

Déficit en décarboxylase des acides aminés L-aromatiques (AADCd) : à propos d'un cas à deux ans post-thérapie génique (TG)

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCd): about a case at two years post-gene therapy (GT)

LAVOLO P.¹, DENIZOT B.², DES PORTES V.³ et TESTARD H.¹

¹Service de Pédiatrie, Centre hospitalier Alpes Léman, Contamine sur Arve, France,

²Service de Médecine nucléaire, Centre hospitalier Alpes Léman, Contamine sur Arve, France

³Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, CHU de Lyon HCL, Bron, France

RÉSUMÉ

Le déficit enzymatique en décarboxylase des acides aminés L-aromatiques (AADCd) bloque la conversion de 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) en dopamine et de 5-hydroxytryptophane (5-HTP) en sérotonine. C'est une maladie autosomique récessive rare avec un peu plus de 135 cas rapportés dans le monde depuis 1990. L'AADCd conduit souvent à un handicap sévère, secondaire au déficit en neurotransmetteurs, pouvant engager le pronostic vital.

Nous rapportons le cas d'un garçon diagnostiqué à l'âge de six mois, avec un tableau clinique classique (crises oculogyres, hypotonie, retard de développement et symptômes neurovégétatifs). Le dosage des neurotransmetteurs dans le liquide céphalo-rachidien et la mesure de l'activité enzymatique dans le sérum ont confirmé le diagnostic. L'analyse moléculaire a permis d'objectiver la mutation du gène *dopa décarboxylase (DDC)*. Notre patient a été traité par différentes approches pharmacologiques, visant à limiter la dégradation de la dopamine, avec un bénéfice très limité.

À 16 ans, malgré une évolution neurologique déjà sévère, il a bénéficié d'un protocole de thérapie génique (TG) utilisant un vecteur adénoviral AAV2-hAADC, délivré par voie neurochirurgicale stéréotaxique dans la *substantia nigra* et l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale. La TG a permis une évolution favorable avec une progression modeste mais réelle concernant la qualité de vie, notamment avec le maintien et le contrôle de la tête, l'acquisition de gestes volontaires, la résolution des crises oculogyres et la diminution des mouvements anormaux.

Afin d'évaluer le bénéfice clinique de cette TG, les études se poursuivent actuellement, incluant des

ABSTRACT

Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADCd) enzyme deficiency blocks conversion of L-dopa into dopamine and 5-HTP into serotonin. It is a rare autosomal recessive disease, with just over 135 cases reported worldwide. AADCd often leads to severe handicap, with sometime vital implication, secondary to neurotransmitters deficiency.

We report the case of a boy diagnosed at six months of age, with a classical clinical picture (oculogyric seizures, hypotonia, developmental delay and neurovegetative symptoms). Confirmation of the diagnosis required the measuring of neurotransmitters in the cerebrospinal fluid and enzymatic activity in the serum. Genetic molecular analysis shows *dopa decarboxylase (DDC)* gene mutation. The patient was treated by different pharmacological approaches, aiming at limiting the degradation of dopamine, with very limited benefit.

At the age of 16, despite a severe neurological evolution, the patient received a novel gene therapy protocol using AAV2-hAADC viral vector, delivered by stereotactic neurosurgical injection directly in the midbrain. TG allowed a favorable outcome with modest but real improvement in terms of quality of life, head maintenance and control, acquisition of voluntary gestures, resolution of oculogyric crisis, and clear reduction of abnormal movements. Studies are still ongoing, with different ages patients and clinical presentations, to confirm clinical benefit of TG. Preliminary results seem promising, especially if TG is performed at an early age. This suggests the important clinical awareness needed to improve diagnostic testing allowing innovative therapies and optimal benefit.

patients d'âges et de présentations cliniques différents. Les résultats préliminaires semblent prometteurs, surtout si la TG est réalisée dès le plus jeune âge. Cela montre l'intérêt à sensibiliser les professionnels aux signes cliniques évocateurs, à améliorer les tests diagnostiques et ainsi espérer un traitement innovant rapide afin de permettre une évolution la plus optimale possible.

Rev Med Brux 2024; 45: 133-140

Doi: 10.30637/2024.22-079

Mots-clés : troubles des neurotransmetteurs, maladie rare, déficit en L-aminoacide aromatique décarboxylase, thérapie génique, dopamine

Rev Med Brux 2024; 45: 133-140

Doi: 10.30637/2024.22-079

Key words: neurotransmitter disorders, rare disease, aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, gene therapy, dopamine

INTRODUCTION

Le déficit en décarboxylase des acides aminés L-aromatiques (AADCd) est une maladie monogénique rare et grave, causée par des mutations bi-alléliques du gène *dopa décarboxylase* (*DDC*). Elle entraîne une activité déficiente de l'AADC, enzyme impliquée dans la biosynthèse des neurotransmetteurs (NT) monoamines sérotonine et dopamine, la dopamine étant le précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline. Les enfants atteints d'AADCd ne peuvent pas transformer la L-DOPA en dopamine et le 5-hydroxytryptophane (5-HTP) en sérotonine (figure 1). Les symptômes apparaissent dès la première année de vie et associent des crises oculogyres, une hypotonie, des mouvements anormaux (dystonie, hypokinésie), des troubles neurovégétatifs et un retard de développement. Les crises oculogyres (OGC) sont l'un des symptômes cardinaux de la maladie et se caractérisent par des épisodes de déviation tonique intermittente ou soutenue des yeux à la verticale (généralement vers le haut), à l'horizontale ou en convergence. Les épisodes durent généralement des heures et surviennent plusieurs fois par semaine^{1,2}.

CAS CLINIQUE

Notre patient a été diagnostiqué à l'âge de 6 mois. Il s'agissait du premier enfant vivant de parents non apparentés (décès *in-utero* d'un fœtus de sexe féminin à 8 mois lors de la précédente grossesse). Il est né par césarienne à 35 semaines d'aménorrhée dans un contexte de souffrance fœtale chronique (retard de croissance *in-utero* avec dopplers pathologiques), le poids de naissance était de 2.240 g et l'évolution périnatale fut sans particularité.

Dès les premiers mois de vie ont été notés un décalage d'éveil, une hypotonie, des petits sursauts et un encombrement nasal récurrent. Il a été hospitalisé à 5 mois pour suspicion de convulsion. Il présentait des mouvements paroxystiques des quatre membres, une déviation brutale du regard vers le haut de courte durée, une hypotonie axiale et des réflexes normaux.

C'était un nourrisson plutôt irritable, souvent en sueur, mais avec un bon contact et un sourire réponse. La courbe staturo-pondérale était normale. L'électro-encéphalogramme, l'imagerie cérébrale et le bilan infectieux comme métabolique usuels – comprenant la culture du liquide céphalo-rachidien (LCR) et des urines, les gaz du sang, l'ammoniémie et le dosage par chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires ainsi que les acides organiques urinaires – étaient normaux.

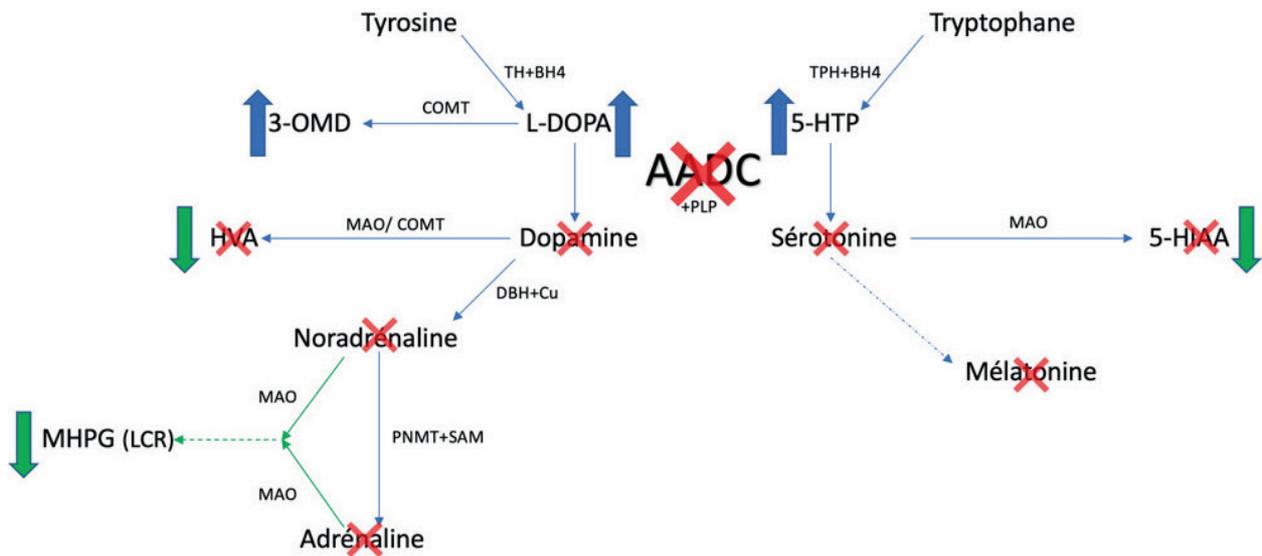
L'association de l'hypotonie, des mouvements dystoniques, des OGC et des symptômes neurovégétatifs a fait suspecter un déficit en NT, confirmé dans l'analyse du LCR avec un taux faible de HVA et de 5HIAA (tableau 1 et figure 1). L'activité enzymatique de l'AADC dans le sérum était effondrée chez le patient – avec une activité à 2 mU/L pour une norme entre 16 et 48 mU/L (avec L-DOPA pour substrat) et 0,1 mU/L pour une norme entre 2 et 6,3 mU/L (avec 5-HTP pour substrat) – et diminuée dans le sérum des parents (tableau 2).

Les activités telles que celles mesurées chez les parents sont comparables aux valeurs déjà observées chez d'autres porteurs hétérozygotes d'une mutation AADC (analyses réalisées par le Dr Verbeek, Nijmegen NL). L'analyse moléculaire a confirmé la présence d'une mutation hétérozygote chez chacun des parents, n'affectant pas le même exon du gène *DDC*, ainsi que l'état hétérozygote composite du patient. Un parent est porteur d'une mutation faux-sens sur l'exon 12 1073G>A(R358H), l'autre parent est porteur d'une mutation faux-sens sur l'exon 11 1040G>A(R347Q) et l'enfant est porteur des deux mutations (analyse réalisée par le Dr Hyland, Atlanta USA). Ces données suggèrent que seule une perte sévère de l'activité de l'AADC (comme c'est le cas pour le patient) conduit à un syndrome clinique, alors que des activités modérément plus élevées mais tout de même abaissées (comme pour les parents) restent sans conséquence clinique (tableaux 2 et 3). L'activité minimale sans conséquence clinique reste inconnue à ce jour.

Figure 1

Biosynthèse des catécholamines et de la sérotonine, conséquences sur la synthèse en cas de déficit en AADC (adapté de Wassenberg et al. 2017¹).

Les flèches en pointillés ne montrent pas les étapes intermédiaires. Les cofacteurs des enzymes sont les BH₄, PLP et Cu et le donneur de méthyle est le SAM. Le blocage métabolique est représenté par une croix rouge. Les flèches bleues indiquent l'augmentation des métabolites au-dessus du bloc, les métabolites situés en-dessous sont diminués, comme illustrés par les flèches vertes.



Abréviations : AADC : décarboxylase des acides aminés L-aromatiques ; BH₄ : tétrahydrobioptérine ; COMT : catéchol-O-méthyl transférase ; LCR : liquide céphalorachidien ; Cu : cuivre ; DBH : dopamine beta hydroxylase ; 5-HIAA : 5-hydroxyindolacetic ; 5-HTP : 5- hydroxytryptophane ; HVA : acide homovanillique ; L-DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine ; MAO : monoamine oxydase ; MHPG : 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol ; 3-OMD : 3-O-méthyl dopa (=3-méthoxytyrosine) ; PLP : phosphate de pyridoxal ; PNMT : phényléthanolamine N-méthyltransférase ; SAM : S-adenosylmethionine ; TH : tyrosine hydroxylase ; TPH : tryptophane hydroxylase.

Tableau 1

Dosage des NT dans le LCR au moment du diagnostic, à 3 mois post-TG et 7 mois post-TG.

	5 mois de vie	3 mois post-TG	7 mois post-TG	Références	Unités
Système Dopaminergique					
Tyrosine	12			5-25	micromol/L
L-DOPA	284			<30	nmol/L
3-O-méthyl dopa (3-OMD)	2925	305,97	519,81	3-54	nmol/L
3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG)	8	3,94	9,12	11-46	nmol/L
Acide homovanillique (HVA)	52	114,63	161,24	156-410	nmol/L
5-méthyltétrahydrofolate (MTHF)		34,65	93,59	>42	nmol/L
Ratio HVA/MHPG	6,5	29	17,68	5-20	
Système sérotoninergique					
Tryptophane	3,1			1,5-4	micromol/L
5-hydroxytryptophane (5-HTP)	104	61,45	70,91	2,4-12	nmol/L
Acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA)	26	9,15	7,71	63-185	nmol/L
Ratio HVA/5-HIAA	2	12,53	20,91	1,3-3,1	nmol/L
Ptérides					
Bioptérine		35,15	17,96	13,7-36	nmol/L
Néoptérine		48,40	74,16	10-24	nmol/L

Tableau 2

Activité enzymatique de l'AADC lors du diagnostic.

Activité enzymatique	Valeur de référence	Patient	Mère	Père
AADC avec substrat de L-DOPA	16-48 mU/L	2	6	5
AADC avec substrat de 5-HTP	2-6,3 mU/L	0,1	0,7	0,4

L'activité enzymatique de l'AADC, utilisant la L-DOPA et le 5-HTP comme substrats, était très faible dans le sérum du patient. L'activité AADC chez les deux parents était plus élevée, mais toujours inférieure aux valeurs de référence, comme on peut s'y attendre chez les porteurs hétérozygotes d'une mutation AADC.

Tableau 3

Analyse sérique des métabolites des neurotransmetteurs chez le patient et ses parents lors du diagnostic.

	Valeurs de référence	Patient	Mère	Père
Métabolites de la Dopamine dans le sérum				
L-Dopa	<25 nmol/L	2530	<25	<25
3-Methoxy-Tyrosine (3-OMD)	0-1 an : <750 nmol/L >2 ans : <300 nmol/L	Très élevé	171	155
HVA	<100 nmol/L	Indosable	44	23
Métabolites de la sérotonine dans le sérum				
Sérotonine	0-20 ans : 250-1500 nmol/L 20-60 ans : 100-1500 nmol/L	1	320	454
5-HIAA	<100	Indosable	19	17

L'analyse révèle des taux très faibles d'HVA, de 5-HT et de 5-HIAA dans le sérum du patient alors que ces concentrations sont normales dans le sérum de ses parents. Les concentrations de L-DOPA et de 3-O-méthyl-dopa (ou 3-méthoxytyrosine) sont très élevées en raison de la diminution de l'activité de l'AADC.

Le patient a été traité pendant de nombreuses années par différentes associations pharmacologiques : acide folique, pyridoxine, blocage par agoniste dopaminergique de la dégradation de la dopamine, inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO) et anticholinergiques – sans succès francs. Seules la dopamine transcutanée et la mélatonine ont apporté un bénéfice avec une diminution de la fréquence des OGC, une amélioration du tonus axial – sans pour autant permettre un maintien de la tête, une diminution des sudations et des troubles digestifs, et un endormissement plus rapide. Il n'avait aucune fonction motrice volontaire et par conséquent aucune autonomie, il ne prononçait aucun mot et le contact était pauvre en raison de l'absence de tonus axial. Il partageait toutefois ses humeurs en émettant des bruits.

Dans le cadre d'un essai thérapeutique international dirigé par le Pr Bankiewicz (San Francisco USA), le patient a intégré à 16 ans un protocole de thérapie génique (TG). L'administration directe d'un vecteur viral AAV2-hAADC par voie stéréotaxique neurochirurgicale guidée par IRM a été réalisée dans la *substantia nigra* et l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale. Ce vecteur est un virus adénoassocié de type 2 (AAV2) contenant l'ADN complémentaire (ADNc) de l'enzyme humaine AADC (hAADC). Le gène se retrouve ainsi dans le noyau cellulaire, mais n'affecte pas le génome. L'objectif était de restaurer la lecture d'un gène *DDC* fonctionnel, permettant la

transcription de l'enzyme et ainsi augmenter l'activité enzymatique dans les neurones dopaminergiques du cerveau moyen pour y induire la synthèse de dopamine, et restaurer la neurotransmission. La construction du gène est conçue de manière à restaurer la production d'AADC indépendamment de la mutation sous-jacente afin de pouvoir être administré à tous les patients présentant un déficit en AADC.

L'évolution postopératoire immédiate fut simple. A trois mois de la TG, il a présenté des dyskinésies et des troubles digestifs sévères, probablement secondaires à la production de dopamine endogène, avec pour conséquence une perte de poids de près de 20 % et des troubles ioniques, nécessitant une hospitalisation de plusieurs semaines et la reprise d'une alimentation entérale par gastrostomie. Les symptômes ont été traités par l'opéramide, benzodiazépines, tétrabénazine et mélatonine.

A un an de la TG, le patient présentait des signes d'amélioration de son interaction sociale. Il était capable de diriger son regard vers l'interlocuteur et vocalisait pour montrer sa joie. Il n'avait pas acquis le langage mais parvenait à prononcer quelques mots intentionnels. A 18 mois de la TG, selon le score moteur du *Peabody Developmental Motor Scales 2* (PDMS-2), il montrait une progression dans tous les sous-tests avec toutefois une évolution pauvre sur le plan locomoteur. Ce test de motricité évalue les réflexes, la statique, l'appareil locomoteur, la

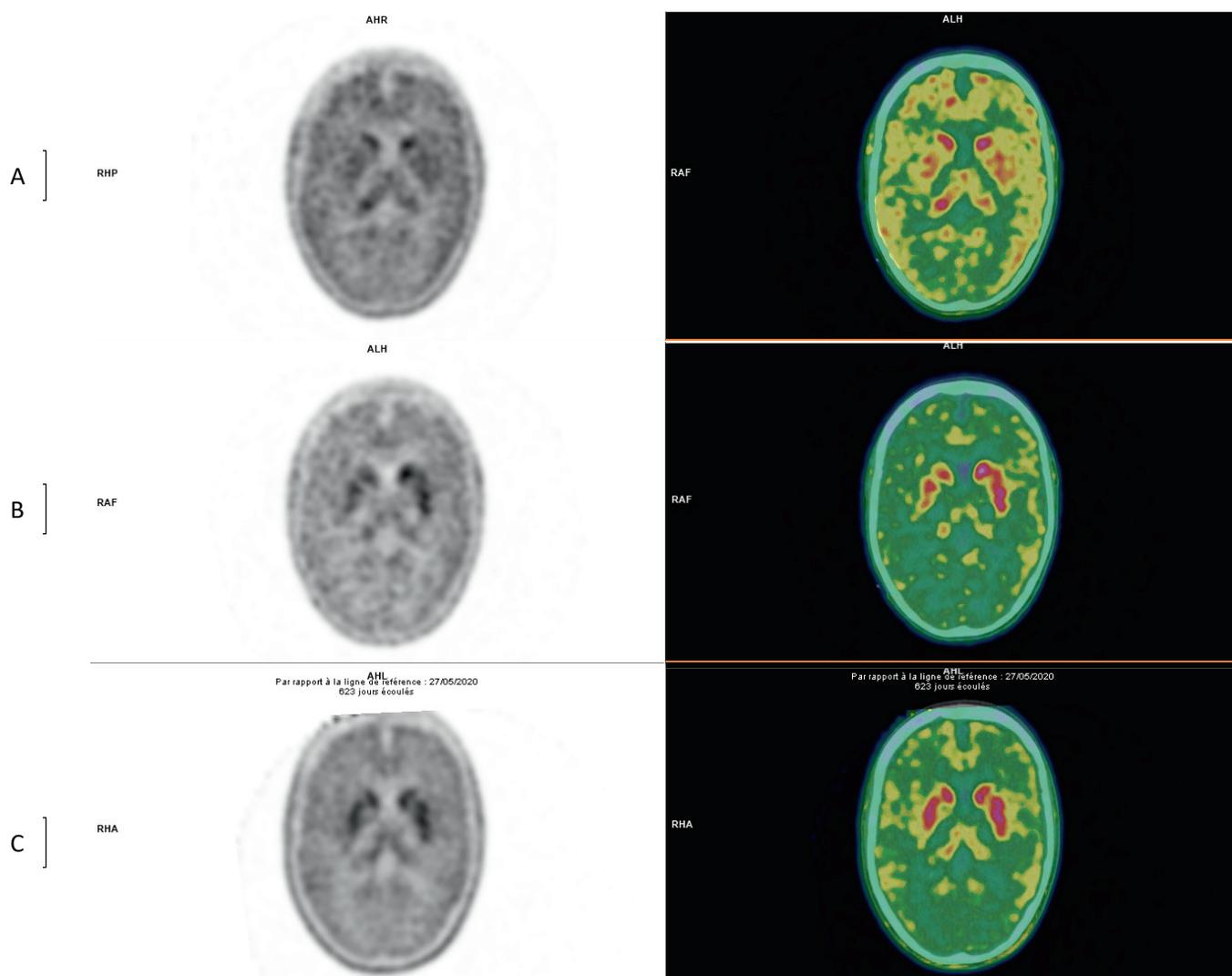
manipulation d'objets, l'intégration visuomotrice et la préhension. Il était capable de tenir sa tête et de la tourner vers la droite ou la gauche, il parvenait à attraper des objets et à réaliser des mouvements volontaires, il réussissait notamment à appuyer sur sa tablette. Il n'avait pas acquis la position assise, ni la marche, mais avait comme antécédent une luxation bilatérale de hanches avec échec du traitement chirurgical, ainsi qu'une scoliose - facteurs limitants pour l'évolution motrice. Il était toutefois capable à deux ans de la TG de se redresser sur ses deux coudes. Il a été observé une disparition des crises oculogyres ainsi que de l'irritabilité, de la sudation et de la congestion nasale récurrente dès la première année. Il garde toutefois des dyskinésies bucco-faciale et de la nuque, ainsi que des dystonies, mais qui sont minimales par rapport à son état avant la TG, ce qui rend son quotidien moins invalidant. Sur le

plan nutritionnel et digestif, il présente toujours des diarrhées mais la tolérance alimentaire est meilleure. Il s'alimente par voie orale et reçoit des compléments par la gastrostomie la journée. Il a ainsi dépassé son poids antérieur à la TG et n'est plus dénutri, le rendant moins sujet aux infections. Sur le plan social, il n'est pas institutionnalisé et vit au domicile de ses parents. Il a pu réintégrer son unité de jour et n'a plus aucun traitement hormis une prise ponctuelle de mélatonine ou de loperamide.

Sur le plan métabolique, le PET-scan pré et post-TG au ^{18}F -DOPA montre une diminution nette de la fixation corticale initiale non spécifique (en jaune sur l'image supérieure droite) au profit des têtes des noyaux caudés et des putamens après traitement (en rouge sur l'image en bas à droite), ce qui traduit une nette augmentation de capture de la Fluoro-DOPA par les cellules dopaminergiques (figure 2).

Figure 2

Scintigraphie TEP-TDM au ^{18}F -DOPA.



Coupes axiales passant par les noyaux gris centraux (échelle linéaire de gris à gauche, échelle couleur croissante du vert au rouge à droite, le jaune étant non spécifique).

Imagerie pré-thérapie génique (A) ne montrant pas de fixation du système dopaminergique. On observe une nette fixation du système dopaminergique à gauche et plus discrète à droite (B) trois mois après l'administration du vecteur viral AAV2-hAADC et une captation encore plus importante bilatéralement à deux ans de la thérapie génique (C).

Enfin, l'analyse des NT dans le LCR a montré à 7 mois de la TG une augmentation des métabolites de la dopamine (tableau 1). Il aurait été intéressant d'avoir les taux à 1 an et 2 ans mais la famille s'est opposée à la réalisation de gestes invasifs supplémentaires.

Ce suivi à deux ans montre une amélioration clinique, biochimique et métabolique.

DISCUSSION

Avec 135 cas rapportés dans le monde² depuis les premiers cas décrits en 1990³, l'AADCd reste une maladie très rare dont l'incidence exacte est inconnue. La prévalence semble plus élevée en Asie, probablement en raison d'un effet fondateur (variante d'épissage homozygote IVS6 + 4A > T) notamment à Taïwan, au Japon et en Chine. Le spectre phénotypique est large, de léger à sévère, sans corrélation génotypique et phénotypique claire – à l'exception de la variante d'épissage homozygote associée à un phénotype sévère⁴. La symptomatologie associe une hypotonie, des mouvements paradoxaux (crise oculogyre, dystonie et hypokinésie), des signes neurovégétatifs (congestion nasale, transpiration, troubles du sommeil) et un retard de développement. A la différence d'autres maladies où l'histoire naturelle est connue, celle de l'AADCd n'est pas encore claire. Les formes légères ayant des symptômes plus frustes, le diagnostic est souvent tardif (de plusieurs années de vie voire à l'âge adulte dans certains cas)⁵.

Il existe trois outils diagnostiques fondamentaux :

- le dosage des NT dans le LCR (taux faibles de 5-HIAA, HVA et MHPG, élevés de L-Dopa, 3-OMD et 5-HTP, taux normaux de ptérides) ;
- l'étude de l'activité enzymatique de l'AADC dans le sérum ;
- l'étude en biologie moléculaire du gène *DDC*¹.

La prise en charge est pluridisciplinaire, avec un suivi neurologique, orthopédique, moteur (kinésithérapie, ergothérapie), éducatif spécialisé, psychologique, social... Le traitement de première intention est l'administration d'agonistes sélectifs de la dopamine, d'IMAO et de pyridoxine (le pyridoxal phosphate étant un cofacteur de l'AADC), associé aux traitements symptomatiques comprenant les agents anticholinergiques, la mélatonine, les benzodiazépines et les alpha-bloquants¹.

Si les bénéfices de ces traitements restent limités, ceux de la TG ouvrent de nouvelles perspectives. De technologie récente et en pleine évolution, la TG vise à moduler l'expression d'un ou de plusieurs gènes afin de restaurer l'activité enzymatique et espérer un bénéfice thérapeutique clinique. C'est une approche particulièrement prometteuse dans les maladies monogéniques. Les études initiales pour le traitement de l'AADCd (phases I et II) ont permis de tester sa sécurité et sa faisabilité, quel que soit le site d'injection (intraputaminaux ou dans la *substantia nigra* et l'aire tegmentale ventrale)⁶.

Les résultats préliminaires de cette TG sont encourageants. Tous les participants ont montré une amélioration

sur le plan moteur, allant pour certains jusqu'à l'acquisition de la marche (5 enfants sur 33 participants pour les résultats publiés en 2021)⁶⁻⁸. Ils ont tous amélioré leur score moteur du PDMS-2. On observe un bénéfice plus net chez les patients traités dès le plus jeune âge. Notre patient a peu progressé sur le plan locomoteur en comparaison aux jeunes patients des études. Les troubles de la déglutition et de la respiration se sont améliorés, les crises de dystonie se sont résolues et les crises oculogyres ont diminué en fréquence et/ou en gravité à des degrés divers selon les individus. Les scores cognitifs se sont améliorés chez tous les participants, mais les progrès les plus importants ont été observés chez les participants présentant une maladie légère ou modérée. Des améliorations qualitatives de l'alimentation, de l'humeur, des fonctions autonomes et du sommeil ont également été rapportées par la majorité des soignants de ces participants pédiatriques⁹. Chaque patient est toutefois passé par une période inconfortable – voire critique – généralement à 1 mois de la TG, avec une aggravation de l'irritabilité, des troubles du sommeil et l'apparition de dyskinésies majeures, avec un pic de sévérité entre 1 et 3 mois pour ces dernières.

L'étude métabolique par PET-scan pré et post-TG au ¹⁸F-DOPA montre une captation bilatérale du radiotraceur dans les zones d'injection avec une augmentation du signal au cours du temps⁴, comme illustré chez notre patient index (figure 2).

L'analyse des NT du LCR post-TG confirme une augmentation des métabolites de la dopamine, mais ceux de la sérotonine et de la L-DOPA sont toutefois d'expression individuelle variable⁵.

L'Agence européenne du Médicament évalue actuellement la demande d'autorisation de mise sur le marché centralisée. Il n'y a aucune autorisation en Belgique à ce jour¹⁰. La Direction générale de l'Offre de Soins en France a autorisé cette TG dans deux établissements à titre expérimental en 2022¹¹. Une demande d'autorisation d'accès précoce dans l'indication de traitement de patients âgés de 18 mois et plus a été accordée en décembre 2022 au laboratoire PTC THERAPEUTICS France, sous réserve d'une confirmation en génétique moléculaire de déficit en AADC. L'indication de l'autorisation de mise sur le marché ne définit pas de limite d'âge supérieur mais les études menées en Asie ont montré un bénéfice limité chez les patients âgés de plus de 12 ans¹². Bien que notre patient ait déjà 16 ans lors de la TG, avec un tableau neurologique sévère (polyhandicap), la TG a toutefois amélioré sa qualité de vie avec la disparition des crises oculogyres et des signes neurovégétatifs, lui offrant un meilleur sommeil, éveil et une communication non verbale inexistante antérieurement. Il exprime un bien-être certain, ce qui constitue le bénéfice premier pour ses proches.

Les effets positifs de cette thérapie innovante laissent espérer une meilleure qualité de vie pour les patients mais pour cela, impliquent aussi un diagnostic précoce, à la fois pour prévenir les compli-

cations et favoriser le développement de l'enfant (prise en charge pluridisciplinaire), et optimiser les résultats en réalisant la TG dès le plus jeune âge. Cela permet également d'aborder le conseil génétique en sachant que le risque de récurrence est celui d'une maladie autosomique récessive, soit de 25 %. Enfin, les familles pourront si elles le souhaitent accéder à un diagnostic prénatal.

Les nouvelles techniques de mesure de l'activité de l'AADC devraient permettre d'augmenter la sensibilité et la spécificité (chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse) et ainsi permettre un diagnostic précoce – bien que l'histoire naturelle de la maladie soit encore imprécise – voire

un dépistage néonatal^{13,14}. La 3-O-méthyl-dopa peut être quantifiée à partir des tests de Guthrie. Elle est augmentée dans l'AADCd mais n'est pas spécifique de cette pathologie. Elle pourrait toutefois être utilisée comme outil de dépistage afin d'orienter vers un bilan diagnostique en cas d'augmentation de ce métabolite.

La TG apporte de nouveaux espoirs dans le traitement des maladies génétiques et les recherches continuent pour cibler des pathologies moins rares telles que l'hémophilie A, la thalassémie, la drépanocytose, le syndrome de Dravet, l'ostéogénèse imparfaite ou encore les cytopathies mitochondriales. Ces thérapies innovantes pourraient transformer l'histoire de certaines maladies.

CONCLUSION

L'AADCd est une pathologie neurométabolique rare au traitement pharmacologique classique peu efficace, pouvant entraîner des mouvements anormaux et des déficits moteur, autonome et développemental majeurs. L'arrivée de la thérapie génique semble modifier l'avenir de ces enfants, en particulier si elle est réalisée dans la petite enfance. Les premiers résultats des études en cours sont encourageants et soulignent l'importance d'un diagnostic précoce. Par l'illustration de ce cas clinique, nous souhaitons sensibiliser aux premiers symptômes évocateurs de cette maladie : un nourrisson hypotonique avec un retard de développement, des crises oculogyres, une dystonie et des symptômes neurovégétatifs doit faire suspecter un déficit en AADC. De spectre phénotypique large, des formes frustes non diagnostiquées ont été rapportées, d'où l'intérêt d'avoir des techniques de mesure de l'activité enzymatique plus sensibles et plus spécifiques. Cette thérapie innovante peut transformer l'avenir des patients, illustrant l'importance de connaître et de dépister les maladies rares pour lesquelles ces thérapies ciblées sont disponibles.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, *et al.* Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):12.
2. Pearson TS, Gilbert L, Opladen T, Garcia-Cazorla A, Mastrangelo M, Leuzzi V, *et al.* AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(5):1121-30.
3. Hyland K, Clayton PT. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(3):301-4.
4. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, Chang TM, Lee HJ. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(2):135-40.
5. Abukhaled M, Al Muqbil M, Alghamdi MA, Hundallah K, Suleiman J, Ben-Omran T, *et al.* Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in countries in the Middle East: a case series and literature review. *Eur J Pediatr.* 2023;182(6):2535-45.
6. Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, Imamura-Ching J, Viehoveer A, Grijalvo-Perez A, *et al.* Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun.* 2021;12(1):4251.
7. U.S National Library of Medicine (consulté le 05/03/2023) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02852213](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02852213) [Internet] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02852213?id=NC-T02852213+OR+NCT02399761+OR+NCT02926066+OR+NC-T05211609+OR+NCT04903288+OR+NCT01395641+OR+NC-T05765981+OR+NCT05687474+OR+NCT05123768&draw=2&rank=7&load=cart>
8. Tai CH, Lee NC, Chien YH, Byrne BJ, Muramatsu SI, Tseng SH, Hwu WL. Long-term efficacy and safety of eladocogene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther.* 2022;30(2):509-18.
9. Merola A, Kobayashi N, Romagnolo A, Wright BA, Artusi CA, Imbalzano G, *et al.* Gene Therapy in Movement Disorders: A Systematic Review of Ongoing and Completed Clinical Trials. *Front Neurol.* 2021;12:648532.
10. Vandebroucke F. (consulté le 08/09/2022) Commission de la santé et de l'égalité des chances du mardi 8 mars 2002 après-midi, présidée par Mr Thierry Warmeroes [Internet] <https://www.dekamer.be/doc/CCRI/html/55/ic713x.html>.
11. Collège de la Haute Autorité de Santé (consulté le 05/09/2022) Avis n° 2022.0031/DC/SEM du 12 mai 2022 [Internet] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3339157/en/avis-n-2022-0031/dc/sem-du-12-mai-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-au-projet-d-arretement-l-utilisation-de-medicaments-de-therapie-genique-indiques-dans-le-traitement-des-enfants-atteints-de-deficit-severe-en-aadc-a-certains-etablissements-de-sante?xtmc=&xtr=16
12. Collège de la Haute Autorité de Santé (consulté le 05/03/2022) Décision n°2022.0479/DC/SEM du 15 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité UPS-TAZA [Internet] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/decision_n2022.0479dcsem_

du_15_decembre_2022_du_college_de_la_haute_au-
rite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_
de.pdf

13. Civallero G, Kubaski F, Pereira D, Rübensam G, Herbst ZM, Silva C, *et al.* Biochemical diagnosis of aromatic-L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCD) by assay of AADC activity in plasma using liquid chromatography/

tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;32:100888.

14. Burlina A, Giuliani A, Polo G, Gueraldi D, Gragnaniello V, Cazzorla C, *et al.* Detection of 3-O-methyldopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency: The northeastern Italian experience. *Mol Genet Metab.* 2021;133(1):56-62

Travail reçu le 23 septembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 30 août 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

P. LAVOLO
Route de Findrol, 558
F - 74130 Contamine-sur-Arve
E-mail : plavolo@ch-alpes-leman.fr