J Inherit Metab Dis (2006) 29:516–525
DOI 10.1007/s10545-006-0382-0

DISSERTATION METABOLIQUE

La galactosémie classique revisitée

Annet M. Bosch

Reçu le 30 Mars 2006 / Accepté le 30 Mai 2006 / Publié en ligne 11 Juin 2006
Copyright SSIEM and Springer 2006

Directeur de la communication: Georg Hoffmann
Intérêts concurrents: Aucun déclarés
Cet article est basé sur une thèse de Doctorat acceptée par l'Université d'Amsterdam, Pays-Bas. Directeurs: Prof. Dr. H. S. A. Heymans, Prof. Dr. R. J. Wanders. Co-directeurs: Dr. H. D. Bakker,
Prof. Dr. F. A. Wijburg
Base de données électronique: Classical galactosaemia OMIM #230400
Galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT): EC 2.7.712
A. M. Bosch
Département de Pédiatrie, Division des Troubles Métaboliques,
Centre Médical Académique (G8 205), Université de l'Hospital d'Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands
e-mail: a.m.bosch@amc.uva.nl

Résumé La galactosémie classique (McKusick 230400) est un : trouble récessif autosomique du métabolisme du galactose, causé par une carence de l'enzyme galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT; EC 2.7.712). La plupart des patients dans la période néonatale, après ingestion du galactose, présentent des signes de jaunisse, hépatosplénomégalie, d'insuffisance hepatocellulaire, d'intolérance à la nourriture, d'hypoglycémie, de dysfonctionnement rénal tubulaire, d'hypotonie musculaire, de septicité et de cataracte. L'élément-clé d'un diagnostic de la galactosémie classique est la mesure de l'activité du GALT en érythrocytes. La détermination gas-chromatophique des sucres urinaires et des alcools du sucre démontre des concentrations élevées de galactose et de galactitol. La seule thérapie pour un patient atteint de galactosémie classique est un régime dans lequel le galactose est limité, et au début tout le galactose doit être enlevé du régime aussitôt que l'on soupçonne le diagnostic. Après la période néo-natale, un régime sans lactose est conseillé dans la plupart des pays, sans restriction de fruits et légumes contenant du galactose. En dépit du régime strict, des complications à long terme telles que le développement mental retardé, la dyspraxie verbale, des anomalies moteurs et un hypogonadismee hypergonadotrophique sont fréquemment observés chez des patients atteints de galactosémie classique. On a suggéré que ces complications peuvent résulter de la synthèse du galactose endogène ou d'une galactosylation anormale. De nouvelles stratégies thérapeutiques, ayant pour but la prévention de la production du galactose 1-phosphate devraient être développées. Dans le même temps, le protocole de suivi des patients atteints de carence de GALT devrait se concentrer sur la détection précoce, l'évaluation et, si possible, l'intervention précoce en ce qui concerne les problèmes moteurs, de discours et de développement cognitif.

Abbreviations

EGS endogenous galactose synthesis (synthèse du galactose endogène)
FSH follicle-stimulating hormone (hormone stimulant le follicle)
Gal-1-P galactose 1-phosphate
GALE UDP-galactose epimerase (galactose épimérase)
GALK galactokinase

GALM galactose mutarotase
GALP galactose-1-phosphatase
GALT galactose-1-phosphate uridyltransferase
HRQoL Health Related Quality of Life (Qualité de la Vie Liée à la Santé)

Introduction

La galactosémie classique (OMIM 230400) trouble récessif autosomique du métabolisme du galactose causé par une carence de l'enzyme galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT; EC 2.7.712). La fréquence en Europe de l'Ouest a été estimée entre 1:23 000 et 1:44 000 (Bosch et al 2005; Honeyman et al 1993; Schweitzer-
Krantz 2003). La plupart des patients dans la période néonatale, après ingestion du galactose, présentent des signes de jaunisse, d'hepatosplenomegaly, d'insuffisance hépatocellulaire, d'intolérance à la nourriture, d'hypoglycémie, de dysfonctionnement rénal tubulaire, d'hypotonie du muscle, de septicité et de cataracte. Le traitement, consistant en une sévère restriction du galactose du régime alimentaire, a pour effet de sauver des vies (Holton et al 2001). Pendant de nombreuses années on a considéré l'élimination du galactose du régime comme une thérapie efficace pour empêcher les complications. Cependant, le suivi sur le long terme de patients atteints de galactosémie classique a prouvé que, malgré un régime strict, la plupart des patients développent des symptômes tels que le développement mental retardé, la dyspraxie verbale, des anomalies moteurs et un hypogonadismee hypergonadotrophique (Kaufman et al 1981, 1995; Komrower and Lee 1970; Levy et al 1994; Nelson 1995; Ridel et al 2005; Schweitzer et al 1993; Segal 1998; Waggoner et al 1990). On a émis l'hypothèse que la production endogène de galactose, qui s'élève à 1 gramme par jour chez les adultes, est une cause majeure des complications futures (Berry et al 1995; Schadewaldt et al 2004a).

Le métabolisme du galactose

Dans le corps humain, la plupart du galactose ingéré est rapidement métabolisé en glucose 1-phosphate par l'action de quatre enzymes consécutifs (Holden et al 2003): le galactose mutarotase (GALM), le galactokinase (GALK), le galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT), et l'UDP-galactose epimerase (GALE). Ces enzymes permettent la conversion du β-D-galactose en α-D-galactose (GALM), du α-D-galactose en galactose 1-phosphate (GALK), du galactose 1-phosphate et de l'uridine diphosphate-glucose (UDP-glucose) en glucose 1-phosphate et en UDP-galactose (GALT), et l'interconversion du UDP-glucose et de l'UDPgalactose
(GALE) (Fig. 1). Ces enzymes constituent la voie Leloir, nommée en l'honneur de l'un des collaborateurs majeurs de l'identification de cette voie dans la levure et la bactérie. Des mutations dans chacun des gènes codants pour les trois derniers enzymes de la voie Leloir pourraient causer un déclin majeur dans l'activité de l'enzyme, qui est à l'origine de phénotypes cliniques variables. De ces trois types de galactosémie, la carence de GALT est de loin celle qui prévaut et est appelée galactosémie classique (OMIM 230400).

Les enzymes de la voie Leloir sont présents dans de nombreux tissus ainsi que types de cellules dans le corps, y compris l'érythrocyte. En plus de la voie Leloir, trois voies auxiliaires pour le métabolisme du galactose ont été décrites.

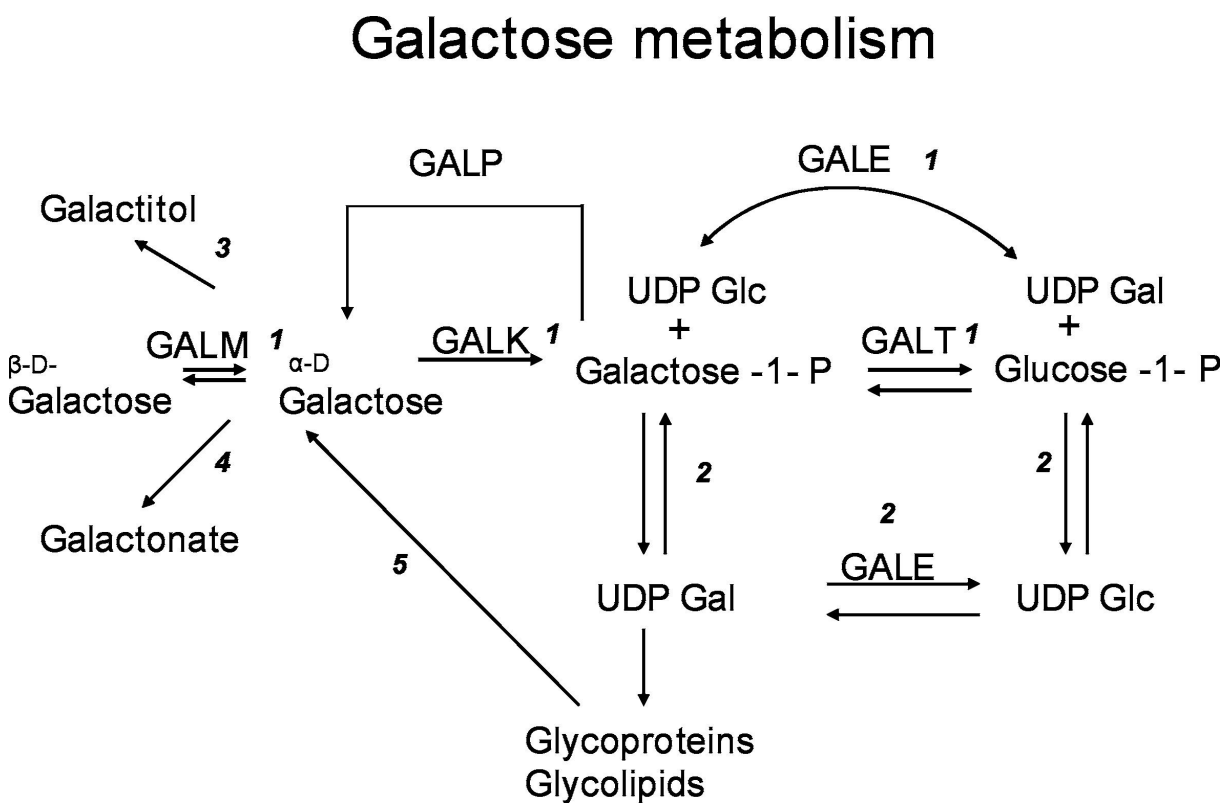
C'est Isselbacher en 1957 qui a le premier spéculé sur la voie pyrophosphorylase. Cette voie implique une réaction réversible du pyrophosphorylase dépendant de l'UTP convertissant le galactose 1-phosphate en UDP-galactose et peut métaboliser le galactose à un taux de seulement 1% de celui de la voie Leloir. L'activité de la voie pyrophosphorylase

augmente avec l'âge dans la plupart des tissus. L'activité atteint son point culminant dans le foie d'un adulte, s'élevant à environ 5% de l'activité du foie en GALT(Shin
et al 1987). La plus importante fonction de la voie du pyrophosphorylase est probablement la génération d'UDP-galactose ainsi que d'UDP-glucose pour l'incorporation dans les glycoprotéines et les glycolipides.

La deuxième voie auxiliaire est catalysée par l'enzyme aldose réductase, réduisant le galactose en galactitol. Comme le galactitol ne peut plus être métabolisé par le sorbitol dehydrogenase, il est excrété dans l'urine. Cependant, le galactitol peut également s'accumuler dans les tissus, contribuant probablement au développement à la fois de la cataracte et de la pseudotumeur cérébrale observée dans la galactosémie classique.

Une troisième route métabolique est révélée par l'observation du fait que les patients atteints de galactosémie classique produisent du galactonate à partir du galactose et l'excrètent dans l'urine (Cuatrecasas
and Segal 1996; Wehrli et al 1997). Le mécanisme exact de la production de galactonate reste flou. Davantage de preuves de l'existence d'une ou plusieurs voies alternatives pour l'oxydation du galactose viennent d'une étude décrivant l'oxydation du galactose pour une grande délétion dans le gène GALT chez un patient homozygote (Berry et al 2001).

Fig. 1 Les voies du métabolisme du galactose: (1) voie Leloir ; (2) voie pyrophosphorylase ; (3) production de galactitol par réductase aldose; (4) production de galactonate; (5) production de galactose généré par la dégradation intracellulaire (surtout dans les lysosomes) de glycoproteins et de glycolipids. GALM, galactose mutarotase; GALK, galactokinase; GALT, galactose-1-phosphate uridyltransferase; GALE, UDP-galactose epimerase; GALP, galactose-1-phosphatase



La biologie moléculaire

La galactosémie classique est héritée en tant que trouble autosomal récessif et le gène encodant GALT se situe sur le chromosome 9p13 et des espaces de 4.3 ko d'ADN arrangés en 11 exons. Il fut cloné en 1992 par Leslie et des collègues et plus de 180 mutations différentes ont été identifiées (Tyfield and Carmichael, GALTdB: http://www.ich.bris.ac.uk/galtdb).

La mutation la plus commune dans la galactosémie classique est la mutation p.Q188R, changeant le glutamine en position 188 en arginine. C'est la mutation la plus fréquente chez toutes les populations Caucasiennes, avec la plus grande fréquence (65%) en Europe de l'Ouest (Tyfield et al 1999). La mutation p.S135L (remplaçant la serine par de la leucine) se trouve presque exclusivement chez les populations Afro-Américaines et est la mutation la plus signalée (50%) chez cette population (Lai et al 1996). Ni la mutation p.Q188R ni la p.S135L n'ont été détectées au Japon, où l'incidence de galactosémie classique est très basse (1:1 000 000). Dix mutations, non-signalées chez les Caucasiens, ont été détectées sur 15 patients Japonais atteints de galactosémie classique (Hirokawa et al 1999). La mutation p.N314D, cependant, apparaît chez les Caucasiens comme les Asiatiques ou les Afro-Américains (Tyfield et al 1999). Les différences de fréquence et de spectre des variations au sein des différentes populations suggèrent l'apparition de quelques très anciennes mutations telles que le p.N314D, avec la plupart des autres mutations apparaissant selon la divergence raciale (Novelli and Reichardt 2000).

Auparavant, on croyait que l'allèle p.N314D provoquait une augmentation de deux enzymes variants de GALT cliniquement pertinents, puisqu'il était associé à une augmentation des enzymes pour certains (Los
Angeles type, D1) et une activité réduite des enzymes pour d'autres (Duarte type, D2) (Elsas et al 1994; Podskarbi et al 1996). Dans le type de Los Angeles, la mutation p.N314D est couplée à un polymorphique variant, le p.L218L, et on a supposé que cette association augmentait le taux de transfert de la protéine p.N314D-GALT (Langley et al 1997). On a récemment démontré que l'activité réduite du GALT associée à l'allèle Duarte était causée par une délétion 5'UTR−119 −116delGTCA dans la région organisatrice du GALT (Elsas et al 2001).

Des découvertes récentes suggèrent une relation génotype-phénotype claire. On associe le p.Q188R à un génotype biochimique et clinique grave, avec, chez les homozygotes, une activité résiduelle érythrocyte quasi-indétectable (Tyfield et al 1999), alors que la mutation p.S135L est associée à un résultat clinique plus bénin, sans aucune activité détectable du GALT dans les érythrocytes mais avec une activité résiduelle de 5% dans les leucocytes (Lai et al 1996).

Le défaut d'enzyme

En ce qui concerne la galactosémie classique, l'enzyme galactose-1-phosphate uridyltransferase est déficient comme cela a été démontré pour la première foies par Isselbacher et des collègues en 1956. Chez la plupart des patients, on peut démontrer une activité résiduelle de l'enzyme, ce qui est lié à la mutation impliquée (Lai et al 1996; Schadewaldt et al 2004a; Tyfield et al 1999).

Les métabolites

Les nourrissons normaux métabolisent rapidement le galactose en glucose. Chez les patients atteints de galactosémie classique, cependant, le galactose s'accumule et est excrété en grandes concentrations dans l'urine. Durant le traitement à base de régime restreignant le galactose, les excrétions urinaires retournent à la normale (Jakobs et al 1995).

Conséquence de la déficience en GALT, le galactose 1-phosphate ne peut plus être métabolisé et s'accumule dans les globules rouges ainsi que dans de nombreuses autres cellules et tissus. Alors que les concentrations élevées détectées au moment du diagnostic diminuent après le début du régime qui consiste à limiter le galactose, les concentrations de galactose 1-phosphate chez les patients restent toujours élevées comparées aux contrôles sur des personnes en bonne santé (Holton et al 2001). Aux Pays-Bas, la limite la plus élevée considérée comme acceptable chez des patients traités atteints de galactosémie classique est de 0.58 μmol/g d'hémoglobine dans les globules rouges.

Chez les patients non-traités atteints de galactosémie classique, des concentrations sensiblement élevées de galactitol sont détectées dans le plasma comme dans l'urine. Après traitement, le galactitol contenu dans le plasma et l'excrétion urinaire de galactitol diminuent rapidement, mais restent une fois encore au-dessus de la limite la plus élevée des personnes normales (Jakobs et al 1995).

Les mesures à la fois du galactose 1-phosphate dans les érythrocytes et du galactitol dans l'urine démontrent une grande intra – et inter – variation individuelle. De plus, on n'a trouvé aucune corrélation entre le galactose 1-phosphate dans les érythrocytes et l'excrétion de galactitol urinaire(Hutchesson et al 1999).

Présentation clinique, diagnostic et traitement initial

Examen de dépistage des nouveaux-nés

La galactosémie classique fait partie des programmes d'examen de dépistage des nouveaux-nés de nombreux pays. Si il est exécuté le 5éme jour de la vie, ou avant, l'examen de dépistage néonatal peut empêcher la grave morbidité et la mortalité de la maladie. Cependant, ça ne change pas le résultat sur le long terme (Schweitzer-Krantz 2003).

Présentation clinique

La galactosémie classique se présente généralement comme une maladie mortelle durant les premières semaines de la vie après l'ingestion de galactose, venant avant tout du lactose. Les premiers symptômes cliniques sont généralement des difficultés pour se nourrir, le vomit et la diarrhée, la léthargie et l'hypotonie. La jaunisse, l'hépatomégalie et des contusions indiquent une maladie du foie avec des anormalités au niveau de la coagulation. Une pseudotumeur cérébrale peut apparaître et causer une fontanelle bombée (Huttenlocher et al 1970). La septicité, due en majorité à *E. coli*, est fréquente dans la crise néo-natale de galactosémie classique. La cataracte peut être détectée lors d'un examen de l'opacité à la lampe.

Les recherches en laboratoire démontrent une maladie du foie (hyperbilirubinaemia conjuguée et non-conjuguée, des transaminases élevés, des acides aminés élevés, des anormalités au niveau de la coagulation et de l'hypoglycémie), un disfonctionnement rénal tubulaire (de l'acidose métabolique, galactosuria et de la glucosuria, de la phosphaturia et de l'hypophosphatémie, de l'aminoaciduria et de l'albuminuria), et des anormalités hématologiques (de l' anémia haemolytic) (Holton et al 2001).

La stratégie du diagnostic

Le galactose est un sucre réducteur qui est excrété facilement dans l'urine. Même si la détermination des substances réductrices dans l'urine peut être utilisée comme un premier test simple d'examen de dépistage en ce qui concerne la galactosémie classique, ce test ne devrait pas être utilisé ni pour confirmer ni pour rejeter un diagnostic. Aucun galactose ne sera présent dans l'urine si l'enfant est sous fluide intraveineuse, comme ce sera souvent le cas lors d'une crise néo-natale. De manière additionnelle, la galactosuria est fréquemment trouvée chez les patients atteints d'une maladie du foie (Holton et al 2001). De plus, d'autres sucres réducteurs (glucose) donnent également un test positif. Ce test, en conséquence, devrait toujours être accompagné d'un test de distique au glucose.

Une approche plus spécifique est la mesure du galactose et du galactitol par la détermination en gas chromatiques des sucres urinaires et des alcools sucrés. Même si le galactose peut ne plus être détectable, le galactitol sera toujours détecté dans l'urine d'un patient atteint de carence de GALT, en dépit de l'élimination du galactose du régime et en dépit de transfusions de globules rouges (Holton et al 2001). Ce test ne sera pas disponible en tant que test d'urgence dans tous les laboratoires biochimiques.

L'élément clé pour le diagnostic de la galactosémie classique est la mesure de l'activité du galactose-1-phosphate uridyltransferase dans les érythrocytes (isolés soit de l' héparine ou de l'EDTA de tout le sang). Une variété de différentes méthodes permettent de faire cela, y compris la méthode de radiométrie sensible développée par Shin et ses collègues (Shin-Buehring and Schaub 1980).

L'analyse de la mutation est accomplie en séquençant tous les exons codants et en flanquant des séquences d'introns du gène GALT. La tentative d'enzyme est laborieuse. Comme son résultat final ne déterminera pas le régime du traitement, les rapports sont attendus dans les jours suivants.

Le traitement initial

L'étape la plus importante dans la direction initiale de patients atteints de galactosémie classique est la suppression immédiate de tout galactose du régime aussitôt que l'on soupçonne le diagnostic. Des thérapies additionnelles peuvent être indiquées dans le cas de complications telles que la septicité, une déficience du foie avec des anormalités de coagulation ou une hyperbilirubinémie.

La plupart des nourrissons tolèreront la nourriture entérale, auquel cas le lait maternel ou la formule du lait de vache devraient être complètement remplacés par une formule de lait de soja. La formule du nourrisson basée sur des hydrolysats de caséine ainsi que de la maltose-dextrine en tant que source d'hydrates de carbone est également utilisée dans la conduite initiale, même si cette formule contient toujours une quantité considérable de galactose (Holton et al 2001).

Complications à long terme

Malgré le régime restreint en galactose, des complications à long terme telles que le développement mental retardé, la dyspraxie verbale, des anomalies moteurs et un hypogonadismee hypergonadotrophique sont fréquemment observées chez des patients atteints de galactosémie classique. Bien que des inquiétudes aient déjà été exprimées par Komrower en 1970, la portée de ces complications à long terme n'est devenu parfaitement claire qu'après des études de suivis de longue durée (Kaufman et al 1981, 1995;Komrower

and Lee 1970; Levy et al 1994; Nelson 1995;Rubio-Gozalbo et al 2002; Schweitzer et al 1993; Waggoner et al 1990). L'origine exacte de ces séquelles est encore inconnue. On a suggéré que des complications à long terme pourraient résulter de la synthèse du galactose endogène (Berry et al 1993, 2004; Ning et al 2000; Schadewaldt et al 2004a). De plus, alors qu'on a signalé des anomalies dans des glycoprotéines variées, la galactosylation anormale peut aussi être impliquée (Jaeken et al 1992; Lai et al 2003; Lebea and Pretorius 2005; Ornstein et al 1992; Prestoz et al 1997).

On ne sait pas clairement si les dommages se produisent déjà *in utero* ou seulement plus tard dans la vie. Les voies enzymatiques du métabolisme du galactose se développent aux environs de la dixième semaine de gestation et des concentrations anormales de métabolite ont été trouvées chez des fœtus âgés d'à peine 20 semaines (Holton 1995). Les changements qui ont rapport à la cataracte ont été détectés par microscope à électrons dans les yeux d'un fœtus de 5 mois atteint de galactosémie classique (Vannas 1975). Cependant, la plupart des nouveaux-nés ne développent la cataracte qu'après exposition au galactose du régime. Egalement, une déficience ovarienne semble se développer plus tard dans la vie. On a trouvé une patiente qui avait des ovaires normaux à l'âge de 7 ans mais des gonades veinées à 17 ans, alors qu'on a rapporté le cas d'une autre patiente qui a développé une déficience ovarienne après avoir accouché (Kaufman et al 1981). On rapporte qu'une patiente qui est décédée d'une septicité *E. coli* avait des ovaires normaux à l'âge de 5 ans (Levy et al 1984). Une diminution du QI avec l'âge a été signalée dans certaines publications (Schweitzer et al 1993; Waggoner et al 1990). Cependant, aucune étude comprenant une analyse longitudinale individuelle n'a été signalée dans la littérature.

En conclusion, bien qu'une partie des dommages se développe probablement *in utero*, il apparaît qu'une part substantielle des complications sur le long terme trouve son origine dans la toxicité continue durant la vie (Kaufman et al 1981; Schweitzer et al 1993; Waggoner et al 1990).

Variables associées aux complications à long terme

De récentes études ont révélées que, à l'exception d'un diagnostic après l'âge de 2 mois, ni l'âge à l'époque du diagnostic ni la sévérité des maladies cliniques à l'époque du diagnostic ne correspond à la présence et la sévérité de futures complications (Guerrero et al 2000; Kaufman et al 1995; Schweitzer et al 1993; Shield et al 2000; Waggoner et al 1990). Par contraste, la présence ainsi que la sévérité de la dyspraxie verbale aussi bien que celle de la déficience ovarienne prématurée correspondent clairement à une moyenne plus élevée de galactose 1-phosphate érythrocyte après l'âge de 1 an, une oxydation du galactose de la totalité de la partie inférieure du corps et le génotype, le pire résultat étant démontré chez des homozygotes p.Q188R (Guerrero et al 2000; Robertson et al 2000;Webb et al 2003). Pour finir, on a observé une correspondance entre des problèmes cognitifs et le génotype, une fois encore avec le pire résultat chez des homozygotes p.Q188R mais pas avec des concentrations de galactose 1-phosphate (Shield et al 2000).

Conséquence neuropsychologique

Le développement neuropsychologique est affecté chez de nombreux patients atteints de galactosémie classique. Deux grandes études sur les résultats sur le long terme ont révélé des scores de QI en-dessous de la moyenne pour les patients galactosémiques en tant que groupe, avec un déclin dans les scores de groupe chez les groupes d'individus vieillissant. (Schweitzer et al 1993;Waggoner et al 1990).

Les défauts de développement du discours et du langage sont fréquents, puisque les problèmes d'articulations et le vocabulaire retardé sont signalés chez environ 60% des patients (Schweitzer et al 2003; Waggoner et al 1990). La dyspraxie verbale, un trouble du langage rare occasionné par un trouble sensoriel moteur de l'articulation a été signalé chez 15-50% des patients dans de nombreuses études (Nelson 1995; Robertson et al 2000; Schweitzer et al 2003;Waggoner et al 1990;Webb et al 2003). Ce sont les patients qui présentent les plus graves troubles du discours qui ont le plus petit QI (Waggoner et al 1990).

La qualité de la vie liée à la santé

On a récemment évalué la Qualité de la Vie Liée à la Santé (Health Related Quality of Life (HRQoL)) et les résultats liés à l'éducation d'un groupe de 63 patients Néerlandais atteints de galactosémie classique. Des différences significatives ont été observées entre les patients atteints de galactosémie classique et les contrôlés en bonne santé entre 1 et 5 ans dans les domaines des affections abdominales et de la communication. Les patients âgés de 8 à 15 ans ont obtenus des scores plus bas dans le domaine de la fonction cognitive que leurs camarades en bonne santé, et les mères de patients âgés de 6 à 15 ans ont signalés une HRQoL plus basse dans les domaines de la fonction cognitive et motrice. Les patients âgés de 16 ans et plus ont obtenus considérablement moins dans les domaines de la fonction sociale et cognitive. De plus, considérablement plus de patients que de contrôlés (sous-entendu : 'en bonne santé') étaient scolarisés dans des écoles spéciales, et les résultats en matières d'éducation étaient considérablement moindres chez des patients atteints de galactosémie classique. Il est clair que la galactosémie classique influence négativement la HRQoL des patients, avec un effet considérable sur la cognition de tous les groupes d'âges et le fonctionnement social chez les patients de plus de 16 ans. (Bosch et al 2004b).

Le développement moteur et les complications neurologiques

Les anomalies dans le développement moteur sont fréquentes chez des patients atteints de galactosémie classique (Schweitzer et al 1993;Waggoner et al 1990). Egalement, des maladies neurologiques avec l'ataxie, le tremens et les troubles moteurs extrapyramidaux ont été signalés chez certains patients (Boehles et al 1986; Lo et al 1984). On signale l'épilepsie et la microcéphalie comme de rares complications de la galactosémie classique (Schweitzer et al 1993).

On sait peu de choses sur la neuropathologie de la galactosémie classique. Haberland (1971) a mis à jour la dégénérescence neuronale corticale cérébrale, l'atrophie de la substance blanche cérébrale et la sclérose, la dégénérescence pigmentaire pallidonigral et la dégénération cérébelleuse chez un patient non-traité.

L'imagerie cérébrale chez des patients traités tôt montre des anormalités. Un signal de la substance blanche anormal, des lésions focales de la substance blanche, une grande taille ventriculaire et une atrophie bénigne au cerveau furent décrits par Nelson et ses collègues en 1982. Chez les patients atteints de maladie neurologique progressive, des scans CT ont montré une atrophie cortico-cérébelleuse et des modifications périventriculaires dans de la substance blanche avec un élargissement ventriculaire (Boehles et al 1986; Lo et al 1984). Récemment, on a émis l'hypothèse que la galactosylation déficiente du sphingolipids vital due à une concentration en UDP-glucose basse pourrait causer les troubles neurologiques sur le long terme dans la galactosémie classique (Lebea and Pretorius 2005).

Croissance

Chez de nombreux patients, la croissance est retardée dans l'enfance et la première partie de l'adolescence mais la taille finale est habituellement normale. On ne sait pas encore clairement si c'est lié à des insuffisances alimentaires durant l'enfance. Etant donné que le retard de croissance a été plus souvent signalé chez des femmes que chez des hommes, il pourrait y avoir une association avec les anormalités endoctrines décrites chez les patientes galactosémiques (Waggoner et al 1990).

Endocrinologie

Les femmes atteintes de galactosémie classique souffrent fréquemment d'hypogonadisme hypergonadotrophique. Waggoner et ses collègues (1990) ont démontré des taux de FSH élevés, indiquant un dysfonctionnement ovarien, chez 80% des filles âgées de 1 à 12 ans. Dans la même étude, 8 femmes sur 34 âgées de plus de 17 ans avaient une aménorrhée primaire et beaucoup de femmes ont développées une aménorrhée secondaire après quelques années après l'apparition des premières règles. Au contraire, 30% des femmes âgées de plus de 22 ans avaient des règles normales et 14 grossesses ont été signalées parmi 9 des 37 femmes âgées de plus de 17 ans.

Par contraste, le fonctionnement testiculaire du homme semble être normal (Holton et al 2001; Waggoner et al 1990).

Cataracte

Dans la littérature, aucune nouvelle cataracte n'a été signalée après la période néo-natale chez des patients qui se conformaient à leur régime.

Densité minérale osseuse

Une densité minérale osseuse diminuée due à une déficience ovarienne prématurée est une complication bien connue chez les femmes atteintes de galactosémie classique. Pourtant, une densité minérale considérablement diminuée fut déjà détectée chez un groupe de 40 enfants galactosémiques (Panis et al 2004). La ration de calcium du régime, les concentrations du calcium en plasma et les métabolites de la vitamine D ont toutes été signalées normales. Pourtant, le score IGF1 Z aussi bien que les indicateurs de résorption osseuse et de formation osseuse étaient considérablement plus bas chez les enfants galactosémiques comparés à des sujets normaux. Ces résultats suggèrent que le métabolisme osseux déclinant est la cause de la diminution observée en ce qui concerne la densité minérale osseuse. Kaufman et des collègues (1993) ont donné une autre explication possible, en suggérant un défaut intrinsèque en ce qui concerne la galactosylation de la matrice osseuse collagène, ce qui a résulté en une minéralisation diminuée.

Pathophysiologie

Les métabolites

Les mécaniques pathologiques de la galactosémie classique ne sont pas encore résolues. Le facteur le plus important est probablement l'accumulation du galactose 1-phosphate et du galactitol. Chez les souris déficientes en GALT étudiées par Ning et ses collègues (2000), on a trouvé que le galactose 1-phosphate s'accumulait dans le foie, le rein et le cerveau avec des concentrations de galactose 1-phosphate très élevées dans les globules rouges, comparable à ce qu'on trouve chez des humains en carence de GALT. De façon surprenante, ces souris n'ont montré aucun signe de toxicité au galactose. Pourtant, la concentration de galactitol chez ces souris en carence de GALT était considérablement inférieure à celle trouvée chez les humains. Ceci est probablement causé par les niveaux bas de réductase aldose dans les tissus des souris normales. (Ai et al 2000). On a donc suggéré que c'est la combinaison à la fois d'une concentration élevée de galactitol et d'une concentration élevée de galactose 1-phosphate qui provoque les anormalités pathologiques trouvées dans la galactosémie classique (Ning et al 2000).

On considère que c'est l'accumulation du galactitol qui cause la cataracte et la pseudotumeur cérébrale dans la période néo-natale (Stambolian 1988). La cause de l'incidence répétée des septicités observés chez les galactosémiques qui viennent juste de naître n'est pas encore connue, mais des recherches laborantines ont décrit une fonction qui souffre de dépression de neutrophiles de patients atteints de galactosémie classique, quand ils étaient incubés dans le galactose, avec une ampleur de la dépression plus grande en ce qui concerne les neutrophiles néonataux que les neutrophiles adultes (Kobayashi et al 1983).

La production endogène du galactose

Pendant longtemps la cause de la persistante élévation des métabolites en dépit d'un régime dans lequel le galactose était restreint n'était pas claire. La présence de synthèse de galactose endogène, chez les patients comme chez les contrôlées (en bonne santé), fut démontrée pour la première fois par Berry et ses collègues en 1995. Des études suivantes ont prouvé que la production endogène de galactose est liée à l'âge, étant plus élevée chez les jeunes enfants et diminuant de plus de 50% avec l'âge (Schadewaldt et al 2004a). Une autre étude a détecté des taux de production de galactose endogène largement inférieurs chez les patients de contrôle (en bonne santé) que chez les patients atteints de galactosémie classique et a confirmé la dépendance à l'âge (Berry et al 2004). Avec le taux de synthèse endogène détecté dans ces études, un adulte de 70kg produit plus de 900 mg de galactose par jour. Par comparaison, la ration de galactose chez les patients suivant un régime dans lequel le galactose est restreint est d'ordinaire de moins de 50 mg par jour (Berry et al 1993). Donc, la production endogène et l'élévation persistante des métabolites de galactose, en particulier le galactose 1-phosphate, sont probablement une cause majeure des complications à long terme chez des patients atteints de galactosémie classique.

Jusqu'à récemment, on ne disposait pas d'information relatives à la régulation de la synthèse du galactose endogène (endogenous galactose synthesis (EGS)). Notre équipe a décidé d'évaluer l'effet d'une augmentation du galactose exogène sur l'EGS. Si l'on supprimait l'EGS, une ration de galactose du régime plus élevé pourrait être sans danger pour des patients atteint de galactosémie classique, améliorant la qualité de la vie. L'EGS a été mesurée, à l'état basal et durant des augmentations supplémentaires de galactose exogène, chez 2 patients adultes atteints de galactosémie classique et 3 cas en bonne santé. L'EGS basal était considérablement plus élevée chez les patients que chez les sujets en bonne santé,

ce que confirme un rapport précédant (Berry et al 2004). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre l'EGS basale et l'EGS durant l'augmentation du galactose exogène. Nous en concluons que l'EGS est une constante chez les patients comme chez les biens portants, et n'est pas influencée par l'augmentation de galactose exogène (Huidekoper et al 2005).

La glycosylation anormale

Comme mentionné précédemment, on a signalé de nombreuses anormalités dans les glycoprotéines chez des patients atteints de galactosémie classique et une glycosylation anormale pourrait être un facteur étiologique dans les complications à long terme des carences en GALT. Cette glycosylation anormale pourrait être liée à l'accumulation de galactose 1-phosphate, le précurseur de l'UDPgalactose, qui est le substrat pour les galactosyltransferases qui incorporent du galactose en glycoprotéines et en glycolipides
(Jaeken et al 1992; Lai et al 2003; Lebea and Pretorius 2005; Ornstein et al 1992; Prestoz et al 1997). A cet égard, il est important de mentionner que les concentrations intracellulaires élevées de galactose 1-phosphate inhibent l' UDP-hexose pyrophosphorylase et peuvent ainsi réduire les concentrations intracellulaires de l'UDP-hexoses (Lai et al 2003).

Pathophysiology des anormalités reproductives

La sévérité des problèmes endocriniens dans la galactosémie classique varie largement selon les patients. Une glycosylation anormale des hormones et des dommages toxiques aux ovaires ont été signalés chez des patients atteints de galactosémie classique (Bandyopadhyay et al 2003; Menezo et al 2004; Meyer et al 1992; Prestoz et al 1997; Xu et al 1989).

Les femmes reçoivent un réservoir limité de follicules durant le développement fœtal, et après la puberté on observe la perte des follicules par l'ovulation et par la dégradation apoptotique. La destruction prématurée de la réserve folliculaire ovarienne peut donc être le résultat soit d'un réservoir déficient en follicules ou d'un taux accéléré de dégradation, résultat de la toxicité en galactose.

Bandyopadhyay et des collègues (2003) ont démontré que l'exposition pré-natale à la migration de cellules aux germes impair et au galactose élevé depuis le mésoderme extra-embryonique jusqu'aux gonades en développement chez des rats, résultent en une déficience initiale du réservoir de cellules germes. Chose intéressante, dans la migration active des cellules de germes primordiaux chez les rats, un glycoconjugate avec le terminal GalNAc joue probablement un rôle important. La galactosylation anormale de ce glycoconjugate provoque une déficience migratoire des cellules germes. Chez le rat, l'accumulation de galactitol affecte également la fonction ovarienne (Meyer et al 1992). De façon remarquable, l'administration d'un inhibiteur de réductase aldose a empêche la plupart de ces anormalité.

Chez les femmes patientes, des isoformes altérées de FSH ont été détecté, on suppose qu'il lient des récepteurs FSH mais ils semblent incapables d'induire des concentrations d'AMP cycliques (Prestoz et al 1997). Menezo et des collègues (2004) ont signalé une grossesse et un accouchement sans complications chez une femme patiente galactosémique avec une déficience ovarienne prématurée, après une thérapie de substitution d'hormones et de stimulation avec de la FSH recombinante, ce qui suggère que l'infertilité dans la galactosémie classique est liée à la glycosylation anormale de la FSH plutôt qu'aux altérations toxiques des ovaires.

Des études plus poussées sur la pathophysiologie des anormalités endocrines chez les patientes atteintes de galactosémie classique sont nécessaires pour développer de nouvelles approches thérapeutiques. Si les dommages actuels des ovaires sont la première cause des

problèmes de fertilité, l'isolation et le gel des follicules à un âge précoce, une procédure développée pour les femmes qui subissent une importante chimiothérapie cytotoxique, pourrait permettre aux femmes atteintes de galactosémie classique de concevoir plus tard dans la vie. Comme la galactosylation anormale semble jouer un rôle dans la diminution de la réserve folliculaire initiale aussi bien que dans la déficience hormonale, la réduction de la formation de galactose 1-phosphate, peut-être en inhibant l'activité de galactokinase, pourrait être bénéfique. L'augmentation de la FSH pourrait compenser la galactosylation anormale de la FSH (Menezo et al 2004).

Le traitement sur le long terme et le suivi

Le régime

La formule de soja et une formule basée sur les hydrolysates casein et la maltose dextrine comme source de carbohydrate contiennent très peu de galactose. Cependant, du galactose sera inévitablement introduit dans le régime puisque de nombreux aliments, tels que les fruits et légumes, le pain, les légumineuses et les abats contiennent des traces de quantités de galactose (Acosta and Gross 1995; Gross and Acosta 1991). Berry et des collègues (1993) ont démontré que chez deux patients soumis à un régime sans lactose, la ration de galactose venant des fruits et légumes était de 27 mg de galactose par jour au maximum, ce qui doublait avec un régime enrichi en fruits et légumes contenant du lactose.

Il y a des controverses concernant le galactose permis quotidiennement durant un traitement à long-terme. Certains centres métaboliques Européens recommandent un régime très strict, limitant également les fruits et légumes contenant du galactose. D'autres centres, par exemple ceux du Royaume-Uni, de l'Allemagne et des Pays-Bas, aussi bien que des centres aux Etats-Unis d'Amérique, sont plus libéraux, ne conseillant qu'un régime sans lactose. Comme les fromages durcis et faits tels que le Gouda, l'Emmental et le Gruyère ne contiennent pas de galactose à cause de l'action des micro-organismes fermentatifs (Fox et al 1990), de nombreux centres autorisent maintenant ces types de fromage puisqu'ils sont une excellente source de calcium et peuvent remplacer les suppléments en calcium.

La tolérance au galactose

On ne sait pas encore clairement quelle quantité de galactose exogène les patients atteints de galactosémie classique peuvent tolérer, et si la tolérance au galactose augmente avec l'âge. Dans notre étude 3 patients adolescents recevaient un supplément oral contenant du galactose jusqu'à un maximum de 600mg par jour (ce qui équivaut à la quantité de galactose contenue dans 7kgs de pommes, 2.5kgs de tomates ou 12kgs de petits pois) durant une période de 6 semaines. On n'observa aucun changement significatif en rapport avec les paramètres cliniques ou biochimiques étudiés (Bosch et al 2004a). Sur la base de ces découvertes, le régime aux Pays-Bas fut transformé en régime dans lequel le lactose était limité, sans restrictions de fruits et légumes. Nos résultats furent confirmés par le fait qu'on n'observa aucune augmentation de galactose 1-phosphate chez des patients Australiens durant les 6 mois suivant l'introduction d'un régime moins restreint (Thompson et al 2003). Finalement, au Royaume-Uni, où les fruits et légumes ne sont pas limités dans le régime, aucune nouvelle cataracte ou maladie du foie n'ont été signalées dans la littérature. Ainsi, il n'y a probablement pas d'arguments valables pour la restriction des fruits et légumes dans le régime galactosémique.

Une question pour le moment sans réponse est le rôle de l'âge des patients dans la susceptibilité à la toxicité du galactose. Un récent article démontre un bon résultat chez une

femme adulte atteinte de galactosémie classique (homozygue p.Q188R) qui avait arrêté son régime à l'âge de 3 ans (Lee et al 2003). Il est bien possible que la tolérance au galactose des patients atteints de galactosémie classique augmente avec l'âge, résultat d'une diminution de la production de galactose endogène liée à l'âge (Schadewaldt et al 2004a), comme nous avons démontré une tolérance au galactose allant jusqu'à 600mg par jour chez les adolescents (Bosch et al 2004a). Cependant, il est possible que ce seul patient ai de plus grandes capacités de disposer du galactose par des voies encore inconnues.

Pour le moment, il faut être très prudent avant d'assouplir le contrôle alimentaire chez des patients adultes atteints de galactosémie classique (Segal 2004). De plus amples études sur la tolérance à long terme sont nécessaires, chez les adultes tout aussi bien que chez les enfants et préférablement après avoir développé un meilleur marché pour la toxicité au galactose.

Le suivi

Jusque récemment, l'évaluation des paramètres biochimiques occupait une place proéminente dans la plupart des protocoles de suivi, alors que l'on accordait moins d'importance à l'évolution des problèmes de développement. Puisque nous somme pour l'instant dans l'incapacité d'empêcher les futures complications dans la galactosémie classique, il nous semble très pertinent d'essayer de fournir un meilleur soutien et d'essayer de faciliter un développement aussi normal que possible. Donc, l'objectif dans le protocole de suivi devrait changer en détection et évaluation précoces, et, si possible, intervention précoce en ce qui concerne les problèmes de développement moteur, de discours et cognitif. L'évaluation par un thérapeute du discours devrait avoir pour objectif la détection de la dyspraxie verbale, une compilation typique dans la galactosémie classique qui devrait être traitée à un jeune âge et demande une intervention spécifique (Nelson 1995). En plus, toutes les filles atteintes de galactosémie classique devraient être évaluées correctement pour l'hypogonadismee hypergonadotrophique lorsqu'elles sont âgées environ de 10 à 12 ans. L'indication et le timing pour la thérapie de remplacement hormonal sera déterminée individuellement, en fonction du développement pubère, de la taille de la fille et de l'évaluation hormonale.

Une évaluation ophtalmologique régulière n'est pas nécessaire pour les patients sans cataracte qui se conforment au régime. Chez les patients atteints de cataracte, un suivi ophtalmologique régulier est nécessaire jusqu'à ce que les anormalités aient disparues ou se soient stabilisées.

La plupart des centres métaboliques surveillent les patients atteints de galactosémie classique par des mesures régulières du galactose 1-phosphate de leur globules rouges et/ou l'excrétion de galactitol urinaire. Comme ces paramètres montrent de grands intra - et inter - variations individuelles, les implications cliniques de ces mesures ne sont pas claires (Hutchesson et al 1999). On ne sait pas non plus avec certitude dans quelles proportions les variations alimentaires affectent ces valeurs (Berry et al 1993). Il nous semble donc que le seul usage de ces tests dans le suivi régulier des patients atteints de galactosémie classique sert à surveiller la conformité, seulement pour détecter une grave non-conformité au régime.

Future stratégies thérapeutiques

Puisque de nombreux patients atteints de galactosémie classique souffrent de complications sur le long terme en dépit d'une détection précoce et d'un traitement en cours, de nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être développées. De telles nouvelles thérapies devraient soit augmenter l'activité de l'enzyme GALT ou diminuer l'accumulation des métabolites toxiques. Des manières possibles d'augmenter l'activité de l'enzyme GALT sont l'administration d'enzyme GALT exogène, la transplantation de cellule du foie ou la transplantation de foie. Les deux premières options ne sont pas disponibles à l'usage clinique dans la galactosémie classique à ce moment. Au vu des risques de transplantation de foie, avec une morbidité et une mortalité élevée, il nous semble que ce n'est pas une option de traitement pour les patients atteint de galactosémie classique. Donc, des interventions visant à diminuer l'accumulation de métabolites toxiques devraient être évalués. Une approche spécifique est le développement d'un inhibiteur spécifique de l'enzyme galactokinase. Nous avons accompli une recherche littéraire afin d'évaluer le spectre clinique de carence en galactokinase. On signale, dans la littérature, un total de 55 patients en carence de galactokinase. Nous avons réalisé que la cataracte et la pseudo-tumeur cérébrale étaient les seules complications dues à une carence en galactokinase et donc ces patients ont un bien meilleur résultat que les patients atteints de galactosémie classique. La prévention de la formation du galactose 1-phosphate par l'inhibition du galactokinase chez les patients atteints de galactosémie classique pourrait empêcher les effets toxiques de ce métabolite (Bosch et al 2002). Une autre option pourrait être l'inhibition de l'enzyme réductase aldose, puisque la souris galactosémique, qui a de basses concentrations de galactitol due à une activité de la réductase aldose très basse, ne présente pas un phénotype clinique clair. Pourtant, bien que la souris ne présente pas un dérangement métabolique aigu, comme les humains le font dans la période néo-natale, de légers effets à long terme tels qu'un retard mental bénin et l'équivalent de la dyspraxie verbale pourraient très bien rester non-diagnostiqués chez ces souris. Avant que l'on puisse initier des études thérapeutiques avec de nouvelles formes de traitement, un meilleur aperçu en ce qui concerne la pathophysiologie de la toxicité du galactose sur le long terme aussi bien qu'un meilleur bio marqueur de la toxicité du galactose sont nécessaires.

En résumé, depuis la première description clinique de la galactosémie classique dans la littérature, on a gagné en connaissance de cette maladie. Cependant, de nombreuses questions concernant la véritable pathophysiologie de la toxicité du galactose restent sans réponses. Afin que les patients atteints de galactosémie classique vivent une existence normale, ces problèmes doivent être résolus dans un avenir prévisible.

Remerciements : Je n'aurais pas pu écrire ma thèse 'La Galactosémie Classique Revisitée' sans l'inspiration et les encouragements de mes Directeurs. Je souhaiterais remercier Frits A. Wijburg, Ronald J. Wanders, Henk D. Bakker et Hugo S. A. Heymans pour leur soutien. Je souhaite également remercier Frits A. Wijburg, Ronald J. Wanders and Ries Duran pour leur lecture critique du manuscrit.

References

Acosta PB, Gross KC (1995) Hidden sources of galactose in the environment. *Eur J Pediatr* **154**(Suppl 2): s87–92.

Ai Y, Zheng Z, O'Brien-Jenkins A, et al (2000) A mouse model of galactose-induced cataracts. *Hum Mol Genet* **9**(12): 1821–1827.

Bandyopadhyay S, Chakrabarti J, Banerjee S, et al (2003) Prenatal exposure to high galactose adversely affects initial gonadal pool of germ cells in rats. *Hum Reprod* **18**(2): 276–282.

Berry GT, Palmieri M, Gross KC, et al (1993) The effect of fruit and vegetables on urinary galactitol excretion in galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **16**: 91–100.

Berry GT, Nissim I, Lin Z, Mazur AT, Gibson JB, Segal S (1995) Endogenous synthesis of galactose in normal men and patients with hereditary galactosemia. *Lancet* **346**: 1073–1074.

Berry GT, Leslie N, Reynolds R, Yager CT, Segal S (2001) Evidence for alternate galactose oxidation in a patient with deletion of the galactose-1-phosphate uridyltransferase gene. *Mol Genet Metab* **72**(4): 316–321.

Berry GT, Moate PJ, Reynolds RA et al (2004) The rate of de novo galactose synthesis in patients with galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. *Mol Genet Metab* **81**: 22–30.

Boehles H, Wenzel D, Shin YS (1986) Progressive cerebellar and extrapyramidal motor disturbances in galactosaemic twins. *Eur J Pediatrics* **145**: 413–417.

Bosch AM, Bakker HD, van Gennip AH, van Kempen JV,Wanders RJ, Wijburg FA (2002) Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature. *J Inherit Metab Dis* **25**(8): 629–634.

Bosch AM, Bakker HD, Maillette de BuyWenniger-Prick LJ,Wanders RJA,Wijburg FA(2004a) High tolerance for oral galactose in classical galactosemia: dietary implications. *Arch Dis Child* **89**(11): 1034–1036.

Bosch AM, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heijmans HSA,Wijburg FA, Last BF (2004b) Living with classical galactosemia, health related quality of life consequences. *Pediatrics* **113**(5): e423–e428.

Bosch AM, Ijlst L, Oostheim W, et al (2005) Identification of novel mutations in classical galactosemia. *Hum Mutat* **25**(5): 502.

Cuatrecasas P, Segal S (1996) Galactose conversion to D-xylulose. An alternative route of galactose metabolism. *Science* **153**(735): 549–551.

Elsas LJ, Dembure PP, Langley S, Paulk EM, Hjelm LN, Fridovich-Keil J (1994) A common mutation associated with the Duarte galactosemia allele. *Am J Hum Genet* **54**: 1030–1036.

Elsas LJ, Lai K, Saunders CJ, Langley SD (2001) Functional analysis of the human galactose-1-phosphate uridyltransferase promoter in Duarte and LA variant galactosemia. *Mol Genet Metab* **72**: 297–305.

Fox FP, Lucey JA, Cogan TM (1990) Glycolysis and related reactions during cheese manufacture and ripening. *Crit Rev Food Sci Nutr* **29**(4): 237–253.

Gross KC, Acosta PB (1991) Fruit and vegetables are a source of galactose: implications of planning the diets of patients with galactosemia. *J Inherit Metab Dis* **14**: 253–258.

GuerreroNV, Dingh RH, ManatungaA, Berry GT, Steiner RD, Elsas LJ (2000) Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *J Pediatr* **137**(6): 833–841.

Haberland C, Perou M, Brunngraber EG, Hof H (1971) The neuropathology of galactosemia.Ahistopathological and biochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol* **30**: 431–447.

Hirokawa H, Okano Y, Asada M, Fujimoto A, Suyama I, Isshiki G (1999) Molecular basis for phenotypic heterogeneity in galactosemia: prediction of clinical phenotype from genotype in

Japanese patients. *Eur J Hum Genet* **7**(7):757–764.
Holden HM, Rayment I, Thoden JB (2003) Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. *J Biol Chem* **278**(45): 43885–43888.
Holton JB (1995) Effects of galactosemia in utero. *Eur J Pediatr* **154**(Supplement 2): s77–81.
Holton JB, Walter JH, Tyfield LA (2001) Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease,* 8th edn. New York: McGraw-Hill, 1553–1583.
HoneymanMM,Green A, Holton JB, Leonard JV (1993) Galactosemia: results of the british pediatric surveillance unit study, 1988–90. *Arch Dis Child* **69**: 339–341.
Huidekoper HH, Bosch AM, van der Crabben SN, Sauerwein HP, Ackermans MT, Wijburg FA (2005) Short-term exogenous galactose supplementation does not influence rate of appearance of galactose in patients with classical galactosemia. *Mol Genet Metab* **84**(3): 265–272.
Hutchesson ACJ, Murdoch-Davies C, Green A, et al (1999) Biochemical monitoring of treatment for galactosemia: biological variability in metabolite concentrations. *J Inherit Metab Dis* **22**: 138–148.
Huttenlocher PR, Hillman RE, Hsia YE (1970) Pseudotumor cerebri in classical galactosemia. *J Pediatr* **76**(6): 902–905.
Isselbacher KJ, Anderson EP, Kurahashi K, Kalckar HM (1956) Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. *Science* **123**(3198): 635–636.
Isselbacher KJ (1957) Evidence for an accessory pathway of galactose metabolism in mammalian liver. *Science* **126**: 652–654.
Jaeken J, Kint J, Spaapen LJM (1992) Serum lysosomal enzyme abnormalities in galactosemia. *Lancet* **340**(8833): 1472–1473.
Jakobs C, Schweitzer S, Dorland B (1995) Galactitol in galactosemia. *Eur J Pediatr* **154** (Supplement 2): s50–52.
Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, Goebelsmann U, March C, Koch R (1981) Hypergonadotropic hypogonadisme in female patients with galactosemia. *N Engl J Med* **304**: 994–998.
Kaufman FR, Loro ML, Azen C, Wenz E, Gilzans V (1993) Effect of hypogonadisme and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia. *J Pediatr* **123**(3): 365–370.
Kaufman FR, McBride-Chang C, Manis FR, Wolff JA, Nelson MD (1995) Cognitive functioning, neurologic status and brain imaging in classic galactosemia. *Eur J Pediatr* **154**(Supplement 2): s2–5.
Kobayashi RH, Kettelhut BV, Kobayashi AL (1983) Galactose inhibition of neonatal neutrophil function. *Pediatr Infect Dis* **2**(6): 442–445.
Komrower GM, Lee DH (1970) Long term follow-up of galactosemia. *Arch Dis Child* **45**: 367.
Lai K, Langley SD, Singh R, Dembuere PP, Hjelm LN, Elsas LJ (1996) A prevalent mutation for galactosemia among black Americans. *J Pediatr* **128**: 89–95.
Lai K, Langley SD, Khwaja FW, Schmitt EW, Elsas LJ (2003) GALT deficiency causes UDP hexose deficit in human galactosemic cells. *Glycobiology* **13**(4): 285–294.
Langley SD, Lai K, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ (1997) Molecular basis for Duarte and Los Angeles variant galactosemia. *Am J Hum Genet* **60**: 366–372.
Lebea PJ, Pretorius PJ (2005) The molecular relationship between deficient UDP-galactose uridyl transferase (GALT) and ceramide galactosyltransferase (CGT) enzyme function: a possible cause for poor long-term prognosis in classic galactosemia. *Med Hypotheses* **65**(6): 1051–1057.
Lee PJ, Lilburn M, Wendel U, Schadewaldt P (2003) A woman with untreated galactosaemia. *Lancet* **362**: 446.
Leslie N, Immerman E, Flach J, Florez M, Fridovich-Keil J, Elsas L (1992) The human galactose-1-phosphate uridyltransferase gene. *Genomics* **14**: 474–480.
Levy HL, Driscoll SG, Porensky RS,Wender DF (1994) Ovarian failure in galactosemia. *N Engl J Med* **310**: 50.
Lo W, Packmean S, Nash S, et al (1984) Curious neurologic sequelae in galactosemia. *Pediatrics* **73**(3): 309–312.

Menezo YJR, Lescaille M, Nicollet B, Servy EJ (2004) Pregnancy and delivery after stimulation with rFSH of a galactosemia patient suffering hypergonadotropic hypogonadisme: case report. *J Assist Reprod Genet* **3**: 89–90.
Meyer WR, Doyle MB, Grifo JA, et al (1992) Aldose reductase inhibition prevents galactose-induced ovarian dysfunction in the Sprague-Dawley rat. *Am J Obstet Gynecol* **167**: 1837–1843.
Nelson D (1995) Verbal dyspraxia in children with galactosemia. *Eur J Pediatr* **154** (suppl 2): s6–7.
Nelson MD, Wolff JA, Cross CA, Donnell GN, Kaufman FR (1982) Galactosemia: evaluation with MR imaging. *Radiology* **184**: 255–261.
Ning C, Reynolds R, Chen J et al (2000) Galactose metabolism by the mouse with galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. *Pediatr Res* **48**(2): 211–217.
Novelli G, Reichardt JKV (2000) Molecular disorders of human galactose metabolism: past, present, and future. *Mol Genet Metab* **71**: 662–665.
Ornstein KS, McGuire EJ, Berry GT, Roth S, Segal S (1992) Abnormal galactosylation of complex carbohydrates in cultured fibroblasts from patients with galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. *Pediatr Res* **31**(5): 508–511.
Panis B, Forget P, van Kroonenburgh MJ, et al (2004) Bone metabolism in galactosemia. *Bone* **35**(4): 982–987.
Podskarbi T, Kohlmetz T, Gathof B, et al (1996) Molecular characterization of Duarte-1 and Duarte-2 variants of galactose-1-phosphate uridyltransferase. *J Inherit Metab Dis* **19**: 638–644.
Prestoz LLC, Couto AS, Shin YS, Petry KG (1997) Altered follicle stimulated hormone isoforms in female galactosemia patients. *Eur J Pediatr* **156**: 116–120.
Ridel KR, Leslie ND, Gilbert DL (2005) An updated 7 of the long term neurological effects of galactosemia. *Pediatr Neurol* **33**(3): 153–161.
Robertson AMPH, Singh RH, Guerrero NV, Hundley M, Elsas LJ (2000) Outcome analysis of verbal dyspraxia in classic galactosemia. *Genet Med* **2**(2): 142–148.
Rubio-Gozalbo ME, Hamming S, van Kroonenburg MJ, et al (2002) Bone mineral density in patients with classic galactosemia. *Arch Dis Child* **87**(1): 57–60.
Schadewaldt P, Amalanathan L, Hammen HW, Wendel U (2004a) Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. *Mol Genet Metab* **81**: 31–44.
Schadewaldt P, Lilburn M, Wendel U, Lee P (2004b) Unexpected outcome in untreated galactosaemia. [Letter to the editor]. Mol Genet Metab **81**: 255–257.
Schweitzer S, Shin Y, Jacobs C, Brodehl J (1993) Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Paediatr* **152**: 36–43.
Schweitzer-Krantz S (2003) Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia. *Eur J Pediatr* **162**(Supplement 1): S50–53.
Segal S (1998)Komrower Lecture. Galactosemia today: the enigma and the challenge. *J Inherit Metab Dis* **21**(5): 455–471.
Segal S (2004) Another aspect of the galactosemic enigma. [Letter to the editor]. *Mol Genet Metab* **81**: 253–254.
Shield JPH, Wadswordt EJK, MacDonald A, et al (2000) The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosemia. *Arch Dis Child* **83**: 248–250.
Shin-Buehring YS, Schaub J (1980) Pitfalls in the radioactive method of galactose-1-phosphate uridyltransferase activity measurement. *Clin Chim Acta* **106**: 231–234.
Shin YS, Niedermeier HP, Endres W, Schaub J, Weidinger S (1987) Agarose gel isofocusing of UDP galactose pyrophosphorylase and galactose-1-phosphate uridyltrasferase. Developmental aspect of UDP-galactose pyrophosphorylase. *Clin Chim Acta* **166**: 27–35.
Stambolian D (1988) Galactose and cataract. *Surv Ophthalmol* **32**(5): 333–349.
Thompson SM, Netting MJ, Jerath S, Wiley V (2003) Effect of a less restricted diet in galactosemia. *J Inherit Metab Dis* **26**(Supplement 2): 214.
Tyfield L, Carmichael D. The galactose-1-phosphate uridyltransferase mutation analysis database home page. (GALTdB) at

http://www.ich.bris.ac.uk/galtdb/.
Tyfield L, Reichardt J, Fridovich-Keil J, et al (1999) Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) gene. *Hum Mutat* **13**: 417–430.
Vannas A, Hogan MJ, Golbus MS, Wood I (1975) Lens changes in a galactosemic fetus. *Am J Ophthalmol* **80**(4): 726–733.
Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN (1990) Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* **13**: 802–818.
Webb AL, Singh RH, Kennedy MJ, Elsas LJ (2003) Verbal dyspraxia and galactosemia. *Pediatr Res* **53**(3): 396–402.
Wehrli SL, Berry GT, Palmieri M, Mazur A, Elsas L, Segal S (1997) Urinary galactonate in patients with galactosemia: quantitation by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* **42**(6): 855–861.
Xu YK, Ng WG, Kaufman FR, Lobo RA, Donnell GN (1989) Galactose metabolism in human ovarian tissue. *Pediatr Res* **25**(2): 151–155.