqu'il est instauré il est généralement poursuivi à vie.

Il existe deux types de traitement actuellement :

- Le traitement par enzymothérapie spécifique : l'objectif est de contrebalancer le déficit enzymatique en glucocérébrosidase. Deux médicaments ont l'AMM en France : l'imiglucérase (CEREZYME®) et la vélaglucérase α (VPRIV®). C'est le traitement de 1^{ère} intention. [109]
- Traitement par réduction de substrat (TRS) : l'objectif de cette thérapie est d'inhiber l'activité de la glucosylcéramide synthase qui permet la synthèse de glucosylcéramide à partir de glucose et de céramide. Deux médicaments ont l'AMM en France : le miglustat (ZAVESCA®) analogue du glucose au niveau structural et l'éliglustat (CERDELGA®) qui inhibe de façon spécifique la glucosylcéramide synthase.

La greffe de moelle osseuse n'est que rarement envisagée en France, elle peut être proposée au cours de la MG3 dans certains cas.

- **Perspectives thérapeutiques**

- Ambroxol : joue le rôle de protéine chaperonne dont le but est d'augmenter l'activité enzymatique résiduelle. Ce traitement ne serait actif que sur certaines mutations de la MG comme le p.Asn188Ser, il améliore la symptomatologie neurologique essentiellement.[110]
- Venglustat : inhibe de façon spécifique la glucosylcéramide synthase avec un passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) permettant d'avoir une action sur le système nerveux central (SNC) et de limiter l'atteinte neurologique. [111]
- L'utilisation de nanovésicules de saponine C et de dioleoylphosphatidylserine est à l'étude sur modèle murin, ce procédé permettrait de reconstituer une enzyme fonctionnelle dans le SNC.
- La thérapie génique : à l'essai dans la MG de type 1. Il a été démontré qu'une expression du gène corrigé par 6% des cellules hématopoïétiques suffit à supprimer les manifestations cliniques de la maladie. Dans cette étude le vecteur utilisé était un lentivirus qui semble conférer une expression plus stable du transgène à long terme dans les cellules transfectées.[112]

II.6. MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

II.6.1. MALADIE DE DANON

II.6.1.1. PHYSIOLOGIE

La maladie de Danon (MD) est une glycoséose lysosomale due au déficit en LAMP-2 (Lysosomal-Associated Membrane Protein 2).

C'est une protéine transmembranaire localisée dans les membranes lysosomales.

La maladie est de transmission récessive liée à l'X, elle est causée par des mutations délétères dans le gène *LAMP2* (Xq24).

La prévalence de cette maladie est inconnue.

Elle se manifeste généralement vers l'âge de 10 ans chez le garçon par une cardiomyopathie sévère et une faiblesse musculaire d'intensité variable sont les symptômes constants, fréquemment associés à un déficit intellectuel.

L'atteinte peut être sévère dans les deux sexes, le début est plus tardif chez la femme.

Le diagnostic repose sur l'étude de cellules musculaires issues d'une biopsie montrant la présence de grandes vacuoles remplies de glycogène et de produit de dégradation cytoplasmique associée à l'absence de protéine LAMP-2 en immunohistochimie.

Cette protéine est nécessaire à la maturation des autophagosomes au niveau de l'étape de fusion avec les lysosomes par conséquent, un défaut en LAMP-2 entraîne un échec dans deux des trois types d'autophagie : la macro-autophagie ciblant l'ARN et l'ADN et l'autophagie médiée par les protéines chaperonnes. [113]

Il existe trois isoformes de LAMP-2 : LAMP-2A, -2B et -2C.

Les caractéristiques cliniques de la MD sont dues à la perte de l'isoforme LAMP-2B, qui est la principale isoforme exprimée dans les muscles.

Le mécanisme physiopathologique précis par lequel le déficit en LAMP-2 provoque la MD n'est pas encore entièrement élucidé. [114]

II.6.1.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

La triade cardiomyopathie hypertrophique, myopathie et déficience cognitive caractérise la maladie, d'autres organes peuvent être touchés chez les hommes ce qui fait de cette maladie un trouble multisystémique.

À l'inverse, les femmes atteintes présentent généralement un phénotype plus léger, dans lequel la maladie cardiaque peut être le seul signe clinique retrouvé (73 % des patientes), elle est néanmoins aussi grave que chez les hommes.

La maladie se manifeste toujours d'abord au niveau cardiaque et survient à des âges différents chez les hommes et les femmes, elle évolue rapidement vers l'insuffisance cardiaque terminale et, à moins d'une transplantation cardiaque, le décès survient généralement chez les hommes avant l'âge de 30 ans et vers 40-50 ans chez les femmes.

L'analyse histologique montre nombre important vacuoles remplies de glycogène ainsi qu'une désorganisation myofibrillaire et une accumulation de lipofuscine⁸.

La chaîne légère 3 de la protéine 1 associée aux microtubules (LC-3) est un marqueur associé à l'autophagie, on la retrouve très augmentée dans les vacuoles autophagique des cardiomyocytes. De ce fait, il a été montré que dans cette maladie la maturation et la clairance des autophagosomes est retardée ce qui explique qu'ils s'accumulent dans les muscles dont le muscle cardiaque. [114]

II.6.1.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Plusieurs mutations ont été identifiées dans le gène *LAMP2* localisé en Xq24 rendant possible le diagnostic prénatal.

Le gène humain *LAMP2* contient 9 exons, l'existence des 3 isoformes est due à l'épissage alternatif de l'exon 9.

⁸ La lipofuscine est un pigment insoluble, jaune brunâtre, sous forme de granulations intra-cytoplasmiques, présentes dans le foie et le cœur principalement. Elle correspond à des résidus non digérables de vacuoles autophagiques.

La plupart des mutations du gène *LAMP2* actuellement identifiées dans la MD conduisent à des défauts d'épissage ou à une troncation de la protéine, entraînant une perte des domaines transmembranaires et/ou cytoplasmiques, ce qui est à l'origine du déficit en protéine LAMP-2 dans le muscle cardiaque.

Il existe cent-dix mutations différentes documentées pour le gène *LAMP2*, la plus fréquente étant la mutation c.926G>A.

Un petit nombre de variants faux-sens pathogènes de l'exon 9B de l'isoforme de la protéine LAMP-2B sont associés à des phénotypes légers ou atypiques.[115]

Les mutations nulles (non-sens, décalage du cadre de lecture, délétion/insertion) conduisent à la synthèse de protéines tronquées non fonctionnelles, elles sont associées à une apparition précoce de la maladie.

D'autres mutations telles que les mutations d'épissage exercent leur effet délétère en altérant la maturation, le ciblage ou la fonction de la protéine. Ces mutations sont associées à des signes cliniques d'apparition plus tardive chez les patients de sexe masculin.

La pénétrance de la MD dépend de l'âge et n'a pas été bien étudiée dans la littérature. Compte tenu de la gravité du phénotype cardiaque, on estime que la pénétrance est élevée ou presque complète chez les hommes à partir de la deuxième décennie.

Ces données indiquent que le type de mutation joue un rôle important dans la détermination de la sévérité du phénotype et que des mutations identiques peuvent provoquer un phénotype cardiaque hétérogène.[116]

Les approches de tests génétiques moléculaires peuvent inclure une combinaison de tests ciblés sur les gènes dans le cas où il existe déjà une histoire familiale (tests monogéniques et panels multigéniques) ou de tests génomiques complets quand la MD n'est pas forcément la seule maladie suspectée (séquençage de l'exome et séquençage du génome) en fonction du phénotype.[117]

II.6.1.4. PRISE EN CHARGE

Il n'existe pas de traitement spécifique.

La transplantation cardiaque peut être envisagée.

Des essais cliniques de thérapie génique sont menés aux États-Unis depuis 2018, ils consistent en d'administration d'un AAV contenant le transgène de l'isoforme LAMP2B humain.

II.6.2. SYNDROME PRKAG2

II.6.2.1. PHYSIOLOGIE

Le déficit en PRKAG2 ou syndrome PRKAG2 (PS) est dû à une anomalie de la sous-unité $\gamma 2$ de l'AMP kinase (AMPK) cardiaque, ce qui conduit à une cardiomyopathie de surcharge et à des manifestations extracardiaques telles qu'une myopathie squelettique, typique d'une maladie systémique de stockage du glycogène.

Le risque de mort subite est estimé à environ 10 % des cas par arythmie ventriculaire ou bloc auriculo-ventriculaire.[118]

Sa présentation clinique est proche de la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique mais l'histoire naturelle, le pronostic et, dans certains cas, les stratégies sont nettement différentes pour ces formes de cardiomyopathie. Il est donc essentiel de les distinguer. Cette maladie est de transmission autosomique dominante.[119]

Le phénotype de la PS est assez hétérogène, allant d'une présentation sévère dans la petite enfance à des cas d'hypertrophie ventriculaire gauche légère d'apparition tardive.[118]

La prévalence réelle de la PS est inconnue, et les données concernant les caractéristiques cliniques et les résultats des patients atteints de PS sont rares, car seul un petit nombre de patients a été rapporté à ce jour.

L'AMPK joue un rôle important dans le contrôle homéostatique de l'équilibre énergétique cellulaire.

Ce complexe AMPK est un hétérotrimère composé d'une sous-unité α catalytique (isoformes $\alpha 1$ et $\alpha 2$), d'une sous-unité β non catalytique (isoformes $\beta 1$ et $\beta 2$) et d'une sous-unité γ régulatrice (isoformes $\gamma 1$, $\gamma 2$ et $\gamma 3$), codées respectivement par les gènes *PRKAA1*, *PRKAA2*, *PRKAB1*, *PRKAB2*, *PRKAG1*, *PRKAG2* et *PRKAG3*.

Il existe des profils d'expression des gènes spécifiques aux tissus, ainsi le gène *PRKAG1* est exprimé de manière ubiquitaire dans tous les tissus alors que l'expression de *PRKAG2* se fait majoritairement dans le cœur.[120]

La forte expressivité de l'isoforme $\gamma 2$ dans le cœur par rapport à d'autres tissus explique le phénotype cardiaque spécifique de la cardiomyopathie PRKAG2.[121]

II.6.2.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Le PS est causé par des mutations génétiques du gène *PRKAG2* qui code pour la sous-unité régulatrice de l'AMPK.

Des modèles in vivo et in vitro de mutations *PRKAG2* ont permis de démontrer que le PS est un type distinct de maladie de stockage du glycogène, touchant principalement le cœur.

Dans le cœur, les mutations du gène *PRKAG2* entraînent une accumulation de glycogène dans les cardiomyocytes et sont classiquement associées à la triade : hypertrophie ventriculaire sévère, pré-excitation électrocardiographique et maladie du système de conduction.

En raison de l'impact électrophysiologique complexe de la maladie, l'incidence de la mort cardiaque subite prématurée (<40 ans) est aussi élevée que celle de l'hypertrophie ventriculaire sévère. [122]

Il est important de distinguer la cardiomyopathie par *PRKAG2* de la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique. Cette distinction n'est pas seulement liée à la présentation clinique, mais aussi à l'évolution à long terme.

En effet, le pronostic des formes de cardiomyopathie hypertrophique associées à des défauts du métabolisme du glycogène est généralement plus mauvais que celui des maladies causées par des mutation des gènes des protéines sarcomériques.

Une autre caractéristique intéressante de la cardiomyopathie par *PRKAG2* est l'absence de fibrose ventriculaire.[123]

Dans le système cardiovasculaire, l'AMPK joue un rôle important dans la régulation de la signalisation myocardique et montre des effets cardioprotecteurs en réponse à des stress.[124]

Les quatre domaines de la cystathion β -synthase (CBS) à l'extrémité C-terminale de la sous-unité γ sont essentiels pour fixation de l'AMP, ADP et ATP.

Les concentrations intracellulaires en ces composés régulent l'activité de l'AMPK par des mécanismes allostériques et de phosphorylation. La liaison AMP/ADP stimule l'activité de l'AMPK tandis que la liaison ATP l'inhibe.

Certaines mutations des domaines CBS induisent une modification de l'affinité de liaison des nucléotides donnant lieu à une perte de sensibilité du récepteur à ses ligands et se traduisant par une activité basale élevée. [125]

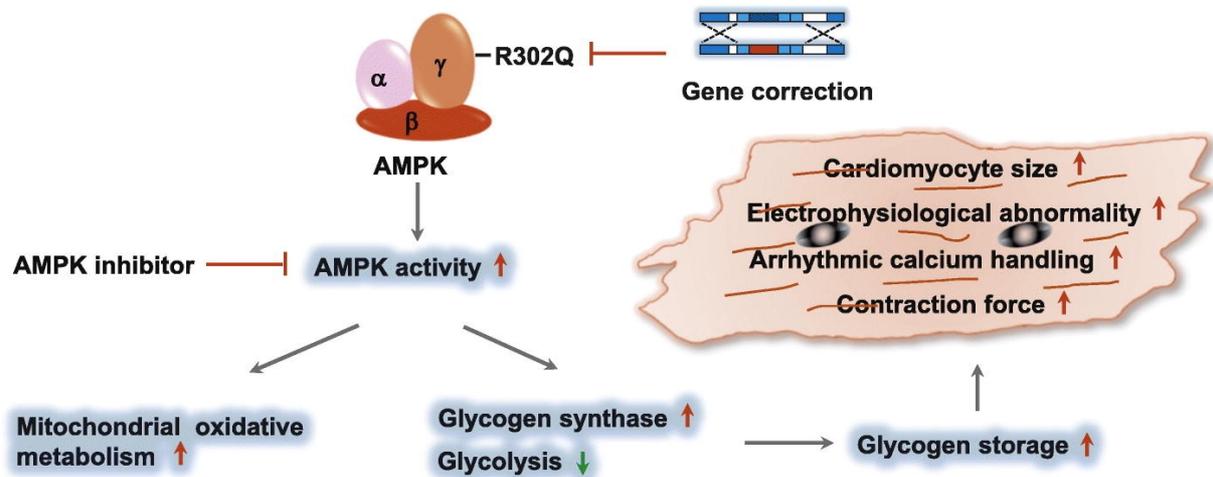


Figure 14 : Mécanisme physiopathologique du déficit en PRKAG2 [126]

L'isoforme γ sert de site de liaison à l'AMP, régulant ainsi l'activité de la protéine et affectant le métabolisme du glycogène dans les muscles squelettiques et cardiaques.[127]

Une anomalie de la sous unité γ donnant lieu à une augmentation de l'AMPK aura pour conséquence l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée par les mécanismes moléculaires suivants :

- Perturbation de l'homéostasie calcique cellulaire.
- Augmentation du métabolisme oxydatif mitochondrial donnant lieu à une activité contractile accrue.
- Augmentation de la β -oxydation des acides gras.
- Augmentation anormale de glycogène due à une modification de l'expression de régulateurs clés du métabolisme du glucose.

C'est cette accumulation de glycogène qui entraîne l'hypertrophie cardiaque dans le PS.[128]

II.6.2.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Toutes les mutations du gène *PRKAG2* qui induisent une expression clinique de la maladie sont présentes à l'intérieur ou à proximité des domaines CBS aussi appelé domaine de Bateman situé au sein des exons 5 à 16.

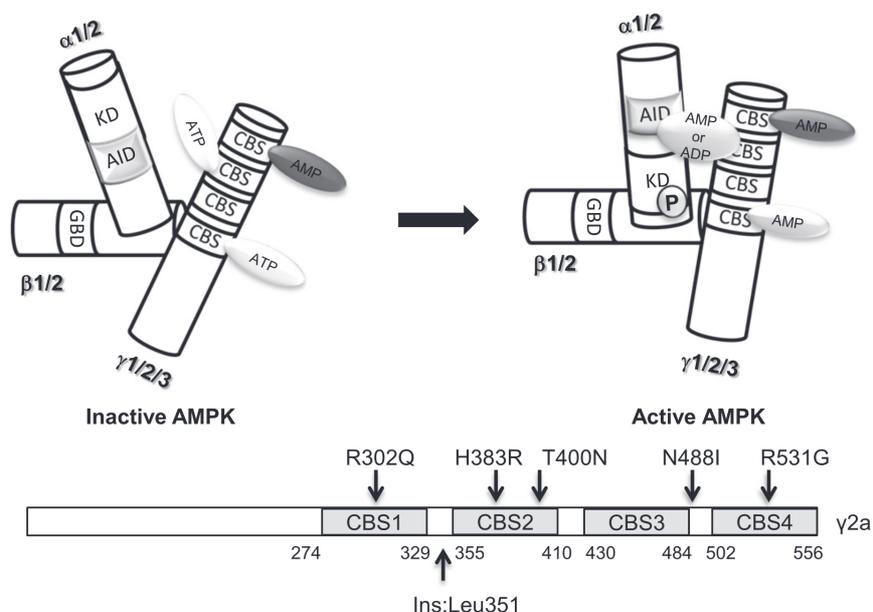


Figure 15 : Structure de l'AMPK et mutations pathologiques dans les sous-unités $\gamma 2$.⁹[121]

Après qu'une famille atteinte du syndrome cardiaque PRKAG2 et porteuse de la mutation R302Q ait été signalée pour la première fois en 2001, responsable de la moitié des cas rapportés dans la littérature.

Plus de quatorze mutations de PRKAG2 ont été identifiées comme étant associées à un syndrome cardiaque complexe à ce jour.[126]

Les mutations PRKAG2 les plus décrites apparaissent rarement de manière sporadique.

Les variants reconnus à ce jour sont les suivants : c.298G>A (p.Gly100Ser), c.869A>T (p.Lys290Ile), c.1301G>A (p.Arg302Gln), c.1006G>T (p.Val336Leu), c.1151G>C (p.Arg384Thr), c.1201C>G (p.His401Asp), c.1453A>G (p.Lys485Glu), c.1463A>T (p.Asn488Ile), c.1592G>A (p.Arg531Gln) et c.1591C>G (p.Arg531Gly).

⁹ Légende figure 15 :

KD : domaine kinase; AID : domaine autoinhibitoryque; CBS : motif cystathionine- β -synthase; GBD : glycogen binding domain

Ces variants se regroupent systématiquement dans le domaine de Bateman du gène *PRKAG2*, seul le variant G100S est non-CBS et a une présentation clinique légèrement différente. [129]

II.6.2.4. PRISE EN CHARGE

L'inhibition de l'activité de l'AMPK par le composé C (inhibiteur de l'AMP) atténue l'accumulation de glycogène et l'hypertrophie cardiaque ce qui constitue une piste thérapeutique.[126]

Le métoprolol, un bloqueur β_1 -adrénergique, est capable d'inverser l'hypertrophie myocardique et le stockage de glycogène induits par la mutation c.905G>A (p.Arg302Gln) via l'activation de la voie de signalisation AKT-mTOR inhibée par la PKA.

Dans le PS il a été démontré une activation de la voie mTOR/ Akt ce qui entraîne une augmentation de la prolifération et de la taille des cardiomyocytes.[130]

Des inhibiteurs de cette voie tels que la rapamycine ou le métoprolol sont une piste thérapeutique.

L'efficacité du métoprolol a été prouvée sur des cardiomyocytes de rats et chez quelques patients chez qui il a été objectivé un ralentissement de la progression de la maladie.[131]

Une augmentation de l'activation de l'AMPK entraîne une surexpression du transporteur SGLT1 dans les cardiomyocytes responsables d'une augmentation de l'absorption du glucose dans le cœur à l'origine de la cardiomyopathie.

Les agents qui modifient directement l'expression, la localisation et l'activité du SGLT1 cardiaque peuvent représenter une cible thérapeutique.[132]

L'utilisation du système d'édition du génome CRISPR/Cas 9 combiné à un adénovirus a été utilisé avec succès chez des souris en 2016.[133]

II.6.3. GLYCOGÉNOSE DE TYPE III

II.6.3.1. PHYSIOLOGIE

La glycoséose de type III (GSD III) ou maladie de Cori-Forbe est due à un déficit en enzyme débranchante (amylase-1,6-glucosidase) du glycogène.

C'est une maladie de transmission autosomique récessive, sa prévalence dans le monde est estimée à 1/100 000 naissances.

L'enzyme débranchante présente dans le foie et dans les muscles est produite à partir du gène *AGL*.

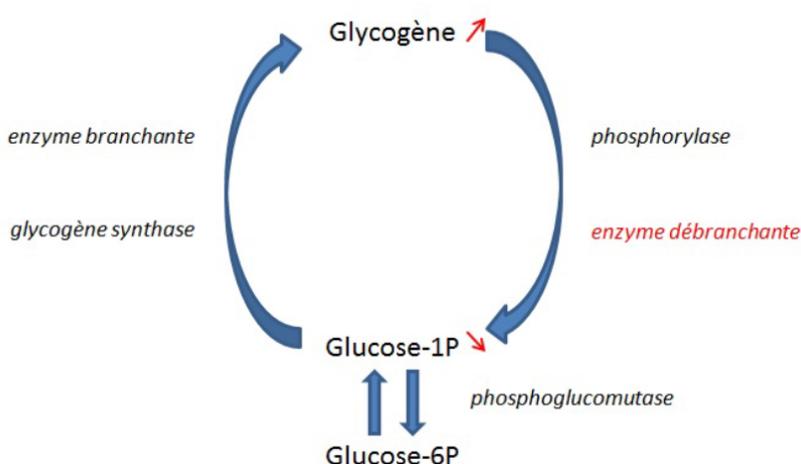


Figure 16 : Synthèse et dégradation du glycogène.

Le glycogène est formé à partir de glucose-1P sous l'action de deux enzymes principales permettant l'obtention d'une structure de chaînes d'unités de glucose ramifiées.

Il constitue la forme de réserve en glucose des cellules.

Afin de permettre la libération de glucose à partir du glycogène, deux enzymes interviennent : la phosphorylase qui va permettre le décrochement des unités glucose-1P des chaînes et l'enzyme débranchante entraînant la dégradation au niveau des ramifications.

Un déficit en enzyme débranchante entraîne une accumulation de glycogène de structure anormale, avec des chaînes secondaires courtes appelée dextrine limite et résistante à l' α -amylase, dans les muscles et le foie qui sont physiologiquement les organes de stockage de ce composé.[134]

Il existe deux sous types de la maladie :

- Le sous type a : représente 85% des GSD III, l'atteinte est hépatique et musculaire
- Le sous type b : 15% des GSD III avec seulement une atteinte hépatique.

Cette maladie débute généralement dans l'enfance et entraîne des symptômes variés, incluant notamment une hypertrophie hépatique, un retard de croissance et des convulsions dues à l'hypoglycémie (sans hyperlactatémie), le glucose étant présent en quantité insuffisante dans l'organisme.

Une faiblesse musculaire s'installe accompagnée, d'une hypotonie musculaire et d'une cardiomyopathie hypertrophique.[135]

Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de l'enzyme débranchante mesurée le plus souvent dans les leucocytes totaux et sur la mise en évidence d'une augmentation du glycogène dans les globules rouges lors d'un prélèvement à jeun.

II.6.3.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

L'atteinte cardiaque à type de cardiomyopathie hypertrophique, d'intensité variable et d'évolution difficile à prévoir, peut être présente, y compris dès la petite enfance.

Des troubles du rythme peuvent également être observés.

La cardiomyopathie est retrouvée chez 60% des patients atteints de GSDIIIa.[136]

Elle apparaît souvent pendant l'enfance et dans de rares cas, au cours de la première année de vie. Sa signification clinique est incertaine, car la plupart des individus affectés sont asymptomatiques. Cependant, un dysfonctionnement cardiaque sévère, une insuffisance cardiaque congestive et une mort subite ont occasionnellement été rapportés.[137]

Les études histologiques effectuées sur biopsies myocardiques montrent chez les patients avec hypertrophie ventriculaire gauche une accumulation de glycogène dans les cardiomyocytes, sans désorganisation de l'architecture des fibres musculaires.

Cet aspect est différent de celui observé dans d'autres cardiomyopathies hypertrophiques.[134]

L'apparition d'une insuffisance cardiaque est également une évolution possible, prédominante à gauche se caractérisant par une dyspnée d'effort et une limitation fonctionnelle à l'effort.

La survenue de morts subites cardiaques a été rapportée dans les formes les plus sévères de cardiomyopathie, le mécanisme suspecté est la survenue de troubles du rythme ventriculaire sur un myocarde fibrosé.[134]

II.6.3.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Le gène *AGL* comporte 35 exons, il est localisé sur le bras court du chromosome 1 en 11p21.2.

La majorité des deux cent dix variants classés pathogènes ou probablement pathogènes rapportés sont des mutations non-sens ou des variants entraînant un décalage du cadre de lecture donnant lieu à la production d'une enzyme tronquée sans activité.

En France, 25% des mutations pathogènes sont représentées par la délétion c.3216_3217delGA et les mutations non-sens c.3980G>A et c.256C>T.

Une équipe aux Pays-Bas a noté une cardiomyopathie particulièrement sévère chez un patient présentant la mutation c.753_756delCAGA (p.Asp251fs) à l'état homozygote.[138]

Il existe une corrélation génotype-phénotype avec au moins deux variants pathogènes dans l'exon 3 : c.18_19delGA et c.16C>T toujours associées à la GSD IIIb.[137]

Certains variants sont plus susceptibles que d'autres de donner des formes graves, néanmoins aucune corrélation génotype-phénotype claire entre des variants pathogènes autres que ceux cités ci-dessus n'a été rapportée.[136]

Une hétérogénéité des manifestations cliniques au sein d'une famille est possible. [139]

Certains variants du gène *AGL* peuvent être associés à des phénotypes plus sévères comme par exemple, c.3965delT, c.4529dupA ou plus atténués comme c.4260-12A>G [140], [141].

II.6.3.4. PRISE EN CHARGE

- Régime diététique

À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif. Un régime diététique adapté peut être proposé.

La prise en charge diététique est prépondérante dans le traitement de ces patients, avec application d'un régime spécifique à des horaires de repas stricts.

Elle consiste en de petits repas toutes les trois à quatre heures et également en une réduction des produits sucrés et des graisses, augmentation des sucres lents et des protéines.[142]

L'objectif du traitement diététique dans l'enfance est de prévenir les hypoglycémies et d'assurer un équilibre métabolique permettant une croissance staturo-pondérale satisfaisante.

Récemment des études ont rapporté une certaine efficacité du régime cétogène (Atkins modifié) sur les symptômes musculaires et cardiaques.[137]

Une équipe italienne a démontré l'efficacité de ce régime chez un patient dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est passé de 30 à 45% après 1 an de régime Atkins modifié.[143]

- Thérapie génique

Le gène *AGL* étant trop grand pour être placé dans un seul vecteur viral, l'une des stratégies utilisée par les chercheurs a été de diviser le gène en deux, chaque moitié étant apporté par un vecteur viral.[144]

L'autre piste actuelle dans le traitement de la GSDIII en thérapie génique est l'utilisation d'ARNm du gène *AGL*. Une entreprise américaine Ultragenyx Pharmaceutical réalise actuellement des essais précliniques.[145]

II.6.4. GLYCOGÉNOSE DE TYPE IV

II.6.4.1. PHYSIOLOGIE

Aussi connue sous le nom d'amylopectinose ou maladie d'Andersen, la glycoséose de type IV (GSD IV) est due à des mutations du gène *GBE1* (3p12) codant l'enzyme branchante du glycogène.

La prévalence est de 1/700 000 naissances [146], c'est une maladie de transmission autosomique récessive.

Le déficit en glycogène entraîne le stockage d'un glycogène de structure anormale, moins ramifiée, rappelant celle de l'amylopectine (polyglucosane). Il est beaucoup moins soluble que le glycogène normal.[147]

Cette anomalie de structure du glycogène engendre une réaction immunitaire dans les tissus dans lesquels il est stocké, avec le développement d'une cirrhose hépatique et d'une fibrose musculaire.[148]

II.6.4.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

L'éventail de présentation de la GSD IV peut s'expliquer par l'existence de plusieurs isoenzymes différentes de l'enzyme branchante en fonction du type de tissu étudié.

La cardiomyopathie est très variable et de multiples morphologies ont été rapportées à tout âge de la vie.

II.6.4.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Une équipe américaine a décrit le cas d'un patient de GSD IV avec comme seul signe clinique une cardiomyopathie dilatée sévère. Ce patient était un porteur homozygote du variant c.607C>A.[146]

Une autre équipe l'année suivante, a observé les mêmes manifestations chez un patient hétérozygote composite porteur des variants c.1570C>T (p.Arg524*), connu pour être associé aux atteintes hépatiques, et du variant c.2056T>C (p.Tyr686His). [149]

II.6.4.4. PRISE EN CHARGE

Le mécanisme de l'hypertrophie cardiaque dans la GSD IV est similaire à la GSD III puisqu'il consiste au stockage de substances pathogènes dans le muscle cardiaque.

Il est par conséquent possible que le régime cétogène ait également un impact positif sur la cardiomyopathie et la myopathie dans la GSD IV.

II.7. MÉTABOLISME DES GLYCOPROTÉINES

II.7.1. MALADIE DE POMPE

II.7.1.1. PHYSIOLOGIE

La maladie de Pompe (MP), également appelée glycoséose de type II, est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à des mutations du gène GAA (17q25.3) causant un déficit en α -glucosidase acide (GAA) ou maltase acide.

Cette enzyme permet d'hydrolyser le glycogène lysosomal. Son déficit conduit à une accumulation intra-lysosomale de glycogène dans la plupart des tissus, mais les symptômes sont principalement dus à l'altération des muscles squelettiques et cardiaques.

La prévalence de la maladie est estimée à 1 pour 40 000.[150]

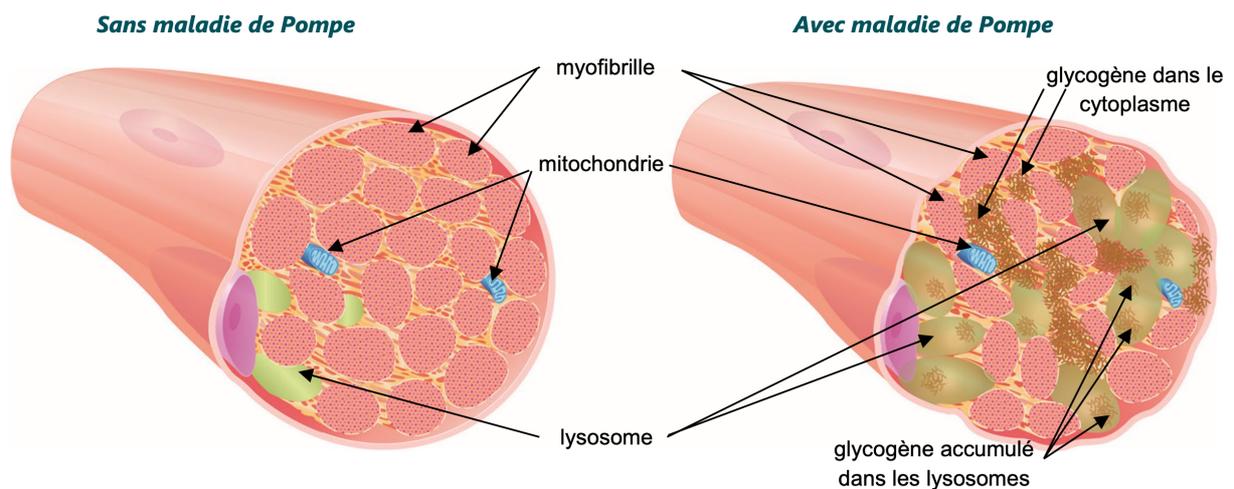


Figure 17 : Comparaison d'une fibre musculaire saine et atteinte d'une maladie de Pompe
vue en coupe

Le cytoplasme d'une fibre musculaire (à gauche) est rempli de myofibrilles dont la contraction provoque la contraction du muscle. Les noyaux (en violet) sont à la périphérie sous la membrane cellulaire. Entre les myofibrilles se trouvent d'autres organites cellulaires comme les mitochondries (en bleu), qui fournissent l'énergie de la contraction, les lysosomes (en vert pâle), qui éliminent ou recyclent les déchets issus du fonctionnement de la fibre musculaire.

Dans la maladie de Pompe (à droite), le glycogène non dégradé (en brun) s'accumule dans les lysosomes qui s'hypertrophient, ainsi qu'entre les myofibrilles et les autres organites contenus dans le cytoplasme de la fibre musculaire.

Il existe 3 formes de la maladie :

- La forme infantile : début très précoce avant l'âge de 6 mois associant une hypotonie majeure, une cardiomyopathie sévère, une hyporéflexie, une macroglossie et une hépatomégalie.
- La forme juvénile : débute dans l'enfance ou à l'adolescence avec retard d'acquisitions motrices, atteinte musculaire à prédominance proximale et atteinte des muscles respiratoire. L'atteinte cardiaque est absente le plus souvent.
- La forme de l'adulte : elle débute vers 30 ans et se présente comme une myopathie proximale lentement progressive précédée par une intolérance à l'effort et pouvant aboutir à une insuffisance respiratoire sévère dans 50% des cas.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'un déficit en GAA ou maltase acide par un laboratoire spécialisé.

Ce test est réalisé soit sur tâches de sang déposées sur papier buvard, soit sur lymphocytes isolés à partir d'un prélèvement sanguin.

La mesure de l'activité GAA est réalisée à l'aide d'un substrat synthétique couplé à un composé fluorescent en présence soit d'acarbose, soit d'anticorps spécifiques anti-GAA. Dans les cas difficiles, tels que les sujets hétérozygotes ayant une activité enzymatique basse, d'autres tissus pourront être utilisés : mesure d'activité sur fibroblastes cultivés, ou plus rarement sur biopsie de muscle.

Le tétraglucose (Glc4) urinaire est un biomarqueur non spécifique de la maladie de Pompe qui est élevé dans la forme infantile et dans la forme adulte. Un dosage est préconisé au moment du diagnostic car il permet de suivre l'efficacité du traitement par l'enzymothérapie substitutive.

Le taux d'activité enzymatique résiduelle en GAA conditionne la sévérité de la maladie.

II.7.1.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Ici n'est traité que la forme infantile, les autres formes ne présentant pas ou peu de manifestations cardiaques.

Les atteintes cardiaques sont fréquentes dans la maladie de Pompe. La physiopathologie n'est pas bien connue. Le mécanisme de la cardiomyopathie dans cette maladie peut affecter le système de conduction et les cardiomyocytes qui présentent une vacuolisation.

La cardiomyopathie est hypertrophique (le plus souvent) ou dilatée.

L'autophagie est un processus de dégradation lysosomale des protéines à longue durée de vie et des organites endommagés, c'est un mécanisme de survie essentiel dans des conditions de privation de nutriments et il joue également un rôle dans le renouvellement basal des protéines. Dans des conditions normales, les autophagosomes sont rapidement dégradés par les lysosomes et leur contenu est recyclé.

En l'absence de GAA, le glycogène s'accumule dans les vacuoles lysosomales et dans les cellules du cytoplasme. Cette accumulation d'autophagosome dans les fibres musculaires cardiaque entraîne un dysfonctionnement musculaire, il a également été observée une augmentation significative de lipofuscine, un produit de la dégradation oxydative tout comme dans la maladie de Danon.

De grandes régions non contractiles contenant d'abondants autophagosomes à double membrane sont visibles dans les muscles et la rupture de ces autophagosomes entraîne la libération d'enzymes lysosomales toxiques ce qui constitue un mécanisme supplémentaire d'altération du muscle.

Ces mécanismes peuvent expliquer l'origine de la cardiomyopathie.[151]

La radiographie thoracique objective une cardiomégalie chez presque tous les patients, l'ECG montre un espace PR court, des complexes QRS hypervoltés expliqués par l'hypertrophie, et des anomalies de la repolarisation avec risque d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire.

L'échographie cardiaque évalue la cardiomyopathie hypertrophique, un épaissement de la paroi des ventricules droit et gauche, la défaillance cardiaque est la phase ultime de la maladie, et peut s'accompagner d'une dilatation secondaire du ventricule gauche.[152]

Le dosage du BNP ou du NT-ProBNP est une aide pour le suivi de l'insuffisance cardiaque.

II.7.1.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Les patients sont porteurs de deux mutations sur le gène *GAA*, c'est une maladie autosomique récessive.

Le diagnostic de la MP pourra être confirmé par le séquençage du gène *GAA* codant l' α -glucosidase acide, situé sur le chromosome 17 en position q25.2, et comportant 20 exons.

Ces mutations peuvent être identiques ou différentes, l'hétérozygotie composite est le cas de figure rencontré le plus souvent.

Elles induisent le plus souvent une instabilité de l'ARN et/ ou la production d'une protéine tronquée avec ou non une activité résiduelle. Une corrélation phénotype/génotype est difficile à établir.

Aujourd'hui trois cent soixante et un variants du gène *GAA* ont été décrits dont soixante-dix-huit sont des polymorphismes et deux-cents-quarante-huit sont considérés comme étant des variants pathogènes.

Certaines mutations apparaissent avec une fréquence élevée dans certains groupes ethniques plutôt que d'autres. Chez les patients caucasiens, la mutation -32-13T>G est la plus fréquente, elle entraîne une altération dans l'épissage de l'exon 2.[153]

En France, 85% des patients adultes atteints de la maladie de Pompe sont porteurs de la mutation c.-32-13T>G (mutation commune) sur un allèle.[154]

Des études ont mis en évidence des variants introniques affectant également l'épissage de ce gène.[155]

Il existe un variant donnant lieu à une enzyme pseudo-déficiente, il s'agit du variant c.1726 G>A (p.Gly576Ser) en cis (sur le même gène) avec c.2065 G>A (p.Gln689Lys) présent chez 3,9% des Japonais et sans répercussion clinique. Ce variant pose problème dans le dépistage néonatal puisqu'il donne lieu à des faux positifs.

II.7.1.4. PRISE EN CHARGE

Dans la forme infantile, en l'absence de traitement le décès est rapide en général dans la première année de vie.

- Enzymothérapie substitutive

En 2006 un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive a obtenu l'AMM dans toutes les formes de la maladie de Pompe, il s'agit de l'α-glucosidase (MYOZYME®).

Chez tous les patients atteints de la forme infantile classique, le statut CRIM (Cross Reactive Immune Material) doit être évalué, ce statut est généralement déterminé par une analyse Western blot sur des fibroblastes cutanés cultivés.

Statut CRIM :

- Un patient qui produit la GAA, même en quantité infime ou sous une forme inactive, est « CRIM positif » (CRIM+). Le patient ne développera pas d'anticorps contre l'enzyme recombinante.
- Un patient « CRIM négatif » (CRIM-) ne produit pas du tout de GAA. Son système immunitaire risque de produire des anticorps pour neutraliser l'enzyme recombinante d'où l'intérêt d'un traitement préalable avec des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs pour empêcher ce phénomène. Ce cas de figure concerne les formes les plus sévères de la maladie.[156]

Cette détermination a donc un intérêt pronostique et pouvant conditionner les indications thérapeutiques car certains patients peuvent développer des anticorps contre l'enzymothérapie substitutive.[157]

Avec ce traitement, certains enfants ont eu une disparition des signes cardiaques et musculaires avec un développement psychomoteur normal avec acquisition de la marche. [158]

L'analyse des données de plus de cinq-cents-cinquante adultes ; inclus dans le Registre français de la maladie de Pompe ou dans la base de données internationale consacrée à la maladie de Pompe et suivis respectivement trois ou cinq ans ; montre que l'enzymothérapie stabilise la fonction respiratoire (capacité vitale) sur la période de traitement.[159]

Dans certains cas où il existe une histoire familiale et où le fœtus est CRIM-, il est possible de débiter l'enzymothérapie substitutive in utero.[160]

La maladie de Pompe ne fait pas partie de la liste des maladies dépistées à la naissance en France contrairement à Taiwan, en Autriche, au Japon et dans certains états aux États-Unis.[161]

- **Thérapie génique**

Comme dans la MF, la recherche thérapeutique se poursuit dans la maladie de Pompe notamment par la thérapie génique avec les AAV ciblant le foie.

Ce type de virus est utilisé car le génome recombinant de l'AAV reste en grande partie sous une forme épisomique¹⁰ dans le noyau et a une faible fréquence d'intégration dans le génome de la cellule hôte.

En effet, cette approche repose sur la capacité des hépatocytes à produire et à sécréter la protéine en quantité suffisante dans la circulation sanguine, fournissant ainsi un apport régulier de l'enzyme thérapeutique pour l'absorption par d'autres tissus.[162]

Une limitation inhérente au transfert de gènes hépatiques est que les vecteurs épisomaux AAV se diluent avec le temps dans le foie en développement et en croissance, ce qui conduit finalement à la perte des génomes des vecteurs et de l'expression des transgènes.

Cela pose un problème majeur pour le traitement des patients pédiatriques atteints de la maladie, qui auront probablement besoin d'une deuxième série d'administration de vecteurs et d'une immunosuppression pour empêcher la formation d'anticorps neutralisants.

En effet, la population humaine est régulièrement exposée à des AAV et peut ainsi développer une immunité.

Avant toute thérapie génique, certaines personnes présentent donc une immunité préexistante. Elles produisent des anticorps neutralisants capables de détruire les produits de thérapie génique construits avec des AAV, les empêchant d'être efficaces ce qui constitue l'une des limites à ce traitement.

¹⁰ Épisome : molécule d'ADN circulaire pouvant soit se répliquer de façon autonome (forme libre), soit être intégrée dans un chromosome cellulaire (forme intégrée). Les épisomes les plus connus sont les plasmides.

En 2021, une équipe américaine a rapporté avoir développé deux systèmes CRISPR-Cas9 pour traiter la maladie de Pompe.

Le système CRISPR/Cas9¹¹ (prix Nobel en 2020) constitue une approche prometteuse pour la thérapie génique dans différentes maladies. Il fait partie des techniques de « genome editing », lesquelles permettent de modifier les séquences d'ADN qui constituent le génome.

Ces outils d'édition du génome ciblent deux anomalies du gène *GAA* très fréquentes dans la maladie : c.-32-13T->G (90% des formes à début tardif) et c.525delT (forme infantile la plus sévère). Ils coupent le gène *GAA* et apportent un modèle de réparation (ADN) à insérer entre les deux extrémités coupées. Un AAV leur sert de transporteur (vecteur) jusque dans les cellules.

Les études menées dans des cellules (fibroblastes, cardiomyocytes) de patients et de personnes indemnes de MP ont montré que ces systèmes avaient une certaine efficacité pour modifier chacune des deux anomalies ciblées.

L'équipe envisage de poursuivre ses travaux sur un nouveau modèle de muscle squelettique dérivé de cellules musculaires de patients atteints de la MP.[163]

Une étude observationnelle, prospective, promue par l'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris a pour objectif d'identifier des marqueurs biologiques de l'efficacité de futurs traitements basés sur la correction de l'épissage dans la MP avec la mutation c.-32-13T>G.

Ils se sont donc intéressés aux oligonucléotides anti-sens¹² pour restaurer la fabrication et l'activité de la protéine *GAA* dans des cellules de peau, de muscles et des globules blancs des participants.

Un oligonucléotide anti-sens est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire. Sa structure est complémentaire de celle d'un ARN messenger naturel, auquel il se lie de façon

¹¹ CRISPR/Cas9 est constitué d'un « ARN guide », qui cible une séquence précise d'ADN, et de l'enzyme Cas9 qui, comme des « ciseaux moléculaires », coupe l'ADN.

Une fois la séquence d'ADN coupée, il existe deux possibilités : la jonction directe des deux extrémités d'ADN créées par la coupure (ce qui crée une délétion) ou l'insertion d'un nouveau fragment d'ADN entre les deux extrémités

¹² Les oligonucléotides antisens sont déjà utilisés dans des médicaments commercialisés pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) (éteplirsén ou EXONDYS 51®) et pour l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* (nusinersén ou SPINRAZA®).

spécifique. La maturation (l'épissage) de cet ARN messenger est alors modifiée (ajout ou suppression d'une petite séquence d'ARN, on parle de saut ou d'incorporation d'exon).

- Le repositionnement de médicament

Une équipe italienne a identifié la déféroxamine, parmi près de mille-trois-cents médicaments, comme ayant un effet positif sur l'épissage de l'ARN messenger du gène *GAA* dans les fibroblastes de personnes atteintes de MP causée par la mutation c.-32-13T>G.

Dans ces cellules, la déféroxamine multiplie par deux l'inclusion de l'exon 2 du gène *GAA* et augmente de 40% l'activité de l'enzyme GAA.[164]

II.7.2. ANOMALIE CONGÉNITALE DE LA GLYCOSYLATION

II.7.2.1. PHYSIOLOGIE

Les anomalies congénitales de la glycosylation ou CDG regroupent les pathologies pour lesquelles il y a une anomalie dans la synthèse des glycanes et des glycoprotéines.

C'est un groupe de maladie de transmission autosomique récessive, la fréquence est estimée de 1/50 000 à 1/100 000.

Il existe quatre groupes de pathologie au sein des CDG : [165]

- Les défauts de la N-glycosylation
- Les défauts de la O-glycosylation
- Le déficit en molécules glycosylphosphatidylinositol (GPI) ancrées
- Le déficit multiple sur plusieurs voies de glycosylation

La glycosylation est la plus fréquente des modifications post-traductionnelles, c'est un processus cellulaire complexe conduisant à des transferts successifs de monosaccharides sur une molécule, le plus souvent une protéine ou un lipide.

La synthèse des glycanes des N-glycoprotéines consiste en un assemblage séquentiel d'oses pour former un oligosaccharide qui est ensuite transféré sur un peptide dans le réticulum endoplasmique.

Les chaînes de glycanes de la glycoprotéine sont modifiées jusqu'à maturation dans l'appareil de Golgi.

Il existe 2 types de CDG en fonction de l'étape de la synthèse de la glycoprotéine :

- Les CDG de type I : erreurs impactant la synthèse et le transfert des oligosaccharides sur les peptides, soit en amont du transfert de l'oligosaccharide sur la chaîne peptidique. Le plus courant est le déficit en phosphomannomutase (correspondant au CDG Ia et représentant 70% des CDG).
- Les CDG de type II : erreurs impactant la maturation de la chaîne de glycane, en aval du transfert de l'oligosaccharide sur la chaîne peptidique.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'anomalies de glycosylation des glycoprotéines sériques, la mesure des activités enzymatiques leucocytaires suspectées

déficitaires et la recherche des mutations sur les gènes correspondants. Le diagnostic anténatal est possible pour les CDG dont l'anomalie moléculaire est avérée.[166]

II.7.2.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES & EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

L'importance de la glycosylation dans la régulation et la modulation de la structure et de la fonction cardiaques a été établie en étudiant le profil de glycome des cardiomyocytes, en effet celui-ci varie tout au long du développement entre les cellules auriculaires et ventriculaires.

L'atteinte cardiaque est fréquemment observée dans la forme la plus courante, la CDG-Ia, en particulier la cardiomyopathie hypertrophique.

La cardiomyopathie dilatée, cependant, n'a été observée que dans quelques sous-types de CDG détaillés ci-après.

Des coagulopathies diffuses sont souvent observées dans les cas de CDG étant donné que l'altération de la glycosylation de certains facteurs de coagulation peut influencer leurs taux plasmatiques.

II.7.2.2.1. GLYCOSYLATION DES N-GLYCOPROTÉINES

- **CDG Ia** : déficit en phosphomannomutase

Il s'agit du CDG syndrome le plus fréquent, il est défini par une diminution de l'activité de l'enzyme phosphomannomutase (PMM2) causée par des mutations dans le gène *PMM2* (16p13.2).[167]

Il existe trois formes de PMM2-CDG : la forme multi-systémique à début infantile, la forme à type de déficience intellectuelle-ataxie débutant à la fin de la petite enfance ou pendant l'enfance (de 3 à 10 ans) et la forme adulte à type d'atteinte stable.

Les enfants en bas âge développent une ataxie, un retard psychomoteur et des manifestations extra-neurologiques, dont un retard de croissance staturo-pondérale, une entéropathie, un dysfonctionnement hépatique, des anomalies de la coagulation et une atteinte cardiaque.[168]

Les atteintes cardiaques relevées sont principalement des péricardites, des myocardites et des cardiopathies conotruncales.¹³ Les glycoprotéines sont essentielles à la formation de la crête neurale cardiaque, expliquant les anomalies conotruncales observées.[7]

La mutation la plus fréquemment retrouvée est la c.422G>A (p.Arg141His) qui représente 40 % des allèles pathologiques des patients atteints de CDG-Ia.

Sa fréquence de portage est élevée (1/70) dans la population générale mais n'a jamais été trouvée sous une forme homozygote, ce qui suggère que cette combinaison pourrait être létale.

- **CDG Ic :** déficit en alpha1,3-glucosyltransferase

C'est le deuxième CDG syndrome en termes de fréquence, plus de 30 cas dans le monde ont été décrits dans la littérature.[169]

L'origine de ce syndrome est un déficit en alpha1,3-glucosyltransferase, enzyme du réticulum endoplasmique, causé par des mutations du gène *ALG6* (1q22.3).[1]

Le cas d'un patient avec une cardiomyopathie dilatée au premier plan a été décrit, la mutation en cause c.482A>G (p.Tyr161Cys) retrouvée à l'état homozygote chez le patient n'avait jamais été décrite auparavant. [171]

- **CDG Ie :** déficit en dolichol-P-mannose synthase 1

Seulement sept cas dans le monde ont été décrits.

Cette pathologie est due à un déficit en dolichol-P-mannose synthase 1, enzyme du réticulum endoplasmique.

Le CDG Ie est causé par des mutations du gène *DPM* localisé dans la région q13.13 du chromosome 20.[172]

¹³ Groupe d'anomalies congénitales des gros vaisseaux cardiaques comprenant des malformations telles que, la tétralogie de Fallot, le syndrome d'atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire, le ventricule droit à double issue (VDDI), le ventricule gauche à double issue (VGDI), le tronc artériel commun et la transposition des gros vaisseaux (TGA).

- **CDG Im** : déficit en dolichol kinase

Sa prévalence est inconnue. Un déficit en dolichol kinase 1, enzyme impliquée dans la néosynthèse du dolichol phosphate, est à l'origine de la maladie. Les mutations identifiées dans le gène *DK1* (9q34.11) sont responsables d'une diminution de 96 à 98 % de l'activité enzymatique de la protéine.[173]

Le spectre phénotypique comprend trois formes principales avec des anomalies neurologiques avec hypotonie, microcéphalie, crises d'épilepsie et déficience visuelle avec ou sans ichtyose ; une cardiomyopathie isolée ; et une atteinte multi-organique, qui peut également inclure l'ichtyose.[174]

Les patients décèdent dans la petite enfance notamment de la cardiomyopathie dilatée.

Les fonctions cellulaires du dolichol sont la N-glycosylation, la O-mannosylation expliquant en partie de la cardiomyopathie et la biosynthèse des protéines GPI ancrées.

Les défauts de O-mannosylation entraînent une dystrophie musculaire avec des taux élevés de créatine kinase et peuvent être associés à des degrés divers à des malformations du cortex cérébral, à des anomalies visuelles et à une cardiomyopathie dilatée.[175]

Dans le tissu cardiaque, le défaut d'O-mannosylation de l' α -dystroglycane induit un défaut fonctionnel du muscle cardiaque.[174]

II.7.2.2.2. GLYCOSYLATION DE LA N ET DE LA O-GLYCOSYLATION

- **CDG IIe** : déficit en *conserved oligomeric Golgi* (COG-7)

Sa prévalence est inconnue, les cas de deux enfants ont été décrits à ce jour, ils sont décédés dans les trois premiers mois de vie.

Ce syndrome est dû à des mutations du gène *COG7* (16p12.2) codant pour la COG-7, sous-unité du complexe oligomérique du Golgi.

Il se caractérise par une dysmorphie, une dysplasie squelettique, une hypotonie, une hépatosplénomégalie, un ictère et une hypertrophie cardiaque.[176]

II.7.2.3. PRISE EN CHARGE

La CDG Ib est la seule CDG traitable actuellement par supplémentation en mannose.

II.8. MUCOPOLYSACCHARIDOSES

II.8.1. GÉNÉRALITÉS

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont un groupe de maladies de surcharge lysosomale causées par des erreurs innées du métabolisme des glycosaminoglycanes (GAG).

Dans les MPS, les enzymes nécessaires à la dégradation des GAG sont déficientes.

Les GAG sont présents dans divers tissus et organes de l'organisme, les manifestations cliniques des MPS sont dues à l'accumulation de GAG dans ces tissus.

Il existe sept groupes de MPS : les types I, II, III, IV, VI, VII et IX, toutes se transmettent selon un modèle autosomique récessif, à l'exception du syndrome de Hunter de transmission récessive liée à l'X.

II.8.2. MALADIE DE HURLER

II.8.2.1. PHYSIOLOGIE

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie lysosomale causée par un déficit de l'enzyme α -L-iduronidase (IDUA) due à des mutations du gène *IDUA* (4p16.3).

L'IDUA catalyse la dégradation des GAG dermatane et héparane sulfate.

L'absence de l'enzyme entraîne une accumulation de ces GAG non dégradés et des manifestations cliniques dans de nombreux organes notamment le cœur.

La maladie peut être divisée en 3 formes :

- La forme sévère est le syndrome de Hurler (MPS1H)
- La forme intermédiaire est le syndrome de Hurler-Scheie (MPS1HS)
- La forme légère est le syndrome de Scheie (MPS1S)

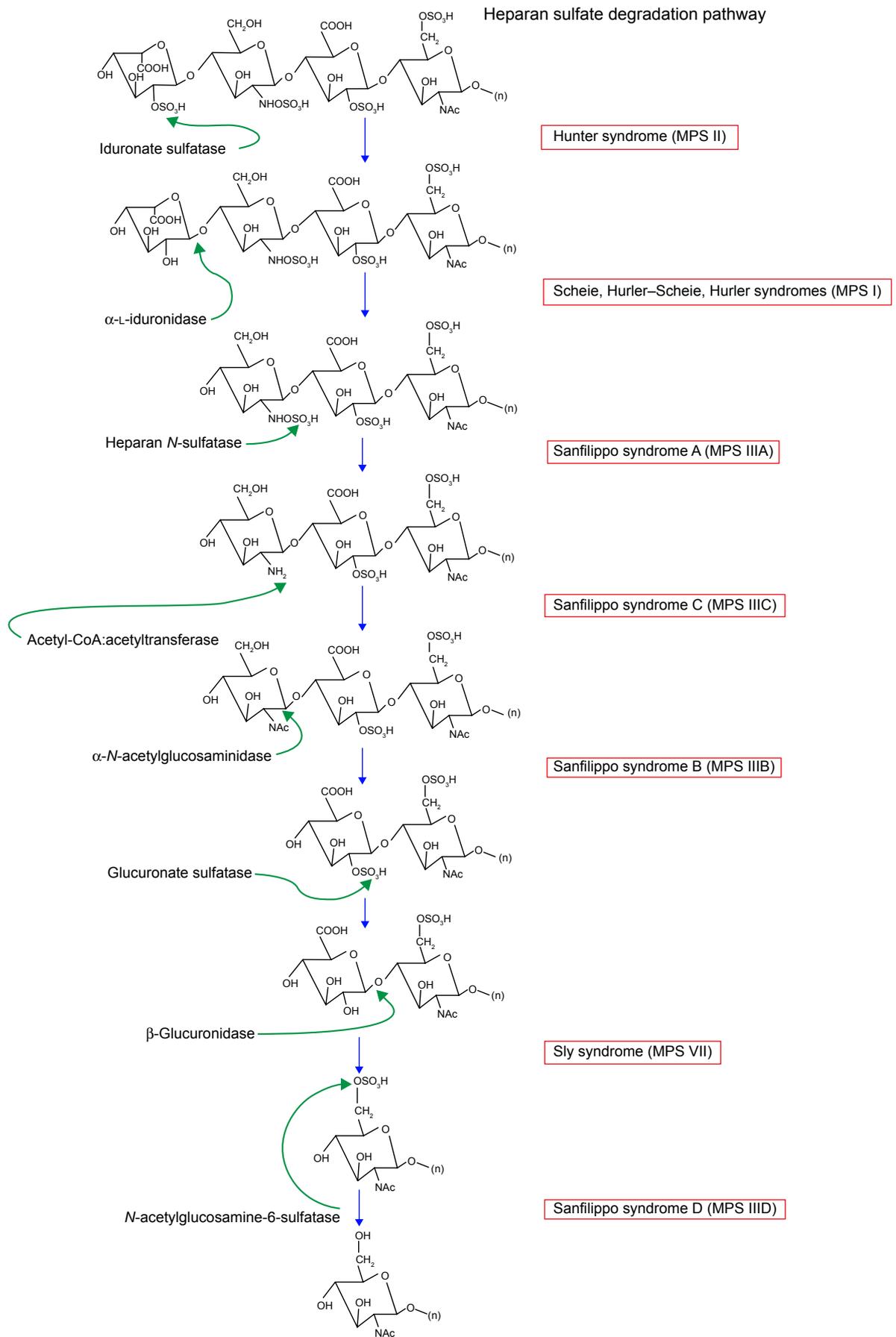


Figure 18 : Voie de dégradation de l'héparane sulfate

L'IDUA hydrolyse les résidus terminaux d'acide alpha-L-iduronique de deux glycosaminoglycanes, le dermatane sulfate et l'héparane sulfate. Cette hydrolyse est nécessaire à la dégradation lysosomale de ces glycosaminoglycanes.

Il existe un continuum de présentations cliniques entre les formes sévères et les formes modérées. Il est courant de diviser la maladie en MPS-1 avec ou sans régression intellectuelle.

La MPS1H est une maladie autosomale récessive, sa prévalence est estimée à 1/200 000 individus en Europe [177], l'âge médian du diagnostic est 10 mois.

Sans traitement, la maladie est mortelle dans les dix premières années de vie.

La mise en évidence d'une augmentation de l'excrétion urinaire l'héparane et du dermatane sulfate par chromatographie des GAG permet d'orienter le diagnostic mais ne permet pas de faire la distinction entre MPS-1 et MPS-2.

Le diagnostic de certitude repose et sur la mesure de l'activité enzymatique de l'IDUA dans les leucocytes, le sérum ou les fibroblastes, il est cependant impossible de statuer sur une forme sévère ou modérée de la maladie avec ce dosage.

Ainsi, une activité enzymatique <10% des valeurs moyennes de référence est compatible avec le diagnostic de MPS I.

L'étude génétique est parfois indispensable au diagnostic pour certaines mutations [178], elle permet dans certains cas de prédire la sévérité du phénotype.

II.8.2.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Les GAG sont des composants normaux des valves cardiaques et des grands vaisseaux. De ce fait, une forte association entre la MPS I et les maladies des valves cardiaques est prévisible.

Les valves les plus fréquemment touchées sont les valves mitrales et aortiques, qui sont considérablement épaissies par l'infiltration progressive de cellules interstitielles valvulaires activées chargées de GAG dans les tissus valvulaires et par des dépôts excessifs de collagène.

L'élastine est le principal composant des fibres élastiques et se trouve à des concentrations élevées dans les parois artérielles, aortiques et dans les ventricules.

Une fragmentation de l'élastine a été observée dans l'aorte de souris MPS I, une activité protéolytique dérégulée pourrait être à l'origine de cette anomalie.

En effet, l'activité des cathepsines¹⁴ chez les souris MPS I est dix fois supérieure à celle observée chez les souris normales.

La cathepsine B est une protéase lysosomale que l'on trouve à des niveaux élevés dans les macrophages activés suggérant que l'accumulation de GAG non dégradés a comme conséquence l'infiltration et l'activation des macrophages. [179]

Les conséquences fonctionnelles sont une faible mobilité des valves, une régurgitation et une sténose. Ces phénomènes entraînent une dilatation ventriculaire à l'origine d'une hypertrophie ventriculaire et d'une cardiomyopathie dilatée.[180]

Cette infiltration cause également une inflammation (séquestration de cellule de l'immunité dans la moelle osseuse, activation de la voie TLR4 avec augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire), un stress oxydatif et de nombreuses autres perturbations de l'homéostasie intra et extracellulaire du tissu cardiaque renforçant la symptomatologie cardiaque.[180]

Environ la moitié des patients atteints de MPS I sévère meurent de causes cardiaques, d'insuffisance cardiaque congestive ou de mort subite.[181]

La cardiomyopathie dans cette maladie est donc très présente bien qu'elle soit le plus souvent objectivée tardivement dans la vie voire en post-mortem notamment dans les formes légères de la maladie. Sa présence dès l'enfance est bien documentée dans les formes sévères.[182]

Le diagnostic de MPS-1 doit être envisagé chez les nourrissons présentant une cardiomyopathie inexplicable, en particulier en cas d'anomalies squelettiques associées.[182]

¹⁴ Protéase dégradant l'élastase.

II.8.2.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Le gène codant pour l'IDUA est situé sur le site p16 du chromosome 4, comporte 14 exons de 19 kb et un grand intron de 13 kb séparant le deuxième du troisième exon.[183]

Plus de soixante mutations pathogènes et trente polymorphismes non pathogènes sont identifiés, le phénotype est dicté par une combinaison d'allèles mutants.

D'une manière générale, les patients atteints de la maladie de Hurler présentent deux variants pathogènes sur leurs deux allèles empêchant la production de toute protéine alors que les patients Scheie ont une mutation légère d'un allèle qui permettant une activité enzymatique résiduelle.[184]

Les mutations c.1205G>A (p.Trp571Ter, 45% des cas), c.208C>T (p.Gln70Ter, 16% des cas) [184] et c.1598C>G (p.Pro533Arg) sont responsables de la moitié des mutations dans la population européenne.

À noter que la présence de la mutation c.266G>A (p.Arg89Gln) peut conduire à un phénotype plus léger.[185]

Dans d'autres régions du monde, des allèles mutés différents sont retrouvés : au Brésil par exemple, les anomalies c.1205G>A, c.1598C>G (p.Pro533Arg), c.1148G>A (p.Arg383His) et c.266G>A (p.Arg89Gln) représentent 50 % des cas décrits.

La mutation c.898G>A (p.Ala300Thr) cause un déficit pseudo-enzymatique et rend le diagnostic moléculaire indispensable. En effet, cette mutation particulière cause un déficit enzymatique apparent in-vitro mais pas in-vivo, le séquençage du gène de l'IDUA est donc primordial afin d'éviter un faux diagnostic basé uniquement sur le dosage de l'activité enzymatique.[186]

Il existe des mutations connues associées à la MPS, dont certaines sont responsables de formes sévères comme c.1858G>T (p.Val620Phe) et p.Trp626Arg, tandis que c.1898C>T (p.Ser633Leu) et p.Arg619Gly sont observées dans les formes atténuées.[187]

II.8.2.4. PRISE EN CHARGE

Lorsque le traitement de la MPS1H est instauré rapidement, cela permet de prévenir certains symptômes et d'atténuer ou de stabiliser quelques autres. Certains symptômes de la maladie peuvent s'aggraver avec le temps et le traitement peut aider à ralentir ce processus.

- **Traitements actuels :**

Le traitement de la MPS1H consiste à fournir à l'organisme une forme fonctionnelle de l'enzyme IDUA, ce qui peut se faire de deux façons :

- La greffe de CSH : c'est le traitement de choix pour les patients avec le syndrome de Hurler diagnostiqué avant l'âge de 2,5 ans. Plus ce traitement est mis en place tôt, plus il est efficace. Cependant la diffusion de l'enzyme, dont le poids moléculaire est élevé, est faible dans le SNC de même que dans le système ostéoarticulaire.
- Le traitement enzymatique substitutif (TES) : laronidase (ALDURAZYME®) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne en tant que médicament orphelin en 2003, ce traitement est administré par perfusions hebdomadaires. La thérapie doit être débutée dès la pose du diagnostic, un traitement précoce ralentit la progression de la maladie. [188][178]

C'est une alternative à la greffe de CSH (cellules souches hématopoïétiques) intéressante puisqu'il a été démontré une diminution de l'hépatomégalie, de l'hypertrophie ventriculaire gauche ainsi qu'une amélioration de la fonction respiratoire, la capacité de marche et de la mobilité articulaire. Une réduction de l'excrétion urinaire de GAG a également été observée.[181]

La laronidase ne traverse pas la BHE à la dose indiquée et on ne s'attend donc pas à ce qu'elle ait un effet bénéfique sur le plan neurocognitif.

- **Perspectives thérapeutiques**

La thérapie génique est à l'étude pour la MPS1H, un essai clinique américain de phase 2 est en cours. Cette équipe de recherche a choisi d'utiliser comme vecteur un lentivirus dont la cible était les cellules souches et les progéniteurs hématopoïétiques, l'âge moyen des patients était de 1,9 ans.

Ce traitement a l'avantage de rétablir une expression correcte de l'IDUA au niveau du SNC, des améliorations cliniques significatives chez les patients ont pu être constatées. [189]

II.8.3. AUTRES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Pour les mucopolysaccharidoses citées ci-après, le mécanisme de l'atteinte cardiaque est similaire à celui de la MPS-1. La cardiomyopathie existe mais n'est pas au premier plan des signes cliniques.

Le traitement de ces maladies se base également sur la greffe de CSH et l'enzymothérapie substitutive, la démarche diagnostique est identique.

II.8.3.1. SYNDROME DE HUNTER

Le syndrome de Hunter ou mucopolysaccharidose de type II (MPS-II) est causée par un déficit enzymatique en iduronate-2-sulfatase (IDS).

L'altération de l'activité de cette enzyme cause une accumulation intralysosomale progressive de dermatane sulfate et d'héparine sulfate.

C'est une maladie de transmission récessive liée à l'X, le gène *IDS* est situé dans la région Xq28.[190]. Sa prévalence est estimée à 1/150 000 naissances.[191]

L'expression clinique de cette maladie ressemble à celle de la MPS-I, en effet, il existe un continuum de présentations cliniques allant de formes sévères à formes légères.

Cependant le diagnostic en est souvent plus tardif, aux alentours de 3 ans.

La TES se base sur l'administration d'IDS recombinante, ce traitement a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2007.

La thérapie génique dans cette maladie est à l'étude.[192]

II.8.3.2. SYNDROME DE SANFILIPPO

La maladie de Sanfilippo ou mucopolysaccharidose de type III est causée par un défaut d'élimination de l'héparane sulfate.

L'incidence de la MPS de type III est estimée à 1/ 70 000 naissances tout sous-types confondus, c'est la plus fréquente des MPS.[191]

La symptomatologie cardiaque est la plus légère en comparaison aux autres MPS, elle se traduit généralement par une régurgitation mitrale associée de façon exceptionnelle à une cardiomyopathie.

- Sous type A : déficit en héparane sulfamidase, le gène muté est *MPS IIIA* en 17q25. Dans ce sous-type, la mutation p.G80V semble être favorisante dans le développement de la cardiomyopathie chez les patients chez qui elle a été décrite.[193]
- Sous type B : déficit en alpha-N-acétylglucosaminidase, le gène muté est *MPS IIIB* en 17q21
- Sous type C : déficit en alpha-N-acétyltransférase, le gène muté est *MPS IIIC* situé dans la région péricentromérique du chromosome 8.
- Sous type D : déficit en N-acétylglucosamine-6-sulfatase, le gène muté est *MPS IIID* en 12q14.

La greffe de CSH n'est pas indiquée car elle ne permet pas l'amélioration neurologique des patients même si elle est effectuée précocement.

Des essais de thérapie génique sont en cours d'étude dans les modèles animaux pour les sous-types IIIA et IIIB.

La dégradation neurologique, qui s'accompagne de complications multiples, nécessite une prise en charge multidisciplinaire pour la mise en place d'un traitement symptomatique adapté.[194]

II.8.3.3. SYNDROME DE MORQUIO

Le syndrome de Morquio est causé par un défaut de dégradation du kératane sulfate (KS), la prévalence médiane mondiale est d'environ 1/200 000 naissances.[191]

C'est une maladie de transmission autosomique récessive.

Le type A (MPS-IVA) est causé par un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase ou GALNS (mutation du gène *GALNS*, 16q24.3), nécessaire à la dégradation du kératane sulfate et de la chondroïtine 6-sulfate.

Le type B (MPS-IVB) par un déficit en β -galactosidase (*GLB1*) (mutations du gène *GLB1*, 3p22.3), nécessaire à la dégradation du KS.[195]

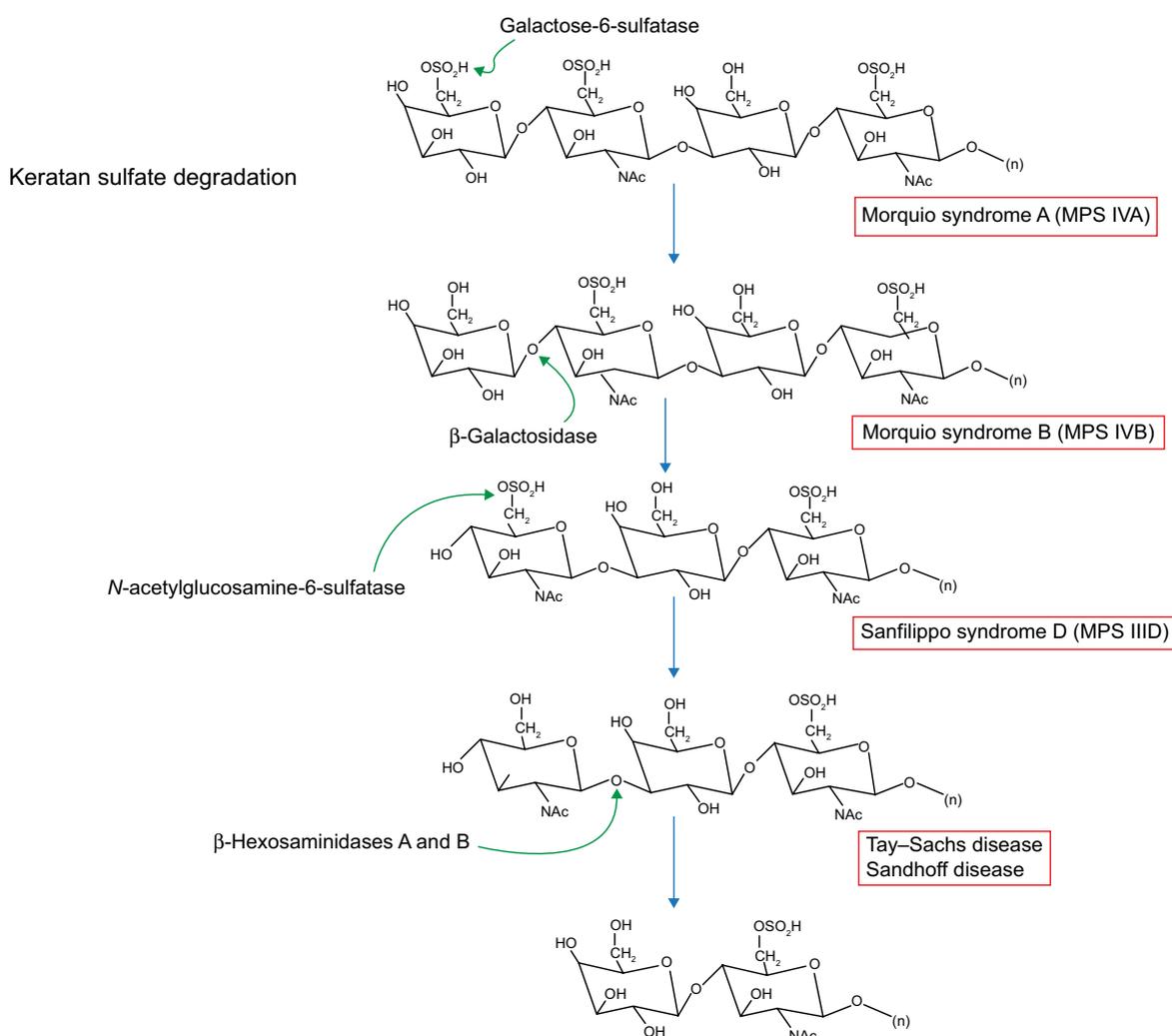


Figure 19 : Voie de dégradation du kératane sulfate [191]

La maladie se présente comme une dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire, l'atteinte cardiaque est très variable d'un individu à l'autre.

Un suivi régulier par échographie cardiaque, électrocardiogramme et surveillance Holter est recommandé.[196]

- MPS-IVA : les symptômes apparaissent vers l'âge de 2 ans.
Concernant le traitement de cette maladie, la TES par elosulfase α (VIMIZIM®) [197] est disponible, la greffe de CSH contre-indiquée car n'a pas d'effet sur l'atteinte osseuse même si elle est réalisée tôt dans la vie du patient.
- MPS-IVB : correspond à une forme atténuée du type A. Le traitement est uniquement symptomatique.

II.8.3.4. SYNDROME DE MAROTEAUX-LAMY

Également appelée MPS-VI, cette maladie est causée par un déficit en N-acétylgalactosamine-4-sulfatase entraînant une accumulation lysosomale de dermatane sulfate.

Son incidence est de 1/248000 naissance, le gène muté est *ARSB* situé en 5q13.[7]

Le MPS-VI a une traduction clinique proche de la MPS-I sans atteinte psycho-intellectuelle, prédominant sur les systèmes ostéoarticulaires, sensoriels et cardiorespiratoires.

Il existe une grande variété de phénotypes cliniques, les trois définitions cliniques courantes de cette maladie sont les suivantes : la forme sévère ou infantile, la forme intermédiaire ou juvénile et la forme légère ou adulte.[198]

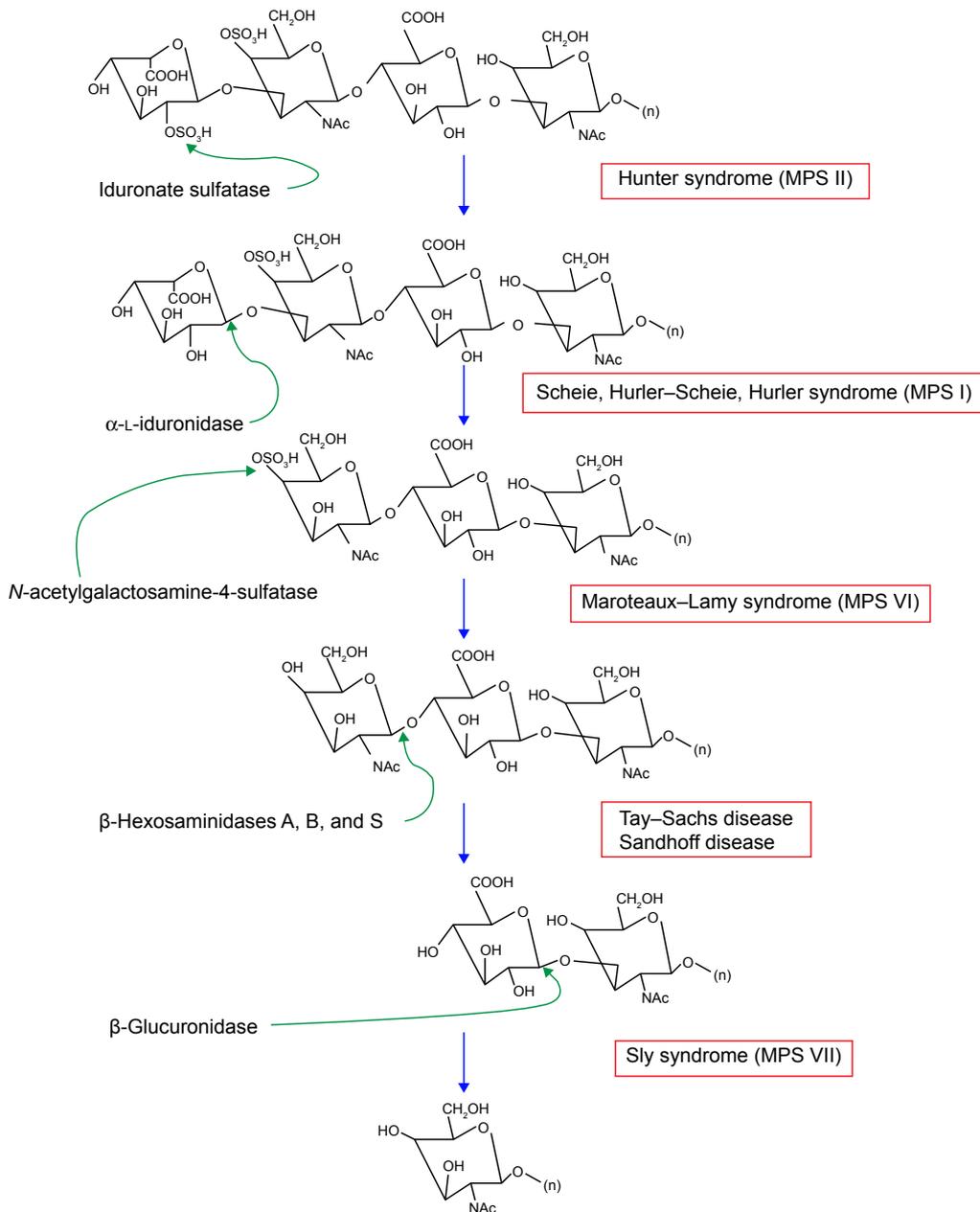


Figure 20 : Voie de dégradation du dermatane sulfate [191]

La maladie cardiovasculaire est une composante importante de la MPS VI, elle a été mentionnée dès les premières descriptions de la maladie.

La littérature confirme les observations selon lesquelles la valvulopathie mitrale est la manifestation cardiovasculaire la plus courante de la MPS VI, mais la cardiomyopathie, la fibro-élastose et l'hypertension pulmonaire peuvent également contribuer à l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

Un phénotype cardiaque a été décrit, il semble associé à la mutation c.850C>T (pArg284Trp).[199] Cette mutation est cliniquement associée à un phénotype léger. [200]

Un diagnostic précoce est important car il permet un traitement spécifique de la maladie qui conduit à des bénéfices cliniques durables pour les manifestations cardiaques et non cardiaques de la MPS VI.[201]

La greffe de CSH est possible, elle améliore considérablement les atteintes viscérales notamment la symptomatologie cardiaque même si l'atteinte valvulaire reste irréversible.[202] La TES par enzyme recombinante est disponible : le Galsulfase (NAGLAZYME®) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2006 [203], la majorité des patients développent des anticorps contre l'enzyme recombinante. [204]

II.8.3.5. SYNDROME SLY

Il s'agit de la mucopolysaccharidose de type VII (MPS-VII).

La prévalence à la naissance se situerait entre 1/345 000 et 1/5 000 000.

Cependant la fréquence de la maladie peut être sous-estimée car la forme anténatale, qui est aussi la plus fréquente, reste sous-diagnostiquée.

Des mutations du gène *GUSB* (7q11.21) provoquent un déficit en bêta-D-glucuronidase causant l'accumulation de GAG dans les lysosomes.

La symptomatologie cardiaque est présente dans ce type de MPS : 50 % des patients atteints de MPS VII présente une valvulopathie et 37 % des cardiomyopathies. [205]

La thérapie génique sur modèle canin est à l'étude dans cette maladie, notamment par l'utilisation de vecteur rétroviral permettant la sécrétion d'une enzyme fonctionnelle par les hépatocytes limitant de façon significative l'atteinte cardiaque.[206]

II.9.GANGLIOSIDOSES

II.9.1. GANGLIOSIDOSE GM1

II.9.1.1. PHYSIOLOGIE

La gangliosidose à GM1 (monosialotetrahexosylganglioside) ou maladie de Landing (GM1G) est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par une déficience de la β -galactosidase codée par le gène *GBLI*.

Elle est de transmission autosomique récessive.

Une déficience de la β -galactosidase entraîne une accumulation toxique de gangliosides dans les tissus.[207]

La prévalence à la naissance est estimée de 1/100 000 à 1/200 000. Il a été constaté une prévalence élevée à Malte et au Brésil ainsi que dans les populations chypriotes et roumaines.

Il existe 3 types de GM1G :

- La forme infantile : elle débute avant 6 mois de vie
- La forme d'apparition tardive dans l'enfance : début des signes entre 7 mois et 3 ans
- La forme chronique de l'adulte : apparition des signes entre 3 et 30 ans

La présentation clinique de cette maladie est proche de celle de la maladie de Morquio à tel point que le diagnostic initial évoqué est souvent le mauvais. Ces deux maladies sont dues à une mutation sur le gène *GLBI* mais séparées en 2 entités.[208]

II.9.1.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

La cardiomyopathie se manifeste dans tous les types mais n'est pas présente de façon systématique, elle peut être hypertrophique ou dilatée.[209]

Il existe deux mécanismes pouvant expliquer l'atteinte cardiaque : le stockage de glycosphingolipides et le défaut de liaison de l'élastine à sa protéine de liaison.

- **Stockage de glycosphingolipides**

L'accumulation des produits habituellement dégradés par la β -galactosidase comme les glycosphingolipides, s'accumulent dans les lysosomes, donnant lieu au stockage du KS et contribuent à la pathogénèse cardiaque.[210]

- **Protéine de liaison à l'élastine (EBP)**

Plusieurs revues de la littérature ont démontré un lien entre la cardiomyopathie et le défaut de liaison de l'élastine à l'EPB.

Le gène *GLB1* humain, localisé sur le chromosome 3 en p21.33, contient 16 exons qui donnent lieu à deux ARNm épissés alternativement : un transcrite majeur de 2,5 kb qui code pour la β -galactosidase et un transcrite mineur de 2 kb qui code pour l'EBP.[208]

Les mutations de *GLB1*, responsables de la gangliosidose GM1, peuvent affecter soit les deux protéines, soit GLB1 uniquement.

L'EBP, lorsqu'elle est affectée, contribue aux caractéristiques spécifiques des patients atteints de gangliosidose GM1, telles que la cardiomyopathie et les anomalies du tissu conjonctif.

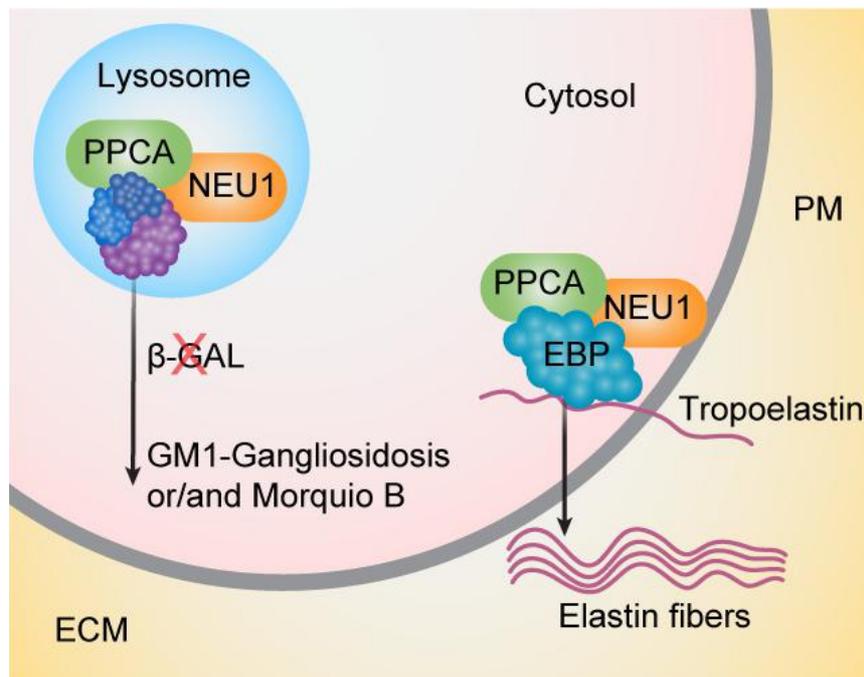


Figure 21 : Implication de l'EBP dans la gangliosidose type I [211]

La β -galactosidase et l'EBP se trouvent en complexe avec la protéine protectrice cathepsine A (PPCA) et la neuraminidase-1 lysosomale (NEU1) dans les lysosomes et la membrane plasmique. [212]

Le rôle principal de l'EBP est de chaperonner le dépôt des fibres d'élastine dans la matrice extracellulaire (MEC).

Le complexe EBP-tropoélastine est sécrété à la surface de la cellule pour s'auto-assembler.

Les monomères de tropoélastine forment des multimères par l'agrégation de leurs domaines hydrophobes, puis se déposent sur l'échafaudage de microfibrilles. La tropoélastine subit ensuite une réticulation importante et finit par former des fibres élastiques matures.

Ces mécanismes renforcent l'hypothèse selon laquelle des défauts dans le domaine de liaison à l'élastine de l'EBP entraînent l'altération de l'élastogénèse et la cardiomyopathie dans la GM1G.

II.9.1.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

En général, les variants pathogènes qui affectent la périphérie de l'enzyme β -galactosidase ont tendance à entraîner un phénotype moins grave et sont associés à la gangliosidose GM1 de type III (adulte/chronique), tandis que les variants pathogènes qui affectent le site actif de l'enzyme sont associés à la forme de type I (infantile), plus grave, de la maladie.[213]

En combinant les données rapportées dans la littérature, il apparaît que les lésions génétiques du gène *GLB1* sont préférentiellement regroupées dans trois régions dans lesquelles les exons 2, 3, 6, 14 et 15 sont préférentiellement impliqués.

Ces résultats suggèrent que ces régions "hot spot" contiennent d'importantes fonctions catalytiques et/ou régulatrices. Il est intéressant de noter que la plupart des mutations survenant dans l'exon 6 correspondent au phénotype juvénile.

Concernant les cardiomyopathies, il existe une relation génotype-phénotype dans la GM1G lorsque la mutation touche la *GLB1* et la protéine de liaison à l'EBP.

Une équipe italienne a mis en évidence au sein d'une cohorte de patient atteints de GM1G une fréquence plus importante des cardiomyopathies chez les porteurs des mutations c.176G>A (p.Arg59His), c.1772A>G (p.Tyr591Cys) ou c.1771T>A (p.Tyr591Asn) à l'état homozygote. Ces mutations sont localisées dans la région de l'ADNc du gène *GLB1* commune aux deux transcrits pouvant interférer à la fois avec la protéine lysosomale et avec l'EBP multifonctionnelle.

Leurs travaux de recherche renforcent la crédibilité du mécanisme décrit ci-dessus concernant le fait que L'EBP joue un rôle spécifique dans l'atteinte cardiaque.[214]

Une étude chinoise a suggéré que les mutations situées dans l'exon 5 du gène *GLB1* causent des cardiomyopathies car cet exon influe à la fois sur la GLB1 et l'EBP.[212]

II.9.1.4. PRISE EN CHARGE

- **Thérapie de remplacement enzymatique**

La β -galactosidase ne pouvant traverser la BHE, plusieurs stratégies thérapeutiques sont envisagées, notamment la création de protéines de fusion de l'enzyme [215] ou l'encapsulation dans de nanoparticules artificielles.[216]

- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques**

La greffe de CSH à un stade précoce de la maladie peut améliorer les symptômes de la gangliosidose GM1.

Bien qu'elle puisse réduire les atteintes viscérales dont les atteintes cardiaques de la GMG1, la correction à long terme des symptômes neurologiques est moins probable.[217]

- **Molécules chaperonnes**

L'objectif est d'utiliser de petites molécules pour stabiliser les protéines mutantes potentiellement instables ou mal repliées dans le réticulum endoplasmique.

Le traitement par NOEV, un analogue du galactose, au stade précoce de la maladie, a réduit la progression de la maladie et prolongé la survie dans un modèle murin de gangliosidose GM1.[218]

Les chaperons pharmacologiques ont une large distribution tissulaire et peuvent être administrés par voie orale, ce qui constitue un avantage majeur pour le traitement.

En outre, il a été démontré qu'ils agissent en synergie avec d'autres thérapies, telles que la TES.[219]

- **Thérapie de réduction de substrat**

Le miglustat a été proposé pour le traitement de la gangliosidose à GM1, il traverse la BHE et peut être utilisé pour traiter les maladies de stockage des glycosphingolipides comme la maladie de Gaucher et de Fabry et théoriquement la GM1G.

En effet, cet imino-sucré a été testé sur modèle murin, il réduit le ganglioside GM1 dans le SNC de souris atteintes de GM1G [220], et a conduit à des améliorations fonctionnelles et à une diminution de l'inflammation cérébrale.

Le venglustat est à l'étude dans la GM1G, il s'agit d'une petite molécule inhibitrice de la glucosylcéramide synthase (GCS) conçue pour réduire la production de glucosylcéramide (GL-1) et devrait donc réduire considérablement la formation de glycosphingolipides à base de glucosylcéramide.

Cette molécule aurait aussi une indication dans la maladie de Gaucher de type 3, la maladie de Parkinson associée à des mutations *GBA*, la maladie de Fabry, la gangliosidose GM2 et la polykystose rénale autosomique dominante.[221]

- **Thérapie génique**

Les études précliniques, avec comme vecteurs des adénovirus (AAV9-GLB1), menées sur des souris ont montré une augmentation de l'espérance de vie, une restauration de l'activité β -galactosidase et une réduction du ganglioside GM1 dans le SNC et les organes périphériques.[222]

L'amélioration observée dans les modèles murins puis félins a ouvert la voie à des études in vitro sur des organoïdes cérébraux humains[223] et à des essais cliniques de phase I chez des patients atteints de la maladie de gangliosidose de type I et de type II. Trois essais cliniques sont en cours actuellement.

II.9.2. GANGLIOSIDOSE GM2

II.9.2.1. PHYSIOLOGIE

Les gangliosidoses à GM2 (GM2G) sont des maladies de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive.

Elles sont dues à un déficit d'activité des β -hexosaminidases (Hex) responsable de la dégradation du ganglioside GM2, sphingolipide situé sur la voie catabolique de gangliosides plus complexes ayant un rôle structurel et fonctionnel important notamment dans le système nerveux.

Il en résulte dans toutes les formes de la maladie une accumulation intra-lysosomale de GM2, diffuse mais principalement dans les cellules nerveuses.

La β -Hexosaminidase (Hex) présente deux isoenzymes : l'Hex A composée de 2 sous unités et l'Hex B.

Seule l'Hex A est capable de dégrader le ganglioside GM2, son bon fonctionnement dépend de l'intervention d'un activateur appelé activateur du GM2.

Selon la sous-unité atteinte, on distingue la maladie de Tay-Sachs (TSD) et la maladie de Sandhoff (SD) :

- La TSD a une prévalence d'environ 1/200 000 naissances, elle est due à des mutations du gène *HEXA* codant la sous-unité alpha de l'Hex A.
- La SD a une prévalence de 1/380 000 naissances. Elle est due à des variants pathogènes du gène *HEXB* qui code la sous-unité bêta de l'Hex et entraîne un déficit combiné en Hex A et Hex B.
- Il existe enfin une forme très rare due à des variations pathogènes du gène *GM2A* codant pour l'activateur du GM2.

La présence de mutations des sous-unités Hex ou de la protéine activatrice GM2 entraîne une accumulation des gangliosides GM2 dans les lysosomes.

Bien que ce phénomène ne soit pas encore totalement compris, les premiers résultats obtenus à l'aide de modèles animaux SD ont montré la présence d'auto-anticorps contre les gangliosides GM2 dans le sérum et le SNC.

Cette découverte pourrait suggérer que l'accumulation de gangliosides GM2 favoriserait la rupture du lysosome et la libération des gangliosides, comme cela a été décrit pour certaines mucopolysaccharidoses.

Le lysosome ayant une fonction essentielle dans la dégradation de plusieurs macromolécules et organites, sa perturbation affectera l'homéostasie cellulaire, avec un impact négatif sur la physiologie globale des tissus.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité leucocytaire et/ou sérique, soit de l'Hex A (TSD), soit de Hex A et Hex B (SD), observé à partir d'un prélèvement sanguin. Il est confirmé par l'analyse moléculaire des gènes *HEXA* ou *HEXB* identifiant deux variants pathogènes différents (hétérozygote composite) ou identiques (homozygote) par un séquençage de type Sanger ou par NGS avec un panel de gènes.

Devant une symptomatologie clinique très évocatrice de GM2G avec une activité Hex normale, on pourra suspecter la forme liée à un déficit de la protéine activatrice de l'Hex A, codée par le gène *GM2A* : le diagnostic de certitude sera posé par le séquençage du gène *GM2A*. [224]

II.9.2.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

La cardiomyopathie n'est présente que dans la SD, elle est de révélation tardive généralement à l'âge adulte.

Il n'a été décrit aujourd'hui que de rares cas de cardiomyopathie d'apparition précoce dans l'enfance. [225][226]

La cardiomyopathie dans la SD est de type hypertrophique, exceptionnellement dilatée.

Les biopsies réalisées post-mortem ont montré un épaissement de l'endocarde associé à une fibroélastose endocardique. [227]

Le mécanisme de la cardiomyopathie dans cette pathologie est vraisemblablement le même que celui des mucopolysaccharidoses.

En effet, l'Hex B est essentielle à la dégradation des GAG ce qui expliquera la similitude des atteintes cardiaques dans la SD et les mucopolysaccharidoses.

Cette hypothèse est confortée par la mise en évidence de cellules vacuolisées dans les biopsies de tissus des patients SD. [228]

II.9.2.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Bien que le type et la fréquence des mutations soit liée à l'origine démographique des patients, pour le gène *HEXA*, la mutation la plus représentative est la mutation c.533G>A (p.Arg178His). Elle affecte le site catalytique de la sous-unité α , altérant sa fonction et sa stabilité.

Dans le cas de *HEXB*, la mutation la plus fréquente est la c.445 + 1 G>A, qui se produit dans un site intronique conservé qui induit une perte complète d'un site canonique d'épissage.[229]

Enfin, les mutations du gène *GM2A* sont extrêmement rares et seules neuf mutations ont été décrites chez 11 patients dans le monde.[230]

Une cardiomyopathie d'apparition précoce et de forte sévérité a été décrite récemment chez un enfant hétérozygote composite avec les mutations c.1538T>C et c.299 + 5 G>A.[225]

Ces mutations n'avaient jamais été décrite auparavant, cliniquement l'enfant ne présentait que des signes cardiaques au moment du diagnostic sans signe d'atteinte neurologique.

Il a été décrit au Sri Lanka, des cas de cardiomyopathies dans l'enfance associés à une symptomatologie neurologique chez des patients porteur des mutations c.1417 + 5G>A et c.1058_1060del à l'état homozygote. Ces enfants étaient issus d'union consanguine.[226]

Devant le peu de patients atteints de cette maladie, il est difficile de mettre en évidence une corrélation génotype/ phénotype fiable.

II.9.2.4. PRISE EN CHARGE

La prise en charge est uniquement symptomatique et a pour but de contrôler les crises d'épilepsie, les troubles psychiatriques, les pneumopathies d'inhalation...

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique de la GMG2 mais plusieurs approches de traitements sont actuellement envisagées voir en cours d'essai.

Le passage de la BHE représente un défi pour le développement d'agents thérapeutiques dans ces maladies.

- **Enzymothérapie substitutive**

Les premières études ont montré qu'une administration intraveineuse d'HexA à un patient atteint de SD ne permettait pas à l'enzyme recombinante de passer la BHE.

La stratégie envisagée actuellement pour contourner cette problématique est de créer une protéine de fusion enzyme/ anticorps monoclonal reconnu par des récepteurs présents au niveau de la BHE et permettant l'endocytose de la protéine de fusion.[231]

- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques**

Très peu de patients en ont bénéficié à ce jour, la greffe de CSH permet d'améliorer la survie en arrêtant le processus neurodégénératif et l'apparition des atteintes d'organe.[232]

Des essais sur l'utilisation de lentivirus comme vecteurs viraux pour restituer une activité enzymatique correcte est en cours et les premiers résultats sont encourageants. [233]

Une alternative intéressante de traitement pourrait être l'utilisation d'une autogreffe de CSH, dans laquelle les mutations sont corrigées par thérapie génique dans des précurseurs hématopoïétiques, isolés au préalable, des patients pour limiter le risque de réaction du greffon contre l'hôte.[234]

- **Molécules chaperonnes**

Les molécules chaperonnes sont de petites molécules qui se lient à une protéine cible en stabilisant sa conformation native ou en favorisant son repliement correct.

De ce fait, l'efficacité du traitement va dépendre du variant pathogène présent chez le patient et de son effet sur la conformation de l'enzyme, il existe donc une efficacité variable d'un patient à l'autre selon la mutation.[235]

La pyriméthamine est un exemple de protéine chaperonne, lors de son administration elle augmente d'un facteur 3 l'activité enzymatique de l'Hex A dans les fibroblastes.[236]

- **Thérapie de réduction de substrat**

La TRS est une stratégie thérapeutique basée sur l'inhibition partielle d'une enzyme impliquée dans la synthèse du substrat accumulé.

Le miglustat est un iminosucre qui inhibe la glucosylcéramide synthase qui catabolise la première étape de la synthèse des glycosphingolipides tels que le glucosylcéramide (maladie de Gaucher), la sphingomyéline (Niemann-Pick type C), le GM1 (gangliosidose GM1) et les gangliosides GM2.[237]

Le miglustat est un médicament oral capable de traverser la BHE, ralentissant l'accumulation des gangliosides dans les neurones et de retarder la progression des symptômes neurologiques. Tout comme la GM1G, le vinglustat est également à l'étude dans cette maladie.

- **Thérapie génique**

Les premières études de thérapie génique pour les gangliosidose à GM2 étaient basées sur la co-administration intracrânienne de vecteurs AAV1 ou AAVrh8 portant les sous-unités α et β sur des souris SD ou des chats.

Ces résultats ont montré une large distribution de l'enzyme dans le cerveau, une augmentation significative de la durée de vie, la réduction des niveaux de ganglioside GM2, et une amélioration des fonctions motrices.[238]

De nouvelles approches utilisant des vecteurs lentiviraux bicistroniques portant les transgènes *HEXA* et de *HEXB* ont été développées, leur administration en intraveineux chez la souris a montré une réduction du stockage des gangliosides GM2 dans le cerveau, le foie et le cœur.[239]

Des études *in vitro* ont également été effectuées sur fibroblastes humains avec des résultats significatifs sur l'expression enzymatique.[240]

II.10. MALADIES PEROXYSOMALES : MALADIE DE REFSUM DE L'ADULTE

II.10.1. PHYSIOLOGIE

Les maladies peroxysomales sont divisées en 3 groupes : les maladies de la biogénèse du peroxysome, les déficits uni-enzymatiques et les déficits d'import des substrats dans le peroxysome.

La maladie de Refsum¹⁵ (MR) appartient au groupe des déficits uni-enzymatiques puisqu'elle est due au déficit en phytanoyl-coenzyme A hydroxylase enzyme catalysant la transformation dégradation de l'acide phytanique (Phyt) en acide pristanique.

La dégradation de l'Phyt est principalement (> 90 %) dégradé par alpha-oxydation dans les peroxysomes, un défaut de dégradation entraîne l'accumulation toxique de ce composé dans le corps.[241]

Ce déficit enzymatique est dû aux mutations du gène *PHYH* (10p13) dans plus de 90 % des cas, et aux mutations du gène *PEX7* (6q21-q22.2) dans moins de 10 % des cas (on parlera dans ce cas de MR de type II). La maladie est de transmission autosomique récessive.

Environ soixante cas de MR ont été rapportés dans le monde. Les taux de prévalence ne sont pas connus, mais la maladie pourrait être sous-diagnostiquée.[242]

En effet, cette maladie présente une grande variabilité clinique et certains patients ne présentent que peu de symptômes de la maladie.

Il existe une hétérogénéité des manifestations cliniques au sein d'une même famille.

Au niveau clinique c'est l'atteinte neurologique qui est prédominante avec notamment une neuropathie démyélinisante des membres inférieurs, une ataxie cérébelleuse, une anosmie et une surdité. La cardiomyopathie, bien qu'au second plan, est bien décrite.

¹⁵ La maladie de Refsum ne doit pas être confondue avec la maladie de Refsum infantile, qui appartient au spectre du syndrome de Zellweger (anomalie de la biogénèse du peroxysome).

Le diagnostic de la MR est orienté sur la base des résultats cliniques et d'une concentration plasmatique d'acide phytanique supérieure à 200 $\mu\text{mol/L}$.

À noter que chez un individu sain, les niveaux d'acide phytanique sont pratiquement indétectables dans le plasma.

Les atteints de la maladie de Refsum présentent des taux extrêmement élevés, l'Phyt représentant 5 à 30 % de leurs AG totaux.[243]

La confirmation du diagnostic nécessite soit un test génétique moléculaire pour identifier les variantes pathogènes bialléliques de *PHYH* (*PEX7* codant pour le récepteur peroxysomal PTS2), soit par la mesure de l'activité enzymatique de la phytanoyl-CoA hydroxylase dans les fibroblastes ou du récepteur du signal de ciblage des peroxysomes de type 2.[244]

II.10.2. IMPLICATION DANS LES CARDIOMYOPATHIES

Les atteintes cardiaques et notamment la cardiomyopathie ne se développent que plus tard dans la vie du patient, elles sont rarement la cause du diagnostic.[243]

Des études ont montré qu'une réduction de l'apport alimentaire en phytol entraîne une diminution des taux plasmatique de Phyt accompagnée d'une progression plus ralentie des symptômes cardiaques, ce qui indique que des concentrations élevées de Phyt sont délétères.[245]

Les mécanismes de la pathogénèse des altérations cardiaques dans la MR ne sont pas encore bien établis, mais il a été montré une corrélation directe entre les arythmies et les niveaux plasmatiques de Phyt.[246]

La toxicité cardiaque dans cette maladie résiderait dans l'accumulation de Phyt dans les membranes phospholipidiques du myocarde donnant lieu à la cardiomyopathie, ce qui expliquerait l'effet toxique de cet acide gras sur le muscle cardiaque.

Une bradycardie et une altération de la conduction atrio-ventriculaires a également été décrite chez les patients atteints de la MR. [247]

Des études *in vitro* sur modèle murin ont étudié l'effet de l'accumulation de l'Phyt sur les paramètres du stress oxydatif et de la fonction mitochondriale afin d'élucider les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la cardiomyopathie.

Leur conclusion est la suivante : il existait une augmentation des produits de la peroxydation toxique des AG dans le cœur des modèles étudiés notamment une concentration élevée de

malondialdéhyde. Cette molécule est hautement toxique car elle réagit rapidement avec les protéines et les bases de l'ADN, altérant les résidus d'acides aminés et provoquant des mutations.

Le second mécanisme mis en évidence est au niveau mitochondrial.

Il existe une inhibition de l'activité des complexes I et III de la chaîne respiratoire par l'Phyt, ce qui entraîne une forte production d'espèces réactives de l'oxygène.

D'autre part, il a été observé une diminution de NAD(P)H de la matrice mitochondriale dans les cardiomyocytes.

Au total, d'après l'étude sur modèle animaux, l'Phyt induit un dysfonctionnement de l'homéostasie redox et énergétique dans le cœur.

On peut supposer que la perturbation de l'homéostasie mitochondriale peut contribuer, au moins en partie, à la cardiomyopathie observée chez ces patients.[248]

Ces données indiquent fortement que Phyt se comporte comme un inhibiteur métabolique comme l'ont démontré précédemment d'autres chercheurs dans le cerveau.[249]

II.10.3. EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Il n'a pas encore été décrit de variant favorisant la survenue de la cardiomyopathie plutôt qu'un autre.

Les variants les plus sévères sont ceux impactant la triade d'acides aminés p.His175, p.Gln176, p.Asp177 qui forment le motif de liaison au fer (co-facteur de la phytanoyl-CoA hydroxylase) et entraînent un dysfonctionnement complet de la protéine.

Dans la moitié des cas les mutations sur le gène *PHYH* sont des faux-sens, quinze des dix-sept variants pathogènes faux-sens identifiés dans le gène de la phytanoyl-CoA hydroxylase sont situés dans les exons 6 et 7.[250]

Dans 20% des cas il s'agit de délétions se trouvant dans la première moitié de la séquence codante et provoquant toutes un décalage du cadre de lecture.

Il a également été décrit un variant non pathogène (c.636A>G [250]) de ce gène chez 10% de la population saine.[251]

II.10.4. PRISE EN CHARGE

À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement spécifique pour la MR.

Le traitement est basé sur un régime pauvre en acide phytanique afin de ralentir la progression de la maladie avec éviction des produits laitiers, de la viande de ruminants et des poissons.

Un apport calorique régulier et suffisant est nécessaire pour éviter tout catabolisme entraînant une lipolyse qui conduirait à la mobilisation d'acide phytanique stocké dans le tissu adipeux ou le foie.

Un suivi par un cardiologue est recommandé afin d'éviter les complications d'une cardiomyopathie, telles que les troubles du rythme ou l'insuffisance cardiaque.[252]

III. LES TESTS GÉNÉTIQUES

III.1. DÉPISTAGE NÉONATAL

III.1.1. MALADIES DÉPISTABLES

Le dépistage génétique néonatal existe en France depuis 1972, il concerne tous les nouveaux nés.

Il consiste à diagnostiquer de façon précoce une éventuelle maladie génétique afin de proposer une prise en charge rapide et efficace pouvant éviter l'apparition de lésions irréversibles.

Ce type de dépistage doit être utilisé en complément du dépistage biochimique.

Les pathologies actuelles concernées par le dépistage néonatal sont celles pour lesquelles il existe un bénéfice direct au moment où ce dépistage est réalisé pour le patient

Les maladies en question remplissent les critères suivants : [7]

- Elles sont un problème de santé important en terme de fréquence
- Elles ont une histoire naturelle connue et comprise
- Il existe un traitement plus efficace lorsqu'il est appliqué avant l'apparition des symptômes cliniques
- La pathologie est prise en charge par le système de santé au niveau du suivi ultérieur.

Ces critères s'appliquent à 13 maladies actuellement dépistées :¹⁶

- Phénylcétonurie (1972)
- Hypothyroïdie congénitale (1978)
- Drépanocytose si enfant à risque (1989)
- Hyperplasie congénitale des surrénales (1995)
- Mucoviscidose (2002)
- Déficit en MCAD (2020)
- Leucinose (2023)
- Homocystinurie (2023)
- Tyrosinémie de type 1 (2023)

¹⁶ L'année de mise en place est indiquée entre parenthèses.

- Acidurie glutarique de type 1 (2023)
- Acidurie isovalérique (2023)
- Déficit en LCHAD (2023)
- Déficit en captation de carnitine (2023)

III.1.2. MÉTHODES DE DÉPISTAGE

Le dépistage des MHM se fait à partir de quelques gouttes de sang prélevées au niveau du talon du nouveau-né et déposées sur un papier buvard au troisième jour de vie, il est connu sous le nom de test de Guthrie.

Les acides aminés et les acylcarnitines sont extraits de la tache de sang du Guthrie avec du méthanol puis sont analysés par spectrométrie de masse en tandem.

En France le dépistage se pratique sur un seul prélèvement, ce qui n'est pas le cas aux États-Unis qui préconisent une confirmation sur un second prélèvement[253] .

Cela se justifie par la cinétique d'apparition de certains paramètres pouvant être non présents au dépistage car étroitement corrélés au déficit enzymatique et notamment à la persistance d'une petite activité résiduelle.[254]

De nombreux marqueurs sont ciblés dont certains communs à plusieurs pathologies, cette méthode de dépistage a pour objectif de faire entrer le patient dans une démarche diagnostique. En effet, en cas de test positif, il est nécessaire d'obtenir des prélèvements de contrôles et des examens complémentaires avant de conclure au diagnostic final.

Certains auteurs de la littérature ont évalué l'utilité du séquençage de l'exome en tant que méthode de dépistage de deuxième niveau pour aider au diagnostic clinique du nouveau-né chez qui le dépistage néonatal de première intention pour une MHM est positif.

Leur conclusion était que celui-ci permettrait de guider plus efficacement les cliniciens en leur fournissant des résultats génétiques et biochimiques précis, afin de poser un diagnostic clinique définitif.[255]

III.1.3. EXTENSION DU DÉPISTAGE NEONATAL

On estime qu'environ 6 % des nouveau-nés présentent un type de trouble génétique grave qui peut entraîner la mort du nourrisson ou un handicap à vie.[256]

Compte tenu de la généralisation du dépistage néonatal au niveau de son utilisation et des améliorations apportées à son application, certains problèmes de nature éthique doivent être pris en considération afin de garantir que leur application progressive respecte certains principes moraux fondamentaux.

Différentes questions éthiques détaillées ci-dessous sont classées en six groupes donnant des pistes de réflexion sur les possibilités d'élargissement du dépistage néonatal : [256]

- Le type de maladie : si une personne a des antécédents familiaux de maladie qui se manifeste à l'âge adulte et pour laquelle il n'existe aucun traitement permettant d'atténuer ou de corriger son évolution, son dépistage devrait être reporté jusqu'à ce que cette personne soit suffisamment mature pour savoir si elle souhaite être informée de sa probabilité de développer la maladie.
- La possibilité de surdiagnostic ou de surtraitement en fonction du degré de probabilité de développer la maladie. Pour comprendre ce problème, il est utile de garder à l'esprit que les variantes d'un gène peuvent être pathogènes ou non et que, si elles le sont, la gravité de la maladie peut être difficile à déterminer.
- La gestion de l'information est une autre source de problèmes éthiques potentiels dans un séquençage génomique chez les nouveau-nés et les adultes. La gestion des découvertes secondaires, c'est-à-dire d'informations obtenues lors du dépistage mais qui n'étaient pas l'objet initial de la recherche est également un problème à soulever.
- La protection et la conservation des informations obtenues, le dépistage génétique, qu'il soit lié au séquençage du génome ou de l'exome, peut générer d'énormes quantités d'informations. L'option considérée la plus éthique, serait de détruire les informations "excédentaires" ou " non utiles " au moment de la réalisation de l'examen.

- Les aspects sociaux et économiques sont une source supplémentaire de problèmes éthiques dans le dépistage génétique. Il est intéressant de soulever la question de la proportionnalité entre le coût de la réalisation d'un type particulier de dépistage ou de séquençage (génome ou exome, complet ou ciblé) et les bénéfices pour l'individu et la population dans son ensemble.
- Enfin, il convient de mentionner la sphère judiciaire et juridique.
Les lois actuelles ne délimitent pas suffisamment l'accès aux informations obtenues dans le cadre du dépistage génétique et à leur traitement, ainsi qu'à leur utilisation sociale et institutionnelle.

III.2. CONSEIL GÉNÉTIQUE

III.2.1. PRINCIPE DU CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le diagnostic d'une pathologie métabolique chez un enfant doit donner lieu à une consultation spécialisée ayant pour but d'informer les parents du risque de maladie génétique afin d'envisager avec eux les solutions à adopter pour l'avenir de leur famille.

L'enquête généalogique constitue la première étape du conseil génétique, il permet d'identifier avec certitude les individus à risque auxquels l'information doit être transmise.

L'arbre généalogique est le point de départ de la consultation de génétique.

Lorsqu'une maladie héréditaire est soupçonnée, il convient de rechercher dans la famille s'il existe d'autres membres de la famille atteints ou présentant des signes pouvant évoquer la pathologie suspectée. L'arbre généalogique permet de résumer le contexte familial et donne une vision globale de la famille.

Afin d'accompagner au mieux les patients et leur entourage, il existe un parcours standardisé des consultations de génétique à réaliser qui peut être ensuite modulé en fonction des besoins de la famille.[10]

Le risque que l'enfant soit atteint de la maladie sera exprimé en pourcentage ou en risque relatif.

Ces données sont ensuite traduites en notions qualitatives : acceptables ou non acceptables.
Le couple devra prendre ensuite une décision en tenant compte de la gravité de la maladie, le nombre d'enfants sains au sein du couple et les perspectives thérapeutiques.
Les familles sont accompagnées par l'équipe médicale composée de médecins, de psychologues et de conseillers génétiques pour les aiguiller dans leur choix.

III.2.2. DIAGNOSTIC PRÉNATAL ET PRÉ-IMPLANTATOIRE

III.2.2.1. DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le diagnostic prénatal (DPN) s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez un embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique.¹⁷

Le DPN est un examen chromosomique (*via* caryotype) ou moléculaire (*via* biologie moléculaire).

Il a pour but de donner le choix aux parents de bénéficier d'une interruption médicale de grossesse (IMG) en cas d'identification d'une anomalie génétique chez le fœtus ou l'embryon. L'IMG est prescrite de façon très règlementée en cas d'identification d'une affection grave et incurable au moment du diagnostic. [10]

Il est nécessaire de rappeler aux familles que le bénéfice du DPN doit être supérieur au risque.

En résumé, le DPN dans le cadre des MHM a 2 objectifs :

- D'éviter la naissance d'un enfant avec une MHM grave par le recours à l'IMG¹⁸
- D'optimiser la prise en charge in utero et à la naissance d'une maladie traitable.

Les prélèvements utilisés pour le DPN sont les suivants :

- La choriocentèse : à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA), risque de perte fœtale estimé à 1,5%.
- L'amniocentèse : à partir de 15 SA, risque de perte fœtale 0,5 à 1%

¹⁷ Loi de bioéthique n°94-654 du 29 juillet 1994, art.L.162-16

¹⁸ La loi française permet de pratiquer une IMG à n'importe quel moment de la grossesse.

- Ponction de sang fœtal sur cordon ombilical : après 20 SA, n'est réalisé qu'exceptionnellement car le risque de perte fœtale est de 3%.
- L'analyse de sang maternel ou diagnostic prénatal non invasif existe depuis 2015 et est utilisé pour le diagnostic précoce de sexe et le génotypage du système de groupe sanguin Rhésus. L'objectif est d'isoler le génome fœtal présent dans le sang maternel. Le comité consultatif national d'éthique envisage son extension au dépistage prénatal d'autres maladies d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic.[10]

Voici quelques précisions pour certaines MHM pour lequel le DPN pourrait sortir du schéma classique détaillé ci-dessus :

- **Maladies mitochondriales**

Les maladies mitochondriales sont d'une grande hétérogénéité génétique, l'identification de la mutation responsable est indispensable pour guider le conseil génétique mais ne permet pas de toujours permettre un diagnostic prénatal fiable.

Dans le cas d'une mutation sur un gène nucléaire la transmission de la pathologie se fera sous le mode mendélien, le risque sera précisé de manière fiable à partir d'un prélèvement classique pour ce type d'examen.

En revanche, dans le cas d'une mutation sur un gène de l'ADNmt, la fiabilité du DPN est peu satisfaisante du fait de la notion d'hétéroplasmie.

Il est possible d'effectuer plusieurs prélèvements dans des types cellulaires différents au cours de la grossesse pour évaluer la progression de l'hétéroplasmie.

Un pourcentage d'ADN mutant inférieur à 20% ou supérieur à 80% permet de prédire une expression faible ou forte de la maladie.

Un homme atteint n'a aucun risque de transmettre une anomalie de l'ADNmt à sa descendance.[257]

- **Maladie de Fabry**

La forme à début plus tardif de la MF (forme « cardiaque ») ne représente pas nécessairement une indication de diagnostic prénatal qui doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire entre centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry et les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

Dans les couples où l'homme est hémizygoté, le diagnostic prénatal ne sera habituellement pas considéré, la maladie étant de transmission liée à l'X.[84]

- **Maladie de Pompe**

Dans les cas où il existe une histoire familiale et où le DPN est positif, il est possible de démarrer l'enzymothérapie substitutive in utero.

Cette stratégie vise à éviter l'installation de l'hypertrophie cardiaque durant la gestation.[160]

III.2.2.2. DIAGNOSTIC PRÉ-IMPLANTATOIRE

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est une alternative au DPN.

C'est un processus complexe qui passe par une fécondation in vitro et un tri embryonnaire.

Les embryons dont le génotype correspond à une maladie génétique sont éliminés.

Il n'existe que quatre centres en France autorisés à réaliser des DPI.[258]

Il est réalisé en cas d'IMG récurrentes chez un couple ou si la maladie est transmise sur le mode autosomique dominant ou lié à l'X.

Le DPI peut également être mené pour sélectionner un embryon sain, génétiquement compatible avec un frère ou une sœur souffrant d'une pathologie grave nécessitant une greffe de cellule qui seraient prélevées sur l'enfant conçu grâce au DPI.[10]

III.3. QUALITÉ DE VIE

III.3.1. L'ACCOMPAGNEMENT DES FAMILLES À L'ANNONCE DES RÉSULTATS DE GÉNÉTIQUE

L'annonce du risque est souvent mal comprise par les patients puisqu'il est difficile de le définir objectivement et de manière rationnelle.

La notion de risque tient compte de la gravité de la maladie, de sa fréquence dans la population générale, des moyens thérapeutiques et la transmission de celle-ci à la descendance.

Le rôle du professionnel de santé est d'informer le patient venu consulter de façon claire pour qu'il puisse prendre une décision relative au test génétique proposé.

L'annonce d'un diagnostic de mutation génétique chez un patient est reçue comme un diagnostic grave et aura des répercussions sur sa qualité de vie.

L'impact psychologique est important à prendre en compte et un accompagnement psychologique est recommandé.

La relation soignants-patients est importante, l'accompagnement des patients atteints de maladies génétiques fait appel à toute l'équipe médicale.

L'information du patient, au-delà d'une obligation éthique et légale, est une nécessité dans la mesure où il est indispensable que le patient adhère à la proposition thérapeutique si elle existe. L'écoute et le soutien font partie intégrante de l'accompagnement du patient.[10]

III.3.2. PLACE DES ASSOCIATIONS

Les associations permettent aux patients de mieux supporter la maladie, les difficultés qu'engendrent les maladies rares dans la vie de tous les jours sont considérables et relatées par la totalité des patients.

Apprendre que l'on est atteint d'une maladie rare avec toutes ses implications est déstabilisant. La période qui suit l'annonce du diagnostic est très lourde à assumer et l'impression de solitude est immense.

C'est là tout le sens des associations de patients qui apportent un soutien moral en plus de recueillir des fonds et de s'intéresser aux programmes de recherche et à leurs résultats.

Le rôle des associations peut être résumé en quelques mots : accueil, réconfort, solidarité, conseil, orientation, raffermissement du lien entre patients et soignants dans la perspective d'une nouvelle forme de médecine. [1]

III.3.3. LES FILIÈRES EN FRANCE

La filière rassemble tous les acteurs impliqués dans un groupe de maladies ayant une ou plusieurs caractéristiques communes.

Le nombre de maladies se retrouvant au sein d'une filière peut être important, la filière G2M se rapporte spécifiquement aux MHM.

Elle comprend un nombre élevé d'affections toutes différentes quant à leur expression clinique mais ayant toutes en commun une erreur innée du métabolisme. [1]

III.4. NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES

III.4.1. BIOTECHNOLOGIES ET ÉTHIQUE

La bioéthique est la réflexion éthique appliquée au développement des biotechnologies et à la manipulation du vivant.

L'eugénisme est la promotion d'une reproduction humaine sélective dans le but « d'améliorer » l'espèce.

Ces deux notions sont importantes et très réglementées tant dans la recherche que dans le DPN et le DPI notamment sur la gravité et l'incurabilité de l'affection en question.

L'état des connaissances progresse sans cesse, les critères de décision d'aujourd'hui ne sont pas forcément ceux de demain.

Les DPI et du DPN prennent des dimensions compassionnelles et sont admis dans la société le but étant d'éviter une souffrance de l'enfant et de son entourage.

Le médecin se doit d'accompagner au mieux les couples dans ces choix tragiques, entre donner naissance à un enfant malade et mettre fin à une grossesse, au fardeau que cet enfant aurait pu représenter.[258]

III.4.2. LA THÉRAPIE MOLÉCULAIRE

III.4.2.1. THÉRAPIE SUBSTITUTIVE

La TES vise à apporter l'enzyme manquante sous forme de protéine recombinante par voie intraveineuse.

Le patient ne pouvant pas fabriquer l'enzyme lui-même, ce traitement doit être administré à vie à intervalle régulier.

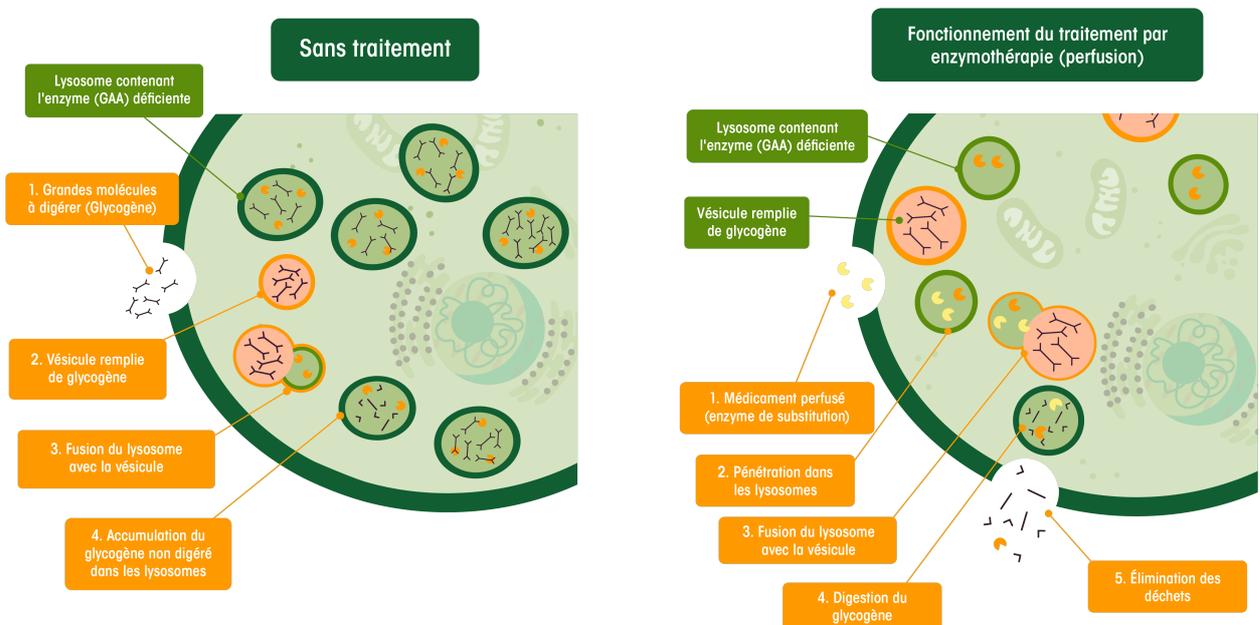


Figure 22 : La TES appliquée à la maladie de Pompe.

Ce type de traitement est efficace mais présente des limites notamment en ce qui concerne le ciblage cellulaire.

En effet, ces enzymes recombinantes sont souvent incapables de franchir la BHE ou présentent quelques différences avec l'enzyme native notamment en cas de modifications post-traductionnelles complexes.[7]

Un autre problème est le développement d'anticorps anti-TES par le patient rendant nécessaire l'administration d'immunosuppresseurs de façon concomitante.[259]

III.4.2.2. INHIBITEURS/MODULATEURS DES SUBSTRATS

Certaines maladies étant dues à une accumulation de substrats toxiques non dégradés, l'une des stratégies utilisées est d'inhiber la synthèse de ces composés. Ce type de traitement est essentiellement utilisé dans les sphingolipidoses. Ces molécules ont l'avantage d'être de petite taille (elles passent la BHE) et sont administrables par voie orale, ce qui améliore considérablement la qualité de vie du patient. Elles ont néanmoins une efficacité moindre que la TES.

III.4.2.3. MOLÉCULES CHAPERONNES

Ce type de traitement se base sur le fait que les analogues de substrats ou d'inhibiteurs compétitifs réversibles peuvent se fixer sur le site actif d'une enzyme mal conformée empêchant sa reconnaissance par les systèmes de contrôle de qualité de la cellule et lui permettant d'atteindre son lieu d'action.

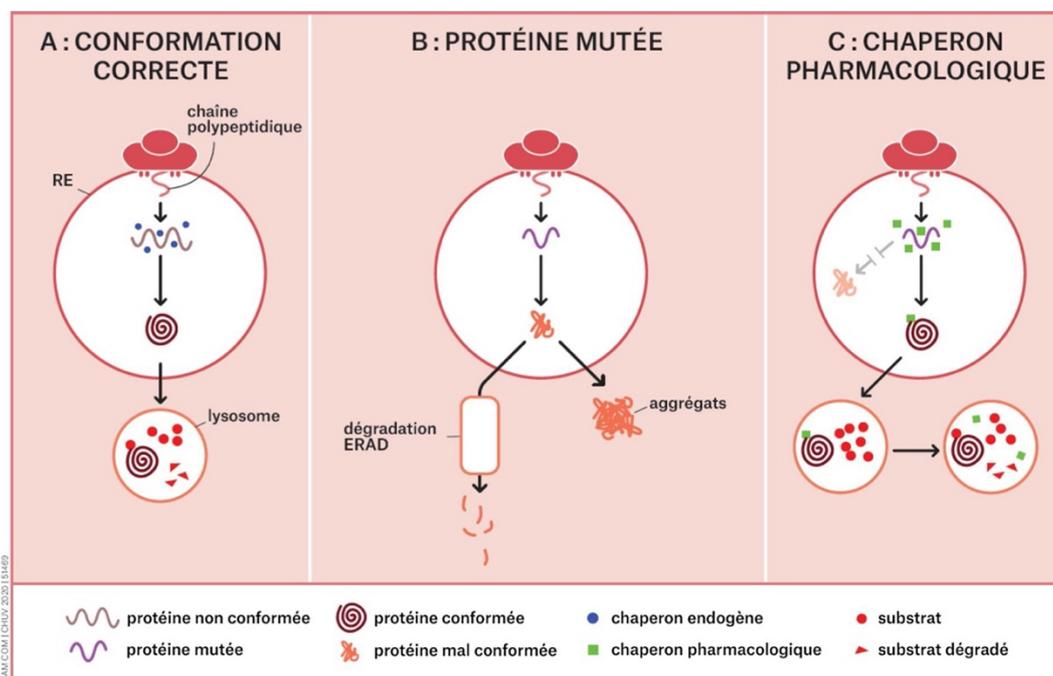


Figure 23 : Chaperons pharmacologiques appliqués à la maladie de Fabry

Cette stratégie thérapeutique présente l'avantage d'utiliser de petites molécules capables de franchir la BHE, elle a déjà été utilisée avec succès chez les patients atteints de MF avec atteintes cardiaques.

Cependant pour fonctionner le patient doit avoir un minimum d'activité enzymatique résiduelle.[260]

III.4.3. LA THÉRAPIE CELLULAIRE

III.4.3.1. GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Elle consiste à administrer par voie intraveineuse une moelle histocompatible d'un donneur au patient qui a au préalable subi une myéloablation.

Les cellules injectées vont se nicher dans la moelle osseuse et seront capables de produire la protéine manquante qui seront délivrée aux différents tissus par recaptage spécifiques aux enzymes lysosomales.[261]

III.4.3.2. INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS (IPS)

Ce sont des cellules matures reprogrammées en cellules souches. Cette transformation est possible par l'introduction dans ces cellules de gène de cellules embryonnaires.

Des IPS ont été obtenues à partir de fibroblastes issus de modèles murins atteints de maladies lysosomales, ces cellules ont pu se différencier ensuite en cellules neurales et en cardiomyocytes.[262]

La transplantation cellulaire pourrait être dans les années à venir, une piste thérapeutique exploitable. Sachant que la limite de cette approche réside dans le fait que les MHM touchent souvent plusieurs organes.

III.4.4. LA THÉRAPIE GÉNIQUE

La thérapie génique est axée sur deux grands principes :

- L'introduction de gènes assurant des fonctions perdues ou manquantes.
- Le blocage de gènes produisant des effets non voulus.

Les maladies monogéniques telles que les MHM sont des candidats de premiers choix pour la thérapie génique puisque bien souvent ce sont des pathologies pour lesquelles il n'y a pas d'autre traitement possible.

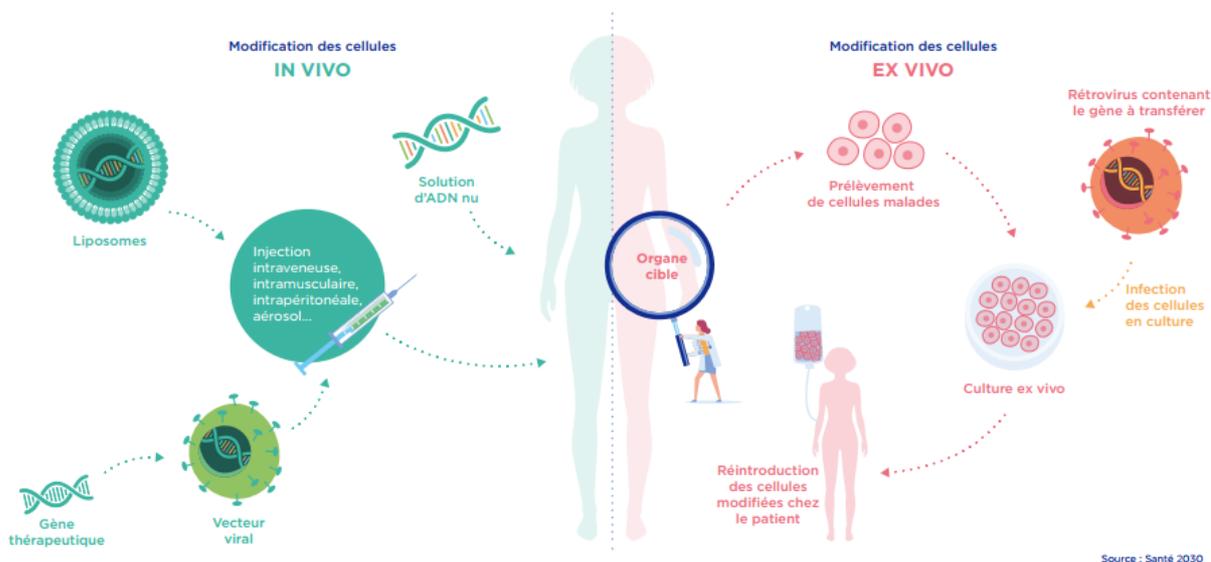


Figure 24 : Les deux voies de la thérapie génique

Ainsi, 2 stratégies ont été développées :

- La thérapie ex vivo : il s'agit de prélever des cellules au patient, de modifier le patrimoine génétique en culture puis de les auto-greffer afin qu'elles colonisent le tissu malade. Une greffe de CSH modifiées permet de renouveler tout le tissu sanguin.
- La thérapie in vivo : il s'agit d'aller traiter les cellules directement dans l'organisme en leur apportant le gène thérapeutique.

La mise au point d'une thérapie génique efficace passe par la mise au point d'un vecteur approprié, le plus souvent il s'agit de virus.

Le vecteur doit répondre à un certain nombre de critères notamment : être anodin pour le système immunitaire, facile à fabriquer en grande quantité, cibler un tissu de façon spécifique si l'expression du gène l'est aussi et il doit être capable de délivrer sa « charge » génétique dans chaque cellule de l'organe ciblé.

Les AAV sont d'excellents vecteurs car ils introduisent leurs gènes dans les cellules indépendamment du fait qu'il y ait ou non division cellulaire.

Ils n'introduisent pas leur ADN dans le génome de l'hôte, leur matériel génétique reste en périphérie des chromosomes.

Néanmoins, au fil des générations cellulaires ils se perdent car ne se transmettent pas à toutes les cellules.

En France, la quasi-totalité des essais de thérapie génique sont soutenues financièrement par l'AFM-téléthon dans le cadre de son Institut des biothérapies ou du Généthon.[258]

IV. CONCLUSION

Les MHM forment un groupe hétérogène de maladies qui résultent de déficit de transporteurs, d'enzyme ou de co-enzymes impliqués au sein d'un réseau dynamique et complexe de voies métaboliques.

Les MHM sont très nombreuses, individuellement rares avec une incidence en moyenne largement inférieure à 1/10 000.

Ces pathologies sont responsables d'environ 5 % de tous les cas de cardiomyopathie et de 15 % des cas non idiopathiques.

Les maladies de stockage telles que la maladie de Pompe provoquent typiquement une cardiomyopathie hypertrophique, tandis que l'accumulation de métabolites toxiques, telle qu'observée dans les aciduries organiques, est associée à une cardiomyopathie dilatée.

Une pathologie mixte est également possible, en particulier dans les présentations tardives.

Des troubles de la conduction peuvent également survenir, en particulier dans les troubles du métabolisme du glycogène ou lors de mutations de PRKAG2.

Selon l'affection considérée, la cardiomyopathie peut être un signe clinique caractéristique menant au diagnostic ou au contraire n'être qu'un signe secondaire et inconstant.

Dans le cas où la cardiomyopathie n'est pas toujours associée à la maladie, il est intéressant de caractériser le variant allélique pathogène en cause.

En effet, pour certains, il existe une corrélation génotype-phénotype bien documentée.

C'est le cas par exemple de la maladie de Fabry pour laquelle il existe des « variants cardiaques ».

Le dépistage cardiaque des patients atteints de maladies métaboliques est important pour orienter le traitement et stratifier le risque.

Un traitement cardiaque de soutien peut être nécessaire, et bien que la maladie myocardique puisse s'améliorer ou même disparaître avec la correction de la perturbation métabolique sous-jacente, une progression vers la transplantation cardiaque est parfois inévitable.

L'extension du dépistage néonatal montre qu'environ 6 % des nouveau-nés présentent un type de trouble génétique grave qui peut entraîner la mort du nourrisson ou un handicap à vie.

Une fois le diagnostic de maladie génétique posé, une consultation spécialisée ayant pour but d'informer les parents est programmée.

Celle-ci donne lieu à une éventuelle enquête famille et aborde des solutions pour l'avenir de la famille en cas de désir de futurs enfants notamment sur les possibilités de DPN.

De nombreuses thérapeutiques sont actuellement à l'étude malgré le cout du développement de tels médicaments et du marché restreint.

Les associations jouent un rôle central dans l'amélioration de la qualité de vie des patients et le soutien aux familles.

ANNEXES

Famille de MHM	Maladie	Gène	Transmission	Type de cardiomyopathie
Déficit β-oxydation des AG	Déficit OCTN2	<i>SCL22A5</i>	AR	Hypertrophique/dilatée
	Déficit en CD36	<i>CD36</i>	AR	Hypertrophique
	CPT-II	<i>CPT2</i>	AR	Dilatée
	CACT	<i>SLC25A20</i>	AR	Dilatée
	VLCAD	<i>ACADVL</i>	AR	Dilatée
	LCHAD	<i>HADHA</i>	AR	Hypertrophique/ dilatée
Aminoacidopathies et aciduries organiques	HT1	<i>FAA</i>	AR	Dilatée
	AP	<i>PCCA</i> <i>PCCB</i>	AR	Hypertrophique/ dilatée
	AMM	<i>MMUT</i> <i>MMAA</i> <i>MMAB</i> <i>MMADHC</i>	AR	Hypertrophique
Maladies mitochondriales	Syndrome de Barth	<i>TFAZZIN</i>	X	Dilatée
	Syndrome de Leigh	<i>SURF1</i>	Maternelle	Hypertrophique
	MELAS	<i>MT-TL1</i>	Maternelle	Hypertrophique
	MERRF	<i>MTTK</i> <i>MTTL1</i> <i>MTHH</i> <i>MTTS1</i> <i>MTTS2</i> <i>MTTF</i>	Maternelle	Hypertrophique/ dilatée

Sphingolipidoses	MF	<i>GLA</i>	X	Hypertrophique
	MG	<i>GBA</i>	AR	Restrictive
Métabolisme du glycogène	MD	<i>LAMP2</i>	X	Hypertrophique
	PS	<i>PRKAG2</i>	AD	Hypertrophique
	GSD III	<i>AGL</i>	AR	Hypertrophique
	GSD IV	<i>GBE1</i>	AR	Hypertrophique/ dilatée
Métabolisme des glycoprotéines	MP	<i>GAA</i>	AR	Hypertrophique
	CDG Ia	<i>PMM2</i>	AR	Hypertrophique/dilatée
	CDG Ic	<i>ALG6</i>	AR	Dilatée
	CDG Ie	<i>DPM</i>	AR	Dilatée
	CDG Im	<i>DK1</i>	AR	Dilatée
	CDG Iie	<i>COG7</i>	AR	Hypertrophique
Mucopolysaccharidose	MPS I	<i>IDUA</i>	AR	Hypertrophique/dilatée
	MPSII	<i>IDS</i>	X	Hypertrophique
	MPSIII	<i>MPSIIIA/B/C/D</i>	AR	Hypertrophique
	MPSIV	<i>GALNS</i> <i>GLB1</i>	AR	Hypertrophique
	MPSVI	<i>ARSB</i>	AR	Hypertrophique
	MPSVII	<i>GUSB</i>	AR	Hypertrophique
Gangliosidoses	GM1G	<i>GLB1</i>	AR	Hypertrophique/dilatée
	SD	<i>HEXB</i>	AR	Hypertrophique
Maladie peroxysomale	MR	<i>PHYH</i> <i>PEX7</i>	AR	Hypertrophique/dilatée

Figure 25 : Tableau récapitulatif des types de cardiomyopathies observées en fonction de la pathologie

- En vert : pathologies dont la symptomatologie cardiaque n'est pas au premier, elle est souvent associée à un variant particulier.
- En rose : symptomatologie cardiaque toujours décrite

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Y. Gillerot, *Les maladies rares : du diagnostic à la prise en charge*, Mardaga. 2019.
- [2] J.-M. Saudubray et F. Sedel, « Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte », *Ann. Endocrinol.*, vol. 70, n° 1, p. 14-24, mars 2009, doi: 10.1016/j.ando.2008.12.004.
- [3] K. Tuschl *et al.*, « Hepatic cirrhosis, dystonia, polycythaemia and hypermanganesaemia--a new metabolic disorder », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 31, n° 2, p. 151-163, avr. 2008, doi: 10.1007/s10545-008-0813-1.
- [4] F. J. Spronsen, G. P. A. Smit, et J. J. H. M. Erwich, « Inherited metabolic diseases and pregnancy », *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 112, n° 1, p. 2-11, janv. 2005, doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00297.x.
- [5] A. García-Cazorla *et al.*, « Mental retardation and inborn errors of metabolism », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 32, n° 5, p. 597-608, oct. 2009, doi: 10.1007/s10545-009-0922-5.
- [6] F. Sedel *et al.*, « Leukoencephalopathies associated with inborn errors of metabolism in adults », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 31, n° 3, p. 295-307, juin 2008, doi: 10.1007/s10545-008-0778-0.
- [7] P. De Lonlay et B. Chabrol, *Maladies héréditaires métaboliques*.
- [8] N. López-Bigas, B. Audit, C. Ouzounis, G. Parra, et R. Guigó, « Are splicing mutations the most frequent cause of hereditary disease? », *FEBS Lett.*, vol. 579, n° 9, p. 1900-1903, mars 2005, doi: 10.1016/j.febslet.2005.02.047.
- [9] P. de la Grange, « Altérations de l'épissage et maladies rares », *médecine/sciences*, vol. 32, n° 12, Art. n° 12, déc. 2016, doi: 10.1051/medsci/20163212015.
- [10] Souria Aissaoui et H. Aissaoui, *Le conseil génétique en pathologie humaine : oncogénétique, génétique pédiatrique et prénatale, génétique médicale, enjeux éthiques, législatifs et psychologiques.*, Elsevier Masson. Elsevier, 2017.
- [11] « Les fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire | Livre + Compl. | 9782294758485 », *Elsevier Masson SAS*. <https://www.elsevier-masson.fr/les-fondamentaux-de-la-pathologie-cardiovasculaire-9782294758485.html> (consulté le 1 avril 2023).
- [12] P. V. Ennezat, « Cardiologie et pathologies vasculaires », *Sauramps Medical*. <https://www.livres-medicaux.com/par-specialites-iecn/2001-cardiologie-et-pathologie-vasculaires.html> (consulté le 3 avril 2023).
- [13] « What Are Cardiomyopathies? », *The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*, 9 décembre 2015. <https://www.secondscount.org/heart-condition-centers/info-detail-2/what-are-cardio-myopathies> (consulté le 28 avril 2023).
- [14] E. Masson, « Maladie du myocarde chez l'enfant », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1671/maladie-du-myocarde-chez-l-enfant> (consulté le 3 janvier 2023).
- [15] « Échographie doppler transthoracique : principales indications et conditions de réalisation ». Consulté le: 3 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/texte_court_ett_octobre_2012_vd.pdf

- [16] F. Labarthe, F. Paoli, et A. Chantepie, « Conduite à tenir devant une cardiomyopathie ou un trouble du rythme », *Arch. Pédiatrie*, vol. 16, n° 6, p. 643-645, juin 2009, doi: 10.1016/S0929-693X(09)74097-7.
- [17] Collège national des enseignants de cardiologie et Société française de cardiologie, « Cardiologie 2ème édition », in *Les référentiels des Collèges*. p. 268.
- [18] P. Elliott *et al.*, « Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases », *Eur. Heart J.*, vol. 29, n° 2, p. 270-276, janv. 2008, doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
- [19] Jean Bastin et F. Djouadi, « Anomalies de la bêta-oxydation des acide gras, maladies rares et maladies communes », *Médecine/sciences*, n° 35 : 779-86, 2019.
- [20] N. Gregersen, B. S. Andresen, C. B. Pedersen, R. K. J. Olsen, T. J. Corydon, et P. Bross, « Mitochondrial fatty acid oxidation defects—remaining challenges », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 31, n° 5, p. 643, 2008, doi: 10.1007/s10545-008-0990-y.
- [21] R. J. A. Wanders, G. Visser, S. Ferdinandusse, F. M. Vaz, et R. H. Houtkooper, « Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders: Laboratory Diagnosis, Pathogenesis, and the Complicated Route to Treatment », *J. Lipid Atheroscler.*, vol. 9, n° 3, p. 313, 2020, doi: 10.12997/jla.2020.9.3.313.
- [22] N. Longo, C. Amat di San Filippo, et M. Pasquali, « Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle », *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, vol. 142C, n° 2, p. 77-85, mai 2006, doi: 10.1002/ajmg.c.30087.
- [23] M. Wajner et A. U. Amaral, « Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies », *Biosci. Rep.*, vol. 36, n° 1, p. e00281, janv. 2016, doi: 10.1042/BSR 20150240.
- [24] B. Wilcken, V. Wiley, K. G. Sim, et K. Carpenter, « Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry », *J. Pediatr.*, vol. 138, n° 4, p. 581-584, avr. 2001, doi: 10.1067/mpd.2001.111813.
- [25] L. L. Crefcoeur, G. Visser, S. Ferdinandusse, F. A. Wijburg, M. Langeveld, et B. Sjouke, « Clinical characteristics of primary carnitine deficiency: A structured review using a case-by-case approach », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 45, n° 3, p. 386-405, mai 2022, doi: 10.1002/jimd.12475.
- [26] K. Papadopoulou-Legbelou, M. Gogou, V. Dokousli, M. Eboriadou, et A. Evangelidou, « Dilated Cardiomyopathy as the Only Clinical Manifestation of Carnitine Transporter Deficiency », *Indian J. Pediatr.*, vol. 84, n° 3, p. 231-233, mars 2017, doi: 10.1007/s12098-016-2250-8.
- [27] K. Shibbani *et al.*, « Primary carnitine deficiency: novel mutations and insights into the cardiac phenotype », *Clin. Genet.*, vol. 85, n° 2, p. 127-137, 2014, doi: 10.1111/cge.12112.
- [28] E. C. Rose, C. A. di San Filippo, U. C. Ndukwe Erlingsson, O. Ardon, M. Pasquali, et N. Longo, « Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency », *Hum. Mutat.*, vol. 33, n° 1, p. 118-123, janv. 2012, doi: 10.1002/humu.21607.
- [29] F. Okamoto, T. Tanaka, K. Sohmiya, et K. Kawamura, « CD36 abnormality and impaired myocardial long-chain fatty acid uptake in patients with hypertrophic cardiomyopathy », *Jpn. Circ. J.*, vol. 62, n° 7, p. 499-504, juill. 1998, doi: 10.1253/jcj.62.499.
- [30] D. Hall, B. M. Mayosi, T. J. Rahman, P. J. Avery, H. C. Watkins, et B. Keavney, « Common variation in the CD36 (fatty acid translocase) gene is associated with left-ventricular mass », *J. Hypertens.*, vol. 29, n° 4, p. 690-695, avr. 2011, doi: 10.1097/HJH.0b013e3283440115.

- [31] M. Rac *et al.*, « Association of CD36 gene polymorphisms with echo- and electrocardiographic parameters in patients with early onset coronary artery disease », *Arch. Med. Sci. AMS*, vol. 9, n° 4, p. 640-650, août 2013, doi: 10.5114/aoms.2012.32619.
- [32] K. Hirano, T. Kuwasako, Y. Nakagawa-Toyama, M. Janabi, S. Yamashita, et Y. Matsuzawa, « Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency », *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 13, n° 4, p. 136-141, mai 2003, doi: 10.1016/s1050-1738(03)00026-4.
- [33] G. L. Arnold, J. Yester, E. McCracken, B. D. Feingold, et J. Vockley, « Successful orthotopic heart transplantation in CPTII deficiency », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 133, n° 2, p. 182-184, juin 2021, doi: 10.1016/j.ymgme.2021.04.005.
- [34] « CPT2 gene mutations resulting in lethal neonatal or severe infantile carnitine palmitoyltransferase II deficiency », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 94, n° 4, p. 422-427, août 2008, doi: 10.1016/j.ymgme.2008.05.002.
- [35] G. D. Vladutiu, E. J. Quackenbush, B. E. Hainline, S. Albers, D. S. Smail, et M. J. Bennett, « Lethal neonatal and severe late infantile forms of carnitine palmitoyltransferase II deficiency associated with compound heterozygosity for different protein truncation mutations », *J. Pediatr.*, vol. 141, n° 5, p. 734-736, nov. 2002, doi: 10.1067/mpd.2002.128545.
- [36] L. Thuillier *et al.*, « Correlation between genotype, metabolic data, and clinical presentation in carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) deficiency », *Hum. Mutat.*, vol. 21, n° 5, p. 493-501, 2003, doi: 10.1002/humu.10201.
- [37] B. Ryder *et al.*, « New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches », *J. Inher. Metab. Dis.*, vol. 44, n° 4, p. 903-915, juill. 2021, doi: 10.1002/jimd.12371.
- [38] A. Lacampagne, J. Fauconnier, et S. Richard, « Récepteur de la ryanodine et dysfonctionnement myocardique », *médecine/sciences*, vol. 24, n° 4, Art. n° 4, avr. 2008, doi: 10.1051/medsci/2008244399.
- [39] « Polymorphic ventricular tachycardia and abnormal Ca²⁺ handling in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase null mice ». <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajpheart.00382.2006> (consulté le 22 février 2023).
- [40] D. Xiong *et al.*, « Cardiac-specific VLCAD deficiency induces dilated cardiomyopathy and cold intolerance », *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.*, vol. 306, n° 3, p. H326-H338, févr. 2014, doi: 10.1152/ajpheart.00931.2012.
- [41] B. S. Andresen *et al.*, « Clear Correlation of Genotype with Disease Phenotype in Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 64, n° 2, p. 479-494, févr. 1999, doi: 10.1086/302261.
- [42] M. Scheideler *et al.*, « Comparative transcriptomics of human multipotent stem cells during adipogenesis and osteoblastogenesis », *BMC Genomics*, vol. 9, p. 340, juill. 2008, doi: 10.1186/1471-2164-9-340.
- [43] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Déficit en 3 hydroxyacyl CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3555&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lchad&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Deficit-en-3-hydroxyacyl-CoA-deshydrogenase-des-acides-gras-a-chaîne-longue&title=D%E9ficit%20en%203-hydroxyacyl-CoA%20d%E9shydrog%E9nase%20des%20acides%20gras%20E0%20cha%E9ne%20longue&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3555&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lchad&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Deficit-en-3-hydroxyacyl-CoA-deshydrogenase-des-acides-gras-a-chaîne-longue&title=D%E9ficit%20en%203-hydroxyacyl-CoA%20d%E9shydrog%E9nase%20des%20acides%20gras%20E0%20cha%E9ne%20longue&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 24 mai 2023).

- [44] J. Yang *et al.*, « Analysis of a family with mitochondrial trifunctional protein deficiency caused by HADHA gene mutations », *Mol. Med. Rep.*, vol. 25, n° 2, p. 47, févr. 2022, doi: 10.3892/mmr.2021.12563.
- [45] L. A. Shakerdi *et al.*, « Management of pregnancy in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency », *JIMD Rep.*, vol. 63, n° 4, p. 265-270, avr. 2022, doi: 10.1002/jmd2.12284.
- [46] J. Kwiatkowska, J. Wierzba, A. Karaszewska, D. Kozlowski, J. Sykut-Cegielska, et A. Stanko, « Clinical course and cardiovascular outcomes in patients with the long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency », *Cardiol. J.*, vol. 24, n° 1, p. 101-104, 2017, doi: 10.5603/CJ.2017.0009.
- [47] D. Karall *et al.*, « Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD) », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, 2015, doi: 10.1186/s13023-015-0236-7.
- [48] U. Spiekerkoetter *et al.*, « Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 32, n° 4, p. 498-505, août 2009, doi: 10.1007/s10545-009-1126-8.
- [49] F. Djouadi et J. Bastin, « PPARs as therapeutic targets for correction of inborn mitochondrial fatty acid oxidation disorders », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 31, n° 2, p. 217-225, avr. 2008, doi: 10.1007/s10545-008-0844-7.
- [50] G. V. Baydakova *et al.*, « The Unique Spectrum of Mutations in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Different Regions of the Russian Federation », *JIMD Rep.*, vol. 45, p. 89-93, nov. 2018, doi: 10.1007/8904_2018_144.
- [51] J. M. Chinsky *et al.*, « Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations », *Genet. Med.*, vol. 19, n° 12, déc. 2017, doi: 10.1038/gim.2017.101.
- [52] N. Arora, O. Stumper, J. Wright, D. A. Kelly, et P. J. McKiernan, « Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 29, n° 1, p. 54-57, 2006, doi: 10.1007/s10545-006-0203-5.
- [53] S. Mohamed *et al.*, « Tyrosinemia type 1: a rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy », *BMC Res. Notes*, vol. 6, p. 362, 2013, doi: 10.1186/1756-0500-6-362.
- [54] M. A. Herman, J. Webber, D. Fromm, et D. Kessel, « Hemodynamic effects of 5-aminolevulinic acid in humans », *J. Photochem. Photobiol. B*, vol. 43, n° 1, p. 61-65, avr. 1998, doi: 10.1016/S1011-1344(98)00086-4.
- [55] M. Torregrosa *et al.*, « Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation », *J. Hepatol.*, vol. 42, n° 1, p. 68-74, janv. 2005, doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.008.
- [56] I. Ibarra-González *et al.*, « Mutational spectrum of Mexican patients with tyrosinemia type 1: In silico modeling and predicted pathogenic effect of a novel missense FAH variant », *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 7, n° 12, p. e937, déc. 2019, doi: 10.1002/mgg3.937.
- [57] P. A. Russo, G. A. Mitchell, et R. M. Tanguay, « Tyrosinemia: a review », *Pediatr. Dev. Pathol. Off. J. Soc. Pediatr. Pathol. Paediatr. Pathol. Soc.*, vol. 4, n° 3, p. 212-221, 2001, doi: 10.1007/s100240010146.
- [58] « Tyrosinémie type 1 (HT-1) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375540/fr/tyrosinemie-type-1-ht-1 (consulté le 29 avril 2023).

- [59] P. Forny *et al.*, « Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 44, n° 3, p. 566-592, 2021, doi: 10.1002/jimd.12370.
- [60] C. Dionisi-Vici, F. Deodato, W. Röschinger, W. Rhead, et B. Wilcken, « “Classical” organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 29, n° 2-3, p. 383-389, 2006, doi: 10.1007/s10545-006-0278-z.
- [61] B. Kakavand, V. A. Schroeder, et T. G. Di Sessa, « Coincidence of long QT syndrome and propionic acidemia », *Pediatr. Cardiol.*, vol. 27, n° 1, p. 160-161, 2006, doi: 10.1007/s00246-005-1129-7.
- [62] E. Jameson et J. Walter, « Cardiac arrest secondary to long QT(C) in a child with propionic acidemia », *Pediatr. Cardiol.*, vol. 29, n° 5, p. 969-970, sept. 2008, doi: 10.1007/s00246-007-9160-5.
- [63] D. Agnarsson *et al.*, « Early cardiomyopathy without severe metabolic dysregulation in a patient with cblB-type methylmalonic acidemia », *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 10, n° 7, p. e1971, juill. 2022, doi: 10.1002/mgg3.1971.
- [64] S. Romano *et al.*, « Cardiomyopathies in Propionic Aciduria are Reversible After Liver Transplantation », *J. Pediatr.*, vol. 156, n° 1, p. 128-134, janv. 2010, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.002.
- [65] S. Ehrenberg *et al.*, « Natural history of propionic acidemia in the Amish population », *Mol. Genet. Metab. Rep.*, vol. 33, p. 100936, nov. 2022, doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100936.
- [66] A. Rivera-Barahona *et al.*, « Dysregulated miRNAs and their pathogenic implications for the neurometabolic disease propionic acidemia », *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 5727, juill. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-06420-8.
- [67] A. Fulgencio-Covián *et al.*, « Pathogenic implications of dysregulated miRNAs in propionic acidemia related cardiomyopathy », *Transl. Res.*, vol. 218, p. 43-56, avr. 2020, doi: 10.1016/j.trsl.2019.12.004.
- [68] N. Vatanavicharn, S. Liammongkolkul, O. Sakamoto, M. Kamolsilp, A. Sathienkijkanchai, et P. Wasant, « Clinical characteristics and mutation analysis of propionic acidemia in Thailand », *World J. Pediatr. WJP*, vol. 10, n° 1, p. 64-68, févr. 2014, doi: 10.1007/s12519-014-0454-4.
- [69] L. R. Desviat, B. Pérez, C. Pérez-Cerdá, P. Rodríguez-Pombo, S. Clavero, et M. Ugarte, « Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 83, n° 1-2, p. 28-37, 2004, doi: 10.1016/j.ymgme.2004.08.001.
- [70] « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) ». <https://www.filiere-g2m.fr/maladie-rares-et-recommandations/protocole-national-diagnostic-et-soins> (consulté le 20 janvier 2023).
- [71] « 20200703_pnds_ao_version_final_002.pdf ». Consulté le: 29 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/20200703_pnds_ao_version_final_002.pdf
- [72] S. Mohammed, W. Bahitham, A. Chan, B. Chiu, F. Bamforth, et C. Sergi, « Mitochondrial DNA related cardiomyopathies », *Front. Biosci. Elite Ed.*, vol. 4, n° 5, p. 1706-1716, janv. 2012, doi: 10.2741/491.
- [73] D. Holmgren, H. Wåhlander, B. O. Eriksson, A. Oldfors, E. Holme, et M. Tulinius, « Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings », *Eur. Heart J.*, vol. 24, n° 3, p. 280-288, févr. 2003, doi: 10.1016/s0195-668x(02)00387-1.

- [74] D. E. Meyers, H. I. Basha, et M. K. Koenig, « Mitochondrial Cardiomyopathy », *Tex. Heart Inst. J.*, vol. 40, n° 4, p. 385-394, 2013.
- [75] F.-G. Debray *et al.*, « Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases », *Pediatrics*, vol. 119, n° 4, p. 722-733, avr. 2007, doi: 10.1542/peds.2006-1866.
- [76] R. Anan *et al.*, « Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects », *Circulation*, vol. 91, n° 4, p. 955-961, févr. 1995, doi: 10.1161/01.cir.91.4.955.
- [77] I. L. Gonzalez, « Barth syndrome: TAZ gene mutations, mRNAs, and evolution », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 134A, n° 4, p. 409-414, 2005, doi: 10.1002/ajmg.a.30661.
- [78] Q. He, N. Harris, J. Ren, et X. Han, « Mitochondria-targeted antioxidant prevents cardiac dysfunction induced by tafazzin gene knockdown in cardiac myocytes », *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2014, p. 654198, 2014, doi: 10.1155/2014/654198.
- [79] M. Shimura *et al.*, « Development of Leigh syndrome with a high probability of cardiac manifestations in infantile-onset patients with m.14453G > A », *Mitochondrion*, vol. 63, p. 1-8, mars 2022, doi: 10.1016/j.mito.2021.12.005.
- [80] X. Zhu, X. Peng, M.-X. Guan, et Q. Yan, « Pathogenic mutations of nuclear genes associated with mitochondrial disorders », *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, vol. 41, n° 3, p. 179-187, mars 2009, doi: 10.1093/abbs/gmn021.
- [81] B. Rucheton, « Intérêt du séquençage combiné du génome mitochondrial et d' un panel ciblé de gènes nucléaires impliqués dans les maladies mitochondriales », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. Vol. 79, n°1, p. 28-40, févr. 2021.
- [82] S. Rahman et M. G. Hanna, « Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 80, n° 9, p. 943-953, sept. 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.158279.
- [83] P. Rustin *et al.*, « Assessment of the mitochondrial respiratory chain », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 338, n° 8758, p. 60, juill. 1991, doi: 10.1016/0140-6736(91)90057-v.
- [84] « PNDS Maladie de Fabry ». Consulté le: 22 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_de_la_maladie_de_fabry_-_version_finale_-_20211115.pdf
- [85] V. Gagnaniello *et al.*, « Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience », *Biomolecules*, vol. 11, n° 7, Art. n° 7, juill. 2021, doi: 10.3390/biom11070951.
- [86] « Fabry Disease », *Sangamo*. <https://www.sangamo.com/programs/clinical-trials/fabry-disease/> (consulté le 28 mars 2023).
- [87] M. Arends *et al.*, « Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 28, n° 5, p. 1631-1641, mai 2017, doi: 10.1681/ASN.2016090964.
- [88] J. Yim, O. Yau, D. F. Yeung, et T. S. M. Tsang, « Fabry Cardiomyopathy: Current Practice and Future Directions », *Cells*, vol. 10, n° 6, p. 1532, juin 2021, doi: 10.3390/cells10061532.
- [89] O. Azevedo *et al.*, « Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, n° 9, p. 4434, avr. 2021, doi: 10.3390/ijms22094434.

- [90] M. Pieroni *et al.*, « The Heart in Fabry Disease: Mechanisms Beyond Storage and Forthcoming Therapies », *Rev. Cardiovasc. Med.*, vol. 23, n° 6, Art. n° 6, mai 2022, doi: 10.31083/j.rcm2306196.
- [91] « Fabry Disease | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1936878X18309392?token=DEDADC6F6D014BA60D4B6B3C6F867180DD8905D236F0A3455C309070D519B955B250583AD84BB4EC248C6167A4E4A4F5&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230325084457> (consulté le 25 mars 2023).
- [92] K.-H. Liang *et al.*, « The Fabry disease-causing mutation, GLA IVS4+919G>A, originated in Mainland China more than 800 years ago », *J. Hum. Genet.*, vol. 65, n° 7, Art. n° 7, juill. 2020, doi: 10.1038/s10038-020-0745-7.
- [93] D. P. Germain *et al.*, « Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study », *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 6, n° 4, p. 492-503, 2018, doi: 10.1002/mgg3.389.
- [94] A. Smirnova *et al.*, « Renal and brain complications in GLA p.Phe113Leu Fabry disease. Comments on “Fabry disease caused by the GLA p.Phe113Leu (p.F113L) variant: Natural history in males” by Oliveira et al. (Eur. J. Med. Genet. 2019) », *Eur. J. Med. Genet.*, vol. 63, n° 4, p. 103847, avr. 2020, doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103847.
- [95] F. Weidemann *et al.*, « Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy », *Circulation*, vol. 119, n° 4, p. 524-529, févr. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529.
- [96] F. Barbey, P. Monney, et O. Dormond, « Molécules chaperons : exemple de la maladie de Fabry », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 17, p. S11-S22, avr. 2021, doi: 10.1016/j.nephro.2020.02.005.
- [97] E. H. McCafferty et L. J. Scott, « Migalastat: A Review in Fabry Disease », *Drugs*, vol. 79, n° 5, p. 543-554, 2019, doi: 10.1007/s40265-019-01090-4.
- [98] D. J. Stirnemann, « Editeur scientifique : Professeur Jean-Marie Saudubray », 2004.
- [99] « Maladie de Gaucher de type 1 simulant une thrombopénie immunologique: intérêt de l’hyperferritinémie et de l’hypergammaglobulinémie dans le bilan d’une thrombopénie isolée », *Rev. Médecine Interne*, vol. 40, n° 10, p. 680-683, oct. 2019, doi: 10.1016/j.revmed.2019.05.013.
- [100] N. Dekker *et al.*, « Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response », *Blood*, vol. 118, n° 16, p. e118-127, oct. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-05-352971.
- [101] R. G. Boot *et al.*, « The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency », *J. Biol. Chem.*, vol. 273, n° 40, p. 25680-25685, oct. 1998, doi: 10.1074/jbc.273.40.25680.
- [102] R. G. Boot *et al.*, « Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention », *Blood*, vol. 103, n° 1, p. 33-39, janv. 2004, doi: 10.1182/blood-2003-05-1612.
- [103] S. Kundu, M. K. Dasgupta, B. Majumder, et S. Pradhan, « Restrictive Cardiomyopathy: A Rare Presentation of Gaucher Disease », *Ann. Afr. Med.*, vol. 20, n° 2, p. 138-140, 2021, doi: 10.4103/aam.aam_64_18.
- [104] « Maladie de Gaucher de type 3, une maladie également de l’adulte ? », *Rev. Médecine Interne*, vol. 39, n° 7, p. 589-593, juill. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2018.03.005.

- [105] E. Erduran, H. Mocan, Y. Gedik, R. Kamaci, A. Okten, et O. Değer, « Hydrocephalus, corneal opacities, deafness, left ventricle hypertrophy, clinodactyly in an adolescent patient. A new syndrome associated with glucocerebrosidase deficiency », *Genet. Couns. Geneva Switz.*, vol. 6, n° 3, p. 211-215, 1995.
- [106] L. C *et al.*, « Cardiac Manifestations in a Group of Romanian Patients with Gaucher Disease Type 1 (a Monocentric Study) », *Diagn. Basel Switz.*, vol. 11, n° 6, mai 2021, doi: 10.3390/diagnostics11060989.
- [107] A. Abrahamov *et al.*, « Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 346, n° 8981, p. 1000-1003, oct. 1995, doi: 10.1016/s0140-6736(95)91688-1.
- [108] A. Chabas *et al.*, « Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. », *J. Med. Genet.*, vol. 32, n° 9, p. 740-742, sept. 1995, doi: 10.1136/jmg.32.9.740.
- [109] D. Elstein *et al.*, « Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement », *Blood*, vol. 110, n° 7, p. 2296-2301, oct. 2007, doi: 10.1182/blood-2007-02-075960.
- [110] G. Ciana *et al.*, « In vitro and in vivo effects of Ambroxol chaperone therapy in two Italian patients affected by neuronopathic Gaucher disease and epilepsy », *Mol. Genet. Metab. Rep.*, vol. 25, p. 100678, déc. 2020, doi: 10.1016/j.yngmr.2020.100678.
- [111] J. Marshall *et al.*, « CNS-accessible Inhibitor of Glucosylceramide Synthase for Substrate Reduction Therapy of Neuronopathic Gaucher Disease », *Mol. Ther.*, vol. 24, n° 6, p. 1019-1029, juin 2016, doi: 10.1038/mt.2016.53.
- [112] M. Dahl *et al.*, « Lentiviral Gene Therapy Using Cellular Promoters Cures Type 1 Gaucher Disease in Mice », *Mol. Ther.*, vol. 23, n° 5, p. 835-844, mai 2015, doi: 10.1038/mt.2015.16.
- [113] T. J. Rowland, M. E. Sweet, L. Mestroni, et M. R. G. Taylor, « Danon disease – dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy », *J. Cell Sci.*, vol. 129, n° 11, p. 2135-2143, juin 2016, doi: 10.1242/jcs.184770.
- [114] Y. Endo, A. Furuta, et I. Nishino, « Danon disease: a phenotypic expression of LAMP-2 deficiency », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 129, n° 3, p. 391-398, mars 2015, doi: 10.1007/s00401-015-1385-4.
- [115] R. S. D'souza *et al.*, « Danon disease: clinical features, evaluation, and management », *Circ. Heart Fail.*, vol. 7, n° 5, p. 843-849, sept. 2014, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105.
- [116] G. Cenacchi, V. Papa, V. Pegoraro, R. Marozzo, M. Fanin, et C. Angelini, « Review: Danon disease: Review of natural history and recent advances », *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, vol. 46, n° 4, p. 303-322, juin 2020, doi: 10.1111/nan.12587.
- [117] M. R. Taylor et E. D. Adler, « Danon Disease », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 26 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554742/>
- [118] E. Masson, « Cardiomyopathies métaboliques d'origine génétique », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/103377/article/cardiomyopathies-metaboliques-d-origine-genetique> (consulté le 19 mai 2023).

- [119] « PRKAG2 Glycogen Storage Disease Cardiomyopathy | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109720354632?token=9F83DD731D4F7AE3A334C726701602773A107B062146231A9B3D7AB361305CF74CBC2E45FBE21E70357DBF00BA035EEC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230518184756> (consulté le 18 mai 2023).
- [120] « Identification of the pathogenic effects of missense variants causing PRKAG2 cardiomyopathy », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 727, p. 109340, sept. 2022, doi: 10.1016/j.abb.2022.109340.
- [121] M. Kim et R. Tian, « Transcript variant dictates Prkag2 cardiomyopathy? », *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 53, n° 3, p. 317-319, sept. 2012, doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.06.015.
- [122] « Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109720353249?token=9CCC33C50D687E292F82F384FE161D364C275A62E7B8ECB35891E51AC5B42DD1A78BB1ECF10DBD7314CE8D7ED78133FA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230519205852> (consulté le 19 mai 2023).
- [123] E. B. Sternick, « Cardiomiopatia PRKAG2 », *Arq. Bras. Cardiol.*, vol. 119, n° 5, p. 689-690, nov. 2022, doi: 10.36660/abc.20220694.
- [124] « Activation of AMP-Activated Protein Kinase by Metformin Improves Left Ventricular Function and Survival in Heart Failure ». <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCRESAHA.108.190918> (consulté le 20 mai 2023).
- [125] J. W. Scott *et al.*, « CBS domains form energy-sensing modules whose binding of adenosine ligands is disrupted by disease mutations », *J. Clin. Invest.*, vol. 113, n° 2, p. 274-284, janv. 2004, doi: 10.1172/JCI19874.
- [126] Y. Zhan *et al.*, « Establishment of a PRKAG2 cardiac syndrome disease model and mechanism study using human induced pluripotent stem cells », *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 117, p. 49-61, avr. 2018, doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.02.007.
- [127] T. Daniel et D. Carling, « Functional Analysis of Mutations in the γ 2 Subunit of AMP-activated Protein Kinase Associated with Cardiac Hypertrophy and Wolff-Parkinson-White Syndrome * », *J. Biol. Chem.*, vol. 277, n° 52, p. 51017-51024, déc. 2002, doi: 10.1074/jbc.M207093200.
- [128] J. T. Hinson *et al.*, « Integrative Analysis of PRKAG2 Cardiomyopathy iPS and Microtissue Models Identifies AMPK as a Regulator of Metabolism, Survival, and Fibrosis », *Cell Rep.*, vol. 19, n° 11, p. 2410, juin 2017, doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.038.
- [129] B. Zhang *et al.*, « Identification and functional analysis of a novel PRKAG2 mutation responsible for Chinese PRKAG2 cardiac syndrome reveal an important role of non-CBS domains in regulating the AMPK pathway », *J. Cardiol.*, vol. 62, n° 4, p. 241-248, oct. 2013, doi: 10.1016/j.jjcc.2013.04.010.
- [130] N. Daneshgar, P. S. Rabinovitch, et D.-F. Dai, « TOR Signaling Pathway in Cardiac Aging and Heart Failure », *Biomolecules*, vol. 11, n° 2, p. 168, janv. 2021, doi: 10.3390/biom11020168.
- [131] J. Zhuo, H. Geng, X. Wu, M. Fan, H. Sheng, et J. Yao, « AKT-mTOR signaling-mediated rescue of PRKAG2 R302Q mutant-induced familial hypertrophic cardiomyopathy by treatment with β -adrenergic receptor (β -AR) blocker metoprolol », *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, vol. 12, n° 3, p. 360-369, juin 2022, doi: 10.21037/cdt-22-81.
- [132] S. K. Banerjee *et al.*, « SGLT1, a novel cardiac glucose transporter, mediates increased glucose uptake in PRKAG2 cardiomyopathy », *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 49, n° 4, p. 683-692, oct. 2010, doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.06.003.

- [133] C. Xie *et al.*, « Genome editing with CRISPR/Cas9 in postnatal mice corrects PRKAG2 cardiac syndrome », *Cell Res.*, vol. 26, n° 10, p. 1099-1111, oct. 2016, doi: 10.1038/cr.2016.101.
- [134] « Glycogénose de Type III (GSD III pour Glycogen Storage Disease Type III) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237036/fr/glycogenose-de-type-iii-gsd-iii-pour-glycogen-storage-disease-type-iii (consulté le 1 mai 2023).
- [135] « Maladie de Cori-Forbes », *Généthon*. <https://www.genethon.fr/notre-pipeline/maladie-de-cori-forbes/> (consulté le 1 mai 2023).
- [136] S. Cp *et al.*, « Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 39, n° 5, sept. 2016, doi: 10.1007/s10545-016-9932-2.
- [137] A. B. Schreuder, A. Rossi, S. C. Grünert, et T. G. Derks, « Glycogen Storage Disease Type III », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 1 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>
- [138] C. P. Sentner, Y. J. Vos, K. N. Niezen-Koning, B. Mol, et G. P. A. Smit, « Mutation Analysis in Glycogen Storage Disease Type III Patients in the Netherlands: Novel Genotype-Phenotype Relationships and Five Novel Mutations in the AGL Gene », *JIMD Rep.*, vol. 7, p. 19-26, 2013, doi: 10.1007/8904_2012_134.
- [139] S. Lucchiari, D. Santoro, S. Pagliarani, et G. P. Comi, « Clinical, biochemical and genetic features of glycogen debranching enzyme deficiency », *Acta Myol. Myopathies Cardiomyopathies Off. J. Mediterr. Soc. Myol.*, vol. 26, n° 1, p. 72-74, juill. 2007.
- [140] R. Santer *et al.*, « Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands », *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, vol. 9, n° 5, p. 388-391, mai 2001, doi: 10.1038/sj.ejhg.5200632.
- [141] A. Cheng, M. Zhang, M. Okubo, K. Omichi, et A. R. Saltiel, « Distinct mutations in the glycogen debranching enzyme found in glycogen storage disease type III lead to impairment in diverse cellular functions », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 18, n° 11, p. 2045-2052, juin 2009, doi: 10.1093/hmg/ddp128.
- [142] « av20_gly_bat.pdf ». Consulté le: 1 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/legacy/av20_gly_bat.pdf
- [143] F. Francini-Pesenti, S. Tresso, et N. Vitturi, « Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III », *Acta Myol. Myopathies Cardiomyopathies Off. J. Mediterr. Soc. Myol.*, vol. 38, n° 1, p. 17-20, mars 2019.
- [144] P. Vidal *et al.*, « Rescue of GSDIII Phenotype with Gene Transfer Requires Liver- and Muscle-Targeted GDE Expression », *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.*, vol. 26, n° 3, p. 890-901, mars 2018, doi: 10.1016/j.ymthe.2017.12.019.
- [145] « Events & Presentations - Ultragenyx Pharmaceutical Inc. » <https://ir.ultragenyx.com/events-presentations> (consulté le 1 mai 2023).
- [146] M. K. Ndugga-Kabuye, J. Maleszewski, S. Chanprasert, et K. D. Smith, « Glycogen storage disease type IV: dilated cardiomyopathy as the isolated initial presentation in an adult patient », *BMJ Case Rep.*, vol. 12, n° 9, p. e230068, sept. 2019, doi: 10.1136/bcr-2019-230068.
- [147] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Glycogénose type 4 ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=16&maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Glycogénose-type-4&title=Glycogénose-type-4&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=16&maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Glycogénose-type-4&title=Glycogénose-type-4&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 2 mai 2023).

- [148] « Type IV : Maladie d'Andersen – L'Association Francophone des Glycogénoses ». <https://www.glycogenoses.org/les-glycogenoses/type-iv-maladie-dandersen/> (consulté le 2 mai 2023).
- [149] E. Szymańska *et al.*, « Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities », *Arch. Med. Sci. AMS*, vol. 14, n° 1, p. 237-247, janv. 2018, doi: 10.5114/aoms.2018.72246.
- [150] « PNDS Maladie de Pompe ». Consulté le: 27 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_maladie_de_pompe.pdf
- [151] L. Shea et N. Raben, « Autophagy in skeletal muscle: implications for Pompe disease », *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 47, n° Suppl 1, p. S42-S47, 2009.
- [152] A. Fayssol, « Cardiomyopathy in Pompe's disease », *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 19, n° 1, p. 57-59, janv. 2008, doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.018.
- [153] A. Herzog *et al.*, « A cross-sectional single-centre study on the spectrum of Pompe disease, German patients: molecular analysis of the GAA gene, manifestation and genotype-phenotype correlations », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 7, n° 1, p. 35, déc. 2012, doi: 10.1186/1750-1172-7-35.
- [154] M. Maimaiti *et al.*, « Silent exonic mutation in the acid- α -glycosidase gene that causes glycogen storage disease type II by affecting mRNA splicing », *J. Hum. Genet.*, vol. 54, n° 8, Art. n° 8, août 2009, doi: 10.1038/jhg.2009.66.
- [155] S. Zampieri *et al.*, « Splicing mutations in glycogen-storage disease type II: evaluation of the full spectrum of mutations and their relation to patients' phenotypes », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 19, n° 4, p. 422-431, avr. 2011, doi: 10.1038/ejhg.2010.188.
- [156] « av21_glyc2_pompe_bat.pdf ». Consulté le: 28 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/legacy/av21_glyc2_pompe_bat.pdf
- [157] M. Dasouki *et al.*, « Pompe Disease », *Neurol. Clin.*, vol. 32, n° 3, p. 751-776, août 2014, doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
- [158] A. T. van der Ploeg et A. J. Reuser, « Pompe's disease », *The Lancet*, vol. 372, n° 9646, p. 1342-1353, oct. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61555-X.
- [159] C. Semplicini *et al.*, « Long-term benefit of enzyme replacement therapy with α -glucosidase in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 43, n° 6, p. 1219-1231, nov. 2020, doi: 10.1002/jimd.12272.
- [160] J. L. Cohen *et al.*, « In Utero Enzyme-Replacement Therapy for Infantile-Onset Pompe's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, n° 23, p. 2150-2158, déc. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2200587.
- [161] N. Leslie et L. Bailey, « Pompe Disease », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 28 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>
- [162] N. K. Meena et N. Raben, « Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder », *Biomolecules*, vol. 10, n° 9, p. 1339, sept. 2020, doi: 10.3390/biom10091339.
- [163] B. Arnson *et al.*, « Single Vector AAV Approach to Genome Editing in Pompe Disease », 2021.

- [164] E. Buratti *et al.*, « Deferoxamine mesylate improves splicing and GAA activity of the common c.-32-13T>G allele in late-onset PD patient fibroblasts », *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, vol. 20, p. 227-236, nov. 2020, doi: 10.1016/j.omtm.2020.11.011.
- [165] D. J. Lefeber, H. H. Freeze, R. Steet, et T. Kinoshita, « Congenital Disorders of Glycosylation », in *Essentials of Glycobiology*, A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko, P. Stanley, G. W. Hart, M. Aebi, D. Mohnen, T. Kinoshita, N. H. Packer, J. H. Prestegard, R. L. Schnaar, et P. H. Seeberger, Éd., 4th éd. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022. Consulté le: 6 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579928/>
- [166] D. N. Seta, « Le CDG syndrome », août 2020.
- [167] H. Sättilä, A.-L. Kuusela, K. Pietilä, H. Niinikoski, et P. Keskinen, « [Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG Ia) - underdiagnosed entity?] », *Duodecim Laaketieteellinen Aikakauskirja*, vol. 132, n° 3, p. 253-259, 2016.
- [168] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: PMM2 CDG ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=79318 (consulté le 22 mai 2023).
- [169] « ALG6-congenital disorder of glycosylation: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/condition/alg6-congenital-disorder-of-glycosylation/> (consulté le 22 mai 2023).
- [170] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: ALG6 CDG ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79320 (consulté le 22 mai 2023).
- [171] M. Al-Owain, S. Mohamed, N. Kaya, A. Zagal, G. Matthijs, et J. Jaeken, « A novel mutation and first report of dilated cardiomyopathy in ALG6-CDG (CDG-Ic): a case report », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 5, p. 7, 2010, doi: 10.1186/1750-1172-5-7.
- [172] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: CDG syndrome type Ie ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11348&MISSING%20CONTENT=CDG-syndrome-type-Ie&search=Disease_Search_Simple&title=CDG-syndrome-type-Ie (consulté le 20 mai 2023).
- [173] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: DK1 CDG ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=91131 (consulté le 20 mai 2023).
- [174] K. Komlosi *et al.*, « Fatal Neonatal DOLK-CDG as a Rare Form of Syndromic Ichthyosis », *Front. Genet.*, vol. 12, p. 719624, déc. 2021, doi: 10.3389/fgene.2021.719624.
- [175] V. Cantagrel et D. J. Lefeber, « From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a new class of metabolic diseases », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 34, n° 4, p. 859-867, 2011, doi: 10.1007/s10545-011-9301-0.
- [176] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: CDG syndrome type IIe ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11359&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=CDG-syndrome-type-IIe&title=CDG-syndrome-type-IIe&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11359&Disease(s)/group%20of%20diseases=CDG-syndrome-type-IIe&title=CDG-syndrome-type-IIe&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 20 mai 2023).
- [177] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Syndrome de Hurler ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=93473 (consulté le 10 avril 2023).
- [178] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Syndrome de Hurler Scheie ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=93476 (consulté le 24 avril 2023).

- [179] G. Baldo *et al.*, « Progressive heart disease in mucopolysaccharidosis type I mice may be mediated by increased cathepsin B activity », *Cardiovasc. Pathol. Off. J. Soc. Cardiovasc. Pathol.*, vol. 27, p. 45-50, 2017, doi: 10.1016/j.carpath.2017.01.001.
- [180] C. S. Hampe *et al.*, « Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology », *Cells*, vol. 9, n° 8, p. 1838, août 2020, doi: 10.3390/cells9081838.
- [181] A. M. Martins *et al.*, « Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I », *J. Pediatr.*, vol. 155, n° 4, p. S32-S46, oct. 2009, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005.
- [182] M. D. C. Donaldson, C. A. Pennock, P. J. Berry, A. W. Duncan, J. E. Cawdery, et J. V. Leonard, « Hurler syndrome with cardiomyopathy in infancy », *J. Pediatr.*, vol. 114, n° 3, p. 430-432, mars 1989, doi: 10.1016/S0022-3476(89)80565-7.
- [183] H. S. Scott *et al.*, « Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3 », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 47, n° 5, p. 802-807, nov. 1990.
- [184] C. E. Beesley *et al.*, « Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations », *Hum. Genet.*, vol. 109, n° 5, p. 503-511, nov. 2001, doi: 10.1007/s004390100606.
- [185] H. S. Scott, T. Litjens, J. J. Hopwood, et C. P. Morris, « A common mutation for mucopolysaccharidosis type I associated with a severe Hurler syndrome phenotype », *Hum. Mutat.*, vol. 1, n° 2, p. 103-108, 1992, doi: 10.1002/humu.1380010204.
- [186] E. L. Aronovich, D. Pan, et C. B. Whitley, « Molecular genetic defect underlying alpha-L-iduronidase pseudodeficiency. », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 58, n° 1, p. 75-85, janv. 1996.
- [187] M. del Carmen García del Rey, J. Castrodeza, Á. Pinto, M. Á. E. Castro, C. M. Delgado, et F. Fernández-Avilés, « Heart valve disease in Hurler-Scheie syndrome », *Cardiol. J.*, vol. 29, n° 5, p. 875-877, sept. 2022, doi: 10.5603/CJ.a2022.0066.
- [188] « Maladie de Hurler (« mucopolysaccharidose de type 1H » ou « MPS1H ») | CHEO NSO ». <https://www.newbornscreening.on.ca/fr/maladie/maladie-de-hurler-%C2%AB-mucopolysaccharidose-de-type-1h-%C2%BB-ou-%C2%AB-mps1h-%C2%BB> (consulté le 24 avril 2023).
- [189] B. Gentner *et al.*, « Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, n° 21, p. 1929-1940, nov. 2021, doi: 10.1056/NEJMoA2106596.
- [190] R. Froissart, I. M. Da Silva, et I. Maire, « Mucopolysaccharidosis type II: an update on mutation spectrum », *Acta Paediatr.*, vol. 96, n° s455, p. 71-77, 2007, doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00213.x.
- [191] C. Fenzl, K. Teramoto, et M. Majid, « Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: Mucopolysaccharidoses », *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ*, vol. 9, p. 1633-44, sept. 2015, doi: 10.2147/OPHTH.S78368.
- [192] S. Sestito *et al.*, « Genetics and Gene Therapy in Hunter Disease », *Curr. Gene Ther.*, vol. 18, n° 2, p. 90-95.
- [193] E. M. Ribeiro, A. C. Brusius-Facchin, S. Leistner-Segal, C. A. B. da Silva, et I. V. Schwartz, « Cardiac disease as the presenting feature of mucopolysaccharidosis type IIIA: A case report », *Mol. Genet. Metab. Rep.*, vol. 1, p. 422-424, janv. 2014, doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.09.003.

- [194] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Mucopolysaccharidose type 3 ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=653&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mps3&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Mucopolysaccharidose-type-3&title=Mucopolysaccharidose%20type%203&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=653&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mps3&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Mucopolysaccharidose-type-3&title=Mucopolysaccharidose%20type%203&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 25 avril 2023).
- [195] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Mucopolysaccharidose type 4 Maladie de Morquio ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=872&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=morquio&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Mucopolysaccharidose-type-4--Maladie-de-Morquio-&title=Mucopolysaccharidose-type-4--Maladie-de-Morquio-&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=872&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=morquio&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Mucopolysaccharidose-type-4--Maladie-de-Morquio-&title=Mucopolysaccharidose-type-4--Maladie-de-Morquio-&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 25 avril 2023).
- [196] E. Braunlin, « Cardiac Problems Associated with ».
- [197] « VIMIZIM (elosulfase alpha), enzyme recombinante », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1774123/fr/vimizim-elosulfase-alpha-enzyme-recombinante (consulté le 25 avril 2023).
- [198] W.-D. Lin *et al.*, « Genetic analysis of mucopolysaccharidosis type VI in Taiwanese patients », *Clin. Chim. Acta*, vol. 394, n° 1, p. 89-93, août 2008, doi: 10.1016/j.cca.2008.04.014.
- [199] A. Jurecka, A. Golda, V. Opoka-Winiarska, E. Piotrowska, et A. Tylki-Szymańska, « Mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteaux–Lamy syndrome) with a predominantly cardiac phenotype », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 104, n° 4, p. 695-699, déc. 2011, doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.024.
- [200] V. Valayannopoulos, H. Nicely, P. Harmatz, et S. Turbeville, « Mucopolysaccharidosis VI », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 5, p. 5, 2010, doi: 10.1186/1750-1172-5-5.
- [201] A. Golda, A. Jurecka, et A. Tylki-Szymanska, « Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux–Lamy syndrome) », *Int. J. Cardiol.*, vol. 158, n° 1, p. 6-11, juin 2012, doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.097.
- [202] E. Herskhovitz *et al.*, « Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 22, n° 1, p. 50-62, févr. 1999, doi: 10.1023/a:1005447232027.
- [203] C. Lampe *et al.*, « Enzyme replacement therapy initiated in adulthood: Findings from the mucopolysaccharidosis VI Clinical Surveillance Program », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 127, n° 4, p. 355-360, août 2019, doi: 10.1016/j.ymgme.2019.06.008.
- [204] M. M. Brands *et al.*, « Mucopolysaccharidosis type VI phenotypes-genotypes and antibody response to galsulfase », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 8, p. 51, avr. 2013, doi: 10.1186/1750-1172-8-51.
- [205] A. M. Montañaño *et al.*, « Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII) », *J. Med. Genet.*, vol. 53, n° 6, p. 403-418, juin 2016, doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103322.
- [206] P. W. Bigg *et al.*, « The Effect of Neonatal Gene Therapy with a Gamma Retroviral Vector on Cardiac Valve Disease in Mucopolysaccharidosis VII Dogs after a Decade », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 110, n° 3, p. 311-318, nov. 2013, doi: 10.1016/j.ymgme.2013.06.015.
- [207] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Maladie de Landing ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=643&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=354&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Landing&title=Maladie-de-Landing&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=643&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=354&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Landing&title=Maladie-de-Landing&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 10 mai 2023).

- [208] R. Santamaria, A. Chabás, J. W. Callahan, D. Grinberg, et L. Vilageliu, « Expression and characterization of 14 GLB1 mutant alleles found in GM1-gangliosidosis and Morquio B patients », *J. Lipid Res.*, vol. 48, n° 10, p. 2275-2282, oct. 2007, doi: 10.1194/jlr.M700308-JLR200.
- [209] J. R. J. Utz *et al.*, « Infantile Gangliosidoses: Mapping a Timeline of Clinical Changes », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 121, n° 2, p. 170, juin 2017, doi: 10.1016/j.ymgme.2017.04.011.
- [210] A. Caciotti *et al.*, « GM1 gangliosidosis: molecular analysis of nine patients and development of an RT-PCR assay for GLB1 gene expression profiling », *Hum. Mutat.*, vol. 28, n° 2, p. 204-204, 2007, doi: 10.1002/humu.9475.
- [211] E.-R. Nicoli, I. Annunziata, A. d'Azzo, F. M. Platt, C. J. Tiffit, et K. M. Stepien, « GM1 Gangliosidosis—A Mini-Review », *Front. Genet.*, vol. 12, 2021, Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.734878>
- [212] C.-F. Yang, J.-Y. Wu, et F.-J. Tsai, « Three novel beta-galactosidase gene mutations in Han Chinese patients with GM1 gangliosidosis are correlated with disease severity », *J. Biomed. Sci.*, vol. 17, n° 1, p. 79, sept. 2010, doi: 10.1186/1423-0127-17-79.
- [213] D. S. Regier, C. J. Tiffit, et C. E. Rothermel, « GLB1-Related Disorders », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 14 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164500/>
- [214] M. A *et al.*, « beta-galactosidase gene mutations affecting the lysosomal enzyme and the elastin-binding protein in GM1-gangliosidosis patients with cardiac involvement », *Hum. Mutat.*, vol. 15, n° 4, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<354::AID-HUMU8>3.0.CO;2-L.
- [215] J. Condori *et al.*, « Enzyme replacement for GM1-gangliosidosis: Uptake, lysosomal activation, and cellular disease correction using a novel β -galactosidase:RTB lectin fusion », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 117, n° 2, p. 199-209, févr. 2016, doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.002.
- [216] M. J. Przybilla *et al.*, « Comprehensive behavioral and biochemical outcomes of novel murine models of GM1-gangliosidosis and Morquio syndrome type B », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 126, n° 2, p. 139-150, févr. 2019, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.002.
- [217] T. Sawada *et al.*, « Intracerebral cell transplantation therapy for murine GM1 gangliosidosis », *Brain Dev.*, vol. 31, n° 10, p. 717-724, nov. 2009, doi: 10.1016/j.braindev.2008.11.004.
- [218] S. Front *et al.*, « (5aR)-5a-C-Pentyl-4-epi-isofagomine: A powerful inhibitor of lysosomal β -galactosidase and a remarkable chaperone for mutations associated with GM1-gangliosidosis and Morquio disease type B », *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 126, p. 160-170, janv. 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.09.095.
- [219] P. Kishnani *et al.*, « Duvoglustat HCl Increases Systemic and Tissue Exposure of Active Acid α -Glucosidase in Pompe Patients Co-administered with Alglucosidase α », *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.*, vol. 25, n° 5, p. 1199-1208, mai 2017, doi: 10.1016/j.ymthe.2017.02.017.
- [220] J. L. Kasperzyk, M. M. El-Abbadi, E. C. Hauser, A. D'Azzo, F. M. Platt, et T. N. Seyfried, « N-butyldeoxygalactonojirimycin reduces neonatal brain ganglioside content in a mouse model of GM1 gangliosidosis », *J. Neurochem.*, vol. 89, n° 3, p. 645-653, mai 2004, doi: 10.1046/j.1471-4159.2004.02381.x.

- [221] M. J. Peterschmitt, N. P. S. Crawford, S. J. M. Gaemers, A. J. Ji, J. Sharma, et T. T. Pham, « Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Oral Venglustat in Healthy Volunteers », *Clin. Pharmacol. Drug Dev.*, vol. 10, n° 1, p. 86-98, janv. 2021, doi: 10.1002/cpdd.865.
- [222] C. M. Weismann *et al.*, « Systemic AAV9 gene transfer in adult GM1 gangliosidosis mice reduces lysosomal storage in CNS and extends lifespan », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 24, n° 15, p. 4353-4364, août 2015, doi: 10.1093/hmg/ddv168.
- [223] Y. L. Latour *et al.*, « Human GLB1 knockout cerebral organoids: A model system for testing AAV9-mediated GLB1 gene therapy for reducing GM1 ganglioside storage in GM1 gangliosidosis », *Mol. Genet. Metab. Rep.*, vol. 21, p. 100513, déc. 2019, doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100513.
- [224] « pnds_gangliosidoses_a_gm2_27.10.2021.pdf ». Consulté le: 10 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_gangliosidoses_a_gm2_27.10.2021.pdf
- [225] « Early cardiac involvement in an infantile Sandhoff disease case with novel mutations », *Brain Dev.*, vol. 39, n° 2, p. 171-176, févr. 2017, doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.006.
- [226] S. Ozaal, S. Jayasena, S. Jayakody, S. Schröder, A. Jayawardana, et E. Jasinge, « Clinical Presentation and Genetic Heterogeneity Including Two Novel Variants in Sri Lankan Patients With Infantile Sandhoff Disease », *Child Neurol. Open*, vol. 9, p. 2329048X2211394, janv. 2022, doi: 10.1177/2329048X221139495.
- [227] « Neurological and cardiac responses after treatment with miglustat and a ketogenic diet in a patient with Sandhoff disease », *Eur. J. Med. Genet.*, vol. 58, n° 3, p. 180-183, mars 2015, doi: 10.1016/j.ejmg.2014.12.009.
- [228] P. Venugopalan et S. Joshi, « Cardiac involvement in infantile Sandhoff disease », *J. Paediatr. Child Health*, vol. 38, n° 1, p. 98-100, févr. 2002, doi: 10.1046/j.1440-1754.2002.00765.x.
- [229] A. F. Leal *et al.*, « GM2 Gangliosidoses: Clinical Features, Pathophysiological Aspects, and Current Therapies », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 17, Art. n° 17, janv. 2020, doi: 10.3390/ijms21176213.
- [230] « Atypical juvenile presentation of GM2 gangliosidosis AB in a patient compound-heterozygote for c.259G > T and c.164C > T mutations in the GM2A gene », *Mol. Genet. Metab. Rep.*, vol. 11, p. 24-29, juin 2017, doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.01.017.
- [231] R. J. Boado, J. Z. Lu, E. K.-W. Hui, H. Lin, et W. M. Pardridge, « Bi-functional IgG-lysosomal enzyme fusion proteins for brain drug delivery », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, Art. n° 1, déc. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-55136-4.
- [232] J. F. M. Jacobs, M. a. a. P. Willemsen, J. J. Groot-Loonen, R. A. Wevers, et P. M. Hoogerbrugge, « Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay-Sachs disease », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 36, n° 10, p. 925-926, nov. 2005, doi: 10.1038/sj.bmt.1705155.
- [233] F. Ornaghi *et al.*, « Novel bicistronic lentiviral vectors correct β -Hexosaminidase deficiency in neural and hematopoietic stem cells and progeny: implications for in vivo and ex vivo gene therapy of GM2 gangliosidosis », *Neurobiol. Dis.*, vol. 134, p. 104667, févr. 2020, doi: 10.1016/j.nbd.2019.104667.
- [234] A. Biffi, « Gene therapy for lysosomal storage disorders: a good start », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 25, n° R1, p. R65-R75, avr. 2016, doi: 10.1093/hmg/ddv457.

- [235] T. Arakawa, D. Ejima, Y. Kita, et K. Tsumoto, « Small molecule pharmacological chaperones: From thermodynamic stabilization to pharmaceutical drugs », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Proteins Proteomics*, vol. 1764, n° 11, p. 1677-1687, nov. 2006, doi: 10.1016/j.bbapap.2006.08.012.
- [236] E. Osher *et al.*, « Effect of cyclic, low dose pyrimethamine treatment in patients with Late Onset Tay Sachs: an open label, extended pilot study », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, n° 1, p. 45, avr. 2015, doi: 10.1186/s13023-015-0260-7.
- [237] « Substrate reduction therapy in mouse models of the glycosphingolipidoses | Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences ». <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2003.1279> (consulté le 14 mai 2023).
- [238] M. B. Cachón-González *et al.*, « Gene transfer corrects acute GM2 gangliosidosis--potential therapeutic contribution of perivascular enzyme flow », *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.*, vol. 20, n° 8, p. 1489-1500, août 2012, doi: 10.1038/mt.2012.44.
- [239] E. Woodley *et al.*, « Efficacy of a Bicistronic Vector for Correction of Sandhoff Disease in a Mouse Model », *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, vol. 12, p. 47-57, mars 2019, doi: 10.1016/j.omtm.2018.10.011.
- [240] A. Arfi *et al.*, « Bicistronic lentiviral vector corrects β -hexosaminidase deficiency in transduced and cross-corrected human Sandhoff fibroblasts », *Neurobiol. Dis.*, vol. 20, n° 2, p. 583-593, nov. 2005, doi: 10.1016/j.nbd.2005.04.017.
- [241] A. J. Wills, N. J. Manning, et M. M. Reilly, « Refsum's disease », *QJM Int. J. Med.*, vol. 94, n° 8, p. 403-406, août 2001, doi: 10.1093/qjimed/94.8.403.
- [242] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Maladie de Refsum ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=773 (consulté le 26 avril 2023).
- [243] « Refsum's Disease. Medical Information on refsum's syndrome », 23 juin 2015. <https://patient.info/doctor/refsums-disease> (consulté le 26 avril 2023).
- [244] H. R. Waterham, R. J. Wanders, et B. P. Leroy, « Adult Refsum Disease », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 26 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1353/>
- [245] E. J. Baldwin, F. B. Gibberd, C. Harley, M. C. Sidey, M. D. Feher, et A. S. Wierzbicki, « The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 81, n° 9, p. 954-957, sept. 2010, doi: 10.1136/jnnp.2008.161059.
- [246] F. B. Gibberd *et al.*, « Heredopathia atactica polyneuritiformis: Refsum's disease », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 72, n° 1, p. 1-17, juill. 1985, doi: 10.1111/j.1600-0404.1985.tb01541.x.
- [247] G. Mönnig *et al.*, « Phytanic acid accumulation is associated with conduction delay and sudden cardiac death in sterol carrier protein-2/sterol carrier protein-x deficient mice », *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 15, n° 11, p. 1310-1316, nov. 2004, doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.03679.x.
- [248] M. Grings *et al.*, « Phytanic acid disturbs mitochondrial homeostasis in heart of young rats: a possible pathomechanism of cardiomyopathy in Refsum disease », *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 366, n° 1, p. 335-343, juill. 2012, doi: 10.1007/s11010-012-1311-1.
- [249] J. C. Komen, F. Distelmaier, W. J. H. Koopman, R. J. A. Wanders, J. Smeitink, et P. H. M. G. Willems, « Phytanic acid impairs mitochondrial respiration through protonophoric action », *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, vol. 64, n° 24, p. 3271-3281, déc. 2007, doi: 10.1007/s00018-007-7357-7.

- [250] R. J. Wanders, H. R. Waterham, et B. Leroy, « Refsum disease », in *GeneReviews®*, University of Washington, 2015. Consulté le: 28 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/1854/LU-940908>
- [251] G. A. Jansen, H. R. Waterham, et R. J. A. Wanders, « Molecular basis of Refsum disease: Sequence variations in Phytanoyl-CoA Hydroxylase (PHYH) and the PTS2 receptor (PEX7) », *Hum. Mutat.*, vol. 23, n° 3, p. 209-218, 2004, doi: 10.1002/humu.10315.
- [252] « La maladie de Refsum adulte ». <https://www.ela-asso.ch/fr/la-maladie-de-refsum-adulte> (consulté le 28 avril 2023).
- [253] B. L. Therrell et J. Adams, « Newborn screening in North America », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 30, n° 4, p. 447-465, août 2007, doi: 10.1007/s10545-007-0690-z.
- [254] A. Ponzzone, M. Spada, L. Roasio, F. Porta, A. Mussa, et S. Ferraris, « Impact of neonatal protein metabolism and nutrition on screening for phenylketonuria », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 46, n° 5, p. 561-569, mai 2008, doi: 10.1097/MPG.0b013e31815eead6.
- [255] W. Wang *et al.*, « A comprehensive multiplex PCR based exome-sequencing assay for rapid bloodspot confirmation of inborn errors of metabolism », *BMC Med. Genet.*, vol. 20, p. 3, janv. 2019, doi: 10.1186/s12881-018-0731-5.
- [256] M. Esquerda *et al.*, « Ethical questions concerning newborn genetic screening », *Clin. Genet.*, vol. 99, n° 1, p. 93-98, 2021, doi: 10.1111/cge.13828.
- [257] C. Bouchet *et al.*, « Prenatal diagnosis of myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome: contribution to understanding mitochondrial DNA segregation during human embryofetal development », *J. Med. Genet.*, vol. 43, n° 10, p. 788-792, oct. 2006, doi: 10.1136/jmg.2005.034140.
- [258] Patrice Bourgeois et T. Rodden, *La génétique pour les nuls*. 2021.
- [259] J. Wang *et al.*, « Neutralizing antibodies to therapeutic enzymes: considerations for testing, prevention and treatment », *Nat. Biotechnol.*, vol. 26, n° 8, p. 901, août 2008, doi: 10.1038/nbt.1484.
- [260] G. Parenti, « Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics », *EMBO Mol. Med.*, vol. 1, n° 5, p. 268-279, août 2009, doi: 10.1002/emmm.200900036.
- [261] T. Braulke et J. S. Bonifacino, « Sorting of lysosomal proteins », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.*, vol. 1793, n° 4, p. 605-614, avr. 2009, doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.10.016.
- [262] X.-L. Meng, J.-S. Shen, S. Kawagoe, T. Ohashi, R. O. Brady, et Y. Eto, « Induced pluripotent stem cells derived from mouse models of lysosomal storage disorders », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, n° 17, p. 7886-7891, avr. 2010, doi: 10.1073/pnas.1002758107.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RÉSUMÉ

Les maladies héréditaires du métabolisme représentent un groupe d'affections génétiques ayant en commun une dysfonction d'enzymes ou d'autres protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire.

Ces pathologies sont individuellement rares, mais si on les considère collectivement, leur incidence avoisine les 1 sur 800.

Ce sont des maladies monogéniques, la plupart sont héritées de manière récessive avec seulement une petite proportion d'affections liées à l'X.

Les erreurs innées du métabolisme présentent des spécificités diagnostiques et de prise en charge qui les distinguent des autres maladies génétiques ou neurologiques.

En effet, elles 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 néanmoins aussi une place importante, pour confirmer le diagnostic et orienter le conseil génétique.

Ces affections sont responsables d'environ 5 % de tous les cas de cardiomyopathie, tous types confondus et de 15 % des cas non idiopathiques.

Le dépistage cardiaque des patients atteints de maladies métaboliques est essentiel afin de diagnostiquer la maladie myocardique le plus tôt possible et d'orienter le traitement.

Selon l'affection considérée, la cardiomyopathie peut être un signe clinique caractéristique menant au diagnostic ou au contraire n'être qu'un signe secondaire et inconstant.

Dans le cas où la cardiomyopathie n'est pas toujours associée à la maladie, il est intéressant de caractériser les variants alléliques pathogènes en cause car il existe parfois une corrélation génotype-phénotype.

De nombreuses thérapeutiques sont actuellement à l'étude malgré le coût du développement de tels médicaments et du marché restreint.

Les associations jouent un rôle central dans l'amélioration de la qualité de vie des patients et le soutien aux familles.