



Mise au point

Maladies héréditaires du métabolisme et surcharge hépatique (hors hémochromatose)

Inborn error of metabolism and liver storage diseases (except hemochromatosis)

Adrien Bigot¹
François Maillot¹
Pierre Broué²

¹ Hôpital Bretonneau, service de médecine interne, Centre de Référence Maladies Héréditaires de l'Ouest, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9

² CHU Toulouse, Hôpital des enfants, Pôle enfants, service d'hépatologie, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme Sud-Ouest, 330 avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : A. Bigot
adrien.bigot@univ-tours.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1848

Résumé

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) responsables d'une surcharge hépatique sont des maladies rares mais très nombreuses. Bien souvent identifiées dans l'enfance pour les déficits sévères, de plus en plus de patients sont diagnostiqués à l'âge adulte avec des phénotypes atténués. Ces formes adultes exposent les patients aux mêmes complications que les formes pédiatriques. Le rendement diagnostique des MHM s'améliore, grâce aux importants progrès des investigations métaboliques et génétiques, et par l'implantation de centres dédiés aux maladies rares. Au-delà du diagnostic, ces centres organisent la prise en charge des patients atteints, ainsi que la transition « enfants – adultes ». Certaines MHM sont traitables (maladie de Wilson, glycogénoses hépatiques, maladie de Gaucher, surcharge en manganèse, intolérance héréditaire au fructose, *Cholesteryl Ester Storage Disease*, citrullinémie, hypobétalipoprotéinémies..) mais exposent à des complications graves qui peuvent être prévenues par un diagnostic précoce et un traitement. D'autres (maladie de Niemann-Pick, désordres congénitaux de la glycosylation, surcharge en lipides neutres...) ne disposent pas encore de traitement efficace. Les objectifs de cette mise au point sont : 1) d'actualiser les connaissances sur les « vieilles » maladies dont tous les médecins ont entendu parler mais que personne n'a jamais vu, et sur les nouvelles maladies décrites et émergentes ; 2) de donner des messages clairs pour suspecter les MHM qui peuvent se cacher derrière des situations cliniques très courantes comme les *Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases*.

• **Mots clés** : investigation génétique, investigation métabolique, maladie héréditaire du métabolisme

Abstract

Inborn errors of metabolism (IEM) that cause overload are individually rare, but collectively numerous. Most of them are diagnosed in children although more and more adults are diagnosed with attenuated forms of IEM. Such forms may expose patients to the same complications as pediatric diseases. Diagnostic yield of IEM has improved over time, due to significant progress in metabolic and genetic investigations, and due to the implantation of rare disease centers dedicated to IEM. Beyond diagnosis, these centers organize the follow up of affected patients as well as the « children – adults » transition of care. Some IEMs are treatable (Wilson disease, Glycogen storage disease, Gaucher disease, manganese overload, fructose intolerance, CESD, citrullinemia, hypobetalipoproteinemia...) but carry a high risk for long term complications that can be prevented by early diagnosis and treatment. Some others (Niemann Pick disease, CDG syndromes, neutral lipid storage disease...) have no specific therapy so far. The objectives of this review are 1) to expose recent knowledge about « old diseases » which every doctor has heard of but has never seen, and also some knowledge about some recently described diseases ; 2) give some clues in order to suspect an IEM in case of unexplained NAFLD.

• **Key words**: inborn error of metabolism, genetic investigation, metabolic investigation

En dehors des hémochromatoses, les maladies héréditaires métaboliques qui génèrent une surcharge hépatique sont des maladies rares. Elles sont la conséquence du déficit d'origine génétique d'une enzyme ou d'un transporteur impliqué dans une voie métabolique qui génère une surcharge hépatique de nature variable. Les thésaurismoses sont des affections caractérisées par une accumulation de composés lipidiques, glucidiques ou autres, dans les hépatocytes et/ou les cellules du système réticuloendothélial entraînant une hépatomégalie et/ou une splénomégalie (tableau 1). D'autres maladies héréditaires métaboliques vont perturber le métabolisme intermédiaire et vont s'accompagner d'une stéatose hépatique (tableau 2). Parfois ces mécanismes pathologiques entraînent une hépatomégalie avec un caractère hyperéchogène marqué et peuvent représenter un diagnostic différentiel des *Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases* (tableau 3). La fréquence de ces maladies est probablement sous-estimée car elles sont mal connues et mal reconnues. Si elles débutent souvent dans l'enfance, des mutations entraînant un déficit moins sévère peuvent ne s'exprimer qu'à l'âge adulte. Enfin, de plus en plus

d'enfants avec des maladies héréditaires du métabolisme deviennent des adultes nécessitant des soins spécialisés non pédiatriques. Comme l'histoire naturelle à l'âge adulte de ces maladies n'est pas toujours connue, il s'agit d'un défi pour les hépato-gastroentérologues qui vont devoir les prendre en charge et poursuivre la description de leur évolution.

Thésaurismoses

Glycogénoses hépatiques et syndrome de Mauriac

Les glycogénoses (GSD : *Glycogen Storage Disease*) sont des maladies génétiques rares qui sont réparties en trois groupes selon leur expression hépatique, musculaire ou hépato-musculaire pour la GSD-III. La transmission est autosomique récessive sauf dans certaines formes de glycogénoses de type IX qui sont liées à l'X. Elles vont perturber la glycogénolyse et retentir sur le métabolisme normal du glucose (figure 1).

Les GSD hépatiques [1] sont caractérisées par une hépatomégalie hyperéchogène associée à des manifes-

TABLEAU 1 • Diagnostic des hépatomégalies (± splénomégalies) de surcharge liée à des maladies héréditaires du métabolisme (hors hémochromatose).

	Maladies héréditaires du métabolisme	Signes extrahépatiques	Signes biologiques courants
Hépatomégalie avec splénomégalie	Maladie de Gaucher	Signes hémorragiques, douleurs osseuses (« crises osseuses »)	Thrombopénie, anémie, hyperferritinémie, hypergammaglobulinémie polyclonale ou monoclonale
	Niemann-Pick B	Pneumopathie interstitielle	Thrombopénie, HDL-c abaissé
	Mucopolysaccharidose (type 1)	Mains en griffe, valvulopathies, dysmorphie faciale, hernies	Aucun
Hépatomégalie ± splénomégalie (par hypertension portale)	Maladie de Wilson	Neurologiques (parkinsonisme, dystonie, dysarthrie, chorée, troubles cognitifs...) Anneau de Kayser-Fleischer Psychiatriques (états psychotiques, dépression, catatonie, ...)	Transaminases augmentées Anémie hémolytique (7 % des cas)
	Glycogénoses hépatiques (type I et III)	Retard de croissance, ostéoporose, lithiases urinaires, crises de goutte (type I), signes musculaires (type IIIa)	Hypoglycémie, acidose lactique, TG augmentés, hyperuricémie (type 1), CK augmentés (type 3), neutropénie (type 1b)
	Déficit en lipase acide lysosomale	Athérosclérose Selles fréquentes	LDL-c augmenté, HDL-c abaissé ; TG augmentés
	Sitostérolémie (phytostérolémie)	Athérosclérose, xanthomes tendineux	Anémie hémolytique, HDL-c abaissé
	Maladie de Tangier	Athérosclérose, neuropathie périphérique, amygdales « orangées »	HDL-c très abaissé (parfois nul)

HDL-c = *high density lipoprotein cholesterol*. LDL-c = *low density lipoprotein cholesterol*. TG = triglycérides plasmatiques. CK = créatine kinase.

TABLEAU 2 • Principales causes de stéatose hépatique chez l'enfant et l'adulte.

Causes non génétiques		Causes génétiques	
Toxiques	Maladies digestives, endocriniennes et nutritionnelles	Maladies génétiques et chromosomiques	Maladies héréditaires du métabolisme
<p><i>Toxiques médicamenteux :</i> Corticoïdes Diltiazem Œstrogènes Méthotrexate Nifédipine Valproate de sodium Vitamine A L-asparaginase Zidovudine Acide acétylsalicylique Perhexiline Coralgil Amiodarone Tétracycline Tamoxifène</p> <p><i>Autres toxiques :</i> Alcool Pesticides Solvants Ecstasy Cocaïne</p>	<p>Maladie cœliaque Maladies inflammatoires du tube digestif Bypass iléo-jéjunal et résections intestinales Syndrome de l'anse borgne Hépatites B et C Shunt porto-systémique</p> <p>Syndrome de Mauriac Anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire Dysthyroïdie Syndrome des ovaires polykystiques Ménopause Hypogonadisme Déficit en hormone de croissance</p> <p>Obésité et syndrome métabolique Malnutrition protéino-énergétique Cachexie, Kwashiorkor, marasme Alimentation parentérale Déficit en vitamines C et E Apnées du sommeil</p>	<p>Déficit en alpha-1 anti-trypsine Lipodystrophies Déficit en lipin Syndrome de Turner Mucoviscidose Syndrome de Shwachman-Diamond Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Cohen Maladie de Christian-Weber Myopathies Hémochromatoses génétiques Déficit en NBAS Syndrome de Wolcott-Radison</p> <p>Abêta et hypobêtalipoprotéinémies Hypolipidémies familiales Hyperlipoprotéinémies familiales</p>	<p>Maladie de Wilson Déficients de la bêta-oxydation des acides gras Déficients de synthèse en acides biliaires Maladie de surcharge en esters du cholestérol Maladies de surcharge en lipide neutre Tyrosinémie de type 1 Maladie de Niemann-Pick type C Déficients du cycle de l'urée Citrullinémie de type 2 (déficit en citrine) Galactosémie congénitale Homocystinurie Maladie de Refsum Porphyrie cutanée tardive Aciduries organiques Glycogénoses hépatiques type I, III, VI et IX Intolérance héréditaire au fructose Déficit en fructose 1-6 biphosphatase Déficients de la chaîne respiratoire mitochondriale Déficit en pyruvate déshydrogénase Déficit en pyruvate carboxylase Maladies peroxysomales Déficients congénitaux de la glycosylation Déficients de synthèse en acides biliaires primaires Déficit en glycérol-3-phosphate déshydrogénase Déficit en adénine kinase</p>

tations cliniques et biologiques variables selon le type de GSD (*tableau 4*). La manifestation la plus typique est l'hypoglycémie de jeûne court (deux à trois heures chez l'enfant mais plus long chez l'adulte), qui est au premier plan dans la GSD-I. Le diagnostic de GSD hépatique est exceptionnel à l'âge adulte. En effet, seuls quelques cas ont été décrits, mais il est fort probable que ces maladies soient sous-diagnostiquées car elles sont peu connues des hépatologues non pédiatres. Notre expérience nous a montré que les formes adultes des GSD sont souvent complètes mais « atténuées » par rapport aux formes pédiatriques (hypoglycémie moins profonde, tolérance au jeûne plus longue, hyperlactacidémie moins

marquée...). Parmi les six GSD hépatiques, les GSD-I et III sont les plus fréquentes.

/// Dans les glycogénoses hépatiques, le foie est hyperéchogène ///

Dans les GSD-I, le déficit en glucose-6-phosphatase est à l'origine d'hypoglycémies de jeûne par blocage final de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse. Les autres conséquences métaboliques sont une hyperlactacidémie, une hypertriglycéridémie et une hyper-uricémie (*figure 2*). Les complications de la GSD-I sont nombreuses

TABEAU 3 • Présentation synthétique des principales maladies héréditaires du métabolisme en tant que diagnostic différentiel des NAFLD.

Maladie	Clinique	Biologie orientation	Diagnostic	Traitement
Maladie de surcharge en lipides neutres	À tout âge Ichtyose congénitale ; hyperkératose palmo-plantaire, surdité, cataracte, ataxie, myopathie, fibrose ± cirrhose,	Cellules de surcharge sur frottis sanguin (leucocytes) Bilan lipidique normal	Biologie moléculaire	Traitement cutané Régime enrichi en triglycérides à chaine moyenne
CDG syndrome CCDC115-CDG & TMEM199-CDG	À tout âge Asymptomatique ou hépatite	Iso�lectrofocalisation transferrine ↓ céruléoplasmine	Biologie moléculaire	Pas de traitement
Maladie de Wilson	Enfants et adultes Hépatomégalie modérée ± HTP ± atteinte neurologique, psychiatrique, ophtalmologique	Céruléoplasmine effondrée, cuprurie élevée, ↑cuivre échangeable plasmatique relatif	Biologie moléculaire	Chélateur du cuivre Acétate de zinc Régime spécifique
Intolérance héréditaire au fructose	À tout âge Dégoût des sucres Hépatomégalie modérée molle, absence de carie, ± malaises, scorbut	Anomalies non spécifiques du bilan hépatique ou normal, Vitamine C basse	Biologie moléculaire	éviction fructose Vitamine C-Folate
Glycogénose type I	À tout âge Hépatomégalie molle importante, faciès poupin	Hypoglycémie avec hyperlactacidémie de jeûne court, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie Adénome, HCC	Biologie moléculaire	Régime spécifique
Glycogénose type III	À tout âge Hépatomégalie modérée ou absente ± HTP ± déficit musculaire	Hyperglycémie avec hyperlactatémie post-prandiale ± ↑ CK ± cirrhose ± adénome ± HCC	Activité enzymatique sur globules rouges Biologie moléculaire	Régime spécifique
Glycogénose type VI et IX	À tout âge Hépatomégalie jusqu'à adolescence ± déficit musculaire	Hyperlactatémie ± hyperglycémie post-prandiale, bilan hépatique & lipidique ± normal ± adénome, cirrhose, HCC	Biologie moléculaire	Régime spécifique
Citrullinémie type 2	À tout âge Cholestase néonatale asymptomatique, appétence protéines et graisses, dégoût des sucres et de l'alcool ou fatigue, hypoglycémies, troubles psychiatriques et coma	Hyperammoniémie Hypercitrullin�mie sur la CAA plasmatique (inconstantes hors décompensation)	Biologie moléculaire	Régime spécifique
Déficit en lipase acide lysosomale	À tout âge Syndrome Wolman < 6 mois ; Hépatomégalie > 6 mois Diarrhée	Hypercholestérolémie ↑LDL cholestérol ; ↓ HDL-cholestérol ± Hypertriglycéridémie Foie de couleur orange	Dosage lipase acide lysosomale Biologie moléculaire	Enzymothérapie

Maladie	Clinique	Biologie orientation	Diagnostic	Traitement
Abêtalipoprotéïnémie	Nourrisson, enfants Diarrhée, stéatorrhée, ataxie, trouble visuels	↓ Vitamine E, A, D, K hypocholestérolémie, ↓↓ triglycéridémie, ↓↓LDL- Cholestérol, ApoB nulle	Biologie moléculaire	Supplémentation en vitamine ADEK Régime TCL
Hypobêtalipoprotéïnémie	À tout âge Homozygotes : stéator- rhée Hétérozygotes : asymp- tomatiques	Hypocholestérolémie, ↓↓ ApoB, ↓VLDL, ↓chylomicrons	Biologie moléculaire	Vitaminothérapie

AFP : alpha-fœtoprotéine ; HCC : hépatocarcinome ; ApoB : Apo lipoprotéine B ; CK : créatinine kinase ; CAA : chromatographie des acides aminés ; TCL : triglycérides à chaîne longue.

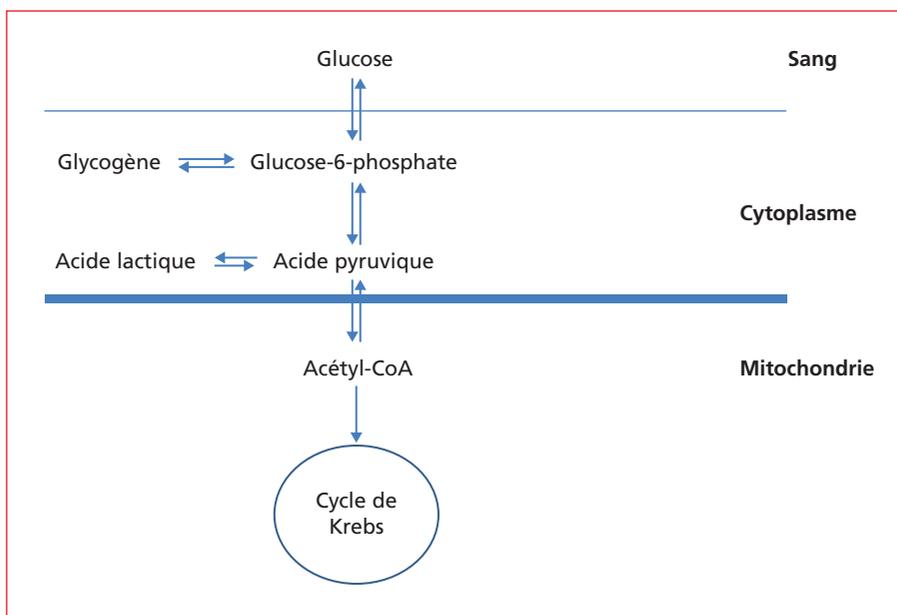


Figure 1 • Métabolisme normal du glucose hépatocytaire. À l'état nourri, le glucose pénètre dans la cellule et va essentiellement se polymériser sous forme de glycogène ou subir la glycolyse. En situation de jeûne, la glycogénolyse libère du glucose-6-phosphate qui pourra maintenir la glycémie après action de la glucose-6-phosphatase pour franchir la membrane hépatocytaire ou subir la glycolyse pour alimenter le cycle de Krebs.

et leurs mécanismes mal connus : adénomes hépatiques (*figure 3*) qui exposent le patient au risque d'hépatocarcinome sans cirrhose, petite taille et retard pubertaire (déficit énergétique lié à l'hypoglycémie chronique), ostéopénie (liée à l'acidose métabolique et à un défaut de force musculaire), néphropathie glomérulaire, lithiases rénales (liées le plus souvent à l'hyperuricémie) et kystes rénaux. Les patients atteints de GSD-Ib ont, en plus des complications habituelles, un risque infectieux majeur en raison d'une neutropénie sévère. Ils souffrent fréquemment d'entéropathie inflammatoire (*Crohn-like disease*).

Dans les glycogénoses type IIIa, l'atteinte hépatique s'accompagne d'une myopathie avec intolérance à l'effort et élévation importante des transaminases et des CK. À l'âge adulte, l'atteinte myogène est prédominante et une cardiomyopathie est possible. Les

glycogénoses IIIb sont des formes d'expression hépatique pure et peuvent (comme les glycogénoses IIIa) évoluer vers une cirrhose, la formation d'adénome et/ou d'hépatocarcinome. Elles s'accompagnent d'une hyperglycémie avec hyperlactacidémie post-prandiale (*figure 4*).

Les glycogénoses de type VI et IX ont un phénotype très proche de la glycogénose IIIb avec là encore des risques d'adénomes, de fibrose hépatique, de cirrhose et d'hépatocarcinome chez les patients devenus adultes.

La suspicion diagnostique de GSD hépatique repose sur la mise en évidence d'un « gros foie mou » et d'une hypoglycémie de jeûne. Classiquement, l'épreuve de jeûne (prudente en raison du risque d'hypoglycémie profonde et grave dans les GSD I) et l'hyperglycémie provoquée par voie orale couplées au dosage d'acide

TABLEAU 4 • Glycogénoses hépatiques.

Type	Déficit enzymatique	Gène(s)	Signes extrahépatiques
Ia	Glucose-6-phosphatase	<i>G6PC</i>	Hypoglycémie, acidose lactique, TG augmentés, hyperuricémie, retard de croissance, ostéoporose, lithiases urinaires, crises de goutte
Ib	Transporteur du glucose-6-phosphate	<i>SLC37A4</i>	Idem GSD1a + neutropénie, infections, colite
III	Enzyme débranchante du glycogène	<i>AGL</i>	Hypoglycémie, myopathie squelettique (± cardiaque), CK augmentés (IIIa)
IV	Enzyme branchante du glycogène	<i>GBE1</i>	Forme congénitale* : myopathie, arthrogrypose, amyotrophie spinale... Forme juvénile : myopathie ± cardiomyopathie Forme adulte = maladie à dépôts de polyglucosan, maladie exclusivement neurologique
VI	Phosphorylase hépatique	<i>PYGL</i>	Hypoglycémie, retard de croissance
IX	Phosphorylase kinase (différentes sous-unités)	<i>PHKA2, PHKB, PHKG2</i>	Hypoglycémie, retard de croissance
XI	GLUT2	<i>SLC2A2</i>	Hypoglycémie, retard de croissance, tubulopathie

TG = triglycérides. CK = créatine kinase. *Maladie souvent létale *in utero* ou en période néonatale.

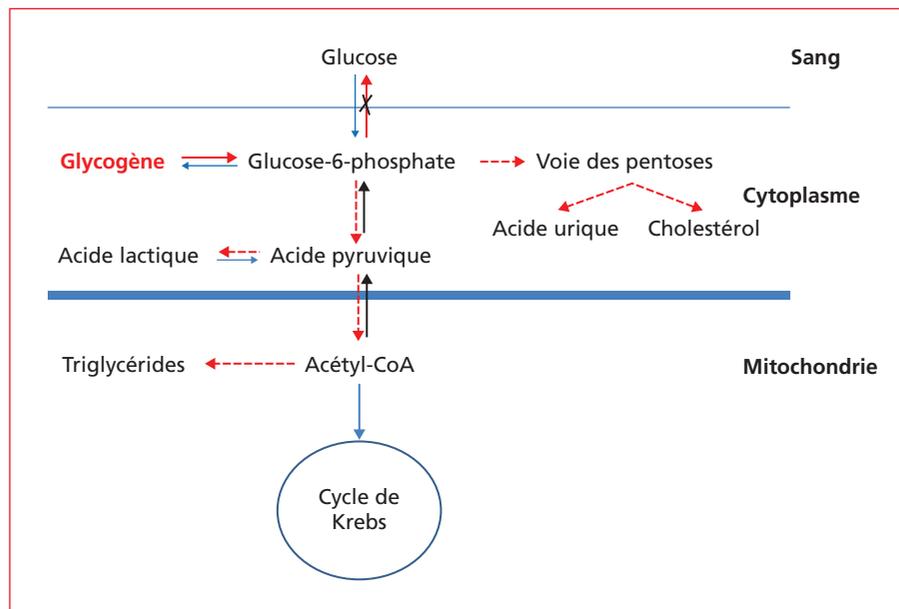


Figure 2 • Métabolisme du glucose hépatocytaire dans les glycogénoses I. En situation de jeûne, le glucose-6-phosphate ne peut pas se transformer en glucose pour sortir de la cellule et maintenir la glycémie normale, ce qui a aussi pour effet de bloquer la néoglucogenèse. L'hypoglycémie va stimuler la glycogénolyse, entraînant une accumulation de glucose-6-phosphate qui va saturer la glycolyse et les voies d'« échappement » se feront sous forme d'une augmentation de lactate à partir du pyruvate et activation de voies alternes qui entraîneront une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie et une hyperuricémie.

lactique permettent d'affiner le profil biochimique et d'orienter vers un type de GSD (tableau 5). En pratique, ces épreuves ne sont pas toujours indispensables. Le recours à la biopsie hépatique est devenu exceptionnel car un bon « phénotypage » clinico-biologique doit conduire à une analyse génétique orientée. Parfois, chez les sujets adultes, le diagnostic de GSD hépatique (jusque-

là peu symptomatique) peut être suspecté à l'occasion d'une complication telle que la présence d'adénomes hépatiques, d'hépatocarcinome, de crises de goutte.

Le traitement des GSD hépatiques relève de centres spécialisés. Il est basé sur des mesures nutritionnelles qui visent à équilibrer les anomalies biochimiques (diminu-

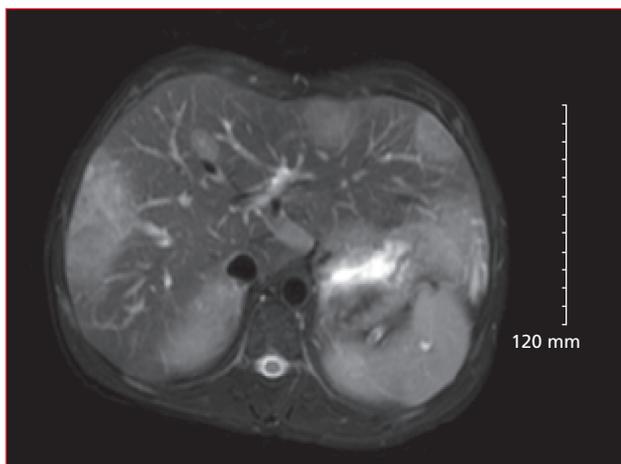


Figure 3 • IRM hépatique : adénomes hépatiques de grande taille chez un patient adulte atteint de glycogénose de type 1a (équilibre métabolique médiocre à l'adolescence).

tion du risque d'hypoglycémie sévère, réduction de l'hyperlactatémie, prévention des complications) et la prise en charge symptomatique des complications. Une surveillance hépatique rigoureuse est indispensable.

Le syndrome de Mauriac ou « hépatopathie glycogénique » est une glycogénose hépatique considérée comme non génétique qui survient dans la très grande

majorité des cas chez des patients qui ont un diabète de type 1 mal équilibré avec une succession d'hyperglycémies et d'hypoglycémies marquées avec un usage intensif de l'insuline [2]. Dans ces circonstances caractéristiques et si le foie est cliniquement typique d'une glycogénose, une biopsie hépatique ne nous paraît pas indispensable, même si elle est classiquement recommandée. En effet, nous préconisons une attitude pragmatique qui consiste à normaliser les glycémies, ce qui induit une régression en général rapide du syndrome de Mauriac.

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène *ATP7B*. La prévalence des formes symptomatiques est estimée à 1/30 000. La maladie peut débiter aussi bien chez l'enfant, l'adolescent que chez l'adulte et ses manifestations cliniques sont très variées et ce qui rend son diagnostic difficile [3]. En effet la maladie de Wilson peut se révéler par des signes hépatiques, neurologiques, psychiatriques, hématologiques (anémie hémolytique) et ophtalmologiques sous la forme d'un anneau de Kayser-Fleischer qui est présent dans 45 % des formes hépatiques et 10 % des formes neurologiques. Il existe des formes cliniques mixtes (hépatiques et neurologiques par exemple) et des formes asymptomatiques qui sont diagnostiquées au cours d'enquête familiale, à partir d'un cas index. Les atteintes hépatiques de la maladie de Wilson peuvent être

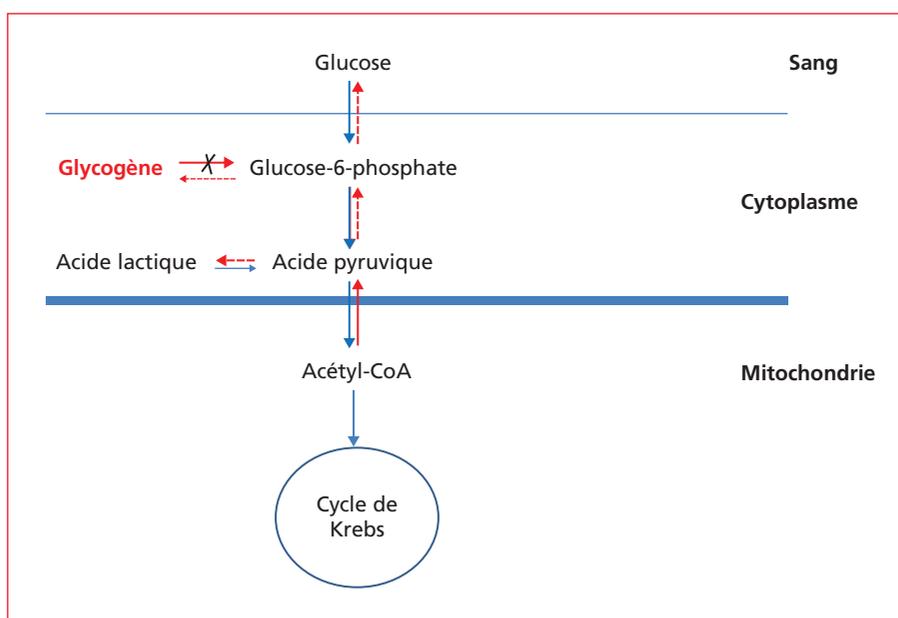


Figure 4 • Métabolisme du glucose hépatocytaire dans les glycogénoses III, VI et IX. À l'état nourri, le glucose-6-phosphate ne peut pas bien se polymériser en raison de la surcharge en glycogène. Le « surplus » de glucose-6-phosphate va saturer la glycolyse qui alimente le cycle de Krebs et les voies d'« échappement » se feront sous forme d'une augmentation de lactate à partir du pyruvate et d'une hyperglycémie.

TABLEAU 5 • Profil biochimique des glycoséoses hépatiques (GSD = *Glycogen Storage Disease*), à la fin d'une épreuve de jeûne (trois premières lignes) ou après une hyperglycémie provoquée par voie orale (trois dernières lignes). Corps cétoniques : acide bêta-hydroxybutyrique.

Tests	GSD 1	GSD III	GSD VI	GSD IX	GSD XI
Glucose	Abaissé ++	Abaissé/normal	Abaissé/normal	Abaissé/normal	Abaissé/normal
Lactate	Élevé	Normal	Normal	Normal	Normal
Corps cétoniques	Abaissés	Élevés	Élevés	Élevés	Élevés
Glucose	Normal	Normal	Normal	Normal	Élevé
Lactate	Normal	Peut être élevé	Peut être élevé	Peut être élevé	Normal
Corps cétoniques	Abaissés	Abaissés	Abaissés	Abaissés	Abaissés

une insuffisance hépatique aiguë ou des atteintes chroniques à type d'hépatomégalie isolée, de stéatose hépatique, d'hépatite chronique ou de cirrhose. La stéatose hépatique liée à la maladie de Wilson peut s'accompagner d'une élévation des transaminases et doit faire partie du diagnostic différentiel des NALFD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) et des NASH (*Non-Alcoholic SteatoHepatitis*). À la biopsie hépatique, la stéatose est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. La suspicion diagnostique peut être renforcée par la présence de signes extra-hépatiques (*tableau 1*) qui sont parfois subtils. Le diagnostic biologique repose dans un premier temps sur la mise en évidence de la triade céruloplasmine abaissée – cuivre plasmatique abaissé – cuivre urinaire des 24 heures augmenté, puis sur la mise en évidence de mutations du gène *ATP7B*. Néanmoins, la triade biologique peut manquer et il peut être utile de mesurer le cuivre non lié à la céruloplasmine (« cuivre échangeable ») et de calculer le « cuivre échangeable relatif » qui représente le ratio cuivre échangeable/cuivre total [4]. Dans la plupart des cas, la biopsie hépatique n'est pas indispensable au diagnostic de maladie de Wilson. Le traitement repose sur les chélateurs du cuivre tels que la D-pénicillamine ou la trientine et sur la thérapie par sels de zinc [5]. En cas d'atteinte hépatique, les chélateurs du cuivre doivent être prescrits en première intention car ils induisent une balance négative du cuivre plus rapidement que les sels de zinc. En cas de cirrhose, la prise en charge n'a pas de spécificité : traitement de l'hypertension portale, transplantation hépatique si nécessaire (qui peut être aussi indiquée en cas d'atteinte neurologique sévère résistante aux traitements médicamenteux).

/// **Triade du Wilson : céruléoplasmine et cuprémie abaissées, cupurie élevée** ///

Maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher est une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène *GBA1* qui induisent un déficit de la glucérobrosidase (enzyme lysosomale) responsable de l'accumulation de glucocérobroside dans les monocytes-macrophages des organes cible, notam-

ment la rate, le foie et la moelle osseuse. L'incidence est de 1/40 000 à 1/60 000 naissances mais de 1/800 naissances dans la population juive ashkénase. La forme la plus commune est la maladie de Gaucher de type 1, les formes 2 et 3 étant caractérisées par des signes neurologiques associés aux signes classiques de la maladie [6]. La maladie de Gaucher de type 1 est diagnostiquée majoritairement chez l'enfant ou l'adulte jeune. Le signe clinique le plus constant est une splénomégalie (90 % des cas) mais une hépatomégalie est également très fréquente, dans 60-80 % des cas. L'hépatomégalie, comme la splénomégalie, peut être massive. L'atteinte hépatique évolue rarement vers la fibrose et la cirrhose [7]. Des infarctus hépatiques et spléniques peuvent être observés. Jusqu'à 40 % des patients ont des lésions focales du foie et de la rate (« gaucheromes » le plus souvent mais aussi carcinome hépatique ou lymphome). Une stéatose hépatique peut être observée à l'échographie. Des lithiases biliaires sont présentes chez 32 % des patients. Les signes extra-hépatiques (hépatospléniques) de la maladie de Gaucher de type 1 sont hémorragiques, principalement en relation avec une thrombopénie, et osseux notamment les crises osseuses dites « pseudo-ostéomyélitiques », de siège variable. Les radiographies osseuses mais surtout l'IRM montrent des lésions caractéristiques. Les patients sont asthéniques dans 50 % des cas. Les anomalies biologiques courantes qui peuvent attirer l'attention sont une thrombopénie (90 % des cas), une anémie (56 % des cas), une hypergammaglobulinémie polyclonale ou monoclonale et une hyperferritinémie (*tableau 1*). Les tests hépatiques sont rarement anormaux ; une discrète cholestase peut être observée. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit en glucérobrosidase (10-15 % de la normale) dans les leucocytes ou les cellules mononucléées. Lorsqu'un myélogramme est réalisé (ce qui n'est pas indispensable au diagnostic) des cellules de Gaucher peuvent être mises en évidence. Le traitement actuel de la maladie de Gaucher repose sur l'enzymothérapie substitutive ou la thérapie par réduction de substrat.

/// **Hépatosplénomégalie, douleurs osseuses et thrombopénie : pensez Gaucher !** ///

Maladie de Niemann-Pick

L'appellation maladie de Niemann-Pick recouvre deux maladies lysosomales distinctes, que sont d'une part le déficit en sphingomyélinase acide (Niemann-Pick A ou B), et d'autre part la maladie de Niemann-Pick de type C.

Le déficit en sphingomyélinase acide (SMA) est une maladie autosomique récessive due à une mutation du gène *SMPD1*, dont la prévalence est estimée à environ 1/250 000. On y distingue habituellement les formes Niemann-Pick A (NPA), pédiatriques, des formes Niemann-Pick B (NPB), tardives qui sont majoritaires en France [8]. Cette maladie entraîne une surcharge lysosomale en lysosphingomyéline, avec un tropisme hépatosplénique, cérébral et pulmonaire.

Les enfants NPA présentent une hépatosplénomégalie avec élévation des transaminases découvertes précocement. Elle s'accompagne de troubles alimentaires, digestifs, d'irritabilité et d'un retard de croissance, et volontiers d'une maladie interstitielle parenchymateuse pulmonaire pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire, et d'une atteinte oculaire maculaire (tache rouge cerise). Une détérioration neurologique psychomotrice avec perte des acquis, progressive et constante, survient avant l'âge de douze mois, avec une espérance de vie inférieure à trois ans [9].

La maladie NPB, dite « non neuronopathique », est de révélation plus tardive, les symptômes pouvant n'être remarqués qu'à l'âge adulte. Le tableau est dominé par une splénomégalie importante, souvent accompagnée d'une hépatopathie parfois sévère (cirrhose ou insuffisance hépatique). L'histologie hépatique peut montrer une surcharge lysosomale, une fibrose ou, plus rarement, une cirrhose. Une maladie pulmonaire interstitielle pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire chronique est fréquente. L'atteinte ophtalmologique est inconstante. Biologiquement, on peut observer un hypersplénisme biologique, des transaminases normales ou modérément augmentées, une dyslipidémie moins marquée que dans la LAL-D, parfois des gammopathies monoclonales. Le phénotype du NPB est proche de la maladie de Gaucher de type 1, la présence d'infarctus osseux orientant vers une maladie de Gaucher, et une maladie pulmonaire interstitielle vers le NPB.

Les biopsies hépatique, pulmonaire ou médullaire peuvent montrer des histiocytes « bleu de mer », fortement évocateurs du déficit en SMA. Le diagnostic est réalisé par la mesure de l'activité SMA leucocytaire et confirmé par le séquençage du gène *SMPD1*.

Outre les traitements symptomatiques, des transplantations pulmonaires, hépatiques, ou de moelle osseuse précoces dans les types A, sont parfois proposées, et une enzymothérapie substitutive recombinante est en développement.

La maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) est une lipidose lysosomale récessive, en lien avec des mutations des gènes NPC1 (95 % des cas) ou NPC2. Son incidence est de 1/120 000. Elle n'est pas due à un défaut de dégradation des lysosphingolipides, mais de transport intracellulaire du cholestérol, qui entraîne une accumulation de dérivés dans le foie, la rate et le cerveau. La découverte de la maladie s'étale de la période néonatale à l'âge adulte [10, 11].

Les formes les plus sévères, dites anténatales et infantiles précoces, sont viscérales et neurodégénératives. Elles se révèlent avant l'âge de deux ans avant par une cholestase ictérique avec hépatosplénomégalie, parfois avec ascite, associée ou non à une atteinte pulmonaire infiltrative, et ont un pronostic sombre. Les formes neurodégénératives infantiles tardives ou juvéniles se révèlent entre deux et quinze ans. La symptomatologie neuropsychiatrique est au premier plan : ataxie, détérioration cognitive, dystonie, épilepsie, dysarthrie puis dysphagies invalidantes [12]. L'IRM cérébrale est aspécifique. L'organomégalie est inconstante, mais un antécédent de cholestase néonatale prolongée est évocateur. La cataplexie gélastique (perte de tonus au rire) et l'ophtalmoplégie supranucléaire des saccades verticales (OSSV) sont très évocatrices. Cette dernière consiste en un ralentissement puis une perte des saccades verticales d'abord vers le bas, puis vers le haut et enfin horizontales, sans atteinte maculaire associée.

Les formes de l'adolescent et de l'adulte (de 15 ans jusqu'à plus de 70 ans) sont de présentation neuropsychiatrique et représentent jusqu'à 30 % des diagnostics. Leur pronostic est meilleur du fait d'une progression qui est plus lente. Le tableau est similaire aux formes juvéniles, mais moins marqué, avec une ataxie cérébelleuse, dystonie progressive et/ou un tableau psychiatrique atypique et/ou un déclin cognitif. Les troubles psychiatriques sont très fréquents et parfois au premier plan [13]. Dans ces formes tardives, la splénomégalie est présente dans 50 % des cas, associée ou non à une hépatomégalie. Cette atteinte est habituellement asymptomatique mais représente un « drapeau rouge » à ne pas négliger chez des patients avec des troubles neurologiques et/ou psychiatriques. L'existence d'ataxie, d'hallucinations visuelles, d'épisodes de catatonie, d'un déclin cognitif associé, d'antécédent de cholestase néonatale prolongée chez un patient avec organomégalie sont évocateurs. L'OSSV peut être discrète mais oriente fortement le diagnostic. L'histologie peut mettre en évidence des cellules de surcharge spumeuses ; ou des corps cytoplasmiques polymorphes en microscopie électronique.

Le dosage de biomarqueurs est désormais recommandé en première intention : oxystérols plasmatiques et profil des lysosphingolipides avec dosage de la lysosphingomyéline (LSM) 509, puis confirmation par séquençage des gènes NPC1 et NPC2. Le classique test à la filipine,



ancien gold standard, n'est plus de première intention [14]. Outre une prise en charge multidisciplinaire et sociale adaptée au stade de la maladie, il existe désormais un traitement oral pour la maladie de Niemann-Pick de type C, le miglustat, qui agit par réduction de substrat et dispose d'une AMM européenne [15].

/// L'ophtalmoplégie supranucléaire est caractéristique de la maladie de Niemann Pick de type C ///

Autres maladies lysosomales

D'autres maladies lysosomales [16], encore plus rares que les maladies de Gaucher et Niemann-Pick, peuvent s'accompagner d'une surcharge hépatique en général associée à une atteinte syndromique touchant de nombreux organes ou tissus mais dont le tableau clinique dominant est marqué par une atteinte neurologique précoce : mucopolysaccharidoses (accumulation de glycosaminoglycane), maladie de Farber (accumulation de céramide), maladie de Sandhoff (accumulation de glycosphingolipides et oligosaccharides), mucopolidose (accumulation d'acide sialique et dérivés), déficit multiple en sulfatase.

Maladie de surcharge en manganèse ou syndrome dystonie, polycythémie, cirrhose et hypermanganésémie

Cette maladie de transmission autosomique récessive résulte d'une perte de fonction du gène *SLC30A10* qui code pour une protéine de transport du manganèse permettant son excrétion biliaire et entraînant une augmentation du manganèse dans le sang, le foie, le cerveau et le muscle [17]. La maladie est découverte entre deux et quinze ans devant une présentation hépatique (hépatomégalie, élévation modérée des transaminases et de la bilirubine libre) ou bien neurologique (syndrome extra-pyramidal, ataxie, dystonie pseudo-parkinsonnienne et parfois troubles du comportement). Il existe une importante polyglobulie (hémoglobine entre 16 et 22 g/dL) avec carence en fer (ferritinémie et coefficient de saturation abaissés) en raison d'une compétition inhibitrice entre les métabolismes du fer et du manganèse et d'une sécrétion majorée d'érythropoïétine. L'IRM cérébrale montre un hypersignal T1 des ganglions de la base caractéristique. L'atteinte hépatique est fibrosante et entraîne une cirrhose précoce. Il existe des traitements chélateurs du manganèse (edetate de calcium disodique et DMSA-acide 2,3 dimercaptosuccinique) auxquels il faut associer une supplémentation orale en fer, zinc, vitamines D et E.

Maladies de surcharge avec stéatose

Abêtalipoprotéinémies, hypobêtalipoprotéinémies familiales et maladie de Tangier

Ce sont des maladies génétiques rares (1/1 000 000 à 100 000 individus) responsables d'une surcharge hépatique en lipides. Elles se caractérisent par une hypocholestérolémie, une stéatose hépatique et des manifestations cliniques variables [18].

L'abêtalipoprotéinémie (ABL), de transmission autosomique récessive, correspond à la perte de fonction du gène *MTP*. *MTP* (*microsomal transfert protein*) est une protéine qui permet le transfert des triglycérides cytosoliques vers les particules naissantes d'apoB pour réaliser l'assemblage des VLDL dans le réticulum endoplasmique. Le profil lipidique plasmatique est caractérisé par une concentration très basse en triglycérides, en cholestérol (< 0,3 g/L) et des taux indétectables de LDL-cholestérol et d'apoB. La réduction de sécrétion des VLDL à partir du foie entraîne une accumulation marquée des triglycérides hépatiques qui réalisent une stéatose.

Les hypobêtalipoprotéinémies familiales (FHBL), de transmission autosomique co-dominante, correspondent à une perte de fonction du gène de l'apoB qui entraîne la production d'apolipoprotéine tronquée. Il en résulte une diminution de la sécrétion des VLDL à partir du foie et entraîne une diminution du LDL-cholestérol plasmatique. Chez les homozygotes et hétérozygotes composites (deux mutations pathogènes), le profil lipidique est caractérisé par une diminution de l'apoB (< 5^e percentile) et du LDL-cholestérol (entre 0,2 et 0,5 g/L). Les hétérozygotes (bien qu'ils aient un allèle normal) ont un taux plasmatique d'apoB-100 très abaissés, à 24 % de la normale. La diminution de synthèse hépatique d'apoB entraîne une réduction d'exportation de triglycérides et une stéatose hépatique sans résistance à l'insuline.

Les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites pour des mutations délétères du gène de l'apoB (FHBL) ont une présentation clinique similaire à celle des ABL. Les symptômes débutent dès les deux premières années de vie par un dégoût des graisses avec des manifestations digestives (vomissements, distension abdominale, diarrhée), une stéatorrhée et un retard de croissance. Ces symptômes, souvent confondus avec une maladie cœliaque, s'atténuent avec la réduction des graisses alimentaires tandis que les signes de carence en vitamine liposolubles s'installent peu à peu au cours de la seconde décennie. Ce déficit vitaminique est responsable de manifestations cliniques délétères qui vont conduire au diagnostic :



détérioration neurologique progressive (ataxie spino-cérébelleuse) par carence en vitamine E, rétinite pigmentaire (perte de la vision nocturne et des couleurs) par carence en vitamine A et risque hémorragique secondaire à une hypovitaminose K. Ils présentent tous une stéatose massive. On note toujours une acanthocytose sur le frottis sanguin et une hypolipidémie sévère concernant les triglycérides, le LDL-cholestérol et l'apoB. Le traitement approprié prévient et/ou stoppe les séquelles neurologiques. Il repose sur une réduction des graisses alimentaires, une supplémentation en acides gras essentiels et en vitamine E, A et K orales.

Les parents des ABL n'ont pas de risque hépatique ou pathologique à la différence des parents/ascendants des FHBL. Bien que souvent asymptomatiques et non diagnostiqués jusqu'à la réalisation d'un profil lipidique, ils présentent une stéatose hépatique avec élévation des transaminases qui génère régulièrement des complications évolutives (stéatohépatite, cirrhose et carcinome hépatocellulaire). Bien que la stéatose hépatique observée dans les ABL et les FHBL semble parfois plus importante que celle observée chez les parents FHBL hétérozygotes, l'atteinte hépatique n'a pas souvent de conséquence pathologique et n'évolue pas au-delà de la stéatose.

■ Stéatose et hypocholestérolémie : penser hypobétalipoprotéïnémie familiale ■

Les hypolipidémies familiales combinées sont des maladies autosomiques récessives entraînant une perte de fonction de l'angiolipoprotéine 3 (ANGPTL3). L'ANGPTL3 inhibe les lipases et lipoprotéine lipase endothéliale ce qui accélère le catabolisme des VLDL et des HDL, conduisant à une diminution des triglycérides, des LDL-cholestérol et HDL-cholestérol. Des stéatoses sévères ont été détectées chez ces patients et représentent un diagnostic différentiel des ABL et FHBL [19].

Déficit en lipase acide lysosomale

Le déficit en lipase acide lysosomale (LAL-D) est une maladie de surcharge lysosomale, autosomique récessive, par accumulation d'esters de cholestérol et de triglycérides. Les mutations pathogènes du gène LIPA entraînent un déficit d'activité lipase acide lysosomale. L'absence de dégradation des esters de cholestérol et des triglycérides lysosomiaux entraîne la synthèse de cholestérol endogène, constituant une surcharge lysosomale et une hypercholestérolémie circulante.

La terminologie LAL-D recouvre deux présentations principales de cette maladie : le syndrome de Wolman, forme grave du nourrisson avec des activités enzymatique

résiduelles effondrées et la maladie de stockage des esters de cholestérol (*Cholesteryl Ester Storage Disease* ou CESD), forme plus modérée pouvant être diagnostiquée chez l'enfant comme à l'âge adulte [20].

Le syndrome de Wolman débute en période néonatale, voire parfois fœtale. Dès les premiers jours de vie, le nouveau-né présente une distension abdominale avec hépato- et splénomégalie avec diarrhée. Certains se révèlent à quelques mois de vie par un retard de croissance et des acquisitions, mais l'organomégalie est constante. Des calcifications surrénaliennes peuvent être observées. L'espérance de vie des formes sévères non traitées est inférieure à un an, par défaillance hépatique et malnutrition.

La maladie de stockage des esters de cholestérol constitue un phénotype moins marqué. Elle associe une hépatomégalie stéatosique, avec splénomégalie inconstante, une diarrhée chronique par dépôts lipidiques dans les parois digestives, un profil lipidique associant cholestérol total et triglycérides plasmatiques hauts à un cholestérol-HDL bas. L'hépatopathie peut évoluer vers la cirrhose avec le cortège de complications habituelles. Les patients présentent une athérosclérose précoce responsable d'une morbidité significative. Un xanthélasma, marqueur clinique de l'hyperlipidémie, peut être présent, ainsi qu'une hypertrophie surrénaliennne avec calcifications ponctuelles. Chez l'enfant, bien qu'il existe un retard de croissance et des acquisitions, elle peut n'être dépistée que de manière fortuite suite à la découverte d'anomalies du bilan hépatique ou d'une hyperlipidémie. La diarrhée, présente dès l'enfance, est volontiers perçue comme un transit normal et démentie par les patients. Lorsque ce diagnostic est envisagé chez l'adulte, un interrogatoire soigneux est indispensable.

La biopsie hépatique à une couleur orange caractéristique et montre une stéatose microvacuolaire avec des histiocytes « bleu de mer », des cellules de Kupffer volumineuses et vacuolaires, des gouttelettes lipidiques ou cristaux de cholestérol ; le caractère lysosomal de la surcharge est identifié en immunohistochimie, une biréfringence en croix de Malte sur prélèvements congelés en lumière polarisée évoque des dépôts lipidiques. Une fibrose ou une cirrhose peuvent être présentes.

■ Hyperlipidémie, stéatose, diarrhée, foie orange : penser à la maladie de stockage des esters de cholestérol ! ■

Le dépistage en est aisé par la mesure leucocytaire de l'activité lipase acide, réalisable sur buvard ou sur sang total, avec confirmation systématique par le séquençage du gène LIPA. En Europe, la mutation c.894 G>A, associée



à une activité résiduelle, est fréquemment trouvée dans les populations et représente 50 % des variants. La prévalence estimée est de 1/50 000 pour la maladie de surcharge en esters de cholestérol et de 1/350 000 pour la maladie de Wolman, mais les formes à phénotype modéré sont selon toutes probabilités largement sous-diagnostiquées [21] du fait de leur ressemblance à d'autres maladies plus fréquentes comme la NAFLD.

Le traitement par enzymothérapie substitutive recombinante, prometteur, est actuellement réservé aux formes graves. La transplantation de moelle osseuse est parfois envisagée. La prise en charge des CESD associée, au traitement symptomatique, un traitement agressif de l'hyperlipidémie (régime, statines, ézétimibe, voire cholestyramine), la prise en charge précoce des facteurs de risque cardiovasculaires et le dépistage systématique des complications athéromateuses et hépatiques. La transplantation hépatique est parfois indiquée au stade de cirrhose.

Maladies de surcharge en lipides neutres

Les maladies de surcharge en lipides neutres sont des maladies autosomiques récessives très rares [22]. Elles correspondent à des déficits d'enzymes qui permettent le relargage de triglycérides à partir des gouttelettes lipidiques contenues dans les cellules : adipeuse triglycéride lipase (ADP/PNPLA2) et *comparative gene identification-58* (CGI-58/ABHD5) ou maladie de Chanarin-Dorfman. Ces maladies sont caractérisées par une accumulation excessive non lysosomale de lipides neutres dans de multiples tissus. Cliniquement, elles associent une atrophie musculaire, une cardiomyopathie, une hépatopathie et une ichtyose. L'accumulation de lipides est présente dans la peau, les muscles, le foie, la thyroïde, le cœur, le système nerveux central et les leucocytes. La maladie est découverte devant une stéatose hépatique ou une ichtyose, les patients les moins symptomatiques ont une élévation des enzymes musculaires. Le retard de diagnostic atteint parfois trente ans. Cholestérol et triglycérides sont normaux. La présence de corps de Jordan (vacuoles lipidiques) dans les leucocytes du sang circulant est le signe caractéristique de ce groupe pathologique. À côté des principales manifestations comme la stéatose hépatique et l'atteinte musculaire (cardiaque et squelettiques), on peut observer une cataracte bilatérale, un retard de croissance, une ataxie, une surdité de transmission, un déficit intellectuel et des troubles du comportement. L'atteinte hépatique (stéatose macrovacuolaire) peut progresser vers une fibrose et une cirrhose. En l'absence de traitement enzymatique, la prise en charge de l'ichtyose est symptomatique et un régime limitant les acides gras à longue chaîne et enrichi en triglycérides à chaîne moyenne semble améliorer l'atteinte hépatique et cutanée.

Citrullinémie de type 2 ou déficit en citrine et désordres du cycle de l'urée

Le déficit en citrine fait partie du groupe des déficits du cycle de l'urée (UCD), maladies à intoxication par défaut de transformation de l'ammoniaque en urée se révélant classiquement par des épisodes d'encéphalopathie hyperammonémique. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive par mutation du gène SLC25A13, fréquente dans les populations d'Asie de l'Est et au Japon, où la fréquence estimée est de 1/7 100 patients, de moindre prévalence dans les autres populations. La citrine est un antiporteur aspartate-glutamate de la membrane mitochondriale, dont le déficit est responsable de deux phénotypes principaux qui sont une cholestase néonatale intrahépatique par déficit en citrine (CNIDC), et la citrullinémie de type 2 [23].

La CNIDC débute dans la première année de vie par une cholestase avec hépatomégalie stéatosique. Elle est spontanément régressive et répond à une supplémentation alimentaire en acides gras à chaîne moyenne et à l'éviction du lactose. Des hypoglycémies par hyperinsulinisme peuvent survenir. Au décours, peut persister durant l'enfance un phénotype de retard de croissance avec asthénie. L'appétence pour les produits gras et à forte teneur protéique (à l'inverse des autres UCD) et le dégoût des produits sucrés et de l'alcool sont caractéristiques [24]. Une stéatose hépatique, une hépatite chronique, des épisodes d'hypoglycémie et de pancréatite aiguë peuvent survenir, voire une hyperlipidémie, une entéropathie, des troubles psychiatriques ou épileptiques chez les patients non équilibrés par le régime ; le retard de croissance avec hyperlipidémie et la stéatose sont des facteurs de risque d'évoluer vers la citrullinémie de type 2. Les anomalies biologiques spécifiques (hyperammonémie et hypercitrullinémie) peuvent manquer à ce stade, et le séquençage de SLC25A13 doit être envisagé devant l'association sélection alimentaire/stéatose hépatique chez un patient jeune sans surpoids, au vu du risque évolutif.

Le phénotype de citrullinémie de type 2 survient à l'âge adulte (11-79 ans) dans environ 10 % des cas et peut être précipité par un épisode catabolique, des apports de sucre ou d'alcool [25]. Il s'agit d'une encéphalopathie hyperammonémique à prédominance initialement vespérale, avec un risque évolutif vers l'œdème cérébral en l'absence de traitement. La citrullinémie est élevée. Elle s'associe dans la quasi-totalité des cas à une hépatite stéatosique parfois marquée, préexistante. Cette stéatose survient chez des patients maigres (IMC < 20). La prise en charge, comme dans les UCD, consiste dans un régime, l'utilisation de molécules anaplérotiques, de chélateurs de l'ammoniaque et d'hémodialyse dans les cas graves. La survenue d'hépatocarcinomes, fréquente, peut avoir



lieu avant le stade de cirrhose et avant l'hyperammoniémie. Le diagnostic est génétique.

■ Citrullinémie de type 2 : une stéatose sans sucre ■

Les autres UCD peuvent donner des épisodes d'hépatite aiguë (voire fulminantes) ou récidivante avec foie hyperéchogène. Lors de décompensations déclenchées par une situation catabolique, l'ammoniémie est élevée et la chromatographie des acides aminés plasmatique a valeur d'orientation. Ce sont des maladies traitables (thérapeutiques spécifiques) dont la prise en charge est une urgence médicale, nécessitant le recours à un centre habitué à ces maladies. La plupart des UCD peuvent occasionner des stéatoses hépatiques, dont le caractère mixte micro- et macrovésiculaires est évocateur ; le déficit en argininosuccinate lyase et le déficit en arginase 1 sont connus pour avoir un potentiel évolutif vers la fibrose et la cirrhose [26]. L'intolérance aux protéines lysinuriques est une maladie récessive par déficit du transporteur rénal des acides aminés cationiques SLC7A7 [11]. La fuite d'acides aminés empêche le bon fonctionnement du cycle de l'urée. Intolérance aux aliments protéinés, hépatomégalie- splénomégalie, épisodes hyper-ammoniémiques sévères dominent l'expression clinique de cette maladie traitable. Les chromatographies des acides aminés, plasmatique et urinaire, orientent fortement le diagnostic.

Désordres congénitaux de la glycosylation

Les désordres congénitaux de la glycosylation (CDG) syndromes représentent un grand groupe de maladies (plus de 130 décrites à ce jour) extrêmement hétérogènes et très rares qui comprennent tous les déficits de synthèse des glycoprotéines, de glycolipides, des chaînes glycosylées et leur attachement sur les protéines et les lipides [27]. Dans ce groupe, on identifie 35 maladies avec une atteinte hépatique de phénotype varié (cholestase néonatale, fibrose hépatique congénitale, cirrhose, stéatose, hépatite chronique, hépatomégalie, insuffisance hépatique) souvent associée à d'autres atteintes d'organes, en particulier neurologique. Une surcharge stéatose hépatique est décrite dans neuf types de CDG. Mais l'atteinte hépatique stéatosique est prédominante ou isolée et touche aussi bien les enfants que les adultes. En particulier CCDC115-CDG (stéatose, cirrhose, augmentation du cuivre intrahépatique) et TMEM199-CDG (stéatose isolée avec élévation des transaminases) peuvent mimer une NAFLD ou une maladie de Wilson, se révéler à tout âge par une élévation isolée des transaminases avec un foie hyperéchogène, une céruloplasmine abaissée, des phosphatases alcalines élevées, sans atteinte neurologique [28, 29]. Le diagnostic est

orienté par le profil d'une isoélectrofocalisation de la transferrine puis confirmé en biologie moléculaire. À ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique efficace.

■ Les désordres congénitaux de la glycosylation : diagnostic différentiel avec la Non-Alcoholic Fatty Liver Disease et la maladie de Wilson ■

Intolérance héréditaire au fructose

L'intolérance héréditaire au fructose (IHF) est une maladie génétique rare (1/20 000 naissance) de transmission autosomique récessive secondaire au déficit enzymatique en aldolase B. L'enzyme s'exprime dans le foie, le rein et l'intestin. Les manifestations cliniques sont hétérogènes mais l'atteinte hépatique est constante. L'aldolase B (codée par le gène *ADOB*) joue un rôle très important dans le contrôle du métabolisme du fructose mais aussi de celui du glucose en régulant à la fois la glycolyse et la néoglucogenèse [30].

Au moment du diagnostic, tous les patients présentent une hépatomégalie modérée hyperéchogène correspondant à une stéatose. Ces anomalies persistent en cas de contrôle métabolique imparfait lié à une mauvaise adhérence au régime. Une série récente a montré qu'elle persiste aussi chez les patients avec un bon équilibre métabolique qui peuvent être confondus avec une NAFLD [31]. À partir de l'âge de cinq mois, tous les patients ont un dégoût des produits alimentaires contenant du fructose (fruits) ou des sucres (saccharose = glucose + fructose). Cet élément est constant à l'interrogatoire et permet d'orienter rapidement le diagnostic. Ces patients ne font pas de carie dentaire. La maladie est découverte à tout âge devant : 1) une intoxication aiguë survenant après l'absorption de fructose alimentaire (ou excipients médicamenteux ou l'administration de sorbitol intraveineux). Les patients présentent un malaise profond avec des vomissements importants et une hypoglycémie sévère. En cas d'ingestion massive et/ou persistante l'évolution peut se compliquer d'une détresse vitale avec insuffisance hépatique et tubulopathie sévère ; 2) une élévation modérée persistante inexplicée des transaminases avec une hépatomégalie modérée et un foie hyperéchogène en échographie. On ne fait plus le diagnostic par les tests de charge en fructose intraveineux ni le dosage enzymatique sur biopsie de foie. C'est la biologie moléculaire qui confirme le diagnostic en montrant une mutation délétère du gène de l'aldolase B. Le diagnostic est souvent tardif car les patients sont protégés par leur dégoût des aliments sucrés. Le pronostic est bénin. Le traitement repose sur l'exclusion du fructose et du saccharose de l'alimentation, l'éviction de tout produit contenant du saccharose ou du fructose (excipient médicamenteux) et une supplémentation en vitamine C ainsi qu'en folate en prévention d'une carence en raison de l'exclusion des fruits de l'alimentation.



TAKE HOME MESSAGES

- Il faut évoquer une glycogénose hépatique devant une adénomatosité du foie.
- La recherche de dégouts et/ou appétences spécifiques et l'étude du bilan lipidique peuvent orienter vers des diagnostics précis dans les *Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases*.
- Certains pièges du diagnostic de maladie de Wilson peuvent être évités par le dosage du cuivre échangeable plasmatique.
- Dans les maladies héréditaires métaboliques du foie, la biopsie hépatique n'est plus l'examen de première intention pour parvenir au diagnostic.

/// Dégoût des sucres et stéatose : intolérance héréditaire au fructose ///

Conclusion

Les maladies héréditaires du métabolisme générant une surcharge hépatique sont rares mais très nombreuses. Le diagnostic peut se faire à tout âge. Les présentations cliniques peuvent comporter des manifestations extra-hépatiques qui sont au premier plan mais elles peuvent aussi apparaître sous un phénotype de maladie hépatique isolée mimant une NAFLD. Il est pourtant important de les reconnaître car certaines nécessitent des prises en charge spécifiques.



Liens d'intérêts :

AB : interventions ponctuelles pour le laboratoire Genzyme ; FM et PB déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- 1 • Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015 ; 4 : 240-8.
- 2 • Sherigar JM, De Castro J, Yin YM, et al. Glycogenic hepatopathy: A narrative review. *World J Hepatol* 2018 ; 10 : 172-85.
- 3 • Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019 ; 7 (Suppl. 2) : S60.
- 4 • Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019 ; 7(Suppl. 2) : S67.
- 5 • Mohr I, Weiss KH. Current anti-copper therapies in management of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019 ; 7(Suppl. 2) : S69.
- 6 • Stimemann J, Belmatoug N, Camou F et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentations and treatment. *Int J Mol Sci* 2017 ; 18 : 441.
- 7 • Adar T, Ilan Y, Elstein D, Zimran A. Liver involvement in Gaucher disease – Review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis* 2018 ; 68 : 66-73.
- 8 • Wasserstein MP, Schuchmann EH. Acid sphingomyelinase deficiency In: Adam MP, et al. (Eds.). Source. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington ; 1993-2019. 2006 Dec 7.[updated 2015 Jun 18].
- 9 • Lidove O, Belmatoug N, Froissart R, et al. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in adulthood: A retrospective multicentric study of 28 adult cases. *Rev Med Interne* 2017 ; 38 : 291-299.
- 10 • Patterson 2018, Niemann Pick Disease Type C. In: Adam MP, et al. (Eds.). Source *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2019. 2000 Jan 26.[updated 2013 Jul 18].
- 11 • Vanier M and Caillaud C. Disorders of Sphingolipid Metabolism and Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. In : Saudubray, Van den Berghe, Walter, *Inborn Metabolic Diseases –Diagnosis and treatment 5th edition*. Springer Editions, 2011 : 569-570.
- 12 • Comité d'évaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL), Recommandations françaises pour la prise en charge de la maladie de Niemann-Pick de type C ; www.cetl.net/IMG/pdf/traduction_finale_pnds_NP.pdf.
- 13 • Maubert A, Hanon C, Metton JP. Adult onset Niemann-Pick type C disease and psychosis : literature review. *L'Encephale* 2013 ; 39 : 315-9.
- 14 • Nadjar Y, Hütter-Moncada AL, Latour P, et al. Adult Niemann-Pick disease type C in France: Clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; 13 (1) : 175.
- 15 • Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann Pick Disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; 13(1) : 50.
- 16 • Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med* 2018 ; 6(24) : 476.
- 17 • Tuschl K, Clayton PT, Gospe Jr SM, et al. Syndrome of Hepatic Cirrhosis, Dystonia, Polycythemia, and Hypermanganesemia Caused by Mutations in SLC30A10, a Manganese Transporter in Man. *Am J Hum Genet* 2016 ; 99(4) : 521.
- 18 • Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: A framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2014 ; 37 : 333-9.
- 19 • Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and Abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014 ; 25(3) : 161-8.
- 20 • Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, et al. Lysosomal acid lipase deficiency. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle ; 1993-2019. 2015 Jul 30.[updated 2016 Sep 1].
- 21 • Pant M, Oshima K. Cholesteryl Ester Storage Disease: An underdiagnosed cause of cirrhosis in adults. *Ann Diagn Pathol* 2017 ; 31 : 66-70.
- 22 • Pennisi EM, Arca M, Bertini E, et al. Neutral Lipid Storage Diseases: Clinical/genetic features and natural history in a large cohort of Italian patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; 12 : 90.
- 23 • Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle ; 1993-2019. 2005 Sep 16.[updated 2017 Aug 10].
- 24 • Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, et al. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2. *Mol Genet Metab*. 2019 Jun 15. pii : S1096-7192 (19)30327-0.
- 25 • Hayasaka K, Numakura C. Adult-onset type II citrullinemia: Current insights and therapy. *Appl Clin Genet* 2018 ; 11 : 163-170.
- 26 • Bigot A, Tchan MC, Thoreau B, Blasco H, Maillot F. Liver involvement in urea cycle disorders: A review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2017 ; 40 : 757-69.
- 27 • Jaeken J, Péanne R. What is new in CDG? *J Inherit Metab Dis* 2017 ; 40(4) : 569-86.
- 28 • Girard M, Poujois A, Fabre M, et al. CCDC115-CDG: A new rare and misleading inherited cause of liver disease. *Mol Genet Metab* 2018 ; 124 : 228-35.
- 29 • Vajro P, Zielinska K, Ng BG, et al. Three unreported cases of TMEM199-CDG, a rare genetic liver disease with abnormal glycosylation. *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; 13 : 4.
- 30 • Davit-Spraul A, Costa C, Zater M, et al. Hereditary fructose intolerance: frequency and spectrum mutations of the aldolase B gene in a large patients cohort from France—identification of eight new mutations. *Mol Genet Metab* 2008 ; 94 : Error: FPage (443) is higher than LPage (7)].
- 31 • Aldámiz-Echevarría L, de Las Heras J, Couce ML, et al. Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance. *Clin Nutr* 2019 ; S0261-5614 : 30073-1.