

Vademecum Metabolicum

Diagnostic et Traitement des Maladies Héréditaires du Métabolisme

Bearbeitet von
Johannes Zschocke, Georg F. Hoffmann

2 2017. Taschenbuch. ca. 184 S. Paperback
ISBN 978 3 7945 9095 7

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Stoffwechselstörungen](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

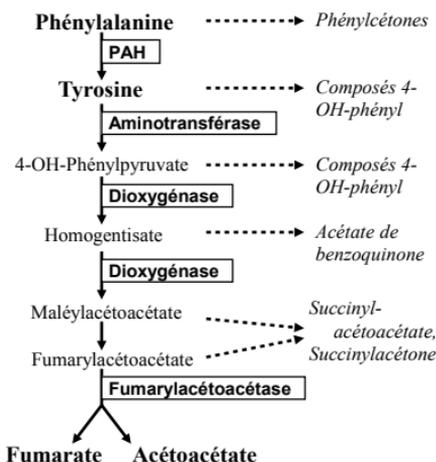

DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Anomalies du métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine

Biochimie

Le métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine a lieu dans le cytosol. Un déficit enzymatique de la *phénylalanine hydroxylase* (PAH) ou du cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH₄) entraîne une accumulation de la Phe qui est alors transaminée en phénylpyruvate. Le clivage du groupement phénol n'est possible que par dioxygénation de l'homogentisate. Un déficit enzymatique en *fumarylacétoacétase* entraîne une accumulation de fumarylacétoacétate, de succinylacétoacétate et de succinylacétone. Ces composés hautement toxiques inhibent plusieurs enzymes dont la 4-OH-phénylpyruvate dioxygénase et la porphobilinogène synthase et sont carcinogènes (alkylation de l'ADN).



Phénylcétonurie (PCU)

La PCU a été l'une des 1^{ères} pathologies neurogénétiques identifiées (Følling 1934), la 1^{ère} maladie héréditaire du métabolisme traitée avec succès (régime: Bickel 1953) et la pathologie pour laquelle le dépistage néonatal a été introduit (taches de sang séchées: Guthrie 1963).

Clinique: Non traitée: atteinte cérébrale sévère avec retard mental, convulsions, spasticité

Variants: PCU: nécessite un régime (sévérité variable de la maladie selon tolérance en Phe: PCU sévère= mutation homozygote nulle, PCU modérée = au moins une mutation de fonction hypomorphique/residuelle)

HPA: hyperphénylalaninémie modérée, pas de régime nécessaire (Phe < 600 µmol/l en Allemagne, < 400 µmol/l au Royaume-Uni, < 420 µmol/l aux USA)

«PCU BH₄-sensible»: diminution des taux de Phe après supplémentation en BH₄ chez de nombreux patients avec une forme modérée de PCU (stimulation de l'activité enzymatique résiduelle)

Enzyme: Phénylalanine hydroxylase (PAH)

Génét: mutations dans le gène de la PAH, activité résiduelle variable (voir la base de données des mutations de la PAH: www.pahdb.mcgill.ca)

Incidence: En Europe jusqu'à 1 : 4 400, en moyenne ~1 : 8 000

Diagn.: Dépistage néonatal (papier buvard), AA (plasma): ↑ Phe, n-↓ Tyr; une analyse moléculaire peut permettre de prédire la sévérité et la sensibilité au BH₄

DD: Déficit en cofacteur BH₄ (voir page 153)

Traitem't: Régime limité en Phe, supplémentation en AA essentiels + oligo-éléments (les recommandations exactes varient suivant les pays; voir page 68 pour les recommandations allemandes); supplémentation en BH₄ chez les patients avec une forme modérée de PCU (pas pour tous patients)

Evolution: Intelligence et développement normaux avec un traitement immédiat et efficace

PCU maternelle

Fœtopathie chez les femmes PCU enceintes (Phe > 360 µmol/l); un régime strict doit être débuté avant la conception et maintenu durant toute la grossesse!

Recommandations allemandes pour le traitement de la PCU

But:	1 ^{ère} –10 ^{ème} année:	Valeurs de Phe 40–240 µmol/l (0,7–4 mg/dl)
	11 ^{ème} –16 ^{ème} année:	Valeurs de Phe 40–900 µmol/l (0,7–15 mg/dl)
	Après 16 ans:	Valeurs de Phe < 1 200 µmol/l (< 20 mg/dl)
	Au cours de la grossesse:	Valeurs de Phe 120–360 µmol/l (2–6 mg/dl)
Suivi:	1 ^{ère} année:	Taux toutes les 1–2 semaines, examen clin. tous les trimestres
	2 ^{ème} –10 ^{ème} année:	Taux toutes les 2–4 semaines, examen clin. tous les 3–6 mois
	11 ^{ème} –16 ^{ème} année:	Taux toutes les 4 semaines, examen clinique tous les 6 mois
	Après 16 ans:	Taux tous les 2–3 mois, examen clinique tous les 6–12 mois

Tyrosinémie de type I

Clinique:	<i>Forme aiguë (nouveau-né/nourrisson):</i> insuffisance hépatique sévère, vomissements, hémorragie, septicémie, hypoglycémie, tubulopathie (syndrome de Fanconi) <i>Forme chronique:</i> hépatomégalie, cirrhose, retard de croissance, rachitisme, hématomas, tubulopathie, neuropathie, crises neurologiques (porphyrines)
Enzyme:	Fumarylacétoacétase; gène <i>FAH</i>
Diagn.:	AO (urines): (n-)↑ Succinylacétone (diagnostic), ↑ dérivés 4-OH-phényl; AA (plasma): (n-)↑ Tyr, ↑ Met (!); (n-)↑ α-fetoprotéine (sérum); porphyrines (urines): ↑ acide δ-aminolévulinique; activité aminolévulinate déshydratase (possible sur papier buvard)
DD:	Pathologies hépatiques, particulièrement «hépatite néonatale», déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale, galactosémie, intolérance au fructose, anomalies de synthèse des acides biliaires
Traitement:	NTBC 1(–2) mg/kg en 2 prises (inhibiteur de la 4-OH-phénylpyruvate dioxygénase, empêche l'accumulation de métabolites toxiques; attention à ↑ Tyr); Régime limité en Phe + Tyr; la transplantation hépatique n'est semble-t-il plus nécessaire pour la plupart des patients
Evolution:	Relativement bonne avec le NTBC (l'évolution à long terme reste toujours indéterminée)
Compl.s:	Carcinome hépatocellulaire (surveillance de l'AFP), insuffisance rénale

Tyrosinémie de type II

Clinique:	Lésions douloureuses de la cornée (larmoiements, photophobie, cicatrices), hyperkératose (palmo-plantaire), léger retard mental
Enzyme:	Tyrosine aminotransférase cytosolique; gène <i>TAT</i>
Diagn.:	AA (plasma): ↑↑ Tyr, ↑ Phe; AO (urines): 4-OH-phénylpyruvate, -lactate, -acétate
Traitement:	Régime limité en Phe et Tyr

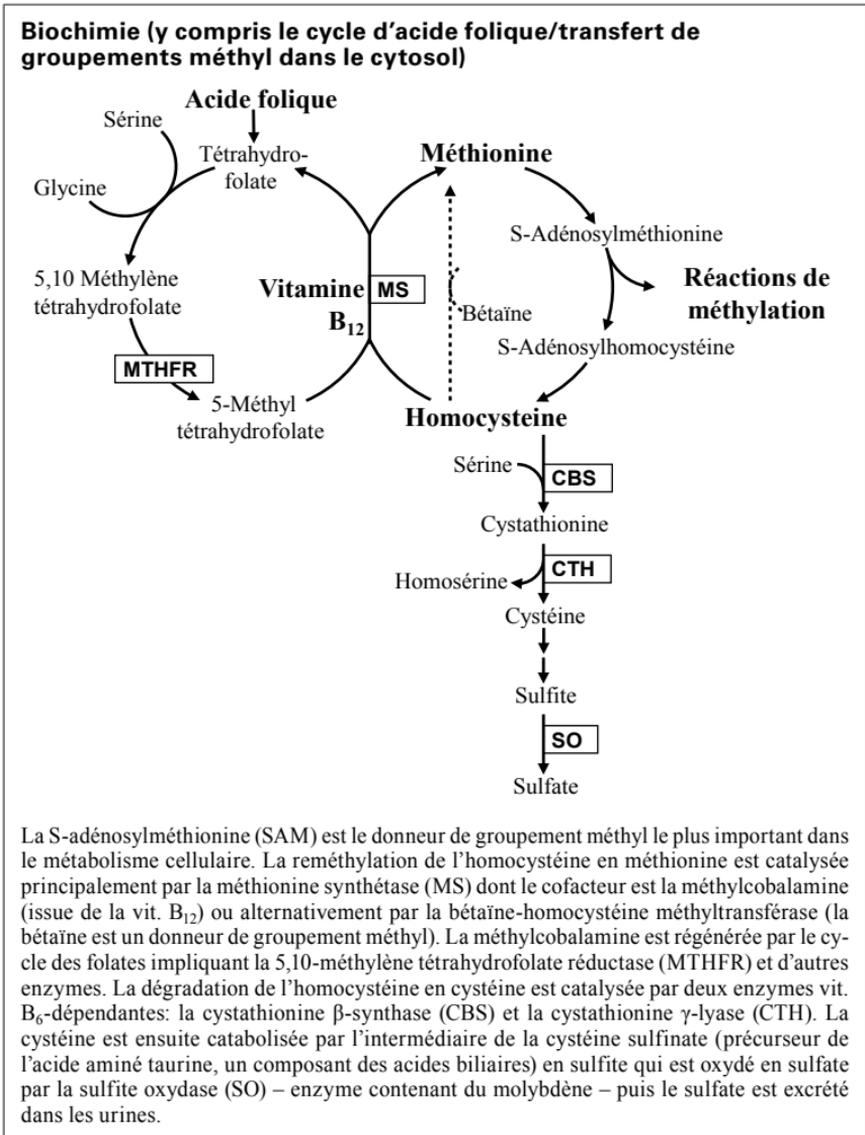
Alcaptonurie

Clinique:	Coloration des urines noire/marron/rouge à pH alcalin; arthrite, valvulopathies
Enzyme:	Homogentisate dioxygénase; gène <i>HGD</i>
Diagn.:	AO (urines): ↑↑ acide homogentisique
Traitement:	Régime hypoprotidique, éventuellement NTBC (à l'étude)

Autres anomalies du métabolisme de la tyrosine

- *Tyrosinémie de type III:* déficit en 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, gène *HPD*; caractère pathogène non démontré, pas de lésions cutanées; un régime pauvre en Phe et Tyr est recommandé.
- *Hawkinsinurie:* enzyme inconnue; caractère pathogène non démontré, retard de croissance, acidose

Anomalies du métabolisme des acides aminés sulfurés



La méthionine et l'homocystéine jouent un rôle majeur dans le transfert de groupements méthyles dans le cytosol et sont nécessaires pour toute une série de fonctions incluant la synthèse de créatine, de choline et d'adrénaline de même que la méthylation de l'ADN. Les troubles de la reméthylation peuvent aussi être dû à un déficit primaire en cobalamine (vit. B₁₂) ou à une anomalie du métabolisme des folates (voir pages 156, 157); ils entraînent fréquemment des troubles neurologiques sévères; les symptômes observés peuvent également être liés aux complications vasculaires, secondaires à l'élévation de l'homocystéine.

L'homocystéine (Hcy) et la cystéine (Cys) se trouvent le plus souvent sous la forme de disulfures (homocystine et cystine) dans l'espace extracellulaire. Des élévations modérées de l'homocystéine dans le plasma (à centrifuger immédiatement, pour l'analyse voir page 33) ne sont détectées que par une analyse par HPLC spécifique ou par d'autres méthodes spécifiques. Cependant, l'homocystinurie classique peut être mise en évidence par un test au nitroprusside positif (réaction de Brand, voir page 31) dans les urines. La cystinose (page 141) et la cystinurie (page 76) sont dues à des anomalies du transport lysosomal et rénal respectivement.

Hyperméthioninémie isolée

Clinique: Souvent asymptomatique, odeur de chou, retard mental, atteinte neurologique, démyélinisation

Enzyme: Méthionine adénosyltransférase I/III; gène *MAT1A*

Diagn.: ↑↑ Met

Traitem't: Chez les patients symptomatiques, régime pauvre en Met et/ou administration de SAM

DD: Déficit en glycine N-méthyltransférase (gène *GNMT*): ↑↑ Met, SAM; ↓ S-adenosylhomocystéine; peut être une découverte fortuite

Déficit en S-adenosylhomocystéine hydrolase

Clinique: Retard mental progressif, atteinte neurologique, hypomyélinisation et atrophie de la substance blanche

Diagn.: ↑ Met; ↑↑ SAM; S-adenosylhomocystéine; ↑ CK; gène: *AHCY*

Traitem't: Régime pauvre en Met

Déficit en méthionine synthase (Déficit CblG)

Clinique: Anémie mégalo-blastique, retard mental progressif, atteinte neurologique, troubles psychiatriques

Diagn.: ↑ Hcy (> 150 μmol/l); AA (plasma): n-↓ Met; AO (urines): ↑ acide méthylmalonique (déficit en cobalamine); test au nitroprusside positif; gène: *MTR*

Traitem't: OH-cobalamine (1 mg/jour – ou par semaine en i. m., dose variable selon le déficit); éventuellement bétaïne (75 mg/kg/jour) et acide folique 5–10 mg/jour

DD: Déficit en méthionine synthase réductase: déficit CblE, gène *MTRR*; activation/régénération de cbl^I catalytiquement inerte (produite tous les 200–1,000 cycles catalytiques de MS) en cbl^I