

Neurométabolisme pour le pédiatre

Oswald Hasselmann¹, St Gall, Johannes Häberle², Zurich

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Introduction

Pour l'enfant, le diagnostic tardif d'une maladie métabolique a souvent pour conséquence des troubles durables du développement psychomoteur. Une prise en charge précoce n'est possible que si le médecin traitant suspecte le trouble du métabolisme.

Les mesures thérapeutiques consistent en première ligne à éliminer et à éviter les substances potentiellement toxiques. Pour certaines maladies métaboliques on remplace les substances qui font défaut. Des mesures diététiques et, de plus en plus aussi, des médicaments spécifiques peuvent compléter le traitement. La confirmation génétique du diagnostic permet de conseiller les parents avant une grossesse ultérieure.

Nous illustrons dans cet article les approches diagnostiques et thérapeutiques de maladies métaboliques par l'exemple d'une maladie congénitale rare, le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO). Les possibilités de compensation maternelle étant insuffisantes, le syndrome SLO se manifeste déjà pendant la période prénatale. Le suivi p.ex. des mesures diététiques et les adaptations thérapeutiques exigent une prise en charge interdisciplinaire et une relation de confiance solide entre l'équipe soignante et la famille.

Cas clinique

Ce premier enfant de parents originaires d'Espagne est né, après une grossesse normale, par césarienne à la 38ème semaine. Dès le premier jour il frappe par une hypotonie musculaire marquée et des signes dysmorphiques (e.a. syndactylie du 2ème et 3ème orteil, hypospade, rétrognathie).

Le diagnostic clinique de syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO, OMIM#270400), dû à un déficit en 7-déhydrocholéstérol-réductase (DHCR7), a été confirmé par un taux de cholestérol total abaissé et des taux élevés des composés en amont de la synthèse du cholestérol (7- et 8-déhydrocholéstérol)¹. Il a été renoncé à la recherche de la mutation dans le gène DHCR7, les parents ne souhaitant pas

d'autres enfants. L'échographie a permis d'exclure d'éventuelles malformations cardiaques et rénales. Les parents n'ont pas souhaité d'imagerie à la recherche de malformations cérébrales (p.ex. holoprosencéphalie ou agénésie du corps calleux), ces diagnostics n'ayant pas de conséquence thérapeutique. Les troubles du comportement, fréquemment décrits dans le syndrome SLO (e. a. troubles du sommeil, sensibilité au toucher et aux bruits, traits autistiques), ont régressé suite à la substitution par cholestérol. Le but de cette mesure est non seulement de corriger le déficit en cholestérol mais aussi de réduire la formation des composés en amont de la synthèse du cholestérol². Le retard des fonctions cognitives associé à cette maladie, responsable de troubles visuels et langagiers, n'a pas été amélioré par la substitution du cholestérol, le passage à travers la barrière hémato-encéphalique étant insuffisant. Malgré les difficultés à téter et à déglutir et l'augmentation du métabolisme de base, décrits dans le syndrome SLO, une croissance staturo-pondérale suivant des percentiles adéquats pour cette maladie a été obtenue grâce

à une alimentation par sonde enrichie³. En raison de données peu convaincantes quant à un possible effet positif à long terme, il a été renoncé à d'autres mesures thérapeutiques, comme p.ex. l'administration d'antioxydants⁴ ou d'un inhibiteur de la HMG-CoA réductase avec activité cérébrale (Simvastatine), censée augmenter l'expression de la protéine DHCR7 mutée⁵. L'enfant a réussi à lever la tête en position ventrale pour la première fois à l'âge de 15 mois, il a acquis la position assise avec soutien à 4 ans; à l'âge de 8 ans sont apparues des contractures au niveau des genoux et des hanches. Le langage expressif ne s'est pas développé à ce jour. L'enfant a actuellement 10 ans et dépend entièrement d'une prise en charge externe. Malgré le handicap sévère, la maman décrit sa qualité de vie et celle de son enfant comme étant bonne à très bonne.

Investigations lors de suspicion de syndrome de Smith-Lemli-Opitz

Le fœtus dépend dès la 8ème semaine de grossesse à 80% de la production endogène de cholestérol. En cas de déficit, on peut détecter un profil stéroïdien atypique déjà pendant le deuxième trimestre de la grossesse, indiquant une maladie du fœtus⁶. La mère ne pouvant compenser suffisamment le défaut de DHCR7 fœtal en raison de l'imperméabilité de la barrière fœto-placentaire, des troubles se manifestent, dans le cas du syndrome SLO, dans plusieurs processus cellulaires essen-

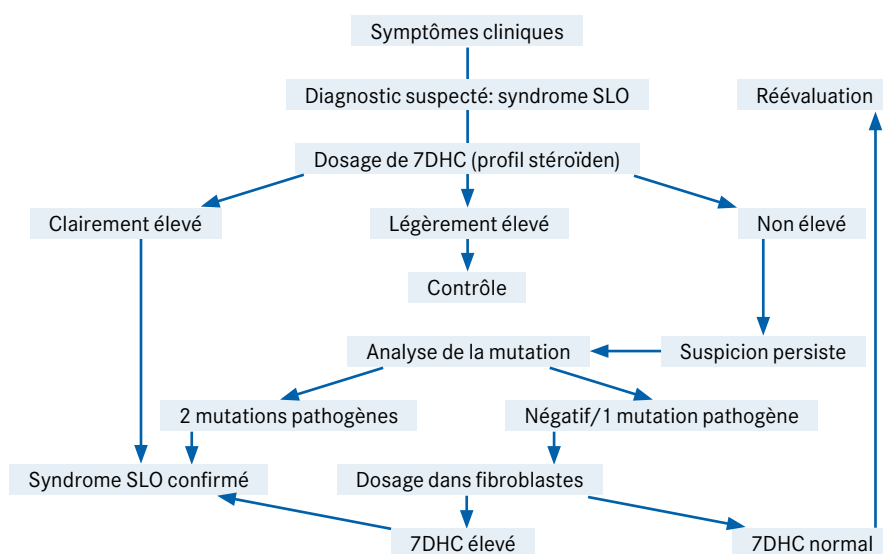


Diagramme 1. Suspicion de syndrome SLO: algorithme diagnostique.

¹ Leitender Arzt Neuropédiatrie, KER-Zentrum, Ostschweizer Kinderspital, Claudiusstrasse 6, 9006 St. Gallen

² Leitender Arzt Metabolism and Molecular Pediatrics, Universitätskinderklinik Zürich, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

tiels. En font partie la formation de la gaine de myéline, la synthèse d'hormones stéroïdiennes, la synthèse de tRNA, la transmission de signaux intercellulaires (sonic hedgehog-signalling), la glycosylation de protéines essentielles, la synthèse de la vitamine D, enfin la composition des acides biliaires et la production d'énergie par la chaîne respiratoire mitochondriale.

En prenant pour exemple le syndrome SLO nous présentons dans le diagramme 1 un algorithme où le taux élevé de 7-déhydrocholestérol, précurseur du cholestérol, est un indice diagnostic. On peut compléter l'analyse du profil stéroïdien par un examen génétique ou une analyse fonctionnelle biochimique des fibroblastes⁷. L'algorithme présenté ici doit être adapté à la situation de départ spécifique et à l'éventuelle prise en charge des frais d'analyse par les assurances (cf. le cas présenté).

Les maladies métaboliques se manifestent de manière très variable

Les symptômes des maladies métaboliques, les premières manifestations tout autant que

l'évolution, sont très variés. En raison du déficit énergétique et des troubles du développement du système nerveux central, les convulsions récidivantes sont un symptôme fréquent. Le défaut d'un enzyme ou d'un transporteur peut occasionner l'accumulation de substances toxiques (p.ex. ammoniaque, glycine, leucine homocystéine et de nombreux acides organiques) dans différents organes ou compartiments cellulaires, une diminution de l'apport énergétique (p.ex. déficit en glucose dans le SNC lors d'un défaut du glucose-1-transporteur), ou encore une diminution des substances protectrices contre les convulsions (p.ex. acide gamma-hydroxybutyrique), comme c'est le cas dans les épilepsies vitamine-B6-dépendantes (tabl. 1). Les convulsions du nouveau-né apparaissent typiquement lorsque, après la naissance, le métabolisme maternel n'est plus en mesure de compenser le défaut métabolique de l'enfant. Outre les convulsions on observe fréquemment des troubles du développement staturopondéral ainsi qu'une atteinte des fonctions visuelles et auditives.

Une crise métabolique peut se manifester, chez un enfant jusque-là en bonne santé ap-

parente, dans le cadre d'un stress métabolique, p.ex. lors d'une infection entraînant une situation catabolique, ou chez le nourrisson plus âgé lors de l'introduction d'un nouvel aliment. Il faut évoquer une maladie métabolique en présence d'un enfant avec une épilepsie difficilement contrôlable ou lorsque, en plus des symptômes mentionnés, le développement psychomoteur n'évolue pas normalement. La suspicion de maladie métabolique se précise en présence de symptômes associés tels l'hydrops fœtal, des stigmates dysmorphiques, une micro- ou macrocéphalie, une hépatomégalie avec ou sans splénomégalie, ou une anamnèse familiale comportant des décès inexpliqués pendant la petite enfance, une consanguinité ou encore des paramètres biologiques, d'imagerie ou encéphalographiques pathologiques.

Les troubles du système nerveux central peuvent être primaires ou secondaires. La maladie de Niemann-Pick de type C se manifeste d'abord au niveau hépatique, la formation déficiente de la myéline cérébrale étant secondaire au trouble du transport du cholestérol. Les maladies de stockage comme la maladie de Gaucher ou les gangliosidoses, ou les troubles du métabo-

Paramètres de laboratoire	Indice d'un trouble métabolique de ...	Exemples
Levée de l'insu du dépistage néonatal	Acides aminés, b-oxydation d'acides gras, défauts du cycle de la carnitine	Tyrosinémie du type 1, Déficit en VLCAD
Acides organiques (urine)	Acidopathies organiques	Acidurie méthylmalonique, acidémie propionique
Acides aminés (plasma, sérum, urine)	Amino-acidopathies	Citrullinémie
Homocystéine (plasma)	Déficit en vitamines (vitamine B6, B12, acide folique), homocystinurie	Déficit alimentaire, déficit en cystationine b-synthase (= homocystinurie classique)
Acylcarnitines (carte de sang séché)	b-oxydation d'acides gras, défauts du cycle de la carnitine	Déficit en VLCAD, déficit en carnitine palmitoyltransférase 2 (CPT 2)
Ammoniaque (plasma)	Troubles du cycle de l'urée, acidopathies organiques et autres	Déficit en ornithine transcarbamylyase (OTC)
Corps cétoniques (urine)	Synthèse et métabolisme de corps cétoniques, b-oxydation d'acides gras	Déficit en SCOT
Lactate (sang)	Troubles du métabolisme énergétique	Déficit en pyruvate déshydrogénase
Analyse des gaz sanguins (capillaire, veineux, artériel)	Troubles du métabolisme énergétique et autres	Déficit en pyruvate déshydrogénase
Trou anionique (sang)	Signe essentiel d'une cause métabolique d'une acidose	Acidurie méthylmalonique, acidémie propionique
Glucose (sang)	Paramètre de base pour un grand nombre de maladies métaboliques	Glycogénoses, intolérance au fructose héréditaire (hypoglycémies dans les deux cas)
ASAT, ALAT (plasma, sérum)	Paramètres de base pour l'évaluation d'une atteinte hépatique	Troubles du cycle de l'urée
Acide urique (plasma, sérum)	Troubles du métabolisme de la purine	Maladie de Lesch-Nyhan

VLCAD: Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; SCOT: Succinyl-CoA:3-oxoacid-CoA-transférase

Tableau 1: Procédure diagnostique de base lorsqu'on suspecte une maladie métabolique

Paramètre de laboratoire	Signes d'un trouble du métabolisme
Acides gras à chaînes très longues (plasma)	Synthèse de peroxisomes et leur fonction
Électrophorèse de la transferrine (sérum)	Glycosylation des protéines, Syndromes CDG
Guanidinoacétate et créatine (urine, plasma)	Synthèse de créatine
α-aminoadipine-sémialdéhyde (plasma)	Épilepsies vitamine-B6-dépendantes
Acides aminés (LCR)	Synthèse des acides aminés sérine, glycine, glutamine, asparagine
Proportion glucose LCR/sang (à jeun!)	Glucose-1 Transporteur cérébral
Taux d'enzymes lysosomales (leucocytes, sérum, fibroblastes)	Maladies lysosomales
Test au sulfite (par stix dans l'urine fraîche), sulfocystéine (urine)	Troubles du métabolisme de la purine, Co-facteur du molybdène, sulfitoxydase
Métabolites de neurotransmetteurs, ptérides (LCR)	Troubles de la synthèse des neurotransmetteurs, catécholamines, sérotonine, aussi secondaires
5-Méthyltétrahydrofolate (LCR)	Troubles du métabolisme de l'acide folique, troubles de la reméthylation
Purine, pyrimidine (urine)	Troubles de synthèse de la purine et pyrimidine
Fonction dans la chaîne respiratoire (biopsie musculaire, fibroblastes)	Nombreuses maladies mitochondriales (défauts nucléaires ou mitochondriaux)

CDG: Congenital disorders of glycosylation

Tableau 2: Procédure diagnostique élargie en cas de suspicion de maladie métabolique.

lisme de certains acides aminés (p.ex. tyrosinémie du type 1) provoquent des affections cérébrales par l'accumulation de substances toxiques.

Il n'est malheureusement que rarement possible de diagnostiquer le défaut métabolique directement à partir du phénotype clinique (p.ex. mamelons inversés et répartition atypique du tissu adipeux évoquant un trouble congénital de la glycosylation). Il est possible de détecter environ 50% des maladies métaboliques par un dépistage rapide et peu onéreux, mettant en évidence un profil atypique des acides organiques urinaires ou des acides aminés ou acylcarnitines sanguins. Un plus petit nombre de patients sera diagnostiqué par des analyses spécifiques, telles la focalisation isoélectrique de la transferrine, l'analyse des oxystérols ou glycosaminoglycanes ou de métabolites tels, entre autres, le guanidinoacétate et la créatine (tabl. 2).

Du dépistage métabolique aux analyses spécifiques

Les examens diagnostiques devraient viser en premier lieu les maladies pour lesquelles existe un traitement et privilégier les procédés facilement accessibles et économiques. Pour les

patients nés en Suisse est disponible une prestation unique au monde, la «levée de l'insu». On peut en effet déterminer des troubles du métabolisme des acides aminés et acides gras à partir des archives de données centrales des analyses de sang séché. Il est important de souligner que, même dans le cas d'un dépistage néonatal normal, l'analyse des acides aminés et des acylcarnitines doit être répétée chez l'enfant symptomatique, en y associant l'analyse des acides organiques urinaires. Le diagnostic est complété par la détermination du trou anionique et le dosage des transaminases, de l'acide urique et du glucose sanguins ainsi que des corps cétoniques dans l'urine. Les tableaux 1 et 2 décrivent une approche possible, en deux étapes, qui devrait s'orienter aux symptômes cliniques. Il faut se rappeler que les modifications de nombreux métabolites sont dues à un défaut enzymatique mais sont parfois aussi secondaires, dans le cadre d'un processus neurodégénératif ou syndromique. Un exemple typique est le trouble de la synthèse des neurotransmetteurs.

Ne pas manquer des maladies pouvant être traitées

Nous disposons de moyens thérapeutiques qui permettent la modulation d'un nombre croissant de maladies neuro-métaboliques, certains étant reconnus comme médicaments orphelins⁹. Ainsi on utilise des produits diététiques spécifiques, des vitamines, des médicaments qui facilitent l'élimination de toxines et réduisent les substances ne pouvant être entièrement métabolisées, des traitements par substitution d'enzymes et la transplantation de cellules souches ou d'organes. Seul un nombre restreint de ces traitements est curatif. Plusieurs permettent pourtant d'obtenir, pour certaines maladies métaboliques, une nette amélioration des facultés psychomotrices, de la cognition et du comportement ainsi qu'une réduction des convulsions. Certains traitements ralentissent la progression de la maladie, ce qui représente, dans le cas individuel, déjà un gain considérable. L'absence de possibilités thérapeutiques actuelles ne devrait pas inciter au nihilisme diagnostique, de nouveaux traitements pouvant profiter à des patients dont le diagnostic a été confirmé. Un site web (<http://www.treatable-id.org/>), très utile dans le quotidien clinique et qu'on peut consulter par une application, donne une vue d'ensemble de l'éventail actuel des maladies métaboliques pour lesquelles existe un traitement.

Take home message

En présence de troubles du développement de l'enfant, associés à des manifestations systémiques, ayant un caractère périodique et qui surviennent notamment dans des situations cataboliques, un dépistage métabolique devrait être effectué sans tarder. De même, lorsque des symptômes neurologiques ne se laissent pas expliquer autrement, des recherches métaboliques ciblées devraient être effectuées rapidement en collaboration avec un centre du métabolisme. L'objectif étant de garantir à l'enfant et à sa famille le meilleur soutien et toutes les informations possibles, ainsi que les moyens de traitement de plus en plus disponibles.

Références

- 1) Cunniff C, Kratz LE, Moser A et al. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol. *Am J Genet* 1997; 68: 263-9
- 2) Wassd CA, Vied D, Tsokos M et al. Cholesterol storage defect in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 325-34
- 3) Lee RW, McGready J, Conley SK et al. Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 154A(11): 2707-13
- 4) Korade Z, Xu L, Harrison FE et al. Antioxidant supplementation ameliorates molecular deficits in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Biol Psychiatry* 2014; 75(3): 215-22
- 5) Wassif CA, Krakowiak PA, Wright BS et al. Residual cholesterol synthesis and simvastatin induction of cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2005; 85(2): 96-107
- 6) Shackleton CH, Marcos J, Palomaki GE et al. Dehydrosteroid measurements in maternal urine or serum for the prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am J Med Genet A* 2007; 143(18): 2129-36
- 7) Porter FD, Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2008; 1-7
- 8) Van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 368-81

Correspondance

Dr. med. Oswald Hasselmann
Stiftung Ostschweizer Kinderspital
Leitender Arzt, KER-Zentrum
Zentrum für Kinderneurologie,
Entwicklung und Rehabilitation
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gallen
oswald.hasselmann@kispisg.ch
www.kerzentrum.ch
www.kispisg.ch

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.