

Maladies métaboliques congénitales en médecine de l'adulte

Michel Hochuli^a, Matthias R. Baumgartner^b, Giatgen A. Spinas^a

^a Klinik für Endocrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, UniversitätsSpital Zürich

^b Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich

Les maladies métaboliques congénitales sont des troubles métaboliques causés par la déficience génétique d'une enzyme, d'une protéine de transport ou d'une protéine de régulation au sein du réseau complexe des voies métaboliques. Le nombre de patients adultes atteints de maladies métaboliques congénitales est en constante augmentation, notamment du fait de l'amélioration des diagnostics, du dépistage néonatal et de meilleurs traitements des maladies métaboliques et de leurs complications pendant l'enfance. Afin de répondre de manière optimale aux besoins et problèmes spécifiques des patients adultes souffrant de troubles métaboliques congénitaux, des consultations spéciales ont été mises en place au cours de ces dernières années au sein des cliniques d'endocrinologie et de diabétologie des hôpitaux universitaires. Ces consultations impliquent une étroite collaboration et des échanges professionnels actifs avec les collègues spécialisés en médecine métabolique pédiatrique.

Aspects particuliers de la consultation pour adultes

Pour la plupart des maladies métaboliques congénitales, il existe typiquement une grande variabilité de l'expression phénotypique et du degré de sévérité clinique. Les patients adultes atteints d'une maladie métabolique congénitale peuvent en principe être classés en deux groupes: (1) patients chez qui la maladie s'est manifestée durant l'enfance et qui atteignent désormais l'âge adulte (transition à la consultation pour adultes) et (2) patients chez qui la maladie (le plus souvent d'intensité plus légère) ne s'est manifestée ou n'a été diagnostiquée qu'à l'âge adulte.

En plus d'un traitement diététique et/ou médicamenteux optimal et adapté à l'âge adulte de la maladie métabolique, la surveillance, le traitement mais également la prévention des possibles complications à long terme de la maladie constituent un élément central de la prise en charge des patients adultes (et pédiatriques) [1]. Parmi les autres thèmes essentiels de la consultation

adulte figurent les aspects psychosociaux ainsi que les questions relatives à la capacité de travail, et aux assurances sociales, et aux assurances maladie.

La prise en charge médicale complète des patients atteints de troubles métaboliques doit s'effectuer en connaissance des particularités de la déficience métabolique en question. De nombreuses maladies métaboliques sont des maladies multisystémiques. Dans ce contexte, il appartient au centre métabolique d'assurer la coordination des examens et traitements, ce qui nécessite une étroite collaboration interdisciplinaire avec d'autres disciplines médicales et notamment avec le médecin de famille. Même si de nombreux patients adultes atteints d'une maladie métabolique congénitale ne présentent pas de complications ni de limitations fonctionnelles, ils requièrent néanmoins un suivi régulier au sein d'un centre spécialisé. Maintenir au niveau le plus bas le nombre de patients qui ne reçoivent plus de suivi spécialisé («lost to follow-up») représente également un aspect essentiel du passage aux consultations pour adultes.

Questions relatives à l'évolution à long terme et au devenir

En principe, il existe encore de nombreuses questions ouvertes concernant l'évolution à long terme des maladies métaboliques congénitales. Pour bon nombre de maladies, nous ne savons pas encore précisément quels problèmes spécifiques supplémentaires risquent de se manifester avec l'âge. Les premiers patients atteints de phénylcétonurie (PCU) identifiés par dépistage néonatal et traités précocement sont désormais âgés d'environ 50 ans. Au cours des dernières années, des registres internationaux de patients ont vu le jour pour différents groupes de maladies, avec notamment pour objectif d'obtenir une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie et du devenir des patients [2, 3]. De manière générale, il existe relativement peu d'études contrôlées et randomisées sur l'évaluation des différentes options thérapeutiques, ce qui est naturel-



Michel Hochuli

lement aussi en lien avec la rareté de ces maladies. Pour différentes maladies métaboliques congénitales, la littérature disponible a néanmoins récemment fait l'objet d'une analyse systématique, et des groupes d'experts ont publié des directives et recommandations.

Grossesse

En raison de l'amélioration des options thérapeutiques, un nombre toujours plus grand de femmes atteintes de maladies métaboliques congénitales atteignent l'âge de procréer. Même si de nombreuses patientes souffrant de maladies métaboliques congénitales mènent une grossesse réussie avec une bonne issue, la prise en charge des femmes enceintes représente un défi particulier, d'autant plus qu'il existe très peu de preuves (sauf pour la PCU maternelle) concernant l'issue et la toxicité embryonnaire/fœtale des métabolites accumulés et des traitements utilisés [4, 5]. Le plus souvent, il est nécessaire de se baser sur des rapports de cas isolés ou des petites séries de cas, un potentiel biais de publication limitant alors la généralisation des résultats. C'est pour cette raison que des efforts sont en cours pour mettre en place, au moins au niveau européen, une collecte de données / un registre des grossesses en cas de maladies métaboliques congénitales.

Illustration d'un cas

Une patiente de 34 ans atteinte d'une glycogénose de type Ia (GSD Ia) nous est adressée en raison d'une fatigue croissante, d'une baisse de performance, de ballonnements abdominaux et de douleurs épigastriques occasionnelles.

La glycogénose de type I est une glycogénose hépatique qui se manifeste typiquement par des hypoglycémies et une hépatomégalie. La GSD Ia est liée à une déficience enzymatique génétique de la glucose-6-phosphatase, qui altère la production de glucose par glycogénolyse ou néoglucogenèse dans le foie (et les reins). Pour cette raison, les patients doivent veiller à avoir un apport régulier en glucides afin de prévenir les hypoglycémies sévères (fig. 1) [6].

Le dernier contrôle de cette patiente a eu lieu il y a 16 ans au sein du département Métabolisme de la clinique pédiatrique universitaire de Zurich. Un examen échographique avait alors mis en évidence l'hépatomégalie connue, sans lésion hépatique focale. Depuis, aucun contrôle n'a été effectué («lost to follow-up»). A l'époque, une consultation pour adultes vers laquelle la patiente aurait pu être orientée pour une prise en charge spécialisée n'existait pas encore. La patiente continuait à suivre scrupuleusement son traitement diététique

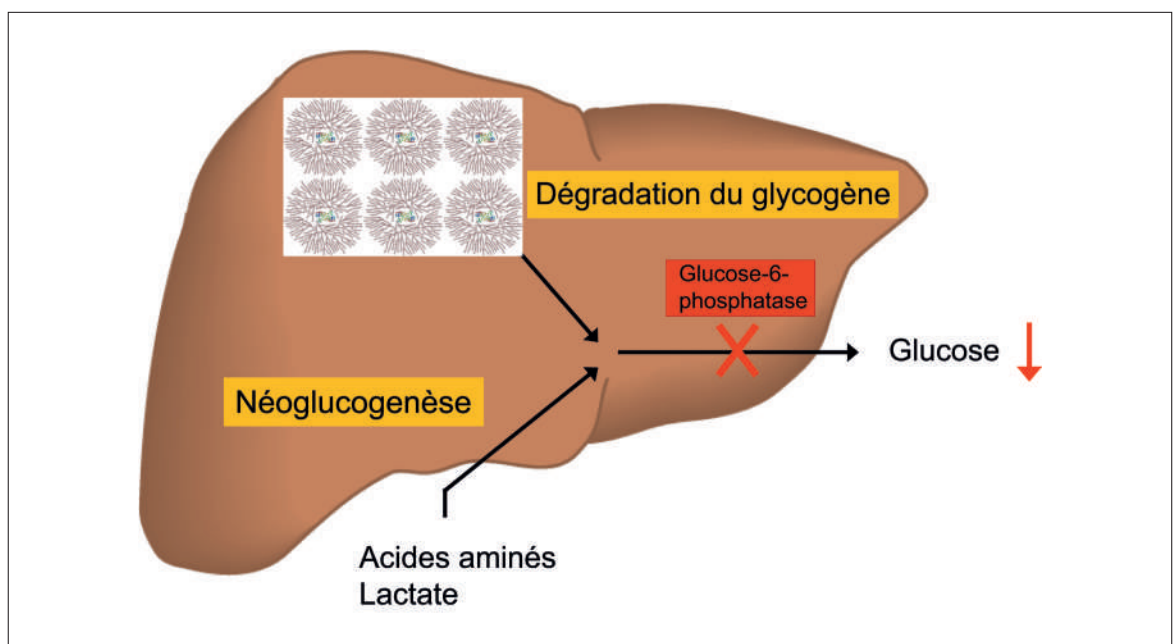


Figure 1: Déficience métabolique en cas de glycogénose de type Ia (GSD I, carence en glucose-6-phosphatase).

L'enzyme glucose-6-phosphatase catalyse la dernière étape réactionnelle des voies métaboliques hépatiques (et rénales) pour la production de glucose. Si un apport régulier de glucides n'est pas assuré, la déficience entraîne des hypoglycémies. Les troubles métaboliques associés sont l'hypertriglycéridémie, l'hyperlactatémie ou l'hyperuricémie. Les complications typiques à long terme sont entre autres les adénomes hépatiques, l'insuffisance rénale, l'ostéopénie/ostéoporose, les calculs rénaux ou l'anémie.

comme à son habitude. Le contrôle effectué lors de la consultation pour adultes révèle une anémie avec un taux d'hémoglobine de 8,3 g/dl. L'échographie et l'IRM montrent une tumeur de 15 cm dans le foie et plusieurs petites lésions d'au max. 2 cm, compatibles avec des adénomes hépatiques. Les adénomes hépatiques représentent une complication typique en cas de GSD I. L'anémie progressive peut s'expliquer par l'adénomatoses hépatique, car la production autonome d'hepcidine dans les adénomes réduit la disponibilité du fer. Le grand adénome hépatique présente un risque de rupture et d'hémorragie ainsi que de dégénérescence maligne. Pour ces raisons, on décide de procéder à la résection, et l'histologie s'avère bénigne. Deux des petites lésions ont augmenté de volume deux ans après la résection de l'adénome. Même si le risque de dégénérescence maligne en carcinome hépatocellulaire (CHC) est vraisemblablement relativement faible en cas de GSD I, la littérature ne fournit aucun chiffre précis ni critère pour l'évaluation des risques, et les examens d'imagerie ne permettent pas d'exclure avec certitude une transformation maligne. Après une discussion interdisciplinaire poussée et en présence de lésions hépatiques dont la taille continue de progresser, nous optons pour une transplantation hépatique. Dans cette situation, ce procédé est également préconisé par les nouvelles recommandations thérapeutiques internationales [7]. Dans l'explant, aucun des adénomes ne montre de signes de malignité; l'évolution post-transplantatoire est exempte de complications. La patiente ne nécessite plus aucun traitement diététique spécifique et peut se nourrir sans restrictions particulières;

cependant, cette opération impose un traitement immunosuppresseur à vie. La GSD I est toutefois une maladie multisystémique associée à d'autres problèmes à long terme, comme l'insuffisance rénale chronique. Pour cette raison, et malgré la correction de la déficience métabolique au niveau hépatique, des contrôles réguliers dans le cadre de la consultation pour adultes pour les maladies métaboliques restent nécessaires afin que la patiente conserve un interlocuteur pour les problèmes spécifiques inhérents à sa maladie métabolique.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- 1 Lachmann, R.H. and E.M. Murphy, The Adult Patient with Hereditary Metabolic Disease, in *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, A.L. Beaudet, et al., Editors. 2014, The McGraw-Hill Companies, Inc.: New York, NY.
- 2 Kölker, S., et al., Networking Across Borders for Individuals with Organic Acidurias and Urea Cycle Disorders: The E-IMD Consortium. *JIMD Rep*, 2015;22:29–38.
- 3 Summar, M.L., F. Endo, and S. Kolker, On the Creation, Utility and Sustaining of Rare Diseases Research Networks: Lessons learned from the Urea Cycle Disorders Consortium, the Japanese Urea Cycle Disorders Consortium and the European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases. *Mol Genet Metab*, 2014;113(1–2):105–8.
- 4 Lee, P.J., Pregnancy issues in inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*, 2006;29(2–3):311–6.
- 5 Murphy, E., Medical Problems in Obstetrics: Inherited Metabolic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015;29(5):707–20.
- 6 Chen, Y.-T., P.S. Kishnani, and D. Koeberl, Glycogen Storage Diseases, in *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, A.L. Beaudet, et al., Editors. 2013, The McGraw-Hill Companies, Inc.: New York, NY.
- 7 Kishnani, P.S., et al., Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 2014;16(11):e1.

Correspondance:

Dr med. Dr sc. nat.

Michel Hochuli

Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und klinische
Ernährung

UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

michel.hochuli[at]usz.ch