

Maladies métaboliques héréditaires



Que sont les maladies métaboliques héréditaires?

Tandis que chacune des maladies métaboliques héréditaires est rare, considérées dans leur ensemble, leur fréquence est importante. Des mutations ponctuelles induisent des anomalies de la synthèse ou de la dégradation des protéines, des glucides ou des graisses. La plupart sont dues à une anomalie par carence, soit d'une enzyme, soit d'une protéine de transport, entraînant le blocage du processus de transformation de ces substances. Les effets sévères sont la conséquence de l'accumulation toxique de débris moléculaires.

Les maladies métaboliques se présentent presque toutes sous plusieurs formes, variables selon l'âge d'apparition des premiers signes, la sévérité clinique et, souvent, le mode de transmission intergénérationnelle. Le mode d'hérédité détermine le rapport hommes/femmes parmi les sujets atteints. De nombreuses maladies métaboliques héréditaires revêtent de multiples formes qui se distinguent par leur mode d'hérédité. En ce qui concerne les maladies dues à des modifications chromosomiques responsables d'une transmission selon les modes autosomique dominant et autosomique récessif, le rapport hommes/femmes est de 1/1. Il est également de 1/1 pour les anomalies à transmission dominante liée à des mutations sur le chromosome X, lorsque la transmission se fait de la mère à l'enfant.

Les maladies peuvent toucher n'importe quel organe et n'en affectent rarement qu'un seul. Les symptômes sont le plus souvent non spécifiques et évoquent généralement une dysfonction ou une insuffisance organique majeure. L'éventail des maladies métaboliques héréditaires s'étend de l'affection aiguë menaçant le pronostic vital à des pathologies dégénératives moins dangereuses. Leur apparition peut être déclenchée et leur sévérité exacerbée par des facteurs environnementaux, comme l'alimentation ou une maladie concomitante.

Qui est atteint par les maladies métaboliques héréditaires?

Ces maladies sont susceptibles de survenir à tout moment, y compris à l'âge adulte. Dans l'Union européenne, on estime leur incidence à 1 cas pour 5 000 naissances vivantes. La fréquence de chaque maladie varie en fonction de la composition ethnique de la population et la plupart sont très rares. Ces maladies peuvent se subdiviser en maladies du métabolisme des protéines, maladies du métabolisme glucidique et autres maladies. Elles se manifestent le plus souvent dès la naissance ou dans la première enfance (0 à 2 ans) et sont généralement rapidement évolutives. Les variantes moins sévères apparaissent ordinairement plus tard dans la petite enfance (2 à 5 ans) ou dans l'enfance et sont habituellement épisodiques. Leurs subtiles composantes neurologiques ou psychiatriques sont rarement diagnostiquées avant l'âge adulte.

Dans le cadre de cette synthèse, il est impossible de résumer de manière exhaustive toutes les variations des maladies. Les domaines qui ont récemment connu des avancées thérapeutiques notables, seront détaillés.

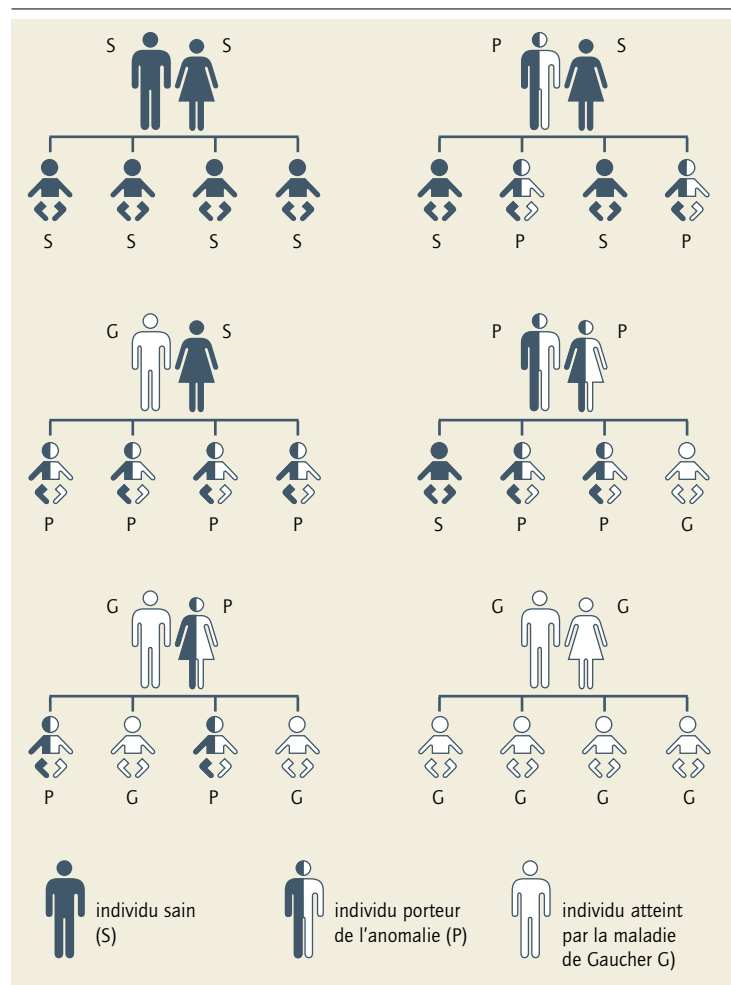
La glycogénose de type II (ou **maladie de Pompe** (ou déficit en maltase acide) est une maladie héréditaire, potentiellement fatale, qui touche entre 5 000 et 10 000 individus dans le monde. La plupart des nourrissons atteints meurent au cours de leur première année de vie. La glycogénose de type II, qui appartient au groupe des maladies de surcharge lysosomale, est due à un déficit en une enzyme, la maltase acide (une a-glucosidase), et entraîne une dégénérescence musculaire sévère qui grève les habiletés motrices et compromet les fonctions cardiaque et pulmonaire. Parmi les maladies de surcharge lysosomale figurent la **maladie de Niemann-Pick** de type B (de prévalence extrêmement rare; il s'agit ici d'un déficit en sphingomyélinase acide) associée à une dysfonction de la rate et du foie et à une dégénérescence musculaire, la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry et les mucopolysaccharidoses de types divers.

Environ 1 individu sur 60 000 est atteint de la **maladie de Gaucher**. Toutefois, chez les descendants des Juifs d'Europe de l'Est (Ashkénazes), la maladie touche 1 sujet sur 450 et le taux de portage est de l'ordre de 1 pour 14. Un simple test sanguin permet de détecter un porteur sain. Les trois types de la maladie sont secondaires à un déficit en la même enzyme, la glucocérébrosidase, indispensable à la dégradation d'un lipide particulier: le glucocérébroside. Ce dernier s'accumule alors de manière anormale, essentiellement dans des cellules spécifiques – les cellules de Gaucher – dans la moelle osseuse, la rate et le foie. La présence de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse entraîne douleurs et fractures ostéoarticulaires. Leur accumulation dans la rate et le foie est responsable d'une hypertrophie de ces organes (dénommée respectivement splénomégalie et hépatomégalie), ainsi que d'une anémie, d'ecchymoses spontanées et de troubles de la coagulation. Chez un petit nombre de patients, le glucocérébroside s'accumule également au sein du système nerveux central et génère des lésions neurologiques.

On estime que la **maladie de Fabry** présente une incidence de 1 cas pour 40 000 naissances. Le nombre de malades dans le monde entier est estimé à environ 5 000. La maladie est la conséquence d'un déficit de l'enzyme alpha-galactosidase A qui entraîne l'accumulation progressive de lipides dans le rein, le cœur et d'autres organes. Les symptômes incluent insuffisance rénale, accidents vasculaires cérébraux, cardiopathies et douleurs. L'espérance de vie moyenne des patients atteints est de 50 ans.

La **mucopolysaccharidose de type I** est une maladie héréditaire rare qui frappe entre 3 000 et 4 000 individus dans le monde. C'est une maladie débilitante provoquée par un déficit en une enzyme, l'alpha-L-iduronidase. Les symptômes consistent en une atteinte progressive du cœur, des poumons, du foie et des reins et, dans certains cas, en une régression psychomotrice. La forme la plus sévère – la **maladie de Hürler** – est responsable d'un retard mental sévère et d'une insuffisance respiratoire obstructive, le décès survenant avant l'âge de dix ans. L'intelligence est conservée et les problèmes physiques sont moins évolutifs chez les

Les maladies métaboliques héréditaires sont provoquées par des défauts au niveau des gènes. Bien que rares, ces maladies peuvent avoir des conséquences dévastatrices pour les patients et leurs familles. Les recherches menées par les entreprises pharmaceutiques se poursuivent dans la mise au point de traitements spécialisés.



Maladie de Gaucher: modèle de transmission héréditaire



Chromosome 12: phénylcétonurie (trouble métabolique provoquant des lésions organiques)

enfants souffrant de la forme moins sévère qu'est la **maladie de Scheie**; toutefois, ils présentent une opacité de la cornée, une raideur articulaire et une atteinte cardiaque. L'espérance de vie de ces cas est de l'ordre de 20 à 30 ans. Le diagnostic est généralement établi entre la naissance et l'âge de deux ou trois ans.

La **dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)** ou myopathie de Duchenne est un autre exemple de maladie due à la mutation d'un gène se concrétisant par l'absence dans les cellules musculaires d'une protéine, la dystrophine. À de rares exceptions près, la maladie ne touche que les sujets de sexe masculin. Sauf en cas de risque de DMD connu en raison d'antécédents familiaux, il est peu probable qu'un garçon porteur de la maladie sera diagnostiqué avant l'âge de deux ou trois ans. Un retard mental est également à craindre. Bien que le handicap intellectuel ne touche qu'une minorité de patients atteints de DMD, il est cependant plus fréquent que chez les autres enfants.

Dans l'organisme humain, le cycle de l'urée est la voie métabolique qui permet la transformation de l'ammoniac en urée. Chez les enfants présentant un **déficit en N-acétylglutamate synthétase (NAGS)**, l'anomalie aboutit à l'accumulation d'ammoniac dans le sang (hyperammoniémie) qui peut entraîner des lésions cérébrales irréversibles ou le décès. L'incidence exacte du déficit en NAGS est inconnue. L'hyperammoniémie secondaire à un déficit en NAGS est à transmission autosomique récessive, c'est-à-dire que les deux parents lèguent chacun un gène défectueux à l'enfant.

Quels sont les traitements existants?

Le traitement de la **maladie de Gaucher** par perfusions hebdomadaires d'imiglucérase recombinante a été la première thérapie proposée pour une maladie métabolique héréditaire. Depuis 2003, un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase est autorisé dans l'Union européenne dans le traitement des formes légères et modérées de la maladie de Gaucher de type I en cas de contre-indication de l'enzymothérapie substitutive avec l'imiglucérase (cérébrosidase). Il s'agit là du premier traitement oral pour cette maladie.

Depuis août 2001, il existe également une enzymothérapie substitutive pour la **maladie de Fabry**. Elle consiste en perfusions hebdomadaires d'agalsidase bêta.

Depuis février 2003, le laronidase recombinant pour perfusion est autorisé dans l'Union européenne dans le traitement de la **mucopolysaccharidose de type I**. Cette nouvelle molécule s'est avérée avoir un effet significatif sur la fonction et l'endurance pulmonaires. Les patients atteints d'une **mucopolysaccharidose de type VI** retirent un bénéfice prolongé du traitement enzymatique substitutif avec des perfusions hebdomadaires d'arylsulfatase B.

En présence d'un **déficit en NAGS**, le carbamylglutamate s'est révélé efficace pour normaliser l'ammoniémie. Depuis 2004, il est autorisé en Europe dans le traitement de l'hyperammoniémie secondaire à un déficit en NAGS chez l'enfant.

Quels sont les traitements en développement?

Grâce aux récentes avancées en matière de compréhension des causes des maladies métaboliques héréditaires, de nouvelles stratégies thérapeutiques faisant intervenir des molécules recombinantes sont aujourd'hui explorées. Les essais cliniques multicentriques d'une enzymothérapie substitutive dans la glycogénose de type II se poursuivent. Ce traitement consiste en perfusions intraveineuses d'alpha-glucosidase, l'enzyme manquante chez les patients atteints.

L'étude d'un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase dans le traitement de la maladie de Gaucher de type III, la maladie de Niemann-Pick de type C et d'une autre affection, la maladie de Tay-Sachs de l'adulte (ou chronique) est également programmée.

Les chercheurs ont récemment observé qu'une protéine, l'urotrophine, peut se substituer à la dystrophine, protéine à l'origine de la dystrophie musculaire de Duchenne, et s'attachent donc à explorer davantage cette voie.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

L'enzymothérapie substitutive à base de préparations recombinantes d'origine humaine sera également disponible pour d'autres maladies métaboliques héréditaires rares. Une stratégie plus globale à long terme consistera à isoler les cellules primordiales ayant la faculté de se développer en différentes formes de tissus. Cette approche impliquerait l'insertion de gènes capables de corriger la maladie héréditaire de manière à conférer à la cellule la capacité de produire la substance dont le déficit est responsable de la maladie et le transfert de cette dernière au patient.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat