



# Des anomalies génétiques sous-diagnostiquées...

Connues comme étant des troubles pédiatriques, les anomalies génétiques du métabolisme des purines et des pyrimidines sont de plus en plus à l'origine de symptômes pouvant apparaître jusqu'à l'âge adulte, et la plupart des déficiences enzymatiques responsables de ces maladies comportent de graves conséquences cliniques.

Par Denis Cyr, biochimiste, Robert Giguère, biochimiste clinique, et Bernard Lemieux, M.D., FRCPC

M. Cyr travaille actuellement dans le domaine de la biochimie clinique ainsi qu'en recherche et développement, service de génétique, département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Il est diplômé de l'Université de Sherbrooke.

M. Giguère est biochimiste clinique, service de génétique, département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Le D<sup>r</sup> Lemieux est généticien et directeur, service de génétique, département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

## Qu'est-ce que l'omnipraticien peut faire?

L'analyse des purines et des pyrimidines urinaires devrait être effectuées chez tout patient présentant, entre autre, un des symptômes suivants : calculs rénaux d'origine inconnue (enfant ou adulte), retard mental avec déficits neurologiques, maladies avec déficience immunitaire inexplicée, autisme, auto-mutilation et goutte infantile.

Contrairement aux maladies métaboliques reliées aux acides organiques, aux acides aminés et aux acides gras à très longue chaîne, les troubles propres au métabolisme des purines et des pyrimidines ont été décrits plus récemment et sont encore peu connus au niveau clinique et dans les laboratoires de biochimie clinique.<sup>1,2</sup> Ce manque de connaissances a eu comme

# Les anomalies génétiques

## En bref : Des anomalies génétiques sous-diagnostiquées...

Les troubles métaboliques reliés aux purines et aux pyrimidines sont des maladies de grande variabilité phénotypique touchant plusieurs systèmes et appareils. Dû à l'insolubilité des bases purines, le système rénal est souvent atteint, mais des problèmes neurologiques, hématologiques et immunologiques inexpliqués justifient la vérification des marqueurs biochimiques.

Grâce à l'avancement technologique, un dosage simple est maintenant offert, et lorsqu'une maladie métabolique est soupçonnée, il est important d'éliminer la possibilité d'un trouble à ce niveau.

conséquence que cette branche des maladies métaboliques était sous-diagnostiquée dans le passé dû à l'absence de technique de dosage biochimique fiable.

Aujourd'hui, grâce aux progrès technologiques, des tests rapides et efficaces sont offerts quoique encore sous-utilisés. La grande variabilité, tant du point de vue de l'expression clinique que de l'âge de l'apparition des premiers symptômes ou de la gravité de la maladie, rend difficile le diagnostic de la plupart de ces maladies génétiques. Pour ces raisons, les cas identifiés sont souvent les formes graves pour lesquels le clinicien, soupçonnant une maladie métabolique, demande qu'on effectue des dosages spécifiques de dépistage à haut risque des maladies métaboliques comprenant les trois tests de base pour les micromolécules : dosage des acides aminés, des acides organiques, des purines et pyrimidines. Ensuite, c'est en effectuant un dépistage en cascade à l'intérieur de la famille du patient atteint que les formes modérées,

tardives ou même asymptomatiques sont ainsi diagnostiquées.

Malheureusement, peu de troubles des purines et des pyrimidines bénéficient actuellement d'un traitement efficace; une rencontre en conseil génétique sera alors importante pour la famille. La détection des hétérozygotes et le dépistage prénatal sont donc essentiels.

## Les macromolécules et les micromolécules

Les purines et pyrimidines, tout comme les acides aminés, les acides organiques, les sucres simples et certains lipides, font partie du groupe des micromolécules en cause dans de nombreuses réactions chimiques à l'intérieur de la cellule et de ses organelles. Les micromolécules sont des composés de faible poids moléculaire. Par exemple, l'acide méthylmalonique (acide organique) à un poids moléculaire de 118 comparativement à des macromolécules tels les polysaccharides dont le poids moléculaire s'exprime par million.

Les micromolécules jouent un rôle soit au niveau des différents mécanismes de transport intracellulaire, soit au niveau des métabolismes intermédiaires (distal, proximal, péri ou intra-cycles de Krebs ou de l'urée) situés dans divers organelles cellulaires (cytosol, mitochondrie ou peroxyosome). Pour leur part, les macromolécules (acides nucléiques, glycogène, glycoprotéines, lipides, glycosaminoglycanes et autres) ont un rôle de structure et de maintenance de la cellule et sont associées au lysosome, au peroxyosome et au noyau.

Les maladies métaboliques sont causées par un dérèglement lié aux micromolécules ou aux macromolécules et il est possible, même à un stade primaire de l'évaluation clinique, de cerner l'un ou l'autre de

## Les anomalies génétiques

### Étude de cas – Bilan

Il s'agit d'un premier enfant issu d'un couple non consanguin, d'origine canadienne-française, né à terme et dont l'accouchement et les premières heures de vie furent sans particularité. L'examen sommaire s'avère normal (APGAR 7 à 1 minute et 9 à 5 minutes), mais de courtes périodes d'hyperexcitabilité furent notées. À 10 heures de vie, l'enfant présente de courts épisodes (quelques secondes) d'hyper tonicité, de convulsions réfractaires et des cris anormaux ou perçants. Durant la première nuit, les épisodes de crise sont plus fréquents et plus longs mais partiellement maîtrisés au phénobarbital.

Les analyses sanguines de routine (électrolytes, glucose, gaz, fonctions hépatiques, liquide céphalo-rachidien, etc.) sont normales. L'électroencéphalogramme présente des activités épileptiques multifocales et le tomodensitogramme est normal. L'enfant doit être intubé et on demande des bilans métaboliques et biochimiques complets, entre autres les dosages urinaires et sanguins des acides aminés, des acides organiques, des acides gras à très longue chaîne et des purines-pyrimidines. On prescrit aussi un caryotype. L'administration d'un cocktail vitaminique et de midazolam diminue les épisodes épileptiques. L'enfant ne répond alors à aucun *stimuli*. Le patient réagit négativement à l'arrêt du midazolam entre les jours 10 et 15. Des déviations oculaires gauche et droite et de légers mouvements cloniques des membres supérieurs sont notés dans la deuxième semaine de vie.

L'imagerie par résonance magnétique à 21 jours de vie révèle une dégénérescence multifocale de la substance blanche. L'analyse des purines et pyrimidines urinaires montre une forte diminution de l'acide urique accompagnée d'une augmentation de xanthine et hypoxanthine.

ces groupes comme étant responsable. Les maladies des micromolécules se présentent habituellement par un état pathologique aigu et épisodique se manifestant en général dès la naissance ou tôt dans l'enfance. Par contre, les troubles des macromolécules, souvent appelés maladies lysosomiales, présentent souvent un faciès particulier (profil insidieux et lent) et se manifestent plus souvent à l'enfance qu'à l'âge adulte par des symptômes et signes évocateurs d'un processus dégénératif et progressif.

### Les notions de base

Il est bien connu que les bases purines et pyrimidines sont à l'origine du génome humain dont elles forment une partie de l'acide désoxyribonucléique (ADN). On sait que sous la forme de ribomononucléotides, ils sont aussi une source énergétique vitale. Pensant à l'adénosine

**ACTONEL : Lorsque vous recherchez des résultats rapides et durables dans le traitement de l'ostéoporose**

**D'ici seulement 12 mois, 1 femme sur 5 pourrait subir une nouvelle fracture vertébrale<sup>1\*</sup>**

**ACTONEL a procuré des résultats rapides**

- ACTONEL est le seul traitement éprouvé à offrir une réduction significative du risque de fracture radiographique ou clinique en seulement un an<sup>2,3††</sup>
- Une réduction des nouvelles fractures vertébrales pouvant atteindre 65 % a été démontrée en seulement 1 an (ACTONEL, 2,4 % vs témoins, 6,4 %;  $p < 0,001$ ;  $n = 2\ 458$ )<sup>2††</sup>

**ACTONEL a procuré des résultats durables**

- Une protection durable contre les fractures sur une période de 3 ans<sup>2,3††</sup>

\* Selon l'analyse des données de 4 essais d'envergure, d'une durée de 3 ans, sur le traitement de l'ostéoporose et réalisés auprès de 2 725 patients (risque relatif [RR] = 5,1; présence de  $\geq 1$  fracture préexistante;  $p < 0,001$ ).

† Essai comparatif à double insu avec randomisation et groupe témoin portant sur 2 458 femmes ménopausées ayant subi au moins 1 fracture vertébrale. Toutes les patientes ont reçu 1 g/j de calcium et, si les valeurs de départ étaient faibles, 500 UI/j de vitamine D.

† Essai clinique de 3 ans (VERT-IM) portant sur 1 226 femmes ménopausées (18,1 % vs 29 %;  $p < 0,001$ ). Toutes les patientes ont reçu 1 g/j de calcium et, si les valeurs de départ étaient faibles, 500 UI/j de vitamine D.

5 mg



Action rapide et durable

© Actonel est une marque déposée de Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc., É.-U., utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.

Monographie du produit fournie sur demande.

LA COMPAGNIE PHARMACEUTIQUE  
**Procter & Gamble**

Fabriqué et distribué par :  
La Compagnie Pharmaceutique  
Procter & Gamble Canada, Inc.  
Toronto (Ontario) M5W 1G5

**Aventis Pharma**

Commercialisé conjointement avec :  
Aventis Pharma Inc.  
Laval (Québec) H7L 4A8

Membre  
R&D CCFP



# Les anomalies génétiques

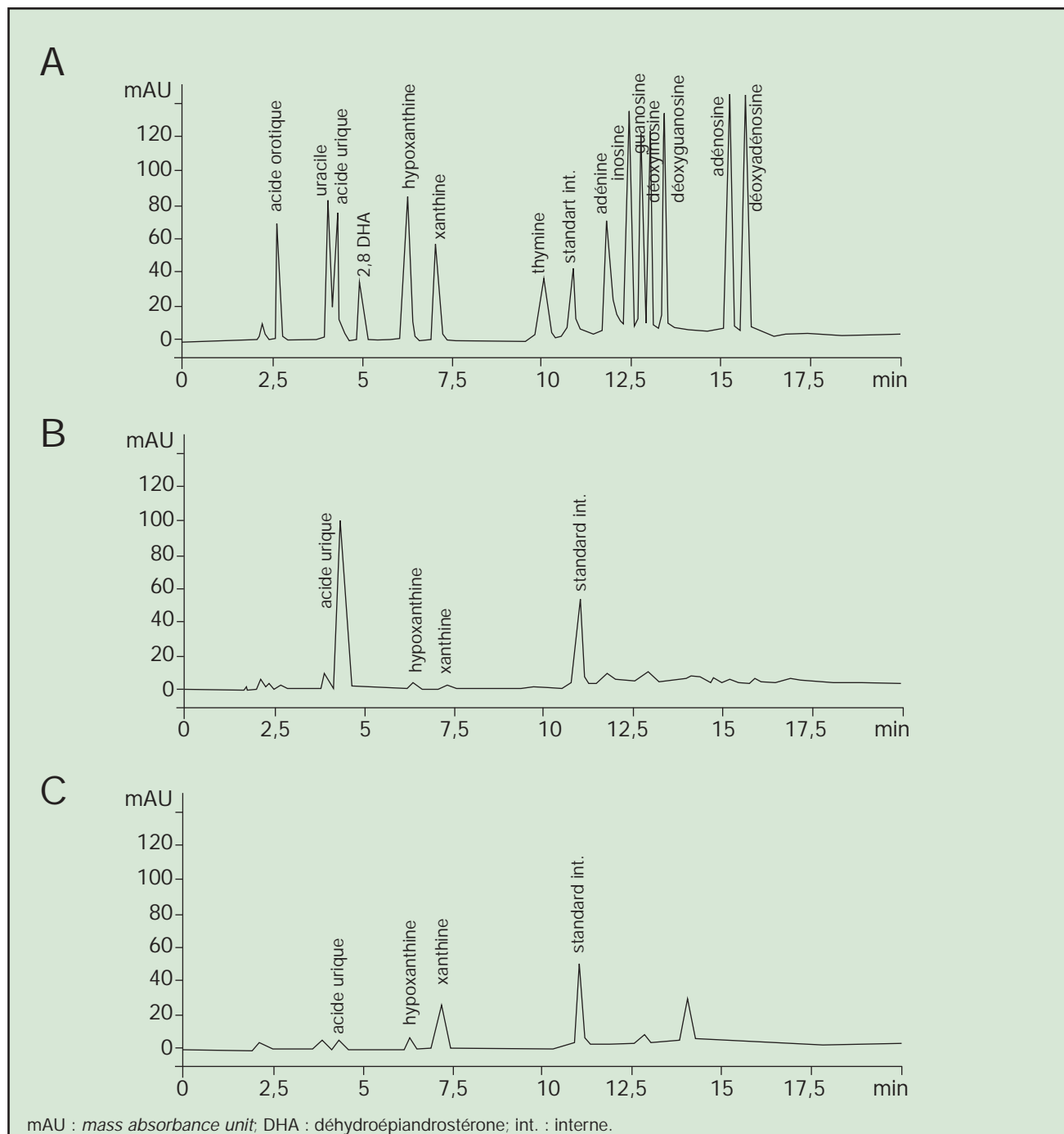


Figure 1. Chromatogrammes d'analyses urinaires des purines et pyrimidines illustrant : A) le standard; B) une urine normale; C) une carence en cofacteur molybdène. Remarquez la forte diminution de l'acide urique et les augmentations de xanthine et d'hypoxanthine pour ce dernier.

## Les anomalies génétiques



**Peu de troubles des purines et des pyrimidines bénéficient actuellement d'un traitement efficace; une rencontre en conseil génétique sera alors importante pour la famille.**

triphosphaté (ATP) et à la transaminase glutamo-pyruvique (GTP), on comprend le rôle important des purines et des pyrimidines dans diverses fonctions cellulaires. La voie catabolique des purines (adénosine, guanine) et des pyrimidines (cytidine, uridine et thymidine) comporte plusieurs réactions enzymatiques dont l'aberration génétique entraînant l'absence d'une de ces protéines essentielles est accompagnée d'un changement caractéristique du taux urinaire d'une ou de plusieurs purines ou pyrimidines en cause dans ce métabolisme.<sup>3</sup>

**ACTONEL : Lorsque vous recherchez une action rapide dans le traitement de l'ostéoporose glucocorticoïdienne**

**Nouvelle indication**

**On a démontré qu'ACTONEL permettait de réduire significativement les fractures vertébrales en seulement 1 an<sup>4</sup>**

- Les résultats d'un essai clinique réalisé auprès d'hommes et de femmes indiquent une réduction de 70 % du risque de fracture vertébrale  
(Actonel, 5 % vs témoins, 16 %;  $p = 0,01$ ;  $n = 518$ )<sup>4</sup>
- ACTONEL s'est révélé efficace sans égard à l'affection sous-jacente, à l'âge, au sexe, à la dose de glucocorticoïdes administrée ou à la DMO de départ<sup>5</sup>

\* Patients qui prennent des glucocorticoïdes depuis peu ou qui suivent une glucocorticothérapie prolongée

ACTONEL est indiqué pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose glucocorticoïdienne (OG) chez l'homme et la femme. La posologie recommandée pour l'OPM et l'OG est de 5 mg par jour.

Au cours des essais cliniques portant sur le traitement de l'ostéoporose glucocorticoïdienne par ACTONEL, les effets indésirables les plus fréquents étaient des douleurs dorsales et articulaires (4,0 % vs 4,7 %) et la dyspepsie (5,7 % vs 2,9 %). Ces effets étaient habituellement légers, et la plupart des patients n'ont pas eu à cesser de prendre leurs comprimés ACTONEL.

**5 mg**



**Action rapide et durable**

© Actonel est une marque déposée de Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc., É.-U., utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.

Monographie du produit fournie sur demande.

LA COMPAGNIE PHARMACEUTIQUE  
**Procter & Gamble**

Fabriqué et distribué par :  
La Compagnie Pharmaceutique  
Procter & Gamble Canada, Inc.  
Toronto (Ontario) M5W 1C5

**Aventis Pharma**

Commercialisé conjointement avec :  
Aventis Pharma Inc.  
Laval (Québec) H7L 4A8

Membre  
R&D CCPP



# Les anomalies génétiques

Tableau 1

## Les troubles héréditaires pouvant être diagnostiqués par l'analyse urinaire

Enzymes déficientes	Métabolites	Symptômes
Adénine phosphoribosyltransférase (APRT)	Adénine ↑ 2-8 DHA ↑	Insuffisance rénale grave
Adénosine déaminase (ADA)	Déoxyadénosine ↑ Adénosine ↑ (parfois)	Immunodéficiência grave
Purine nucléoside phosphorylase (PNP)	Urique ↓ Déoxyinosine ↑ Deoxyguanosine ↑ Inosine et Guanosine ↑	Retard de développement, immunodéficiência, diplégie, déficit neurologique
Xanthine oxydase (XOD) (XDH, xanthinurie héréditaire)	Xanthine ↑ Hypoxanthine ↑ Urique ↓ Xanthine ↑	Crises néonatales, insuffisance rénale, myopathie, atrophie cérébrale
Carence en cofacteur molybdène	Hypoxanthine ↑ Urique ↓	Crises néonatales, épilepsie, déficit neurologique
Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT, Lesh Nyan)	Hypoxanthine ↑ Urique ↑	Goutte, insuffisance rénale, déficit neurologique, auto-mutilation
Superactivité de la phosphoribosylpyrophosphate synthétase (PRPS superactivité)	Urique ↑ Hypoxanthine ↑	Retard de développement, goutte, dysmorphie, surdité
Adénylosuccinase (adénylosuccinate lyase)	Succinyladénosine (semi-quantitatif) ↑	Retard psychomoteur, épilepsie, autisme
Uridine monophosphate synthase (UMPS)	Orotique ↑	Anémie, retard de croissance, immunodéficiência
Ornithine transcarbamylyase (OTC)	Orotique ↑	Hyperammoniémie, troubles neurologiques
Dihydropyrimidine dehydrogénase (DPD)	Uracil ↑ Thymine ↑	Microcéphalie, épilepsie, autisme

### L'approche clinique

Quand soupçonner une erreur innée du métabolisme des purines et des pyrimidines et quand la rechercher? Ceci demeure un problème épineux même pour les spécialistes.

Des antécédents familiaux de maladie non diagnostiquée dans la fratrie, de la consanguinité parentale ou encore une mort néonatale inexpliquée sont des indicateurs d'un possible trouble métabolique d'origine génétique. Tout patient, peu

## Les anomalies génétiques

### Étude de cas - Pronostic

Ces résultats, associés à la gravité des symptômes au stade néonatal, orientent vers un déficit en molybdène-cofacteur qui est le coenzyme de deux enzymes : la sulfite oxydase et la xanthine oxydase. La présence de sulfite urinaire et de s-sulfocystéine sérique et urinaire vient appuyer la thèse qui sera confirmée par des analyses moléculaires en situant les deux mutations présentes dans le gène MOCS2A responsable de la synthèse du cofacteur. Puisqu'il n'existe aucun traitement actif sur les formes néonatales graves, il fut décidé de cesser toutes interventions médicales au 24<sup>ième</sup> jour de vie. L'enfant est décédé le même jour.

Lors de la seconde grossesse, on a fait un dépistage prénatal par analyse moléculaire. La présence des mêmes mutations que celles observées chez le premier enfant du couple a été confirmée. Les parents ont opté pour un avortement thérapeutique.

importe son âge, ayant une maladie inexpliquée doit être évalué s'il présente un ou plusieurs des symptômes suivants : retard de croissance, déficit neurologique sans diagnostic précis incluant l'autisme, l'atrophie cérébrale, la surdité, l'épilepsie, l'auto-mutilation, la faiblesse musculaire, la difficulté au niveau de la marche, du langage ou de l'alimentation, la présence inhabituelle de goutte chez l'enfant, les troubles rénaux incluant la présence de calculs et toutes formes d'anémie inexpliquée. Les manifestations cliniques peuvent varier considérablement entre les familles et à l'intérieur d'une même famille.

Des cas où le gène déficient est présent sur les deux allèles, mais le patient ne présente pas de symptômes, (homozygotes asymptomatiques) peuvent ne pas être identifiés ou développer des symptômes qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte. Par conséquent, tous les membres de la famille d'un patient dont les résultats sont probants devraient subir un dépistage biochimique.

### L'approche paraclinique

En incluant la possibilité d'une maladie métabolique dans son diagnostic différentiel, le clinicien doit demander qu'on effectue certains tests biochimiques de base offerts dans la majorité des laboratoires de biochimie, tels pH, glucose, ammoniac et lactate. Dans certains centres, les dosages du pyruvate, de bêta-hydroxybutyrate et d'acétoacétate sanguins permettront d'établir les ratios lactate sur pyruvate (L:P) et bêta-hydroxybutyrate sur

**ACTONEL : Lorsque vous recherchez d'excellents profils d'innocuité et de tolérance dans le traitement de l'ostéoporose**

### Profil de tolérance gastro-intestinale comparable à celui d'un placebo

Produit testé auprès de patientes représentatives de la population réelle sans critère d'exclusion d'ordre gastro-intestinal<sup>5,6</sup>

- Chez plus de 5 000 patientes ostéoporotiques ménopausées<sup>6</sup>
- Y compris dans les cas suivants :<sup>6</sup>
  - Présence d'un trouble gastro-intestinal : 40 %
  - Emploi d'un AINS : 48 %
  - Emploi d'AAS : 32 %
  - Emploi d'un anti-H<sub>2</sub> et/ou d'un IPP : environ 20 %

Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents lors de l'emploi d'ACTONEL comparativement au placebo ont été les douleurs abdominales (11,8 % vs 9,5 %), la dyspepsie (10,4 % vs 10,5 %) et les gastrites (2,6 % vs 2,4 %).

5 mg



Action rapide et durable

© Actonel est une marque déposée de Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc., É.-U., utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.

Monographie du produit fournie sur demande.

LA COMPAGNIE PHARMACEUTIQUE  
**Procter & Gamble**

Fabriqué et distribué par :  
La Compagnie Pharmaceutique  
Procter & Gamble Canada, Inc.  
Toronto (Ontario) M5W 1C5

**Aventis Pharma**

Commercialisé conjointement avec :  
Aventis Pharma Inc.  
Laval (Québec) H7L 4A8

Member  
R&D CCPP+



---

# Les anomalies génétiques

acétoacétate (3OHB:AA). Ces derniers reflètent l'état de l'oxydoréduction cellulaire.

En relation plus étroite avec les troubles reliés aux purines, on peut effectuer facilement le dosage de l'acide urique et du sulfite urinaire (*sulfite test*). La voie catabolique des purines conduit à l'acide urique dont la concentration urinaire ou plasmatique peut refléter une anomalie du processus biochimique et ainsi jouer le rôle de marqueur. Un ratio de l'acide urique sur la créatinine urinaire plus élevé que 3 peut être un indicateur pour les troubles du métabolisme des purines.<sup>4</sup>

Les organo-acidopathies, amino-acidopathies et les troubles reliés aux purines et aux pyrimidines sont trois formes d'erreurs innées du métabolisme des micromolécules avec des traits cliniques souvent semblables. Il est donc prudent d'éliminer chacune de ces possibilités par l'analyse des acides organiques urinaires et des acides aminés sanguins et urinaires, de même que par un profil urinaire des purines et des pyrimidines.

## L'analyse des purines et des pyrimidines urinaires

Un appareil de chromatographie à haute performance couplé à un détecteur ultra-violet à longueur d'ondes multiples est un outil analytique de pointe qui permet l'obtention de résultats fiables, précis et sensibles. L'analyse urinaire de ces marqueurs biologiques permet une orientation diagnostique basée sur le ratio de l'abondance de chacun des marqueurs aux longueurs d'onde de 254 nm et de 280 nm (figure 1). Il n'est pas nécessaire d'effectuer cette analyse à partir d'une urine de 24 heures; une simple miction fraîche et sans préservatif ou même une urine séchée sur papier buvard peut être utilisée. Aussi peu que 0,5 cc d'urine liquide ou d'éluat est nécessaire pour effectuer ce test,

un avantage pour les collectes urinaires chez les jeunes bébés.

## L'interprétation des résultats

L'analyse permet d'identifier 15 métabolites différents (tableau 1). Normalement, la plupart des purines et des pyrimidines sont absentes dans les urines normales. Seuls l'acide urique, l'uracile, l'hypoxanthine et la xanthine sont présents.

Les valeurs de référence doivent être établies pour un laboratoire donné, varient selon l'âge, sont exprimées en fonction de la concentration de la créatinine urinaire et doivent figurer au rapport. Les profils pour chacune des maladies ciblées sont très caractéristiques et offrent peu d'ambiguïté. Le calcul assisté par ordinateur des valeurs pour chacune des purines et des pyrimidines dosées est effectué par rapport à un standard interne; à la seule observation du chromatogramme, le biochimiste peut en évaluer la normalité puisque la présence de marqueurs normalement absents ou en faible quantité est très révélatrice (figure 1).

L'analyse des purines et des pyrimidines permet l'orientation diagnostique basée sur la vérification des 15 marqueurs et sur les renseignements cliniques et biochimiques. Finalement, un diagnostic enzymatique ou moléculaire (ADN), offert dans différents laboratoires spécialisés, confirmera l'orientation du diagnostic.

## Le traitement

Malheureusement, on ne peut traiter qu'une minorité des maladies cernées, soit l'adénine phosphoribosyl-transférase (APRT) et les hyperuricémies avec l'allopurinol, et l'acidurie orotique héréditaire par un traitement à l'uridine.<sup>5</sup> La majorité des patients atteints d'une maladie associée aux troubles neurologiques et immunologiques ne bénéficient pas de

# Les anomalies génétiques

traitements; lorsque cela est possible, on en élabore des expérimentaux, mais leur taux de succès est négligeable jusqu'à présent. Les diagnostics biochimiques, enzymatiques et moléculaires des patients atteints permettront sûrement un avancement scientifique dans ce domaine mais, pour l'instant, ces tests permettent l'identification des personnes atteintes et des porteurs à risque pouvant bénéficier d'un diagnostic prénatal précoce.

## Conclusion

Les troubles héréditaires liés au métabolisme des purines et des pyrimidines sont un groupe de maladies aux impacts cliniques graves. Il est donc important d'exclure ou de confirmer ces maladies chez tout patient présentant une affection rénale, neurologique ou immunitaire non expliquée. Les méthodes de détection sont maintenant bien établies et les patients atteints ne devraient plus ignorer la cause de leurs symptômes. *Clin*

## Références

1. Cyr, D, Giguère, R, Lemieux, B : Les organo-acidopathies : des maladies métaboliques nées de l'évolution technologique. *Le Clinicien* 10(1):149, 1995.
2. Cyr, D, Giguère, R, Lemieux, B : Les maladies peroxysomiales : présentation clinique et biochimique. *Le Clinicien* 10(2):145, 1995.
3. HA, Simmonds, JA, Duley, PM, Davies : Analysis of Purines and Pyrimidines in blood, urine, and other physiological fluids. *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A laboratory manual*, 1991, p. 397.
4. Kaufman, JM, Greene, JL, Seegmiller, JE : Urine uric acid to creatinine ratio – A screening test for inherited disorder of purine metabolism. *J Pediatr*, 73:583, 1968.
5. Webster, DR, Becroft, DM, Van Gennip, AH, et coll. : Hereditary orotic aciduria and other disorders of pyrimidine metabolism, dans : *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. McGraw Hill, 8<sup>ième</sup> édition, 2001, p. 2663.

Le premier épisode de dépression  
ne devrait-il pas être le dernier ?

