

# Les Erreurs Innées du Métabolisme : progrès et défis

## *Inborn errors of metabolism : new developments and challenges*

**C. De Laet, C. Carlier, M. Robert, I. Thiebaut, G. Prové, R. Sergooris et P. Goyens**

Unité de Nutrition et Métabolisme, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles

### RESUME

*La notion d'erreur innée du métabolisme est née des observations de Sir A. Garrod au début du XXème siècle. Les progrès exponentiels réalisés ces 40 dernières années, en biologie cellulaire, techniques d'investigation, génétique moléculaire, ... font qu'un nombre sans cesse croissant d'erreurs innées du métabolisme sont identifiées. Nous en comprenons de mieux en mieux leur physiopathologie. La prise en charge a considérablement évolué : traitements diététiques plus spécifiques, traitements médicamenteux, enzymes de remplacement, greffe d'organe ou de cellules (hépatocytes, cellules souche), ... De nouvelles perspectives se profilent : greffe de cellules génétiquement modifiées, génie génétique, ... . L'ensemble de ces progrès, couplés à un diagnostic plus précoce, ont radicalement modifié le pronostic d'un grand nombre de ces pathologies. De nouveaux défis doivent dès lors être relevés. La complexité croissante de la prise en charge rend indispensable l'encadrement du patient par une équipe multidisciplinaire composée de cliniciens (pédiatres et internistes), diététiciens, infirmière sociale, psychologues, ... dans un domaine aussi vaste et en continue expansion, il est indispensable que les expériences, encore trop souvent isolées, puissent être mises en commun au niveau national et international, afin d'offrir un service optimal au patient.*

### ABSTRACT

*The concept «inborn error of metabolism» (IEM) arose from the observations of Sir A. Garrod at the beginning of the XXth century. The exponential development, during the last decades, of our knowledge in cellular biology and molecular genetics, and the availability of increasingly more precise diagnostic tools, allow the identification of a still growing number of inborn errors of metabolism. Their physiopathology is better understood. Treatments have considerably improved: more specific diets, new medical treatments, enzyme replacement therapy, organ transplantation, hepatocyte or stem cell transplantation... New techniques are under development, including various strategies of gene therapy. Improved therapeutic efficacy combined with earlier diagnosis have dramatically changed the prognosis of many disorders. As a consequence, new challenging questions have to be answered. Today, patients with an IEM, because of the extreme complexity of their management, need to be looked after by a multidisciplinary team of physicians (pediatricians and internists), dieticians, social workers, psychologists... It is essential, in this complex and rapidly expanding field, that experiences should be shared at national and international level, in order to provide the most adequate care for patients.*

### LE CONCEPT «ERREUR INNEE DU METABOLISME»

En 1902, Sir A. Garrod décrit pour la première fois les signes cliniques de l'alkaptonurie. Il identifie, dans les urines des patients atteints, de l'acide homogentisique. Il observe que cette pathologie suit une distribution familiale ; les parents sont asymptomatiques alors que les frères ou sœurs peuvent être également affectés. Sir A. Garrod conclut que certaines maladies, affectant l'individu tout au

long de sa vie, surviennent parce que l'activité d'une enzyme impliquée dans le métabolisme intermédiaire est totalement ou partiellement déficitaire<sup>1</sup>. Le concept d'erreur innée du métabolisme (EIM) était né.

### L'EXEMPLE DE LA PHENYLACETONURIE

Si un certain nombre d'EIM sont décrites dans la première moitié du XXème siècle, il faudra cependant attendre quelques décennies pour que soient

proposés les premiers traitements. Nous l'illustrons en rappelant l'histoire de la phénylcétonurie.

En 1934, A. Fölling isole de l'acide phénylpyruvique dans les urines de deux enfants présentant un retard mental sévère ; il nomme cette pathologie « imbecillitas phenylpyruvica » que nous connaissons mieux sous le nom de phénylcétonurie<sup>2</sup>. Vingt ans plus tard, H. Bickel démontre qu'un régime pauvre en phénylalanine permet de corriger les anomalies biochimiques et d'atténuer certains signes neurologiques de la maladie<sup>3</sup>. D'autres établiront par la suite qu'un régime approprié, instauré très précocement, prévient le retard mental. Un test de dépistage s'imposait donc, de préférence chez le nouveau-né. Les premiers essais avec du perchlorure de fer sur les urines s'avèrent peu fiables en période néonatale. En 1962, R. Guthrie met au point un dosage de la phénylalanine, basé sur le test d'inhibition bactérienne, à partir de quelques gouttes de sang recueillies sur papier filtre. Les premières études pilotes démontrent l'efficacité de la méthode<sup>4</sup>. Le dépistage de la maladie par le test dit « de Guthrie » se répand alors largement aux Etats-Unis et dans les pays occidentaux.

## COMPLEXITE CROISSANTE

L'intérêt pour les EIM connaît un essor considérable depuis les quarante dernières années. On en dénombre à l'heure actuelle plus de 1000, concernant soit le métabolisme intermédiaire (acides aminés, glucides ou acides gras, acides nucléiques, ...), soit le métabolisme des organelles (métabolisme énergétique mitochondrial) ou encore le trafic intracellulaire (affections peroxysomiales, microsomiales, lysosomiales,...)<sup>5</sup>. Ce nombre ne cesse d'augmenter au fur et à mesure de la progression exponentielle des connaissances en biologie cellulaire et de la multiplication des techniques d'investigation de plus en plus performantes, tant *in vivo* que *in vitro*. On peut raisonnablement prévoir que dans un avenir relativement proche on aura identifié des EIM correspondant à la totalité des enzymes du métabolisme intermédiaire. La complexité croissante des pathologies et des investigations indispensables au diagnostic nécessite dès lors une collaboration toujours plus étroite entre cliniciens – toutes spécialités médicales confondues, biochimistes, radiologues, anatomopathologistes, généticiens, ...

## DEPISTAGE

Les possibilités de dépistage néonatal ont largement évolué depuis les premières expériences de R. Guthrie. Le dépistage de la phénylcétonurie a été introduit en Belgique en 1968<sup>6</sup>. D'autres dépistages se sont progressivement ajoutés : différentes aminoacidopathies et la galactosémie ; l'hypothyroïdie ; la mucoviscidose, le syndrome adrénogénital et le déficit en biotinidase. Tout nouveau dépistage fait appel chaque fois à une technique propre et a pour conséquence une augmentation du coût global du

dépistage. L'introduction à la fin des années 90 de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) dans l'arsenal des laboratoires de dépistage constitue un changement radical. En routine, dans l'état actuel de nos connaissances, le MS/MS permet, en un seul passage de séparer et de doser de façon précise et reproductible une quarantaine de molécules : la plupart des acides aminés, la carnitine libre et un grand nombre d'acylcarnitines intermédiaires de la β-oxydation des acides gras et enfin quelques acylcarnitines dont l'élévation permet le diagnostic d'acidémies organiques. L'introduction du MS/MS a assuré au laboratoire de pédiatrie de l'ULB une position de leadership en Belgique puisque le laboratoire était le premier laboratoire centre de dépistage en Belgique à disposer de cet outil<sup>7</sup>.

## TRAITEMENTS

La meilleure compréhension des bases biochimiques des EIM a conduit à l'amélioration de leur prise en charge thérapeutique.

Les traitements diététiques constituent pour certaines EIM le seul traitement : limitation d'un acide aminé en particulier, couverture continue du besoin énergétique, régime cétogène, ... Ces diètes sont de plus en plus complexes. Elles font appel à des produits très spécifiques dont le goût, quoiqu'il y ait d'énormes progrès faits dans ce domaine, reste souvent discutable. La diététicienne prenant en charge les EIM doit donc allier d'excellentes connaissances en biochimie et en nutrition pédiatrique à une bonne part d'inventivité pour rendre le traitement acceptable et compréhensible par le patient et sa famille.

Des traitements médicamenteux ont vu le jour : cofacteurs, substrats, inhibiteurs enzymatiques.... Le NTBC utilisé dans le traitement de la tyrosinémie I en est un exemple. Il s'agit d'une molécule inhibant la voie de dégradation de la tyrosine en amont de l'enzyme déficitaire et empêchant ainsi la formation des métabolites toxiques. L'utilisation depuis 1992 de cette nouvelle molécule a radicalement modifié le pronostic de la maladie. Le tableau clinique de ces patients était dominé jusqu'alors par une dégradation progressive de la fonction hépatique et rénale avec un risque élevé de voir apparaître un hépatocarcinome. L'introduction du NTBC a réduit de façon drastique la mortalité liée à cette pathologie<sup>8</sup>.

L'ensemble de ces progrès, couplés à un diagnostic plus précoce et à une amélioration des techniques médicales (soins intensifs en particulier), ont radicalement modifié le pronostic d'un certain nombre d'EIM. Au prix d'un traitement souvent astreignant, un nombre croissant de patients ont atteint l'âge adulte. De nouveaux défis doivent dès lors être relevés : l'intégration socio-économique du patient, son épanouissement personnel, son désir d'enfant, ... Il est très important que le patient atteint d'une EIM soit encadré par une équipe multidisciplinaire associant cliniciens – pédiatres et

internistes, diététiciens, psychologues, infirmière sociale. Nous ne nous étendons pas ici sur le très grand nombre de questions que soulève le désir de grossesse chez les patientes atteintes d'EIM<sup>9</sup>.

## PERSPECTIVES D'AVENIR

L'issue de certaines EIM demeure néanmoins préoccupante. Il n'existe pas de traitement pour toutes les pathologies connues. Certaines EIM, dont les acidémies organiques, sont à risque de décompenser brutalement alors que le traitement chronique est maximal. Les résultats obtenus pour des pathologies telle la phénylcétonurie, avec une diète rigoureusement suivie, ne sont pas toujours à la hauteur des espérances (troubles cognitifs). Des traitements très novateurs sont pour ces raisons à l'étude : enzymes de remplacement, thérapie génique, greffes d'organe...

Le traitement par enzyme de remplacement suscite un grand intérêt depuis les résultats spectaculaires obtenus par la perfusion d'imiglucérase dans la maladie de Gaucher<sup>10</sup>. Les symptômes viscéraux et hématologiques s'améliorent rapidement après le début du traitement ; la réponse est cependant plus lente voire incomplète au niveau du squelette. Ce traitement ne permet pas de prévenir la progression des signes neurologiques dans la forme neuronopathique de la maladie.

L'enzyme de remplacement est depuis peu disponible pour le traitement de la maladie de Fabry ; les premiers résultats sont également très encourageants. D'autres suivront bientôt : maladie de Hurler (mucopolysaccharidose type I), maladie de Pompe (glycogénose II).

La thérapie génique est le traitement potentiel de toute maladie monogénique. L'enthousiasme qu'elle a suscité ces quinze dernières années semble être quelque peu retombé. Pour que ce traitement puisse être appliqué, de nombreux problèmes doivent encore être résolus. Parmi ceux-ci, le choix et le contrôle du vecteur, le transfert efficace du gène ou encore l'amplitude et la durée d'expression du gène.

La greffe d'organe permet de guérir une EIM, à condition que l'enzyme déficitaire s'exprime dans cet organe. Elle a été utilisée avec succès pour traiter diverses EIM. La greffe de moëlle a été proposée dans les déficits enzymatiques associés aux maladies peroxysomiales et lysosomiales. Quelques cas ont été rapportés. La première pathologie traitée de cette manière a été la mucopolysaccharidose I (maladie de Hurler)<sup>11</sup>. La greffe de moëlle permet, à condition d'être pratiquée très tôt, de modifier en partie l'évolution naturelle de la maladie mais elle expose le patient aux complications non négligeables de la technique elle-même. L'utilisation de cellules souches hématopoïétiques pourrait conduire à l'avenir à de meilleurs résultats.

La transplantation de foie ou de foie et rein

combinés a été utilisée avec succès dans différentes EIM. Certaines indications sont indiscutables telles que l'hyperoxalurie primaire, la maladie de Crigler Najjar, l'hépatite fulminante secondaire à une maladie de Wilson. Pour d'autres pathologies où la guérison ne peut être complète après greffe, la décision de transplanter est plus difficile à prendre. Il est indispensable de mettre alors en balance le risque lié à la greffe et le bénéfice que pourrait en tirer le patient. Un petit nombre de patients atteints de glycogénose I, déficit du cycle de l'urée ou acidémies organiques a déjà bénéficié d'une greffe de foie (ou foie et rein). La qualité de vie des patients rapportés en a été nettement améliorée. En 1993, l'équipe métabolique de l'HUDERF, dirigée alors par le Pr H.L. Vis, en collaboration avec l'équipe de transplantation hépatique des Cliniques Universitaires St Luc, réalisa pour la première fois une greffe hépatique chez une fillette atteinte d'acidémie méthylmalonique (mut, forme sévère), pathologie grevée d'une morbidité et mortalité élevées. A l'âge de 17 mois, la patiente est transplantée avec succès. En quelques jours, son excrétion urinaire d'acide méthylmalonique diminue d'un facteur 10. Elle a pu être sevrée rapidement de son alimentation entérale ; ses apports en protéines naturelles ont pu être élargis<sup>12</sup>. Son état clinique n'a plus requis d'hospitalisation pour décompensation. Elle mène une scolarité normale. La greffe de foie n'a malheureusement pas pu empêcher la dégradation de sa fonction rénale, complication classique de l'acidémie méthylmalonique. La patiente actuellement âgée de 14 ans bénéficiera bientôt d'une transplantation rénale.

La greffe d'hépatocytes génétiquement modifiés ex vivo comporte de nombreux avantages par rapport à la transplantation classique. Le patient n'est pas confronté aux problèmes de rejet puisqu'il s'agit de ses propres cellules. La chirurgie est nettement moins lourde que pour une greffe classique. L'UCL, l'ULg et l'ULB travaillent en collaboration (projet WALEO) depuis 3 ans sur la greffe de cellules génétiquement (hépatocytes ou cellules souches) modifiées applicable au patient phénylcétonurique<sup>13</sup>.

## ROLE DE LA GENETIQUE

Le séquençage du génome humain, l'identification des gènes et des mutations au sein de ceux-ci, ont ajouté une dimension nouvelle à l'étude des EIM. La génétique moléculaire a ouvert les perspectives de conseil génétique. Elle permet de mieux cerner les bases biochimiques et physiologiques des EIM.

Les mutations non sens sont les plus fréquemment observées. Elles représentent 60% des allèles responsables de la phénylcétonurie. Peu d'entre elles affectent le domaine catalytique de l'enzyme. Ces mutations influencent essentiellement la stabilité de la protéine. Cette observation ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques : une méthode micromoléculaire permettant de stabiliser l'enzyme

pourrait restaurer son activité<sup>14</sup>.

Lorsque la génétique moléculaire entra dans la pratique médicale au début des années 90, beaucoup ont espéré que l'identification du génotype permettrait de prédire le phénotype correspondant et ainsi de prédire le tableau clinique des patients. La situation s'avère malheureusement bien plus complexe. Reprenons l'exemple de la phénylcétonurie, maladie « monogénique », « simple ». Deux patients phénylcétonuriques, porteurs des mêmes mutations, ne développeront pas obligatoirement des symptômes neurologiques avec le même degré de sévérité. Certaines variations biologiques (polymorphisme ?) ont été identifiées au niveau de la barrière hémato-méningée limitant la pénétration dans le système nerveux central de la phénylalanine en large excès dans le plasma. Le génome, par son expression propre, peut protéger le cerveau de la toxicité de la phénylalanine<sup>14</sup>.

## DEFIS

Les connaissances dans le domaine des IEM évoluent très rapidement ; ceci engendre beaucoup d'engouement. De très nombreuses questions subsistent cependant. La médecine que nous pratiquons est-elle réellement toujours bénéfique pour le patient et sa famille? Avons-nous les moyens de nos ambitions? Voici, à titre d'illustration, deux exemples.

Les enzymes de remplacement sont le seul espoir thérapeutique pour les patients atteints de maladies de stockage. Ces traitements représentent un coût énorme, qui va inéluctablement commencer à peser en termes de santé publique. Pourrons-nous assurer ce traitement tout au long de la vie du patient ? Aurons-nous le droit d'interrompre le traitement après plusieurs années sachant que le patient développera à nouveau les signes de la maladie. Il est indispensable qu'il y ait une réflexion commune et une prise de responsabilités des différents acteurs au sein de la société.

En utilisant le MS/MS comme technique de dépistage néonatal, nous nous sommes écartés des critères de Wilson et Jungner publié par l'OMS (1968). Nous détectons des molécules et analysons des profils dont nous ne savons pas encore s'ils ont une signification précise en clinique et nous inquiétons peut être inutilement des familles. Nous diagnostiquons des pathologies pour lesquelles il n'existe pas de traitement efficace ; le seul bénéficiaire sera alors d'offrir à la famille un conseil génétique.

## CONCLUSION

Les EIM sont des maladies rares mais il en existe un grand nombre. Elles nécessitent des investigations et des traitements de plus en plus sophistiqués, mis en oeuvre par des équipes multidisciplinaires. A l'heure de l'*Evidence Based Medicine*, il est impératif que les expériences, encore trop souvent isolées, puissent

être confrontées au niveau national et international afin d'offrir un service optimal au patient.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Garrod AE: The incidence of alkaptonuria. A study in chemical individuality. *Lancet* 1902 ; 2 :1616-20
2. Centerwall SA, Centerwall WR: The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children and a scientist. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 89-103
3. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM: Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953 ; 2 : 812-3
4. Guthrie R, Susi A: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963 ; 25 : 338-43
5. Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D (Eds). *The metabolic basis of inherited disease*, 8<sup>th</sup> edn. McGraw-Hill, New York, 2001.
6. Vis HL. : Techniques de détection des aminoacidopathies et des myopathies. 7th International Congress of Clinical Chemistry, Geneva/Evian 1969. Volume 3: Hormones, lipids and miscellaneous. S. Karger, Basel, 1970 : 330-42
7. Goyens Ph, Van Ti HV, Herremans N, Van Stichelen S, Bourdoux P : Les techniques de dépistage néonatal à l'aube du troisième millénaire. *Le Journal du Pédiatre Belge* 2000 ; 2 : 239-44
8. Holme E, Lindstedt S: Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inher. Metab. Dis.* 1998 ;21 : 507-17
9. Johansson A-B, De Laet C, Cavedon C, Blum D, Goyens Ph: Répercussion des maladies métaboliques maternelles: quelle prise en charge pour l'obstétricien et le pédiatre? *Le Journal du Pédiatre Belge* 2002 ; 4 : 203-7.
10. Grabowski GA: Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005 ; 17 : 510-1
11. Krivit W, Aubourg P, Shapiro E, Peters C: Bone marrow transplantation for globoid cell leucodystrophy, adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and Hurler syndrome. *Curr Opin Hematol* 1999 ; 6 : 377-82.
12. Goyens Ph, Bresseur D, Otte JB, Marchau F, De Laet C, Cavatorta E, Sokal EM, Van Hoof F, Vis HL. : Liver transplantation for methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1997 ; 20 ; Suppl. 1: 38.
13. De Laet C, Josse C., Dan B, Carlier C, Goyens P: Liver or liver cell transplantation for phenylketonuria. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2005; 484-6
14. Scriver C: Garrod's foresight ; our hindsight. *J Inher. Metab. Dis* 2001; 24:93-116

### Correspondance

C. DE LAET  
Unité de Nutrition et Métabolisme,  
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola,  
Université Libre de Bruxelles, Bruxelles  
15, av. J.J. Crocq  
1020 Bruxelles