

## 2.1. LA PHÉNYLCÉTONURIE

### L'anomalie

La phénylcétonurie (PCU) est due au déficit d'une enzyme hépatique, la phénylalanine hydroxylase (PAH) qui permet la transformation de la phénylalanine (PHE) en tyrosine. Le carence de cette enzyme entraîne une augmentation de la phénylalanine, responsable de la toxicité et de la symptomatologie caractérisée par des déficits neurologiques. Cette enzyme nécessite un cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4), pour fonctionner correctement et qui, en plus, intervient directement dans la synthèse de neurotransmetteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

Le diagnostic de la phénylcétonurie repose sur l'augmentation de la phénylalanine dans le sang. On distingue 2 formes en fonction du niveau d'atteinte de l'activité de la PAH et du taux de phénylalanine plasmatique en résultant : la phénylcétonurie, avec des taux supérieurs à 360  $\mu\text{moles/L}$  (requiert un traitement) et l'hyperphénylalaninémie avec des taux compris entre 120 et 360  $\mu\text{moles/L}$  (ne nécessite pas de traitement).

### L'incidence

La phénylcétonurie touche 1 nouveau-né sur 10.000 à 16.000.

### La maladie

En l'absence de diagnostic néonatal, les symptômes se développent en quelques mois et peuvent être de très légers à sévères. Ils incluent un retard de développement progressif, un retard de croissance, une microcéphalie, une épilepsie, un eczéma, des vomissements et une odeur particulière (souris). Les patients non traités développent un déficit intellectuel, des troubles du comportement (hyperactivité - traits autistiques) et de la motricité. Les patients ont souvent la peau et les cheveux clairs, conséquence d'un déficit en tyrosine.

### Le traitement

Le traitement sera adapté au déficit enzymatique identifié. La phénylcétonurie (avec un taux de PHE supérieur à 360  $\mu\text{moles/L}$ ) est traitée par un régime contrôlé en phénylalanine (restriction des protéines naturelles et suppléments de mélanges d'acides aminés sans phénylalanine). Plus la forme de la PCU est sévère, plus le régime sera restreint. Ce régime devra être très strict pendant les 10 premières années de vie, puis il pourra être relâché progressivement, mais jamais arrêté. Un régime strict devra cependant être suivi chez les femmes envisageant une grossesse afin d'éviter l'intoxication du fœtus.

Certains patients (15 à 30%) répondent à un traitement par le cofacteur de l'enzyme (dichlorhydrate de saproptérine, commercialisé sous le nom de Kuvan®) qui améliore l'activité enzymatique résiduelle de la PAH, leur permettant de suivre un régime moins restreint en phénylalanine.

Il existe plusieurs pistes de recherche sur la PCU qui pourraient donner des résultats à l'avenir, notamment le traitement avec la phénylalanine ammonium lyase, ou avec des chaperons (molécules qui modifient la forme tridimensionnelle de la phénylalanine hydroxylase, comme le Kuvan®).

La thérapie génique, qui consiste en l'intégration du gène PAH dans les cellules hépatiques et/ou musculaires utilisant des vecteurs viraux modifiés, est à l'étude avec des résultats encourageants. La transplantation hépatique, bien que son efficacité ait été démontrée, est une technique agressive par rapport au traitement diététique, son utilisation n'est pas justifiée.

Les patients présentant une hyperphénylalaninémie ne sont en général pas traités, mais doivent être suivis régulièrement, en particulier s'il s'agit de filles car leurs grossesses futures devront être surveillées.



La mortalité, en l'absence de traitement, est très élevée.

La forme subaigüe se caractérise par une atteinte hépatique, des troubles de la coagulation, une hépatosplénomégalie, un retard de croissance, de l'hypotonie et du rachitisme.

La forme chronique est caractérisée par une hépatosplénomégalie, une cirrhose, des troubles de la coagulation avec des hématomes, un retard de croissance, un rachitisme. La tyrosinémie de type I est associée à un risque très élevé d'hépatocarcinome. L'atteinte rénale est variable : le patient peut ne présenter qu'une tubulopathie modérée. A l'autre extrémité du spectre, on trouve des patients en insuffisance rénale sévère. Le rachitisme hypophosphatémique est une complication de la tubulopathie. Plus rarement on observe une cardiomyopathie et/ou des crises neurologiques de type porphyrie : paresthésies douloureuses et troubles neurovégétatifs, suivis parfois de paralysies, convulsions, automutilation, paralysie des muscles respiratoires et décès.

Il existe également deux autres types de tyrosinémies, les types II et III, beaucoup moins fréquentes que la tyrosinémie de type I. Les manifestations de ces deux maladies sont principalement oculaires ou neurologiques. Leur pronostic vital est beaucoup moins sombre que celui de la tyrosinémie de type I.

## Le traitement

Le traitement de la tyrosinémie de type I reposait à l'origine sur une restriction drastique de l'apport de tyrosine et de phénylalanine dans l'alimentation. En cas d'insuffisance hépatique aigüe ou de dégénérescence maligne, une transplantation hépatique pouvait être proposée. Le pronostic de la maladie était sombre. L'utilisation depuis 1992 de la nitisinone (NTBC), traitement oral réduisant l'accumulation des composés hépatotoxiques, a révolutionné la prise en charge des patients. Ce traitement médicamenteux doit être associé à une alimentation restreinte en Tyrosine et Phénylalanine. Les données actuelles de la littérature montrent qu'un traitement débuté pendant le premier mois de vie permet de réduire de façon drastique le risque d'hépatocarcinome. Une surveillance clinique et biochimique demeure toutefois nécessaire.

## Le dépistage

Le dépistage des 3 types de tyrosinémie s'appuie sur la mesure du taux de tyrosine sur sang séché. Ce taux est modérément augmenté en cas de tyrosinémie de type I. Ceci complique le dépistage de la maladie. Le dépistage des tyrosinémies de type II et III est plus simple ; les taux sanguins de tyrosine sont beaucoup plus élevés dans ces deux maladies. Le dosage est réalisé par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

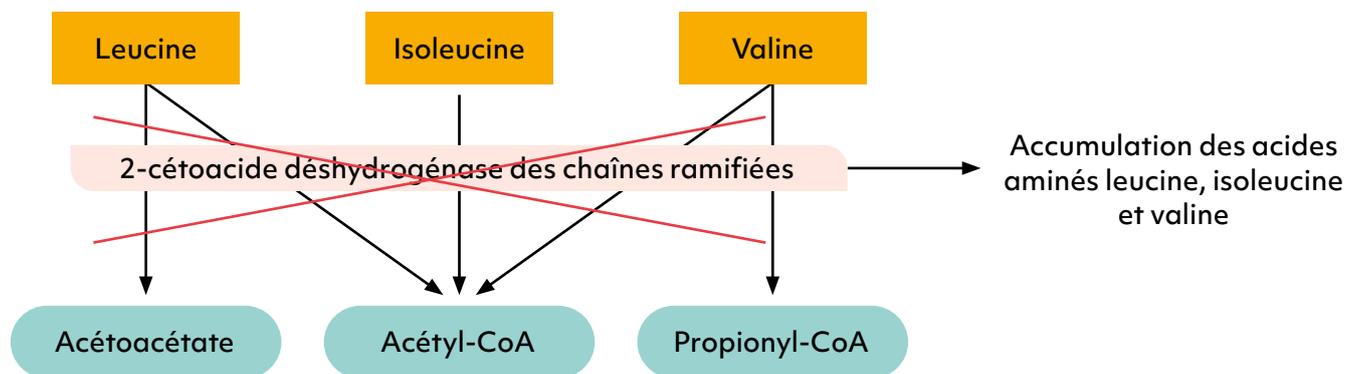
En raison du risque de faux positif fréquemment lié à une immaturité hépatique, les centres de dépistage ont introduit un dépistage en deux étapes : si le seuil classique de tyrosinémie est dépassé, la succinylacétone (SUAC) est mesurée dans un deuxième temps sur le même échantillon de sang séché et le dépistage sera considéré positif en cas d'association d'une majoration de la tyrosinémie et de la succinylacétone. En cas de concentration en tyrosine très élevée (second seuil), même si la succinylacétone est dans les normes, le dépistage sera considéré positif pour identifier les éventuelles tyrosinémies de type II ou III.

La valeur seuil pour le dépistage est définie au percentile 99,5.

L'**arbre décisionnel** est décrit dans la figure en fin de chapitre.

### 2.3. LA LEUCINOSE OU MALADIE DE L'URINE A L'ODEUR DE SIROP D'ÉRABLE (MSUD)

L'ANOMALIE : La leucinoase est due à des mutations des gènes codant pour les sous-unités E1 $\alpha$ , E1 $\beta$  ou E2<sup>12</sup> du complexe déshydrogénase des cétoacides ramifiés (BCKAD), impliquée dans la deuxième étape enzymatique de la dégradation des acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) : la leucine, l'isoleucine et la valine. La BCKAD a quatre sous-unités : E1 $\alpha$ , E1 $\beta$ , E2 et E3, codés par les gènes BCKDHA, BCKDHB, DBT et DLD respectivement. Les mutations de ces gènes conduisent à l'accumulation d'AACR (surtout la leucine) et de leurs alpha-céto-acides ramifiés (Figure 1). Le diagnostic repose sur l'augmentation de ces 3 acides aminés dans le sang. Les métabolites éliminés dans l'urine donnent une odeur caractéristique qui a valu à la maladie le nom de « maladie du sirop d'érable ». La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif.



**Figure 1.** Voies du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée. Blocage en raison d'un déficit du complexe multienzymatique 2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée.

#### L'incidence

La leucinoase touche environ 1 nouveau-né sur 185.000.

#### La maladie

La forme classique de la maladie, forme aigüe à présentation néonatale, se manifeste au cours des premiers jours de vie par des difficultés pour s'alimenter et une encéphalopathie s'aggravant progressivement (léthargie, apnée intermittente, mouvements stéréotypés et opisthotonos<sup>13</sup>). Sans traitement, l'état clinique tend vers un coma profond et la mort du nourrisson.

La leucinoase intermédiaire ressemble cliniquement à la forme classique, mais elle peut survenir plus tardivement et présenter des symptômes moins sévères. Les patients atteints de la forme intermittente sont asymptomatiques à la naissance, mais ils peuvent présenter des épisodes de décompensation aigüe ou développer des signes neurologiques et un retard de développement au cours de l'enfance. La forme sensible à la thiamine est cliniquement similaire à la forme intermédiaire, mais le traitement par la thiamine améliore la tolérance à la leucine alimentaire.

12. Voire E3, mais dans ce cas la maladie est plus complexe car cette sous-unité est commune à d'autres déshydrogénases.

13. Contracture de tous les muscles postérieurs du corps, donnant à celui-ci une attitude caractéristique : arqué en arrière, le malade, quand on l'allonge sur le dos, ne repose sur sa couche que par les talons et l'occiput.

## Le traitement

La décompensation aiguë doit être traitée en urgence par un régime alimentaire hypercalorique sans acides aminés ramifiés associé à un mélange spécifique d'acides aminés permettant l'anabolisme protéique. Si nécessaire, le traitement inclura une hémodialyse. Le traitement au long cours consiste en la mise en place d'un régime alimentaire strict qui limite les apports de protéines naturelles, et nécessite un mélange d'acides aminés sans leucine, isoleucine et valine. Une transplantation hépatique peut également être une thérapie efficace car le foie transplanté est capable de dégrader plus de 90% des AACR, bien que cette option doive être évaluée individuellement pour chaque patient. Comme dans d'autres maladies métaboliques, la thérapie génique est une option future.

## Le dépistage

Il est basé sur la mesure indifférenciée des concentrations en leucine et isoleucine, ainsi que de la concentration en valine. Le dosage est réalisé par spectrométrie de masse en tandem. Leucine et isoleucine possèdent la même masse moléculaire. Ils ne sont dès lors pas discriminés par la méthode mise en œuvre pour réaliser le dépistage et c'est l'équivalent de la somme des 2 composés que l'on quantifie. En outre, une accumulation de l'allo-isoleucine est observée chez les patients atteints de MSUD. Ce dernier marqueur est hautement spécifique de la MSUD, mais présentant également la même masse moléculaire que l'isoleucine et la leucine, il ne peut être spécifiquement mesuré par la méthode de dépistage. Dès lors, des méthodes alternatives doivent être déployées dans le décours d'une éventuelle mise au point pour identifier la présence d'allo-isoleucine.

La valeur seuil pour le dépistage est définie au percentile 99,5.

L'arbre décisionnel est décrit dans la figure en fin de chapitre.

## 2.4. L' HOMOCYSTINURIE

### L'anomalie

L'homocystinurie classique par déficit en cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) est caractérisée par une atteinte des yeux, du squelette, du système nerveux central et du système vasculaire. L'enzyme CBS convertit l'homocystéine en cystathionine par la voie de transsulfuration du cycle de la méthionine, à l'aide du cofacteur pyridoxal 5-phosphate. Le diagnostic du déficit en CBS est confirmé par l'analyse de l'homocystéine totale et par la recherche des mutations dans le gène *CBS*. Si la maladie est diagnostiquée chez un nouveau-né, le traitement précoce permet d'assurer le développement d'une intelligence normale et de prévenir l'apparition des autres complications. Quand le diagnostic est posé tardivement, le traitement vise à prévenir les accidents thrombotiques potentiellement fatals et à limiter la progression des diverses complications.

### L'incidence

Selon les données des pays où le dépistage néonatal existe et où plus de 200.000 nouveau-nés ont été testés, le taux de détection du déficit en CBS est de 1/344.000. Dans certaines régions, l'incidence basée sur le nombre de cas cliniques est d'environ 1/65.000. Plus récemment, un dépistage fondé sur la recherche des mutations de *CBS* a rapporté des incidences allant jusqu'à 1/20.000.

### La maladie

Les patients ne présentent aucun signe à la naissance. Sans traitement, la maladie est progressive. Les anomalies oculaires incluent une ectopie du cristallin (85% des cas) avec une forte myopie. Les anomalies squelettiques incluent un genu valgum<sup>14</sup> et un pied creux, ainsi qu'une dolichosténomélie<sup>15</sup>, un pectus excavatum<sup>16</sup> ou carinatum<sup>17</sup>, une cyphose ou une scoliose et une ostéoporose. Les thromboses, touchant les grosses

14. Déviation de la jambe vers l'extérieur de l'axe du membre inférieur avec saillie du genou en dedans.

15. Allongement et finesse anormale des membres ou de segments de membre.

16. Déformation en creux de la paroi antérieure du thorax, accentuée en inspiration. Syn : thorax en entonnoir.

17. Le pectus **carinatum** est une déformation rare de la cage thoracique en forme d'une protubérance vers l'avant.

et petites artères et veines, sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité. Rarement, un déficit intellectuel survient dans les deux premières années de vie. Des troubles psychiatriques significatifs sont retrouvés dans la moitié des cas. Une atteinte du foie, des cheveux et de la peau a également été décrite. La maladie, transmise sur le mode autosomique récessif, est une anomalie du métabolisme de la méthionine due à des mutations du gène CBS (21q22.3).

## — Le traitement

---

Étant donné que certains patients répondent à la prise vitamine B6, il faut d'abord déterminer si le patient y répondra biochimiquement. Si le patient répond partiellement à la B6, le traitement vitaminique sera associé à une restriction en méthionine. Pour les patients ne répondant pas à la vitamine B6, le traitement est principalement diététique (restriction en méthionine associée à la prise d'un mélange d'acides aminés spécifiques). De la bétaine peut être ajoutée ; elle contribue à réduire l'homocystéine en favorisant la re-méthylation.

## — Le dépistage

---

Il est basé sur la mesure du taux de méthionine qui est augmenté dans les formes sévères. Le dosage est réalisé par spectrométrie de masse en tandem. La valeur seuil pour le dépistage est définie au percentile 99,5. Il est important de signaler que certains cas sensibles à la vitamine B6 ne sont pas détectés lors du dépistage en raison d'une méthioninémie normale.

L'**arbre décisionnel** est décrit dans la figure en fin de chapitre.

