

# ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LES ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME

DEBRAY FG (1, 2), WEEKERS L (1, 3), DADOU MONT C (1, 2), GRANDJEAN C (2), DEBERG M (4), BOEMER F (4), BOURS V (1)

**RÉSUMÉ :** Les erreurs innées du métabolisme (EIM) représentent un groupe de conditions génétiques associées à une déficience enzymatique causant une accumulation du substrat en amont de la réaction et une déficience du produit en aval. Pendant des décennies, la pierre angulaire du traitement de ces affections a été basée sur des régimes drastiquement restrictifs. Ces manipulations diététiques extrêmes sont encore aujourd'hui d'actualité, mais l'arsenal thérapeutique s'est considérablement élargi ces dernières années, basé sur de meilleures connaissances physiopathologiques et sur des progrès technologiques et pharmacologiques. Dans cet article, nous résumons les différentes stratégies et nouveautés thérapeutiques dans le domaine des erreurs innées du métabolisme.

**MOTS-CLÉS :** *Métabolisme - Génétique - Diététique - Enzymothérapie - Chaperone - Thérapie cellulaire*

## CURRENT AND NEW THERAPEUTIC OPTIONS IN INBORN ERRORS OF METABOLISM

**SUMMARY :** Inborn errors of metabolism (IEM) represent a vast group of orphan genetic disorders associated with enzyme deficiencies, substrates accumulation and products depletion. For several decades, the cornerstone of life-saving therapies in IEM was based on extreme manipulations of the nutritional intakes. Such outstanding dietary engineering is still relevant today, but new therapeutic avenues have emerged last years, based on better pathophysiological understanding and technological advances. In this paper, we summarize current and new therapeutic options in the field of IEM.

**KEYWORDS :** *Metabolism - Genetic - Nutrition - Enzyme replacement - Chaperone - Cell therapy*

## INTRODUCTION

Le terme «erreur innée du métabolisme» a été énoncé pour la première fois au début du XX<sup>ème</sup> siècle par Sir Archibald Garrod au sujet de l'alcaptonurie. C'est à propos de cette «maladie des urines noires», déjà décrite depuis une cinquantaine d'années et provoquant une arthropathie progressive avec coloration noirâtre des cartilages, que Garrod établit le lien entre biochimie et génétique. Les erreurs innées du métabolisme (EIM) représentent un vaste groupe de pathologies génétiques associées à des perturbations des voies métaboliques. Elles sont causées par une déficience enzymatique ou un déficit d'un transporteur ou d'une protéine associée (1). Il s'agit de pathologies qui, prises individuellement, sont rares (maladies dites orphelines), mais comme elles sont très nombreuses, représentent collectivement un nombre significatif de patients.

D'un point de vue physiopathologique, les EIM sont classées en trois catégories (**Tableau I**) :

a) les troubles du métabolisme intermédiaire affectant une voie catabolique, et qui induisent une intoxication progressive par accumulation du substrat, b) les troubles du métabolisme énergétique, dont la physiopathologie est celle d'une faillite énergétique au niveau de l'organisme *in toto* (par exemple homéostasie glucidique) ou dans les tissus les plus énergivores, et c) les troubles du métabolisme des molécules complexes et du métabolisme organellaire, dont un mécanisme prépondérant est la surcharge tissulaire lentement progressive.

Cliniquement, ces pathologies peuvent atteindre à peu près tous les tissus et systèmes de l'organisme, et se manifestent à n'importe quel âge, depuis la période anténatale jusqu'à la sixième décennie, même si la majorité des diagnostics sont posés à l'âge pédiatrique. Les manifestations principales sont d'ordre systémique (retard de croissance, retard de développement, déficience cognitive...), et/ou concernent des dysfonctions d'un ou plusieurs organe(s), avec ou sans trouble de l'homéostasie (acidose, cétose, hypoglycémies...). Beaucoup de ces pathologies sont détectées à un stade présymptomatique par les programmes de dépistage néonatal systématique mis en place à la fin des années soixante (test dit «de Guthrie»). En effet, contrairement à beaucoup d'autres affections génétiques, les EIM sont, souvent, des pathologies traitables. Le pronostic dépend de la rapidité de mise en route du traitement, ce qui justifie le dépistage néonatal comme une action de santé publique de premier ordre. Cependant, les modalités thérapeutiques,

(1) Unité Métabolique, Service de Génétique, CHU Liège, Belgique.

(2) Centre Métabolique, CHC Liège, Belgique.

(3) Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.

(4) Laboratoire de Biochimie génétique, Service de Génétique, CHU Liège, Belgique.

**Tableau I. Classification des erreurs innées du métabolisme.**

<b>1. Maladies de type intoxication (voies cataboliques)</b>
Ex. Phénylcétonurie, tyrosinémie, homocystinurie, leucinose, aciduries organiques, hyperammoniémie (cycle de l'urée,...)
<b>2. Maladies du métabolisme énergétique</b>
Ex. Glycogénoses, déficit en pyruvate déshydrogénase, troubles de la bêta-oxydation des acides gras, déficit de la cétogène et de la cétolyse, cytopathies mitochondriales,...
<b>3. Maladies du métabolisme organellaire et des molécules complexes</b>
Ex. Maladies lysosomiales (sphingolipidoses, mucopolysaccharidoses, oligosaccharidoses), maladies peroxysomiales, syndromes CDG,...

limitées dans les années 70, ont considérablement évolué ces vingt dernières années.

## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Les stratégies thérapeutiques mises en œuvre pour prendre en charge les patients atteints d'EIM dépendent de la physiopathologie de la maladie considérée. Partant du schéma simplifié d'un déficit enzymatique avec accumulation du substrat en amont, carence du produit en aval, et d'une cascade physiopathologique subséquente, plusieurs orientations de traitement sont possibles (Figure 1).

### RÉDUCTION DE LA CHARGE SUR LA VOIE MÉTABOLIQUE : RESTRICTIONS DIÉTÉTIQUES

Historiquement, les premiers succès thérapeutiques dans le domaine des EIM datent des travaux de Horst Bickel sur la phénylcétonurie au début des années 50. Dans cette affection, la plus fréquente des EIM découverte en 1934 par Asbjørn Følling, le catabolisme d'un acide aminé essentiel, la phénylalanine, est entravé par la déficience de l'enzyme phénylalanine hydroxylase (Figure 2), ce qui entraîne un déficit cognitif profond. Une stricte restriction des apports alimentaires en phénylalanine avait déjà été suggérée comme un possible traitement par Følling, mais la réalisation pratique d'une telle diète posait d'énormes difficultés à l'époque. En effet, comme la phénylalanine représente environ 5 % des acides aminés des protéines, une restriction protéique drastique s'avérait nécessaire pour obtenir une diminution significative de la phénylalaninémie. Une telle restriction au long cours était incompatible avec la croissance, et même l'homéostasie. Il fallut attendre la mise au point par Bickel de mixtures d'acides ami-

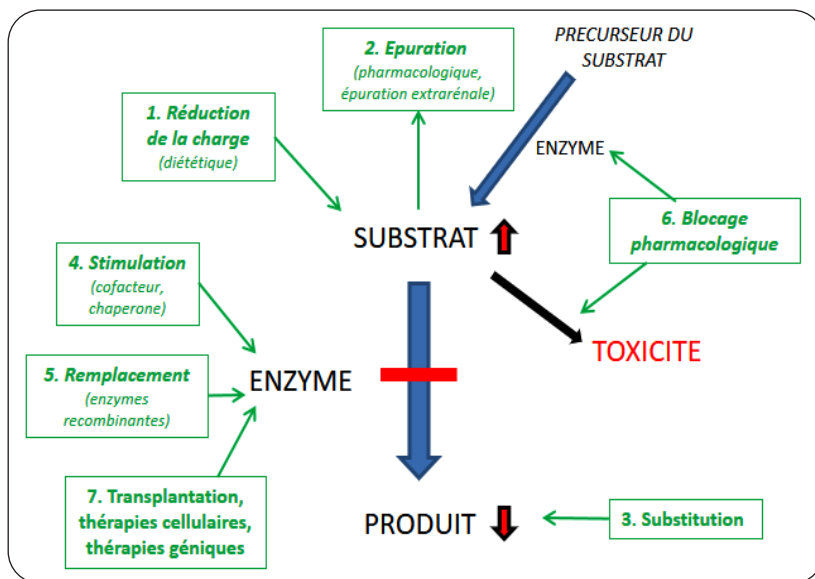
nés libres, exemptes de phénylalanine. Cette approche permet de remplacer, en grande partie, les protéines naturelles et de fournir au patient les acides aminés essentiels nécessaires pour équilibrer la balance azotée. Ce faisant, Bickel jetait les bases des principes thérapeutiques applicables à beaucoup d'autres EIM : tyrosinémie, leucinose, homocystinurie, ... (2). Le régime reste, cependant, extrêmement contraignant, ce qui justifie la recherche d'autres stratégies thérapeutiques.

### ÉPURATION DES MÉTABOLITES TOXIQUES

Afin de réduire les concentrations sanguines et tissulaires de certains métabolites toxiques, des épurateurs pharmacologiques ont été développés. Ainsi, le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium permettent de réduire rapidement le taux d'ammoniac plasmatique chez les patients présentant un déficit du cycle de l'urée en décompensation. Un principe quelque peu similaire, mais sur le long terme, est appliqué pour la chélation du cuivre par la D-pénicillamine dans la maladie de Wilson. Plus récemment, le citrate de bétaïne (Cystadane®) a été introduit comme un traitement important des homocystinuries, permettant de reméthyliser l'homocystéine en méthionine (3). Finalement, en cas d'hyperammoniémie sévère, les épurateurs pharmacologiques sont parfois insuffisants et le recours, chez les patients comateux, aux techniques d'épuration extrarénale (hémodiafiltration aux soins intensifs) est nécessaire. C'est aussi le cas dans la leucinose en décompensation.

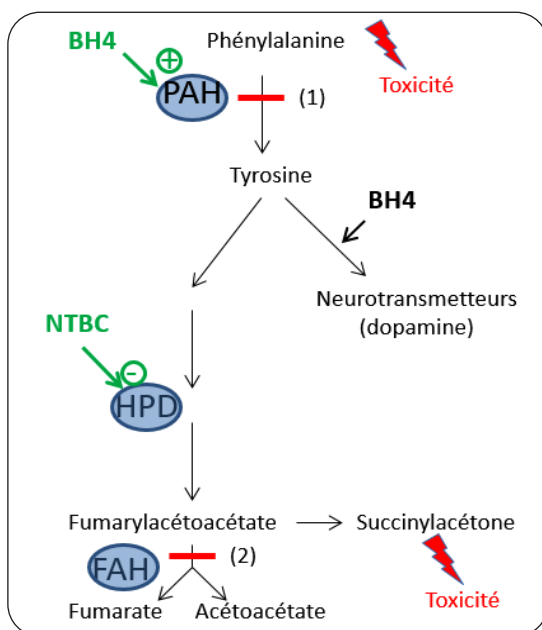
### SUBSTITUTION DU PRODUIT CARENCÉ PAR LA DÉFICIENCE ENZYMATIQUE

Dans la phénylcétonurie, le déficit en phénylalanine hydroxylase entraîne, outre l'accumulation de phénylalanine, un déficit en tyrosine, un acide aminé qui devient limitant pour la synthèse des neurotransmetteurs dopaminergiques (Figure 2). Les mixtures d'acides aminés dépourvues de phénylalanine utilisées pour équilibrer la balance azotée sont largement complétées en tyrosine. Dans de rares cas de phénylcétonurie, le déficit ne concerne pas la phénylalanine hydroxylase, mais la voie de synthèse de son coenzyme, la tétrahydrobio-térine (BH4). Comme ce BH4 est nécessaire, non seulement pour la phénylalanine hydroxylase, mais aussi pour la tyrosine hydroxylase et la tryptophane hydroxylase, la synthèse cérébrale des neurotransmetteurs dopamine et sérotonine est entravée. Ces déficits causent une encéphalopathie sévère, même si les taux de phénylalanine sont corrigés par le régime. Le



**Figure 1. Stratégies thérapeutiques dans les erreurs innées du métabolisme.**

**Figure 2. Voie catabolique de la phénylalanine et de la tyrosine.**



(1) Phénylcétonurie; (2) Tyrosinémie de type 1. BH4, tétrahydrobioptérine; PAH, phénylalanine hydroxylase; HPD, parahydroxyphénylpyruvate dioxygénase; FAH, fumarylacétate hydrolase; NTBC, nitro-4-(trifluorométhyl)benzoyl] cyclohexane-1,3-dione (nitisisonone).

traitement consiste, alors, à administrer toutes les six heures de la L-Dopa et du 5-hydroxytryptophane, afin de corriger le déficit de ces deux neurotransmetteurs.

Dans les troubles du métabolisme énergétique, tels les glycogénoses et les troubles de l'oxydation des acides gras, les patients sont à risque d'hypoglycémies de jeûne. La pierre angulaire du traitement consiste en une alimentation

fractionnée (y compris l'alimentation entérale continue nocturne). Des hydrates de carbone à digestibilité lente ont été synthétisés (Glycosade®) pour couvrir un jeûne plus prolongé chez les patients sans gastrostomie. Dans d'autres pathologies, c'est un régime cétogène qui sera instauré pour forcer l'organisme à produire des corps cétoniques comme fuel énergétique de remplacement au glucose. Cette stratégie est adoptée, entre autres pathologies, dans le déficit du transporteur cérébral en glucose (déficit en GLUT1) pour lequel la diète cétogène permet de fournir au système nerveux central une source alternative d'énergie. Tout récemment, dans certains troubles graves du métabolisme des acides gras, l'administration de doses pharmacologiques de corps cétoniques (bêta-hydroxybutyrate) a été démontrée efficace (4).

**STIMULATION DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE RÉSIDUELLE**

Depuis longtemps, il est connu que certains patients avec un déficit enzymatique partiel répondent positivement à l'administration de doses pharmacologiques du cofacteur naturel de l'enzyme. Ces cofacteurs sont souvent des vitamines. On connaît, ainsi, des formes pyridoxino-sensibles d'homocystinurie, des formes cobalamino-sensibles d'acidurie méthylmalonique, et des formes thiamine-sensibles de leucinoase. Plus récemment, il est apparu que certains patients atteints de phénylcétonurie répondaient à l'administration de BH4 par une diminution importante des taux sanguins de phénylalanine (Figure 2). Le traitement par BH4 (dichlorhydrate de saproptérine, Kuvan®), approuvé en 2008 par l'EMA (Agence Euro-

peenne des Médicaments), est disponible en Belgique depuis 2010 comme une alternative au régime strict chez les patients phénylcétonuriques sensibles (5). Malheureusement, seuls 15 à 20 % des patients répondent positivement à ce nouveau traitement. La sensibilité au Kuvan® est conditionnée par la nature des mutations responsables de la phénylcétonurie.

Outre les cofacteurs naturels des enzymes, d'autres molécules ont été développées dont le rôle est de stabiliser une protéine enzymatique mutée, et d'augmenter son activité. Ces molécules sont appelées «chaperones». Comme pour le Kuvan® dans la phénylcétonurie, seule une fraction des patients est sensible à ces chaperones, dépendant du génotype. Le migalastat (Galafold®) permet, ainsi, de traiter par voie orale certains patients atteints de maladie de Fabry, une maladie lysosomiale multisystémique responsable d'une atteinte cardiaque, rénale et neurologique. Seuls les patients porteurs de mutations spécifiquement sensibles au migalastat peuvent bénéficier de ce traitement, ce qui en fait un exemple de médecine «de précision» ou «personnalisée» (6).

## REMPACEMENT ENZYMATIQUE

La première thérapie de remplacement enzymatique a été introduite en 1991, avec la commercialisation de l'enzyme alglucérase (Ceredase®) pour le traitement de la maladie de Gaucher. Il s'agit d'une maladie de surcharge lysosomiale, caractérisée par une accumulation de macrophages dans le système réticuloendothélial, responsable d'une infiltration médullaire

et hépatosplénique. L'alglucérase était produit à partir d'extraits placentaires, ce qui causait à la fois des problèmes d'approvisionnement et de risque sanitaire. Forte de l'efficacité de ce traitement, la compagnie Genzyme Pharmaceutical a développé l'enzyme recombinante imiglucérase (Cerezyme®), encore actuellement utilisée avec une grande efficacité dans cette condition.

Au début des années 2000 sont apparues des thérapies de remplacement enzymatique pour la maladie de Fabry. Depuis lors, des enzymes recombinantes ont été produites, sur le même principe, pour un grand nombre de maladies lysosomiales (Tableau II). Ces enzymothérapies, administrées par voie intraveineuse, sont parfois responsables de réactions immunoallergiques, avec production d'anticorps neutralisants qui limitent l'efficacité du traitement. Récemment, des protocoles d'immunomodulation ont été proposés pour prévenir ou limiter cet écueil (7). Jusqu'ici, les thérapies de remplacement enzymatiques ont été développées pour remplacer un enzyme déficient au niveau du compartiment lysosomal. Plus récemment, est apparue la première thérapie de substitution enzymatique avec la pegvaliase (Palynzik®), une forme recombinante de phénylalanine ammonia-lyase, enzyme bactérienne capable de dégrader la phénylalanine (8). Ce traitement, administré par injection sous-cutanée quotidienne, permet maintenant de traiter pharmacologiquement (sans restriction diététique) la phénylcétonurie. Le Palynzik® a été approuvé par l'EMA en mai 2019. Il n'est, malheureusement, pas encore disponible en Belgique.

Maladie	Enzyme recombinante	Commercialisation
Maladie de Gaucher	imiglucérase	Cerezyme® (1997)
	velaglucérase	Vpriv® (2010)
	taliglucérase $\alpha$	Elelyso® (2010)
Maladie de Fabry	agalsidase $\beta$	Fabrazyme® (2001)
	agalsidase $\alpha$	Replagal® (2001)
MPS type 1 (maladie de Hurler)	laronidase $\alpha$	Aldurazyme® (2003)
Maladie de Pompe	alglucosidase $\alpha$	Myozyme® (2006)
MPS type 6 (Maroteau-Lamy)	galsulfase	Naglazyme® (2006)
MPS type 2 (maladie de Hunter)	idursulfase	Elaprase® (2008)
MPS type 4 (maladie de Morquio)	élosulfase $\alpha$	Vimizim® (2014)
Maladie de Wolman	sébélipase $\alpha$	Kanuma® (2015)
Ceroïde lipofuscinose type 2	cerliponase $\alpha$	Brineura® (2017)
MPS type 7 (maladie de Sly)	vestronidase $\alpha$	Mepsevii® (2018)
Maladie de Niemann-Pick B	olipudase $\alpha$	à venir...

**Tableau II. Thérapies de remplacement enzymatique dans les maladies lysosomiales.**

MPS : Mucopolysaccharidose

## BLOCAGE DE LA PRODUCTION D'UN MÉTABOLITE TOXIQUE : THÉRAPIE DE RÉDUCTION DU SUBSTRAT

Dans la tyrosinémie de type 1, le déficit d'une enzyme distale dans la voie de dégradation de la tyrosine entraîne l'accumulation de fumarylacétoacétate et succinylacétone, des métabolites hautement toxiques pour le foie et les reins. Un régime appauvri en tyrosine n'empêche pas l'accumulation de ces métabolites. La nitisinone (NTBC, Orfadin®), un inhibiteur puissant de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, enzyme proximale dans la voie, empêche la production de succinylacétone (Figure 2), mais en augmentant davantage les taux sanguins de tyrosine (ce qui nécessite, dès lors, un régime restrictif en tyrosine). Dans la porphyrie aiguë intermittente et dans les autres porphyries hépatiques aiguës, l'administration d'hémine humaine (Normosang®) en début de crise inhibe, par rétro-feedback négatif, la delta-aminolévulinatase synthase, ce qui bloque la synthèse des porphyrines et de leurs précurseurs toxiques. Plus récemment, la thérapie de réduction du substrat a aussi été appliquée aux maladies lysosomiales : dans la maladie de Gaucher, plutôt que de remplacer l'enzyme déficiente, l'administration d'éliglustat inhibe la glucosylcéramide synthase, l'enzyme qui produit le métabolite non dégradé dans cette condition. Ce traitement (Cerdelga®), approuvé par l'EMA en 2015, a l'avantage de pouvoir être pris *per os*.

## TRANSPLANTATIONS, THÉRAPIES CELLULAIRES ET THÉRAPIES GÉNIQUES

Pour les maladies lysosomiales qui entraînent le système nerveux central, la stratégie du remplacement enzymatique est entravée par l'absence de pénétration des enzymes recombinantes à travers la barrière hématoencéphalique. La greffe de cellules souches hématopoïétiques a été introduite dans la mucopolysaccharidose de type 1 à une époque où l'enzymothérapie substitutive n'était pas encore disponible. On continue à l'utiliser, actuellement, dans les formes sévères (cérébrales) de cette condition. Elle est, également, préconisée à un stade précoce dans les leucodystrophies lysosomiales (leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe) et peroxysomiales (adréno-leucodystrophie). Le principe qui sous-tend ce traitement est celui d'une colonisation du tissu cérébral par les monocytes transplantés (microglie) et la sécrétion *in situ* des enzymes lysosomiales déficientes et, *in fine*, leur utilisation par les neurones et les cellules gliales. Ce processus de colonisation prend de nombreux mois,

durant lesquels la maladie progresse, ce qui nécessite une greffe précoce et, donc, un diagnostic précoce. Pour beaucoup d'EIM de type intoxication, le foie est, proportionnellement, largement impliqué dans le métabolisme intermédiaire. Une transplantation hépatique permet de corriger, partiellement, la déficience enzymatique, et d'assurer une stabilité métabolique. On l'utilise dans les formes sévères de déficit du cycle de l'urée ainsi que dans certaines aciduries organiques ou glycogénoses hépatiques. Une transplantation hépatique précoce permet d'éviter les épisodes de décompensation à répétition et les séquelles neuropsychologiques graves associées, au prix d'un risque opératoire et d'une immunosuppression au long cours.

Plus récemment ont été développées des thérapies cellulaires qui restent encore du domaine de la recherche clinique, comme les transplantations intraportales de progéniteurs hépatocytaires (9). La disponibilité pharmacologique de telles thérapies cellulaires devrait ouvrir la porte aux traitements de nombreuses IEM dans leur forme sévère. Finalement, certaines conditions neurométaboliques sont encore orphelines de tout traitement, comme la maladie de Sanfilippo (mucopolysaccharidose de type 3). Ces conditions font l'objet d'intenses recherches et protocoles thérapeutiques, en particulier des essais de thérapies géniques basées sur l'administration intracérébrale de vecteurs viraux adéno-associés (AAV) exprimant le gène défectueux (10).

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les options thérapeutiques dans le domaine des EIM se sont considérablement diversifiées ces dernières années. Des restrictions diététiques sévères restent la base du traitement pour beaucoup de ces pathologies, mais certains patients peuvent, maintenant, bénéficier de traitements pharmacologiques qui améliorent grandement leur qualité de vie, tant en termes d'élargissement de régime que de ralentissement ou limitation des dégradations organiques. Avec le développement de thérapies ciblées et basées sur le génotype du patient, la prise en charge de ces pathologies évolue vers une médecine personnalisée. Les progrès technologiques réalisés et à venir, dans les domaines des enzymes recombinantes, de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique, vont permettre une explosion des possibilités thérapeutiques, non seulement pour les affections encore orphelines de tout traitement, mais aussi pour les conditions déjà traitables actuellement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH Eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. Fifth Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York:2012
2. Collins JE, Leonard JV. The dietary management of inborn errors of metabolism. *Hum Nutr Appl Nutr* 1985;**39**:255-72.
3. Schwahn BC, Hafner D, Hohlfeld T, et al. Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. *Br J Clin Pharmacol* 2003;**55**:6-13.
4. van Rijt WJ, Jager EA, Allersma DP, et al. Efficacy and safety of D,L-3-hydroxybutyrate (D,L-3-HB) treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Genet Med* 2020;**22**:908-16.
5. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002;**347**:2122-32.
6. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;**375**:545-55.
7. Kazi ZB, Desai AK, Troxler RB, et al. An immune tolerance approach using transient low-dose methotrexate in ERT-naïve setting of patients treated with a therapeutic protein: experience in infantile-onset Pompe disease. *Genet Med* 2019;**21**:887-95.
8. Mahan KC, Gandhi MA, Anand S. Pegvaliase : a novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Curr Med Res Opin* 2019;**35**:647-51.
9. Smets F, Dobbelaere D, McKiernan P, et al. Phase I/II trial of liver-derived mesenchymal stem cells in pediatric liver-based metabolic disorders : a prospective, open label, multicenter, partially randomized, safety study of one cycle of heterologous human adult liver-derived progenitor cells (HepaStem) in urea cycle disorders and crigler-najjar syndrome patients. *Transplantation* 2019;**103**:1903-15.
10. Marcó S, Haurigot V, Bosch F. In vivo gene therapy for mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) : a new treatment horizon. *Hum Gene Ther* 2019;**30**:1211-21.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr F.-G. Debray, Unité Métabolique, Service de Génétique, CHU Liège, Belgique.  
Email : Fg.debray@chuliege.be