

Rôle de la biologie médicale dans le diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme

Role of medicalbiology in the diagnosis of InbornErrors of Metabolism

Asmaa Morjan^{1,3}, Oumaima Fouinna¹, Imane Chahid^{2,3}, Abdelhak Abkari^{2,3}, Kamal Nabiha^{1,3}

1. Laboratoire de biochimie, CHU Ibn Rochd de Casablanca. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc
2. Service de pédiatrie 3, Hôpital universitaire d'Enfants A. Harouchi, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc
3. Laboratoire d'Immunologie Clinique, Infection et Auto-immunité (LICIA), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

RÉSUMÉ

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) comprennent un groupe diversifié de troubles génétiques rares qui perturbent des voies métaboliques critiques, principalement en raison de déficiences enzymatiques ou de défauts dans les protéines de transport. Ces altérations entraînent une accumulation de métabolites toxiques, des déficits de production d'énergie et des manifestations cliniques multisystémiques. Un diagnostic rapide et précis est essentiel pour une gestion efficace et une amélioration du pronostic et de la prise en charge des patients. Cet article examine de manière exhaustive le rôle central de la biologie médicale, en mettant l'accent sur les analyses biochimiques, dans le diagnostic des MHM. Cet article propose une revue des principales approches diagnostiques, incluant les tests biochimiques de routine et spécialisés, y compris l'étude des acides aminés et des acides organiques, les mesures d'activité enzymatique et les tests génétiques, qui facilitent la détection précoce et le diagnostic définitif. L'intégration des programmes de dépistage néonatal avec des techniques de diagnostic moléculaire avancées a considérablement amélioré la précision diagnostique, malgré des défis persistants liés à l'interprétation des résultats et à l'accessibilité des examens. En conclusion, les tests biochimiques demeurent indispensables pour l'identification et la prise en charge précoce des maladies héréditaires du métabolisme, permettant des interventions thérapeutiques ciblées qui améliorent considérablement le pronostic.

Mots clés : Maladies héréditaires du métabolisme, diagnostic biochimique, dosages enzymatiques, dépistage néonatal.

ABSTRACT

Inherited metabolic diseases (IMDs) comprise a diverse group of rare genetic disorders that disrupt critical metabolic pathways, primarily due to enzymatic deficiencies or defects in transport proteins. These impairments result in toxic metabolite accumulation, energy production deficits, and multisystemic clinical manifestations. Prompt and accurate diagnosis is essential for effective management and improved patient outcomes. This article comprehensively reviews the pivotal role of Clinicalbiochemistry, with a focus on biochemical analyses, in the diagnosis of IMDs. We provide an overview of both routine and specialized biochemical assays including amino acid and organic acid profiling, enzymatic activity measurements, and genetic testing that facilitate early detection and definitive diagnosis. The integration of neonatal screening programs alongside advanced molecular diagnostic techniques has markedly enhanced diagnostic precision, though challenges remain regarding test interpretation and accessibility. In conclusion, biochemical testing remains indispensable for the timely identification and management of IMDs, enabling targeted therapeutic interventions that significantly improve prognosis.

Keywords: Inherited metabolic diseases, biochemical diagnosis, enzymatic assays, neonatal screening, Inborn Errors of Metabolism (IEMs).

Correspondance

Asmaa Morjan

Laboratoire de biochimie, CHU Ibn Rochd de Casablanca. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc
Email: asmaa.morjan2024@outlook.fr

INTRODUCTION

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) représentent un groupe diversifié de troubles rares, mais potentiellement graves, causés par des anomalies génétiques affectant le métabolisme des nutriments essentiels, tels que les glucides, les lipides et les protéines. Ces pathologies sont souvent liées à des déficits enzymatiques ou à des défauts dans les protéines de transport ou de régulation, ce qui perturbe les voies métaboliques normales de l'organisme. Les MHM peuvent entraîner une accumulation toxique de métabolites dans les tissus, des déficits énergétiques ou des dérèglements physiopathologiques qui affectent divers systèmes organiques, y compris le système nerveux, musculaire et cardiovasculaire. (1)

Les MHM incluent des affections variées, telles que la phénylcétonurie (PKU), les maladies de surcharge du glycogène, la maladie de Gaucher, ou encore les troubles du métabolisme des acides gras. Bien que rares, ces maladies constituent un défi majeur pour la biologie médicale en raison de la diversité et de la complexité biochimique des MHM, ainsi que de la variabilité des symptômes cliniques d'un patient à l'autre, qui peuvent être soit très spécifiques, soit très vagues (2). Leur détection précoce est importante car un traitement précoce, souvent basé sur des modifications diététiques ou des traitements enzymatiques, peut améliorer considérablement le pronostic des patients.

Le diagnostic des MHM repose sur une combinaison d'approches cliniques, biochimiques et génétiques. Parmi ces approches, la biologie médicale, et en particulier l'exploration métabolique, joue un rôle central. Les analyses biochimiques permettent de détecter des anomalies dans les métabolites présents dans le sang, les urines ou d'autres liquides biologiques, et d'identifier les déficits enzymatiques responsables de ces pathologies ou de mettre en évidence des accumulations toxiques. Ces tests sont souvent réalisés en première intention et permettent une orientation rapide du diagnostic, parfois avant l'apparition des symptômes cliniques évidents. Toutefois, en raison de la diversité des maladies et des tests disponibles, une interprétation précise des résultats biochimiques est cruciale.

Par ailleurs, ces tests biochimiques servent de support pour la confirmation diagnostique de maladies suspectées par les signes cliniques, mais aussi pour surveiller l'évolution des traitements et ajuster les stratégies thérapeutiques en fonction de l'évolution biochimique du patient.

En néonatalogie, les tableaux cliniques sont souvent aigus, d'installation brutale comportant des signes comme une détresse neurologique, un trouble de conscience voire un coma, des vomissements, une léthargie, une hypotonie ou une défaillance multiviscérale. Ces présentations sont la manifestation de perturbations biologiques qui constituent des urgences métaboliques. Il s'agit d'anomalies telles que l'hyperammoniémie, l'acidose métabolique, les lactates sanguins augmentés ou l'hypoglycémie. En effet dans le cadre des MHM, Les bilans métaboliques de base tels

que le dosage de l'ammonium, la gazométrie, les lactates sanguins, l'ionogramme sanguin, les transaminases et la bilirubinémie ainsi que la bandelette urinaires (pH, cétones) sont rarement normaux.

Le dépistage néonatal joue un rôle primordial dans l'identification des MHM, ce qui permet une prise en charge précoce. Cependant, des défis demeurent, notamment en matière de spécificité et de sensibilité des tests, ainsi que des limitations liées à l'accessibilité et à la complexité des technologies diagnostiques avancées. (3) Cet article a pour objectif de mettre en lumière le rôle fondamental de la biologie médicale et, plus particulièrement, de la biochimie dans le diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme. En détaillant les techniques biochimiques utilisées pour le diagnostic de ces pathologies, nous viserons à fournir une vue d'ensemble des méthodes actuelles, de leurs avantages, ainsi que de leurs limites, et de souligner l'importance du diagnostic précoce dans la gestion des MHM.

Enfin, nous examinerons les défis actuels auxquels les cliniciens et les biologistes sont confrontés dans la mise en œuvre de ces tests.

Les maladies métaboliques héréditaires :

Définition et principes fondamentaux

Les maladies héréditaires du métabolisme sont des pathologies causées par des mutations génétiques qui altèrent le fonctionnement normal des voies métaboliques de l'organisme. Les mutations affectent généralement les enzymes ou les protéines impliquées dans le métabolisme des glucides, des lipides, des acides aminés, ou des nucléotides, entraînant des accumulations de métabolites toxiques ou des déficits en métabolites essentiels pour le bon fonctionnement des cellules et des tissus. Les manifestations cliniques de ces maladies varient considérablement en fonction de la nature du défaut génétique, de l'organe ou du tissu principalement affecté, et du moment de l'apparition des symptômes.

Les MHM sont, par définition, héréditaires, ce qui signifie qu'elles sont transmises de génération en génération selon des modes de transmission génétiques précis. La plupart des MHM suivent une transmission autosomique récessive. Toutefois, il existe aussi des formes dominantes, liées à l'X ou même par des mutations de novo dans certaines pathologies rares.

L'origine génétique des MHM est le plus souvent liée à des mutations géniques (ponctuelles, délétions, insertions) altérant la séquence codante ou promotrice d'un gène codant pour une enzyme, un transporteur ou un cofacteur.

Mécanismes sous-jacents des MHM

Les défauts métaboliques observés dans les MHM sont généralement dus à une anomalie enzymatique, qui perturbe la conversion normale des substrats en produits finaux. Cela peut se produire à différents niveaux des voies métaboliques (4) :

• **Déficit enzymatique** : Un gène défectueux conduit à une enzyme soit absente, soit non fonctionnelle. Par exemple, la phénylcétonurie (PKU) résulte d'une déficience en phénylalanine hydroxylase, ce qui empêche la conversion de la phénylalanine en tyrosine. L'accumulation de phénylalanine dans le sang peut entraîner des lésions cérébrales si elle n'est pas traitée.

• **Troubles du métabolisme des acides gras** : Dans les déficits en acyl-CoA déshydrogénase, les patients présentent un défaut d'oxydation des acides gras (bêta-oxydation) pour produire de l'énergie, ce qui entraîne une hypoglycémie hypocétotique et des troubles neurologiques lors de périodes de jeûne.

• **Accumulation de métabolites** : Dans certains troubles, comme les maladies de stockage des glycogènes ou les maladies de surcharge des lipides, des métabolites ou des produits intermédiaires du métabolisme s'accumulent dans les cellules et les tissus, ce qui perturbe leur fonctionnement normal. Dans la maladie de Gaucher, l'accumulation de glucocérébrosides dans les cellules macrophages entraîne des lésions organiques, telles que splénomégalie et hépatomégalie.

• **Anomalies dans les voies de transport** : Certaines MHM sont dues à des anomalies dans les protéines de transport, ce qui affecte l'absorption, le stockage ou la distribution des nutriments nécessaires. Par exemple, dans les reins, provoquant une insuffisance

rénale progressive. La cystinose est due à un défaut du transporteur lysosomal de la cystine, entraînant son accumulation intralysosomale. Cette accumulation forme des cristaux qui détruisent progressivement les cellules et les organes principalement les reins et les yeux.

Ces mécanismes génétiques sous-jacents sont souvent complexes, avec des mutations ponctuelles, des délétions géniques ou des doubles allèles défectueux dans les gènes responsables des enzymes ou des protéines de régulation. (5)

Classification des maladies héréditaires du métabolisme

Les MHM peuvent être classées en trois groupes par leur mécanisme physiopathologique : maladies d'intoxication protéique ou glucidique, déficits énergétiques, et enfin anomalie de synthèse ou de catabolisme des molécules complexes, incluant les maladies lysosomales, les maladies peroxysomales, les anomalies de glycosylation des protéines, les déficits héréditaires de la synthèse endogène du cholestérol, et de nouvelles MHM. Cette classification schématique aide au diagnostic et à la prise en charge d'une MHM lorsque celle-ci est évoquée. Chaque maladie ou groupe de maladies est repris dans un chapitre spécifique. (6)

Tableau 1. classification physiopathologique des maladies héréditaires du métabolisme (7).

Maladies par intoxication	Maladies par carence énergétique	Maladies du métabolisme des molécules complexes
Aminoacidopathies	Glycogénoses	Maladies lysosomales
Aciduries organiques	Déficits de l'oxydation des acides gras	Maladies péroxysomales
Déficits du cycle de l'urée	Mitochondriopathies	Anomalies de synthèse de cholestérol
Galactosémies	Anomalies de la glycolyse	Anomalies de glycosylation des protéines
Anomalies du métabolisme du fructose	Anomalie de biosynthèse de créatine	CDG syndromes (Congenital Disorders of Glycosylation)
Intoxication par métaux		
Porphyries héréditaires		

Manifestations cliniques

Les MHM se caractérisent par des symptômes cliniques variés en fonction du métabolisme perturbé. Elles se manifestent à tout âge de la vie, le plus souvent en période néonatale mais aussi pendant l'enfance ou à l'âge adulte lorsqu'il s'agit de déficits enzymatiques partiels. Ils sont encore insuffisamment diagnostiqués, en particulier en pathologie adulte où les déficits enzymatiques partiels présentent divers aspects. Le patient MHM adulte peut aussi avoir été diagnostiqué dans l'enfance. Comme manifestations inaugurales chez l'adulte, il y a des crises convulsives, un retard mental ou même un retard de réveil après une anesthésie. Les troubles psychiatriques aigus peuvent être associés à décompensation d'un déficit du cycle de l'urée ou dans une atteinte mitochondriale dans l'acidémie propionique. Les circonstances précèdent une décompensation aigüe tel qu'un jeûne prolongé ou un catabolisme augmenté peuvent orienter vers un déficit de la bêta-oxydation des acides gras. Dans une leucineose décompensée chez l'adulte, les signes neurologiques

peuvent être frustrés (dysarthrie, trouble de la marche, vomissements, céphalées). Les atteintes d'organes concernent souvent le système nerveux central (œdème cérébral aigu), le foie, le cœur et le rein (8).

Les tableaux cliniques qui doivent faire évoquer une MHM sont :

- Le coma néonatal après un intervalle libre ou toute manifestation neurologique aiguë pour les maladies d'intoxication ;
- L'insuffisance hépatocellulaire pour les maladies d'intoxication et les déficits d'oxydation des acides gras ;
- Une défaillance multiviscérale, une myocardiopathie et/ou un trouble du rythme cardiaque, associés à une hypoglycémie pour les défauts d'oxydation des acides gras ;
- Les hypoglycémies néonatales.

Les autres tableaux cliniques classiques de maladies métaboliques sont une acidose métabolique, une encéphalopathie, d'une façon générale toute atteinte d'organe isolée ou multiples.

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

Les MHM regroupent un large éventail de pathologies causées par des anomalies génétiques affectant les voies métaboliques. Le diagnostic précoce de ces maladies est essentiel pour prévenir les complications graves et permettre une prise en charge appropriée.

Le diagnostic biologique repose sur l'utilisation de tests de routine, mais aussi sur des tests spécialisés pour identifier les anomalies spécifiques associées à chaque maladie.

Le nombre et la variété des métabolites à valeur diagnostique et les performances des outils analytiques font qu'une première approche du diagnostic passe le plus souvent par des analyses de type profil métabolique. Ces profils métaboliques peuvent être ciblés ou non. La chromatographie des acides aminés, celle des acides organiques et le profil des acylcarnitines sont les trois principaux profils métaboliques analysés en première intention pour le diagnostic des MHM pour lesquelles un traitement existe. Chacun de ces examens permet l'identification de 30 à 300 composés dont un nombre variable doit être quantifié avec une précision suffisante pour parvenir au diagnostic. Dans d'autres cas, le diagnostic se fera préférentiellement par la mesure spécifique de métabolites ciblés ou d'activité(s) enzymatique(s). Le dialogue clinico-biologique est souvent nécessaire afin de déterminer le ou les examen(s) le(s) plus adapté(s) en fonction de la situation.

Les tests de routine

Le diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme repose souvent en première intention sur des tests biologiques de routine. Ces tests sont généralement simples, rapides et peu coûteux.

Ces pathologies peuvent être identifiées par des analyses biochimiques réalisées dans les liquides biologiques, principalement le sang, les urines et le liquide céphalo-rachidien. La concentration des métabolites d'une cellule ou d'un liquide biologique est en variation constante selon un processus dynamique mais très finement régulé. Par conséquent, les variations de concentrations (augmentation ou diminution) de métabolites revêtent une valeur diagnostique si les conditions pré-analytiques et analytiques permettent un rendu fidèle des concentrations endogènes. Le bilan biochimique est donc essentiel pour identifier des signes cliniques précoces de MHM et orienter les investigations vers des tests plus spécialisés, tels que les tests génétiques et enzymatiques (8).

Le bilan biochimique de routine (ex : acidose, trou anionique) sert à évoquer la maladie, et que les profils des acides aminés, acides organiques ainsi que la mesure de l'activité enzymatique servent à la signer. Ces tests permettent d'identifier les troubles dans des processus métaboliques spécifiques, souvent avant que les signes cliniques ne deviennent apparents.

Les tests biochimiques de base : analyses sanguines

Les tests sanguins sont un pilier fondamental dans le diagnostic des MHM. Ces tests permettent de mesurer des concentrations de substances spécifiques, souvent anormales dans le contexte de ces pathologies.

Dosage des électrolytes et du pH sanguin

• **Les aciduries organiques** : Ex : Acidurie méthylmalonique : l'acide méthylmalonique est un dérivé de carboxylation du propionyl CoA. Il s'agit du résultat d'un déficit en méthylmalonyl CoA mutase. Les patients atteints présentent un déséquilibre acido-basique et électrolytique avec une acidose métabolique sévère, un trou anionique augmenté et une hyperammoniémie et une encéphalopathie aiguë identique à celle de l'acidurie propionique.

• **Acidose lactique** : Cette condition, fréquente dans les troubles mitochondriaux et dans certains troubles du métabolisme des acides gras, est souvent associée à des taux élevés de lactate dans le sang. Un test pour mesurer le lactate sanguin et le pH est essentiel dans ces cas. Les taux élevés de lactate indiquent une insuffisance de la chaîne respiratoire mitochondriale ou bien des déficits de la néoglucogénèse ou du complexe pyruvate déshydrogénase.

Dosage des transaminases et des enzymes hépatiques

Les tests de fonction hépatique mesurent des enzymes comme les transaminases (AST et ALT), qui sont souvent élevés dans certaines MHM, notamment celles qui affectent le métabolisme des lipides et des glucides. Par exemple, dans les maladies de surcharge du glycogène, la glycogénose de type III entraîne des élévations marquées des transaminases.

Tests de l'équilibre acido-basique et des électrolytes

Les tests mesurant les électrolytes et l'équilibre acido-basique dans le sang permettent d'évaluer la fonction métabolique générale. Par exemple, les aciduries organiques se manifestent par une acidose, une hypoglycémie et une hyperammoniémie dues à une hyper production de cétoacides ou à l'accumulation d'acides organiques intermédiaires qui inhibent les autres métabolismes.

Glycémie

Une hypoglycémie peut orienter vers certaines MHM: hyperinsulinisme, glycogénoses, galactosémie, fructosémie, anomalie d'oxydation des acides gras, déficit de la néoglucogénèse.

Ammonium, Lactate

L'ammoniémie dépend essentiellement de trois facteurs : l'activité des enzymes du cycle de l'urée, l'apport en protéines et le catabolisme intrinsèque. Le dosage de l'ammonium est indispensable pour éliminer les diagnostics différentiels des maladies héréditaires du métabolisme (MHM).

L'hyperlactatémie est souvent associée soit à une hypoxie tissulaire soit à des défauts du métabolisme mitochondrial.

Parmi les causes sous-jacentes, les MHM jouent un rôle crucial et impliquent des anomalies génétiques affectant le cycle de Krebs, la chaîne respiratoire mitochondriale ou la glycolyse.

Cétonurie

La cétonurie est souvent associée à des maladies héréditaires du métabolisme notamment la phénylcétonurie

Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal est devenu un outil fondamental dans le diagnostic précoce des MHM. Dans de nombreux pays, des tests de dépistage à la naissance sont réalisés pour identifier des maladies métaboliques graves, souvent avant que les symptômes cliniques n'apparaissent. Les tests les plus courants incluent :

Le test de Guthrie : En France, depuis janvier 2023, le dépistage néonatal a été élargi à sept nouvelles maladies. Six maladies étaient déjà recherchées lors de cet examen. Le test de Guthrie permet donc dorénavant de détecter treize maladies rares et graves (11)(12).

La phénylcétonurie : Il est basé sur la mesure des niveaux de phénylalanine dans une goutte de sang prélevée sur le talon du nourrisson entre 48 et 72 heures de vie (idéalement à J3).

- L'hypothyroïdie congénitale
- La mucoviscidose
- L'hyperplasie congénitale des surrénales
- Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)
- La drépanocytose : une hémoglobinopathie et non une maladie héréditaire du métabolisme qui fait partie du programme de dépistage néonatal sanguin.
- L'homocystinurie (HCY)
- La leucinose (MSUD)
- La tyrosinémie de type 1 (TYR-1)
- L'acidurie isovalérique (IVA)
- L'acidurie glutarique de type 1 (GA-1)
- Le déficit en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD)
- Le déficit en captation de carnitine (CUD)

Les tests spécialisés

Le diagnostic des MHM peut parfois être complexe, car ces pathologies sont souvent rares et leurs manifestations cliniques sont variées. Bien que les tests de routine (bilan biochimique) soient essentiels pour orienter le diagnostic, ils ne permettent pas toujours de poser un diagnostic définitif. C'est pourquoi un bilan spécialisé est nécessaire pour confirmer les hypothèses diagnostiques et obtenir des informations plus précises sur la nature du trouble métabolique. Ce bilan spécialisé repose principalement sur des tests enzymatiques, des tests génétiques et des analyses fonctionnelles. Ces tests offrent une précision plus grande et permettent d'obtenir des informations détaillées sur les anomalies spécifiques à chaque maladie.

Dosage des acides aminés

Le dosage des acides aminés dans le plasma est l'un des tests les plus utilisés pour détecter des troubles du métabolisme acides aminés. Les MHM liées aux acides aminés peuvent entraîner l'accumulation de certains acides aminés dans le sang, ce qui peut être détecté par chromatographie ou spectrométrie de masse en Tandem (MS/MS) (9-10).

Phénylcétonurie (PKU) : La PKU est une des maladies métaboliques héréditaires les plus courantes. Elle est causée par un défaut dans l'enzyme phénylalanine hydroxylase, ce qui entraîne une accumulation de phénylalanine dans le sang. Un dosage élevé de phénylalanine dans le plasma est le principal indice diagnostique de la PKU.

Homocystinurie : Une accumulation d'homocystéine dans le plasma est caractéristique de cette maladie. Un dosage élevé d'homocystéine permet de poser le diagnostic, qui peut être confirmé par des tests génétiques.

Analyse des acides organiques

Les tests de routine peuvent également inclure la mesure des acides organiques dans le sang et les urines par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-MS). L'accumulation de certains acides organiques est un marqueur clé de nombreuses MHM. (10)

Acidurie méthylmalonique : Ce trouble est lié à une défaillance dans la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, et il est caractérisé par une accumulation d'acide méthylmalonique dans le sang et l'urine. Un test biochimique mesurant des taux élevés d'acide méthylmalonique est diagnostique.

Acidurie propionique : Cette maladie, liée à une anomalie du métabolisme des acides gras et des acides aminés, entraîne une accumulation du 3-hydroxypropionate et le méthylcitrate dans les urines. Le dosage d'acide propionique dans les urines est essentiel pour le diagnostic.

Les tests biochimiques urinaires : analyse des métabolites

Les tests urinaires jouent également un rôle clé dans le diagnostic des MHM. En effet, les métabolites anormaux sont souvent excrétés par les reins et peuvent être détectés dans les urines, ce qui aide à confirmer un diagnostic en cas de doute.

Certains tests urinaires ciblent des métabolites spécifiques qui sont associés à des troubles du métabolisme (8). Ces tests sont souvent effectués à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse ou de la spectrométrie de masse.

Phénylcétonurie : En cas de PKU, la phénylalanine est excrétée en quantités importantes dans les urines. La mesure de phénylpyruvate dans les urines peut aussi être utilisée pour confirmer le diagnostic.

Acidurie organique : Les tests urinaires peuvent être utilisés pour rechercher des acides organiques tels que l'acide méthylmalonique et l'acide orotique, dont les concentrations sont élevées dans des conditions comme l'acidurie méthylmalonique et l'hyperammoniémie.

Tests enzymatiques

Les tests enzymatiques jouent un rôle clé dans le diagnostic des MHM, en particulier celles qui impliquent des défauts dans les enzymes nécessaires aux différentes voies métaboliques. Ces tests permettent de mesurer l'activité d'une enzyme spécifique dans un échantillon biologique (sang, urine, ou biopsie de tissu) surtout dans les maladies où l'anomalie biochimique n'est pas évidente dans les tests de routine.

Tests enzymatiques dans les maladies de stockage lysosomales :

Les maladies de surcharge lysosomales sont un groupe de MHM causées par des déficits enzymatiques dans les lysosomes, organites cellulaires impliqués dans la dégradation des substances. Ces maladies incluent la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry, et la maladie de Tay-Sachs. (13)

Maladie de Gaucher : Ce trouble est causé par une déficience de l'enzyme glucocérébrosidase, qui entraîne l'accumulation de glucocérébrosides dans les cellules. Le test enzymatique consiste à mesurer l'activité de la glucocérébrosidase dans les leucocytes ou les fibroblastes dérivés de la peau du patient. Une activité inférieure à la normale confirme le diagnostic.

Maladie de Fabry : Dans cette maladie, un déficit de l'enzyme α -galactosidase A conduit à l'accumulation de globotriaosylcéramide dans divers organes. Le test consiste à mesurer l'activité de l'enzyme α -galactosidase A dans les leucocytes ou le plasma.

Maladie de Tay-Sachs : Cette maladie est causée par un déficit de l'enzyme β -hexosaminidase A, ce qui entraîne l'accumulation de gangliosides dans les cellules nerveuses. Le test enzymatique mesure l'activité de β -hexosaminidase A dans les leucocytes ou les fibroblastes.

Tests enzymatiques dans les troubles du métabolisme des acides aminés

Les déficits enzymatiques dans les voies de dégradation des acides aminés entraînent des troubles tels que la phénylcétonurie (PKU), l'hypercystéinurie, et la tyrosinémie. Les tests enzymatiques sont utilisés pour mesurer l'activité de l'enzyme défectueuse et confirmer le diagnostic. (14)

Phénylcétonurie (PKU) : L'activité enzymatique de la phénylalanine hydroxylase (PAH), l'enzyme responsable de la conversion de la phénylalanine en tyrosine peut être mesurée, mais le diagnostic de certitude de la PKU se fait par la mise en évidence de l'hyperphénylalaninémie et la confirmation se fait par la génétique moléculaire (séquençage du gène PAH).

Tyrosinémie de type 1 : Cette maladie est due à un déficit de l'enzyme fumarylacéto-acétate hydrolase dont l'activité enzymatique peut être mesurée dans le plasma ou les fibroblastes, ce dosage n'est pas fiable dans le plasma. Le diagnostic de la tyrosinémie type 1 repose sur la recherche de succinylacétone dans le sang ou les urines par MS/MS, suivie d'une confirmation génétique.

Tests enzymatiques dans les troubles du métabolisme des lipides

Les troubles du métabolisme des lipides incluent des maladies telles que l'hypercholestérolémie familiale et les maladies de surcharge des lipides comme la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Gaucher.

- **Maladie de Niemann-Pick de type C** : Ce trouble résulte d'un défaut de transporteurs NPC1 ou NPC2, essentiels au transport du cholestérol dans les cellules. Ce qui entraîne une accumulation anormale de cholestérol et d'autres lipides, en particulier dans le cerveau, le foie et la rate. Le dosage des oxystérols et du profil des lysosphingolipides plasmatiques permet le dépistage simultané des maladies de Niemann-Pick A/B et C et de la maladie de Gaucher.

Le test à la filipine sur culture de fibroblastes est un test complémentaire qui pourra être nécessaire.

Tests génétiques

Les tests génétiques sont essentiels pour confirmer le diagnostic des MHM, en particulier lorsque les tests enzymatiques ne fournissent pas de résultat concluant ou lorsque les symptômes sont atypiques. Les tests génétiques permettent d'identifier les mutations responsables des défauts enzymatiques et peuvent fournir des informations sur la sévérité et le pronostic de la maladie. (15)

Séquençage du gène responsable :

Le séquençage des gènes est une méthode de choix pour identifier des mutations génétiques spécifiques associées à des maladies héréditaires du métabolisme. Par exemple: Phénylcétonurie (PKU) : Le séquençage du gène PAH (phénylalanine hydroxylase) permet d'identifier les mutations responsables de l'incapacité à métaboliser la phénylalanine.

Maladie de Gaucher : Le séquençage du gène GBA permet d'identifier des mutations du gène codant pour la glucocérébrosidase, responsable de l'accumulation des glucocérébrosides.

Séquençage de nouvelle génération (NGS)

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) permet de séquencer plusieurs gènes en une seule analyse, ce qui est particulièrement utile pour les maladies métaboliques complexes où plusieurs mutations génétiques peuvent être impliquées. Cette technique NGS est maintenant couramment utilisée pour les maladies mitochondriales ou les troubles du métabolisme des acides aminés.

Microarray génétique :

Le microarray génétique est utilisé pour détecter des variations chromosomiques, telles que des délétions, des duplications, ou des réarrangements génétiques qui peuvent affecter les gènes impliqués dans le métabolisme. Cette approche est utile pour les troubles liés à des anomalies chromosomiques comme les syndromes de délétion ou certaines neuropathies.

Tests fonctionnels et imagerie

Outre les tests enzymatiques et génétiques, des tests fonctionnels et des examens d'imagerie peuvent être nécessaires pour évaluer l'impact des maladies héréditaires du métabolisme sur les différents organes (16,17) Ces tests permettent d'obtenir des informations supplémentaires sur l'étendue des dommages causés par la maladie et de guider la prise en charge clinique. Par exemple :

Échographie abdominale : Pour évaluer l'hépatosplénomégalie dans des maladies comme la maladie de Gaucher ou la maladie de Niemann-Pick.

IRM cérébrale : Pour observer les lésions cérébrales dans des troubles comme la maladie de Tay-Sachs et les troubles mitochondriaux.

PERSPECTIVES : BIO-INFORMATIQUE

Grâce à ces techniques de dernière génération, et le WES (Whole Exome Sequencing), des données massives sont générées. L'apport de la bio-informatique est cruciale dans le traitement de ces données. En plus du gain de temps précieux qu'elle apporte dans l'interprétation post-analytique des résultats de séquençage, la disponibilité de bases de données spécialisées telles que Inborn Errors of Metabolism Knowledge base IEMbase, Orphanet ou HMDB (Human MetabolomeDatabase (HMDB), permet de bénéficier des avancées faites par la communauté scientifique dans la découverte de variantes génétiques. La biologie moléculaire apporte une aide précieuse au biologiste pour le diagnostic des MHM. La bioinformatique permet d'éclairer les cas complexes ou inédits. L'essor de l'intelligence artificielle pourra être utile à chaque étape du diagnostic des MHM comme en santé humaine de manière générale. Le défi pour l'avenir est d'assurer la sécurité des données du patient dans cette transition vers de nouveaux outils numériques. [18,19,20,21]

CONCLUSION

Le bilan biochimique est un élément clé du diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme. Grâce à l'analyse des métabolites dans le sang et les urines, les tests de routine permettent de détecter des anomalies caractéristiques de nombreuses MHM. Ces tests jouent un rôle crucial dans la détection précoce des maladies, avant même l'apparition des symptômes cliniques, et permettent d'orienter les investigations vers des tests spécialisés pour confirmer le diagnostic. Le développement et l'amélioration des techniques analytiques continueront de jouer un rôle déterminant dans le diagnostic précis et rapide de ces maladies complexes.

RÉFÉRENCES

- LABARTHE F, TARDIEU M., DE PARSCAU L, et al. Signes néonataux des maladies héréditaires du métabolisme. Archives de pédiatrie, 2012, vol. 19, no 9, p. 953-958.
- SAUDUBRAY J.-M. et SEDEL F. Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte. In : Annales d'endocrinologie. Elsevier Masson, 2009. p. 14-24.
- MAIRE I. Diagnostic prénatal (DPN) des maladies héréditaires du métabolisme (MHM). Bio tribune magazine, 2004, vol. 12, p. 56-59.
- TOUATI G. Les maladies métaboliques héréditaires à l'âge adulte : le point de vue du pédiatre : Maladies métaboliques. Revue neurologique (Paris), 2007, vol. 163, no 10, p. 879-882.
- GOETZ V, TARDIEU M, DENAMUR S, LEFORT B, LABARTHE F. Quand évoquer une maladie héréditaire du métabolisme ? Perfectionnement en Pédiatrie, Volume 4, P5-6 Issue 2,2021.
- DE LONLAY P, DUBOIS S, VALAYANNOPOULOS V, et al. Classification des maladies héréditaires du métabolisme. In : Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Springer, Paris, 2013. p. 1-14.
- TRAN C, BARBEY F, BONAFAE L, PITTELOUD N, KERN I. (2015). Erreurs innées du métabolisme : transition enfant-adulte. Revue Médicale Suisse. 11. 445-449. 10.53738/REVMEDE.2015.11.462.0445.
- BRASSIER A., OTTOLENGHI C., BODDAERT N., et al. Maladies héréditaires du métabolisme : signes anténatals et diagnostic biologique. Archives de pédiatrie, 2012, vol. 19, no 9, p. 959-969.
- MOUSSA F, BENOIST J-F, THIOULOUSE E, et al. Spectrométrie de masse et maladies métaboliques héréditaires. Revue Francophone des Laboratoires, 2011, vol. 2011, no 437, p. 65-72.
- BENOIST J-F, GARNOTEL R, et BOURDAIN C-A. Diagnostic biochimique des maladies héréditaires du métabolisme : profils métaboliques et difficultés de validation de méthode. In : Annales de Biologie Clinique. JLE Editions, 2020. p. 469-470.
- ROBERT A-M et DESMONS A. De l'intérêt du test de Guthrie dans le dépistage du déficit en MCAD. Revue Francophone des Laboratoires, 2023, vol. 2023, no 555, p. 77-80.
- SAUDUBRAY J.-M. Brève histoire des maladies métaboliques héréditaires. Perfectionnement en Pédiatrie, 2024, vol. 7, no 1, p. 75-83.
- PETTAZZONI M et FROISSART R. Diagnostic biochimique et moléculaire des maladies de surcharge lysosomale avec anomalies cytologiques. Revue Francophone des Laboratoires, 2021, vol. 2021, no 536, p. 58-66.
- THIOULOUSE E, BERTHE M-C, COUDERC R, Les aminoacidopathies héréditaires (AAH), Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2010, Issue 425,2010, Pages 53-64.
- GARROS A et ROUBERTIE A. Maladies métaboliques et dégénératives. Neurologie de l'adolescence, 2022, p. 113.
- BRIGITTE CHABROL. L'actualité en neurologie pédiatrique. Cahier de la puéricultrice. Vol 49 - N° 257 – 20/06/2012 P. 1-334.
- NTORKOU A, BOESPFLUG-TANGUY O, ADAMSBAUM C, ALISON M, ELMALEH-BERGES M .Imagerie des affections métaboliques congénitales cérébrales . Radiologie et imagerie médicale : musculosquelettique-Neurologique-maxillofaciale. [31-622-A-50] - Doi : 10.1016/S1879-8551(25)44948-3. 28/07/2025.
- "IEMbase," n.d.
- CARLOS R F, VAN KARNEBEEK C, VOCKLEY J, BLAU N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. Genetics in medicine. Volume 21, Issue 1, January 2019, Pages 102-106
- <https://www.orpha.net/en/diseases>
- WISHART DS, GUO AC, OLER E, et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. Nucleic Acids Research, Volume 50, Issue D1, 7 January 2022, Pages D622–D631, <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062>.