

Pharmacothérapie des erreurs innées du métabolisme

Jean-François Bussières, Annie Lavoie, Sonia Prot

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de définir et situer le concept d'erreurs innées du métabolisme (EIM), de présenter les principes de pharmacothérapie et une revue succincte des principaux médicaments utilisés.

Sources des données : Une revue de la littérature a été effectuée par la consultation de références tertiaires, la base de données Micromedex et PubMed (1964-février 2004)

Analyse des données : Compte tenu du nombre limité des preuves disponibles et de leur qualité très variable, une liste des médicaments utilisés en prévention ou en traitement des EIM a été élaborée.

Conclusion : Étant donné le manque de qualité des preuves relatives à l'efficacité des médicaments utilisés dans les EIM, le professionnel doit utiliser ces données avec prudence.

Mots clés : Erreurs innées du métabolisme, maladies métaboliques, pharmacothérapie pédiatrique

Introduction

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) représentent une variété de désordres de très faible incidence qui, regroupés dans un seul ensemble, touchent des milliers d'enfants et d'adultes. L'objectif de cet article est de définir et situer le concept des EIM, de présenter les principes de pharmacothérapie et une revue succincte des principaux médicaments utilisés.

Définition

Les EIM sont définies comme étant des désordres ou des maladies génétiques qui résultent d'une anomalie des transformations chimiques se déroulant dans une cellule ou un organisme. Le métabolisme se divise en deux phases, soit l'anabolisme, qui est l'ensemble des réactions enzymatiques de biosynthèse des macromolécules et de leurs pré-

curseurs, et le catabolisme, qui est l'ensemble des réactions enzymatiques de dégradation de macromolécules en molécules de faible taille. Très souvent, une EIM se caractérise par une déficience enzymatique causant une accumulation de substrat potentiellement toxique ou l'arrêt de la production d'un substrat utile au fonctionnement d'un organe ou de l'organisme^{1,2}.

La paternité du concept est attribuée à Garrod en 1908. À ce jour, l'Organisation mondiale de la santé dénombre plus de 6 000 EIM, dont plus de 4 000 ont un fondement génétique connu. Certaines affections sont autosomiques dominantes : hyperlipidémie (1 : 500), déficience en alpha-1 antitrypsine (1 : 3 000); d'autres autosomiques récessives (p. ex. maladie de Gaucher) (1 : 2 500 chez juifs ashkénazes), phénylcétonurie (1 : 14 000) ou récessives liées au chromosome X (p. ex. Syndrome de Lesh-Nyhan) (1 : 100 000)^{3,4}.

Incidence

Les EIM ont une incidence généralement inférieure à 1 : 5 000 naissances (c.-à-d. un potentiel de 15 nouveau-nés atteints d'EIM par année au Québec sur un total d'environ 72 000 naissances); elles touchent près de 25 millions de personnes en Amérique du Nord^{5,6}. Ceci fait référence au concept de médicaments orphelins dès 1968 aux États-Unis. À la suite d'une commission d'enquête de la Food and Drug Administration menée en 1974, on adopte, en 1983, le Orphan Drug Act. En vertu de cette loi, un médicament orphelin se définit comme étant un produit (médicament,

Jean-François Bussières, B. Pharm., MBA, FCSHP, est chef du département de pharmacie de l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Annie Lavoie, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Sainte-Justine.

Sonia Prot est interne en pharmacie à l'Université Paris XI.

Chez Pfizer, nous nous employons à faire
de chaque âge de la vie, un âge qui respire la santé.



Notre passion, la vie
www.pfizer.ca

produit biologique, instrument médical ou aliment) conçu à des fins médicales qui est indiqué pour une maladie ou une condition rare (p. ex. une prévalence de moins de 200 000 personnes atteintes aux É-U, soit environ 0,1 %). Cette loi comporte notamment des crédits d'impôt et un brevet d'exclusivité commerciale de sept ans^{7,8}. Plusieurs EIM bénéficient de médicaments orphelins.

Physiopathologie

Une EIM peut être une urgence médicale, particulièrement chez le nouveau-né et le jeune enfant. Elle se présente souvent avec des symptômes aigus (irritabilité, bradycardie, tachypnée, vomissements, état septique, jaunisse, léthargie, convulsions, alimentation limitée), un état neurologique altéré (ataxie, hypertonie, hypotonie, convulsions, encéphalopathie, coma, retard mental), un état métabolique altéré [hyperglycémie/hypoglycémie, acidose, hyperammoniémie, odeur corporelle inhabituelle (p. ex. petit pied, piscine, sirop d'érable, etc.)] et d'autres troubles systémiques (hépatiques, oculaires, cutanés, etc.). De nombreux algorithmes cliniques facilitent le diagnostic différentiel qui devrait permettre d'exclure notamment les malformations cardiaques, l'apnée, les infections, le syndrome de Reye, la gastro-entérite, le syndrome de mort subite, etc. Une EIM peut être la cause d'une mort soudaine^{2,9,10}.

Classification

Il existe différentes classifications regroupant ces désordres. Ils peuvent être regroupés selon leur impact métabolique, soit les désordres affectant des molécules complexes (p. ex. désordres lysosomiaux, désordres des peroxisomes, désordres de synthèse du cholestérol, etc.), les désordres causant une intoxication (p. ex. aminoacidopathies, désordres du cycle de l'urée, intolérance aux sucres/carbohydrates, etc.) et les désordres affectant le métabolisme énergétique (p. ex. désordres de la glycogénèse, acidémie lactique congénitale, etc.).

Ces désordres peuvent aussi être regroupés selon leur sentier métabolique (p. ex. désordres du métabolisme des carbohydrates, désordres du métabolisme et du transport des acides aminés, désordres du métabolisme des acides biliaires et des lipides, désordres du métabolisme de l'hème et de l'acide nucléique, désordres du transport des métaux, etc.) ou enfin selon l'organe cible atteint (p. ex. désordres avec atteinte cardiaque, hépatique, gastro-intestinale, rénale, de la peau et des cheveux, hématologique, immunologique, psychiatrique, etc.)^{1,2,9}.

Dépistage

Compte tenu de la faible incidence de chacun de ces désordres, le dépistage néonatal est coûteux et peu réaliste du point de vue clinique. Les différences régionales observées peuvent être notamment liées à l'incidence locale des maladies et au financement disponible. À titre d'exemple, certains organismes recommandent le dépistage de base de

neuf maladies¹¹. Ce dépistage de base peut être complété par des tests spécifiques prescrits par un généticien, qui tiendra compte des antécédents familiaux.

On peut également consulter les lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada¹². Dans tous les pays développés, le dépistage concerne la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale (test sanguin à la naissance). Selon les incidences régionales, des dépistages supplémentaires ont lieu. Au Québec, le dépistage de la tyrosinémie s'effectue depuis plus de 30 ans. Un dépistage volontaire par prélèvement urinaire à trois semaines de vie permet également de détecter l'acidurie méthylmalonique et une variété d'aminoaciduries (la cystinurie étant la plus fréquente). D'autres dépistages concernent spécifiquement les groupes à risque, comme la maladie de Tay Sachs chez les juifs ashkénazes.

Pharmacothérapie

Les pharmaciens et les autres professionnels qui pratiquent en pédiatrie doivent fréquemment composer avec un minimum de données probantes compte tenu que les fabricants ne sont pas tenus de réaliser des études pour la clientèle pédiatrique¹³. Dans le domaine des EIM, la problématique est semblable. Il faut interpréter avec beaucoup de prudence les données publiées. Il s'agit généralement de rapports de cas ou d'études ouvertes avec un nombre limité de sujets. Les échantillons sont souvent hétérogènes, et on ne peut établir de lien de causalité entre l'état clinique, son amélioration et les traitements utilisés. Toutefois, le pharmacien peut jouer un rôle dans la recherche de traitements novateurs pour ces clientèles.

En effet, plusieurs médicaments potentiellement utiles dans les EIM n'ont pas d'avis de conformité et nécessitent un recours au programme d'accès spécial de Santé Canada; certains de ces médicaments ont le statut de médicaments orphelins aux États-Unis et sont très coûteux. Le pharmacien peut contribuer à trouver un financement particulier, sachant que, sans avis de conformité, ces médicaments ne sont pas ajoutés aux listes provinciales et ne sont pas remboursés lorsqu'ils sont utilisés en ambulatoire.

Plusieurs médicaments requièrent des préparations

Tableau I : *Glossaire des principaux termes utilisés*

GLOSSAIRE	
CBS	Cystathionase bêta-synthase
CPS	Carbamylphosphate synthétase
ASS	Arginosuccinic synthétase
ASL	Arginosuccinic lyase
HHH	Hyperornithinémie, hyperammoniémie et homocitrullinurie
MTHFR	Méthylène-tétrahydrofolate réductase
OTC	Ornithine transcarbamylase

magistrales qui doivent être ajustées afin d'en assurer une observance thérapeutique et une conservation optimale. Plusieurs médicaments comportent peu de documentation, d'où l'importance d'assurer la continuité des soins avec le milieu ambulatoire (le pharmacien doit informer non seulement le prescripteur mais le patient, son pharmacien d'officine et d'autres intervenants afin d'éviter des problèmes reliés à la pharmacothérapie avec le morcellement du dossier pharmacologique entre l'hôpital et l'officine). Enfin, le recours à ces médicaments comporte des enjeux éthiques, le pharmacien devant parfois recourir à des médicaments non approuvés au Canada. L'obtention d'un consentement écrit et éclairé est sans doute souhaitable. Bussières et coll. ont déjà fait le point sur cette problématique^{14,15}.

Étape de traitement d'une EIM

Généralement, le traitement d'une EIM comporte cinq étapes, soit la suspicion d'une EIM, l'évaluation, la stabilisation métabolique du patient, la confirmation du diagnostic suivie du recours à des traitements spécifiques et du conseil génétique. On doit traiter l'infection (si applicable), éliminer tout apport oral (particulièrement les protéines et les sucres tels fructose, galactose), maintenir les signes vitaux, assurer une hydratation adéquate (éviter les solutés hypotoniques pour empêcher l'œdème cérébral, éviter le lactate Ringer en présence d'acidose), traiter l'œdème cérébral (si applicable – mannitol/furosémide). Si besoin, il faut également traiter l'hyperammoniémie (c.-à-d. benzoate de sodium, phénylacétate de sodium, hémodialyse, L-carnitine), l'hypoglycémie (dextrose) et prévenir le catabolisme (c.-à-d. dextrose, insuline), l'acidose si pH < 7,2 (c.-à-d. bicarbonate 1-2 mmol/kg/h, hémodialyse, L-carnitine), les convulsions (c.-à-d. phénobarbital, pyridoxine si suspicion de convulsions pyridoxino-dépendantes) et ajuster la diète afin d'éliminer tout substrat en cause.

Stratégie de prévention et de traitement des EIM

Cinq stratégies de prévention et de traitement des EIM sont présentées au tableau II. La stratégie A fait référence à la diète alimentaire, qui est un élément fondamental de plusieurs EIM. La stratégie D est l'option idéale, mais il existe

peu d'exemples de ce type jusqu'à maintenant. Le développement des biotechnologies et du génie génétique est toutefois prometteur à cet égard. La stratégie E est complémentaire et n'est pas spécifique aux EIM.

Recherche documentaire

Afin d'établir une liste des principaux médicaments utilisés dans la prévention et le traitement des EIM, la stratégie de recherche documentaire systématique suivante a été utilisée. À partir de références tertiaires et de notre expérience clinique, une liste des principaux médicaments utilisés a été établie. À partir de cette liste, les ouvrages suivants ont été consultés systématiquement : bases de données Micromedex The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease de Scriver et al. et Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment de Fernandes et al.^{2,16,17}. De plus, une recherche bibliographique sur PubMed (1964-février 2004) a été effectuée en combinant les termes du MeSH Metabolism, Inborn Errors (définies comme étant Errors in metabolic processes resulting from inborn genetic mutations that are inherited or acquired in utero) et Drug therapy au nom générique du médicament. Afin d'illustrer l'importance relative des articles identifiés, nous avons reporté les articles recensés au tableau III, qui présente les données recueillies.

Pour chaque médicament identifié, les données suivantes ont été colligées : noms génériques de médicaments et noms commerciaux, stratégie thérapeutique, sentier métabolique concerné et mécanisme d'action, posologie retrouvée (l'intervalle posologique recensé dans le tableau ne confirme en rien qu'une dose est supérieure à une autre en matière d'efficacité), effets indésirables spécifiques (le tableau ne recense que les principaux effets indésirables notés dans le contexte du traitement des EIM et pas forcément de toutes les indications de ces produits) et indications (le tableau recense les principales indications colligées à partir de notre stratégie de recherche).

Le tableau IV a pour objectif de recenser les principales données concernant les médicaments utilisés en prévention et en traitement des EIM. Il ne constitue pas un recueil fondé sur des données probantes mais une recension très large de ce qui a été publié dans ce domaine. Compte tenu

Tableau II : Stratégies de prévention et de traitement des médicaments utilisés dans les erreurs innées du métabolisme

Lettre	Stratégies et exemples
A	Éviter le substrat de l'enzyme déficient dans la diète Ex. : Soustraire de l'alimentation la phénylalanine chez les patients avec phénylcétonurie
B	Éviter l'accumulation du substrat en activant des voies métaboliques accessoires Ex. : Glycine pour l'acidémie isovalérique pour produire de l'isovalérylglycine qui n'est pas toxique
C	Stimuler l'enzyme déficient par des suppléments cofacteurs Ex. : Thiamine dans la déficience en pyruvate deshydrogénase et dans la leucine, pyridoxine dans l'homocystinurie
D	Administrier l'enzyme déficient Ex. : Imiglucérase (Cerezyme [®]) dans la maladie de Gaucher
E	Administrier un traitement de support

Tableau III : Principaux médicaments utilisés dans les erreurs innées du métabolisme

Nom générique Nom commercial Teneur [Fabricant, pays] ¹	S ²	Mécanisme d'action et voie métabolique ³	Dose Voie Fréquence	Effets indésirables ⁴	A notamment été utilisé dans les EIM suivantes	Réf.
Acide folique (aussi appelé vitamine M, vitamine Bc) P® 1 mg/co, 5 mg/co [PF®, Canada]	C	Agit comme précurseur de l'acide tétrahydrofolique, qui est un cofacteur dans la biosynthèse des purines. Favorise une réponse accrue à la pyridoxine.	1-400 mg/j PO Die	Non rapportés	Homocystinurie	1, 2, 24
Agalsidase bêta Fabrazyme® Analogue recombinant de l'alpha-galactosidase 37 mg pd inj/fiole [Genzyme, USA]	D	Remplace l'enzyme lysoso- male déficiente du métabo- lisme des glycophospholi- pides (GL-3).	1-3 mg/kg IV aux 2 semaines	Reliés à la perfusion (tachycardie, hyper- tension, hypotension, fièvre, dyspnée). Développement d'anti- corps au médicament.	Maladie de Fabry	16
Allopurinol Zyloprim® 100 mg/co [PF®, Canada]	B	Inhibe la xanthine oxydase impliquée dans le métabo- lisme des purines; diminue l'hyperuricémie.	10 mg/kg/j ad 800 mg/j PO QID	Rash, N, V, néphrotoxicité, néphrolithiases	Syndrome de Lesch-Nyhan	16
Benzoate de sodium Poudre 500 g; des prépa- rations magistrales de 100 (IV) et de 333 mg/mL (PO) sont utilisées. [Lab. Denis Giroux, Canada]	B	Permet de limiter l'accumu- lation d'azote en se conju- guant à la glycine pour for- mer l'hippurate, qui sera directement excrété dans l'urine. Une mole de ben- zoate de sodium peut élimi- ner une mole d'azote.	100-750 mg/kg/j PO, IV TID-QID	N, V, odeur corporelle particulière, irritabili- té, hypocarnitinémie	Anomalies du cycle de l'urée (déficit en OTC, ASS, CPS), hyperglycinémie non cétosique	2, 17, 23, 25- 31
Bétaïne Triméthylglycine Cystadane® 180 g/Poudre (1 mesure = 1 g bétaïne anhydre) [Orphan Medical, USA]	B	Agit comme substrat de la bétaïne-méthyltransférase qui convertit l'homocystéi- ne en méthionine.	100-250 mg/kg/j ou 6-20 g/j PO BID-TID	N, V, D, odeur corpo- relle	Homocystinurie, défiance en CBS, défiance 5,10 MTHFR, défiance en cofacteur de cobalamine (cbl)	2, 16, 32-35
Biotine (aussi appelée vitamine H, coenzyme R) 200 mcg/co [Jamieson, Canada] Poudre 5 g [Lab. Denis Giroux, Canada]	C	Stimule l'activité résiduelle des enzymes servant à recy- cler ou à utiliser la biotine. Sert de coenzyme pour 4 carboxylases (propionyl- CoA, acetyl-CoA, 3-méthyl- crotonyl-CoA et pyruvate carboxylases).	5 à 100 mg/j PO Die	Non rapportés	Défiance des car- boxylases telle la défiance en biotini- dase ou en holocar- boxylase synthétase; Acidémie isovalé- rique, acidémie pro- pionique, anomalies du métabolisme des pyruvates	2
Coenzyme Q (aussi appe- lée ubiquinone, CoQ10) P® 10, 20, 30, 60, 100 mg caps PF®	C	Aide à la phosphorylation et au transport de l'oxygène dans les mitochondries en contribuant au transport des électrons. Module l'activité de NADH et succinate déshydrogé- nases. Antioxydant et capteur de radicaux libres.	30 à 300 mg/jour PO TID-QID	N, D, perte d'appétit	Défiance en NADH- déshydrogénase, défiance en cyto- chrome C oxydase	16, 36, 37

Tableau III : Principaux médicaments utilisés dans les erreurs innées du métabolisme (suite)

Nom générique Nom commercial Teneur [Fabricant, pays] ¹	S ²	Mécanisme d'action et voie métabolique ³	Dose Voie Fréquence	Effets indésirables ⁴	A notamment été utilisé dans les EIM suivantes	Réf.
Cystéamine Cystagon® 50, 150 mg/caps [CVS Procare, USA] Aussi disponible sous forme de phosphocystéa- mine (promédicament masquant le goût et l'odeur du groupement thiol)	B	Aminothiols qui favorise l'élimination de la cystine sous forme de cystéine, en se concentrant dans les lysosomes.	1,3-1,95 g/m ² /j PO QID 10-90 mg/kg/j PO QID Sol. Opht 0,1-0,5 % OU q 1-2 h x 3 mois puis 6x/j	Léthargie, somnolence, N, V	Cystinose	16
Dichloroacétate de sodium	C	Possède une structure ana- logue au pyruvate. Inhibe la E1-Kinase responsable d'in- activer la pyruvate déshy- drogénase (PDH). L'activité résiduelle de l'enzyme défi- ciente (PDH) est donc opti- misée.	50 mg/kg/j PO BID à QID	Élévation des transaminases	Déficience en pyruvate déshydrogénase	2, 38, 39
Flupirtine Katadolon® [Allemagne]	?	Semble prévenir l'apoptose cellulaire; neuroprotecteur.	100-600 mg/j En 3-4 prises PO	Non rapportés	Lipofuscinosis, Syndrome de Batten	1, 16, 40
Glutamine Acide aminé non essentiel 500 g poudre [Lab Denis Giroux, Canada] L-glutamine 500 mg caps [Tyson, USA] Préparation magistrale à 500 mg/mL	B	Acide aminé aliphatique qui acidifie l'estomac et réduit l'ammonium sanguin; élimi- né sous forme d'alanine par le foie	250-750 mg/j PO TID	N, V	Acidurie arginosuccinique, hyperammonémie	16
Glycine (aussi appelée acide aminoacétique) Poudre 1 kg [Fisher scientifique, Canada] Préparation magistrale à 100 mg/mL	B	Se conjugue à l'acide isova- lérique et favorise son excrétion urinaire sous forme d'isovalérylglycine hydrosoluble.	150-300 mg/kg/j PO, IR QID	Désordres acido-basiques, hyponatrémie	Acidémie isovalérique	16
Hydroxo Cobalamine 5 mg/mL - 2 mL Dodecavit® [SREB, France]	D	Forme active de la vitamine B12. Supplémentation dans les désordres liés à un déficit en vitamine B12.	1-2 mg IM die à 1 fois/semaine selon les indi- cations 1mg IM puis 250 mcg tous les 3 mois si déficit héré- ditaire en fac- teur intrinsèque 500 à 1000 mcg 2*/semaine 1 mg/j puis toutes les 1 à 2 semaines	Apparition d'anticorps contre hydroxocobala- mine-transcobalamine II	Acidurie méthylmaloni- que B12 répondante, déficience en cytochro- me C oxydase, déficit dans le métabolisme de la cobalamine se mani- festant par une acidi- urie méthylmalonique et/ou par une homocys- tinurie	2

Tableau III : Principaux médicaments utilisés dans les erreurs innées du métabolisme (suite)

Nom générique Nom commercial Teneur [Fabricant, pays] ¹	S ²	Mécanisme d'action et voie métabolique ³	Dose Voie Fréquence	Effets indésirables ⁴	A notamment été utilisé dans les EIM suivantes	Réf.
Imiglucérase Cerezyme® 200 UI pd inj/fiole 400 UI pd inj/fiole [Genzyme, USA]	D	Analogue de bêta-glucocé- rébrosidase qui favorise la lyse de glucocérébroside glycolipidique en glucose et céramide dans les lyso- somes des phagocytes du système réticulo-endothélial.	2,5 à 60 u/kg IV Aux 2 à 4 semaines	N, douleurs abdomi- nales, D, rash, prurit et réaction post-infusion; anticorps peuvent se développer	Maladie de Gaucher de type 1	16
L-arginine Acide aminé non essen- tiel Arginine HCL 250 mg/mL sol. Inj. 30 mL Arginine HCL® [Sabex, Canada Denis Giroux, Québec]	C	Stimule la libération d'hor- mone de croissance et d'in- suline; pourrait contribuer à augmenter l'élimination d'urée.	0,5 à 5 mmol/kg/jour PO, IV En 3 à 5 prises 1 mmol = 210 mg; 0,475 mEq/mL de Chlorure	Sans particularités	Alcalose métabolique, acidurie argininosuc- cinique, hyperammonié- mies congénitales (déficit en OTC, AS, CPS, ASS, HHH, intolé- rance aux protéines lysinuriques)	2, 41-43
L-carnitine (aussi appe- lée vitamine B(t)) 100 mg/mL – sol. orale - 118 mL 200 mg/mL sol. inj. 5 mL 300 mg/caps [Sigma-Tau, Canada] ⁵	C	Assure le transport des acides gras dans les mito- chondries par oxydation; les acides gras sont utilisés comme source d'énergie dans la plupart des tissus.	50 à 300 mg/kg/j ou 3 g/j PO, IV TID, QIQ	Anémie, hypertension, céphalée, paresthésie, N, V, D	Déficience primaire ou secondaire en carniti- ne, désordre d'oxyda- tion des acides gras, acidémie isovalérique, acidémie glutarique type II, acidémie pro- pionique, acidurie méthylmalonique, citrullinémie, argininé- mie, HHH, anomalies du cycle de l'urée, défi- cience en cytochrome C oxydase	16
L-Citrulline Acide aminé non essen- tiel Poudre 100 g (PF®)	C	Intermédiaire de la synthèse endogène de l'arginine.	170 mg/kg/j PO DIE-QID	Non rapportés	Anomalies du cycle de l'urée, HHH, intoléranc- e à la protéine lysinu- rique, amidoacidurie dibasique	41, 44- 47
Levodopa Ou Levodopa/Carbidopa Sinemet®	E	Traiter les symptômes extrapyramidaux.	Ad 3 mg/kg/j PO BID-QID	Selon monographie	Phénylcétonurie (variante biopptérine), Syndrome de Batten, Syndrome de Lesch- Nyhan, <i>Juvenile neuro- nal ceroid lipofuscino- sis</i> , déficience en tetra- hydrobioptérine, déficit en tyrosine hydroxylase	2, 16, 17, 44- 51
L-Ornithine (PF®) 500, 750, 1000 mg/caps	?	Pourrait augmenter la tolérance à l'ingestion de protéines.	0,5 à 1 mmol/kg/j 500 mg-2 g/j PO TID	N, V, douleurs abdomi- nales à hautes doses	HHH	2, 17, 52-54
Miglustat Zavesca® 100 mg/caps [Actelion, USA]	B	Réduit la production de gly- cosphingolipide (GSL) en inhibant le glucosylcérami- de synthétase, ce qui réduit la production de GSL	100 mg PO Die-TID selon fonction rénale	Tremblement, D, perte de poids,	Maladie de Gaucher de type 1	16

Tableau III : Principaux médicaments utilisés dans les erreurs innées du métabolisme (suite)

Nom générique Nom commercial Teneur [Fabricant, pays] ¹	S ²	Mécanisme d'action et voie métabolique ³	Dose Voie Fréquence	Effets indésirables ⁴	A notamment été utilisé dans les EIM suivantes	Réf.
Nitisinone 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione - NTBC Orfadin® 2, 5 et 10 mg/caps [Rare Therapeutic Disorders, USA]	B	Éviter l'accumulation du succinylacétone et succinylacétoacétate en inhibant la 4-OH-phénylpyruvate dioxygénase.	0,6 à 1 mg/kg/j PO BID	N	Tyrosinémie héréditaire de type I, alcaptonurie	2, 16, 17, 55, 56
Phénylacétate sodique (100 mg/mL) associé au benzoate sodique (100 mg/mL) [Ucyclyd Pharma]	B	Le phénylacétate sodique permet de limiter l'accumulation d'azote en se conjuguant à la glutamine pour former la phénylacétyl glutamine, qui sera excrétée dans l'urine.	250 mg/kg/j [250-500 mg/kg/j PO, IV TID-QID	N, V	Anomalies du cycle de l'urée (déficit en OTC, AS, CPS), homocystinurie	2, 17, 57
Phénylbutyrate Ammonaps® 500 mg/co Poudre 250 g Bucephan® [Ucyclyd Pharma, USA]	B	Éviter l'accumulation de glutamine en s'y conjuguant pour favoriser son élimination urinaire; pro-médicament du phénylacétate; une mole de phénylbutyrate peut éliminer 2 moles d'azote.	< 20 kg - 450 à 600 mg/kg/j > 20 kg : 9,9 à 13 g/m ² /j ad 20g/j] 250 - 650 mg/kg/j PO TID	Aménorrhée, perte d'appétit, altération du goût, N, V, constipation	HHH et anomalies du cycle de l'urée (déficit en OTC, AS, CPS)	2, 16, 25, 58
Pyridoxine (aussi appelée vitamine B6) 25-50-100-250 mg/co [PF®, Canada]	C	Mécanisme en association avec bétaïne et folates. Précurseur du cofacteur pyridoxal phosphate de l'enzyme dégradant l'ornithine (ornithine delta aminotransférase). Stimulation de l'enzyme cystathionine bêta synthétase si taux résiduel restant.	Homocystinurie 20-1000 mg/j Hyperoxalurie 2-200 mg/j Cystathioninurie 25-1200 mg/j Épilepsie liée à la pyridoxine 0,08-30 mg/kg/j	Neuropathies à doses élevées	Homocystinurie, cystathioninurie, hyperoxaluria, hyperornithinémie, HHH	2, 16, 17, 59-63
Riboflavine (aussi appelée vitamine B2 et vitamine G) 100 mg/co [Jamieson, Canada]	C	Stimuler l'enzyme déficiente - glutaryl Coenzyme A déshydrogénase, érythrocyte glutathione réductase, sarcosine déshydrogénase, <i>electron-transferring</i> , flavoprotéine, ETF déshydrogénase, ou NADH déshydrogénase par le supplément cofacteur.	40 - 300 mg/j PO DIE-TID	N	Déficit en acylcoenzyme A déshydrogénase, déficit en NADH déshydrogénase, déficit en pyruvate kinase, maladie de phosphorylation oxydative, déficit en cytochrome B5 réductase	16
Sodium bicarbonate 500 mg/co [Sabex, Canada]	E	Traitement de support : augmente la diurèse en alcalinisant les urines, et correction de l'acidose métabolique.	1 à 3 mEq/kg/j PO ou IV	Viser un pH urinaire entre 7 et 8	Néphrocalcinose et acidose tubulaire rénale, lithiase cystine-lysineurique, cystinurie	17
Tétrahydrobioptérine (vitamine BH4)	C	Stimuler l'hydroxylation de la phénylalanine par des suppléments cofacteurs.	1-20 mg/kg/j PO DIE-BID	Non rapportés	Phénylcétonurie	22, 64-70
Thiamine (aussi appelée vitamine B1) 50 mg/co [PF®, Canada]	C	Stimuler la pyruvate déshydrogénase par l'administration du cofacteur et autres enzymes possédant également la thiamine comme cofacteur.	[10-300 mg/kg/j] max 10 g/j pour maladie à odeur de sirop d'érable PO	Non rapportés	Diminution de l'activité de la thiamine pyrophosphokinase, maladie à odeur de sirop d'érable (leucino-se), déficience en thiamine, déficit en pyruvate déshydrogénase	16, 17

1. La lettre P® indique qu'il y a plusieurs marques de commerce; les lettres PF® indiquent qu'il y a plusieurs fabricants; la lettre T® indique qu'il existe de nombreuses teneurs.

2. S = les lettres indiquées correspondent aux stratégies présentées au tableau II.

3. Les mécanismes non reliés aux EIM ne sont pas inscrits dans le tableau II.

4. D = Diarrhée, N = Nausées, V = Vomissements.

5. À ne pas confondre avec propionyl-L-carnitine (PLC®) et acetylcarnitine (ST-200).

de la qualité très variable des preuves relatives à l'efficacité des médicaments utilisés dans les EIM, le professionnel doit utiliser ces données avec prudence. Elles ont pour objectif de supporter la pratique, de regrouper l'information et de limiter les erreurs inhérentes notamment à des posologies ou des associations parfois étonnantes. À titre d'exemple, il peut être tentant de suggérer l'utilisation d'une préparation multivitaminée à un enfant ayant recours à l'une des vitamines à hautes doses prescrites dans le cadre d'une EIM. Une telle pratique pourrait s'avérer inadéquate considérant la maladie traitée.

On note que plusieurs produits présentés au tableau III n'ont pas forcément d'avis de conformité de Santé Canada et qu'ils font partie des produits dits naturels (plusieurs sont des préparations d'acides aminés non essentiels ou de vitamines). Compte tenu du cadre réglementaire relatif à la commercialisation de ces préparations, il ne faut pas s'étonner qu'il y ait encore moins d'évidences pour ces préparations, tant en ce qui a trait au profil de la molécule qu'à son innocuité.

Outre les médicaments présentés au tableau III, plusieurs autres médicaments ont été utilisés dans le traitement ou la prévention des EIM, notamment l'indométacine dans la cystinose néphropathique, le citrate de potassium dans l'acidose tubulaire rénale hypocitraturique hypercalciurique, la tiopronine dans la cystinurie, la D-Penicillamine dans la cystinurie et dans la maladie de Wilson, le captopril dans la cystinurie, le 6-méthyltetrahydropterin (6-MPH4), les modulateurs du N-méthyl-D-aspartate dans l'hyperglycémie non cétosique, la trientine dans la maladie de Wilson, le dipyridamole et l'acide acétylsalicylique dans l'homocystinurie, le metronidazole dans l'acidurie méthylmalonique et l'acidurie propionique^{2,17-23}.

Le lecteur intéressé à la problématique des médicaments utilisés dans le cadre des EIM est invité à consulter les sites web des principales organisations en cette matière, notamment la National Organization for Rare Disorders basée aux É-U (www.rarediseases.org), la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) (www.cord.ca), le réseau européen OrphaNet (www.orpha.net) et <http://www.fda.gov/orphan/designat/Approvals.htm>, un portail proposé par Medline Plus (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/metabolicdisorders.html#generaloverviews>), le site du National Institute of Health sur les principaux essais cliniques en cours portant notamment sur les EIM (<http://clinicaltrials.gov/ct/search?term=inborn+errors>) et un livre en ligne de Emergency Medicine -http://www.emedicine.com/ped/GENETICS_AND_METABOLIC_DISEASE.htm.

Conclusion

Il existe de nombreuses EIM de faible incidence mais qui, dans leur ensemble, touchent plusieurs millions d'enfants et d'adultes dans le monde. Puisque les professionnels de la santé disposent d'un nombre limité d'évidences basées sur la preuve et dont la qualité est variable, la contribution du pharmacien dans l'évaluation du traitement peut favoriser une utilisation optimale des médicaments en prévention ou en traitement de EIM.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières
Chef du département de pharmacie
Hôpital Sainte-Justine
3175, chemin Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Tél. : (514) 345-4603
Télec. : (514) 345-4820

Remerciements

Vincent Roy, pharmacien. Marie-France Goyer, pharmacienne, Grant Mitchel, médecin, département de pédiatrie, génétique médicale, Hôpital Sainte-Justine.

Abstract

Objective: The purpose of this article is to define the concept of inborn errors of metabolism, and to review the literature in terms of medications used to treat each disorder.

Data base: A literature review of tertiary references using Micromedex database and PubMed (1964 to February 2004) was done.

Data analysis: Limited studies are available to treat these disorders. A list of drugs used in prevention or treatment of inborn errors of metabolism is suggested.

Conclusion: Since evidenced-base data about the efficacy of drugs used in inborn errors of metabolism, health care professional must use these data with precaution.

Key words: Inborn errors of metabolism, metabolic diseases, pediatric pharmacotherapy

Références

- Hoffman G, Nyhan W, Zschocke J, Kahler S, Mayatepek E. Dans : Inherited metabolic diseases. Core handbooks in pediatrics. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Fernandes J, Saudubray J, van den Bergh G. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 3^e ed. Berlin : Springer; 2000.
- Nelson E, Behrman R, Kliegman R. Human genetics and dysmorphism - Chapitre 4. Dans : Nelson Essentials of Pediatrics. Philadelphia : Saunders WB, ed.; 1998. p. 131-151.
- Greene C, Goodman S. Inborn errors of metabolism. Dans : Current pediatric diagnosis and treatment. Los Altos : Mc Graw-Hill; 1997. p. 864-884.
- Institut de la statistique du Québec. Le bilan démographique du Québec en 2001. [3 écrans]; <http://communiqués.gouv.qc.ca/gouvqc/communiqués/GPQF/Decembre2001/18/c8101.html> (site visité le 7 mai 2004).
- National Organization for Rare Disorders (NORD). [1 écran]; <http://www.rarediseases.org/> (site visité le 7 mai 2004).
- Shulman SR, Manocchia M. The US orphan drug programme 1983-1995. *Pharmacoeconomics* 1997;12:312-326.
- U.S Food and Drug Administration. Orphan drug act [5 écrans]; <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm> (site visité le 7 mai 2004).
- E-medicine. Pediatrics, Inborn errors of metabolism. [environ 14 écrans]; <http://www.emedicine.com/emerg/topic768.htm> (site visité le 4 avril 2004)
- Sujansky E, Stewart J, Manchester D. Genetics & Dysmorphology. Dans : Current Pediatric Diagnosis & Treatment. Los Altos: Mc Graw-Hill; 1997. p. 885-921.
- March of Dimes Birth Defects. Newborn Screening Tests. [4 écrans]; http://www.marchofdimes.com/pnhc/298_834.asp (site visité le 4 mai 2004).
- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). Lignes directrices sur le diagnostic prénatal - indications génétiques pour un diagnostic prénatal. [16 écrans]; http://sogc.medical.org/SOGCnet/sogc_docs/common/guide/pdfs/ps105_f.pdf (site visité le 4 mai 2004).
- Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses). *Pediatrics* 2002;110:181-183.
- Bussièrès J, Béliveau L, Mitchell G. Maladies rares et médicaments orphelins : la malchance d'être unique au monde - 1^{re} partie. *Pharmactuel* 1998;31:14-18.
- Bussièrès J, Béliveau L, Mitchell G. Maladies rares et médicaments orphelins : la malchance d'être unique au monde - 2^e partie. *Pharmactuel* 1999;32:14-18.
- Micromedex Healthcare series. avril 2004.
- Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW et coll. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York : Mc Graw Hill; 2001.
- Haycock GB, Al-Dahhan J, Mak RH, Chantler C. Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. *Arch Dis Child* 1982;57:934-939.
- Kluka V. Hypocitraturic and hypercalciuric renal tubular acidosis with nephrocalcinosis in a 4-year-old boy. *Int Urol Nephrol* 1990;22:413-417.
- Lindell A, Denneberg T, Edholm E, Jøppsson JO. The effect of sodium intake on cystinuria with and without tiopronin treatment. *Nephron* 1995;71:407-415.
- Chow GK, Strem SB. Medical treatment of cystinuria : results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996;156:1576-1578.
- Smith I, Hyland K, Kendall B. Clinical role of pteridine therapy in tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inher Metab Dis* 1985;8 (Suppl 1):39-45.
- Boneh A, Degani Y, Harari M. Prognostic clues and outcome of early treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1996;15:137-141.
- Takekawa T, Shimomura T, Nakayasu H, Urakami K, Takahashi K. [Effect of folic acid for treatment of homocystinuria due to 5,10-methyltetrahydrofolate reductase deficiency]. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33:1140-1145.
- Burlina AB, Ogier H, Korall H, Trefz FK. Long-term treatment with sodium phenylbutyrate in ornithine transcarbamylase-deficient patients. *Mol Genet Metab* 2001;72:351-355.
- Takeda E, Kuroda Y, Toshima K, Watanabe T, Naito E, Miyao M. Effect of long-term administration of sodium benzoate to a patient with partial ornithine carbonyl transferase deficiency. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22:206-208.
- Batshaw ML, Hyman SL, Coyle JT, Robinson MB, Qureshi IA, Mellits ED et coll. Effect of sodium benzoate and sodium phenylacetate on brain serotonin turnover in the ornithine transcarbamylase-deficient sparse-br mouse. *Pediatr Res* 1988;23:368-374.
- Batshaw ML. Sodium benzoate and arginine : alternative pathway therapy in inborn errors of urea synthesis. *Prog Clin Biol Res* 1983;127:69-83.
- Batshaw ML, Brusilow S, Waber L, Blom W, Brubakk AM, Burton BK et coll. Treatment of inborn errors of urea synthesis : activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. *N Engl J Med* 1982;306:1387-1392.
- Michalak A, Lambert MA, Dallaire L, Melançon SB, Laframboise R, Lemieux B et coll. Hypocarnitinemia in patients affected by a primary defect of ammonia metabolism treated with sodium benzoate. *Diabete Metab* 1990;16:226-233.
- Sakuma T. Alteration of urinary carnitine profile induced by benzoate administration. *Arch Dis Child* 1991;66:873-875.
- Matthews A, Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Chakrapani A, Wraith JE, Moat SJ et coll. An indirect response model of homocysteine suppression by betaine : optimising the dosage regimen of betaine in homocystinuria. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:140-146.
- Bartholomew DW, Batshaw ML, Allen RH, Roe CR, Rosenblatt D, Valle DL et coll. Therapeutic approaches to cobalamin-C methylmalonic acidemia and homocystinuria. *J Pediatr* 1988;112:32-39.
- Betaine. Monograph. *Altern Med Rev* 2003;8:193-196.
- Wendel U, Bremer HJ. Betaine in the treatment of homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1984;142:147-150.
- Van Maldergem L, Trijbels F, DiMauro S, Sindelar PJ, Musumeci O, Janssen A et coll. Coenzyme Q-responsive Leigh's encephalopathy in two sisters. *Ann Neurol* 2002;52:750-754.
- National Cancer Institute. Cancer Facts Complementary and Alternative Medicine. Coenzyme Q10 : Questions and Answers. [6 écrans]; http://cis.nci.nih.gov/fact/9_16.htm (site visité le 4 mai 2004).
- Fouque F, Brivet M, Boutron A, Vequaud C, Marsac C, Zabot MT et coll. Differential effect of DCA treatment on the pyruvate dehydrogenase complex in patients with severe PDHC deficiency. *Pediatr Res* 2003;53:793-799.
- Morten KJ, Beattie P, Brown GK, Matthews PM. Dichloroacetate stabilizes the mutant E1alpha subunit in pyruvate dehydrogenase deficiency. *Neurology* 1999;53:612-616.
- Dhar S, Bitting RL, Rylova SN, Jansen PJ, Lockhart E, Koeberl DD et coll. Flupirtine blocks apoptosis in batten patient lymphoblasts and in human postmitotic CLN3- and CLN2-deficient neurons. *Ann Neurol* 2002;51:448-466.
- Mizutani N, Kato T, Maehara M, Watanabe K, Ban M. Oral administration of arginine and citrulline in the treatment of lysinuric protein intolerance. *Tohoku J Exp Med* 1984;142:15-24.
- Brusilow SW, Batshaw ML. Arginine therapy of argininosuccinase deficiency. *Lancet* 1979;1:124-127.
- Batshaw ML, Brusilow SW. Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of urea synthesis. *J Pediatr* 1980;97:893-900.
- Tuchman M, Knopman DS, Shih VE. Episodic hyperammonemia in adult siblings with hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1134-1137.
- Behbehani AW, Gahr M, Schroter W. [Lysinuric protein intolerance]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1983;131:784-787.
- Lukkariinen M, Nanto-Salonen K, Pulkki K, Aalto M, Simell O. Oral supplementation corrects plasma lysine concentrations in lysinuric protein intolerance. *Metabolism* 2003;52:935-938.
- Awrach AE, Stackhouse WJ, Cantrell JE, Patterson JH, Rudman D. Hyperdibasic aminoaciduria, hyperammonemia, and growth retardation : Treatment with arginine, lysine, and citrulline. *J Pediatr* 1975;87:731-738.
- Zweije-Hofman IL, van der Zee HJ, van Nieuwenhuizen O. Anti-parkinson drugs in the Batten-Spielmeier-Vogt syndrome; a pilot trial. *Clin Neurol Neurosurg* 1982;84:101-105.
- Jankovic J, Caskey TC, Stout JT, Butler LJ. Lesch-Nyhan syndrome : a study of motor behavior and cerebrospinal fluid neurotransmitters. *Ann Neurol* 1988;23:466-469.
- Aberg LE, Rinne JO, Rajantie I, Santavuori P. A favorable response to antiparkinsonian treatment in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 2001;56:1236-1239.
- Dudsek A, Roschinger W, Muntau AC, Seidel J, Leupold D, Thony B et coll. Molecular analysis and long-term follow-up of patients with different forms of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 2001;160:267-276.
- McInnes RR, Arshinoff SA, Bell L, Marliiss EB, McCulloch JC. Hyperornithinaemia and gyrate atrophy of the retina : improvement of vision during treatment with a low-arginine diet. *Lancet* 1981;1:513-516.
- Gordon BA, Gatfield DP, Haut MD. The hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinuria syndrome : an ornithine transport defect remediable with ornithine supplements. *Clin Invest Med* 1987;10:329-336.
- Simell O, Mackenzie S, Clow CL, Scriver CR. Ornithine loading did not prevent induced hyperammonemia in a patient with hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Pediatr Res* 1985;19:1283-1287.
- Crone J, Moslinger D, Bodamer OA, Schima W, Huber WD, Holme E et coll. Reversibility of cirrhotic regenerative liver nodules upon NTBC treatment in a child with tyrosinaemia type I. *Acta Paediatr* 2003;92:625-628.
- Ahmad S, Teckman JH, Lueder GT. Corneal opacities associated with NTBC treatment. *Am J Ophthalmol* 2002;134:266-268.
- Melnyk AR, Matalon R, Henry BW, Zeller WP, Lange C. Prospective management of a child with neonatal citrullinemia. *J Pediatr* 1993;122:96-98.
- Brusilow SW. Phenylacetylglutamine may replace urea as a vehicle for waste nitrogen excretion. *Pediatr Res* 1991;29:147-150.
- Hayasaka S, Asano Y, Tateda H, Hoshi K, Koga Y. Lens subluxation in homocystinuria. A case report. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984;62:425-431.
- Milosevic-Tomic M, Borota J, Katanic D, Vlaski J. [A case report of pyridoxine-responsive homocystinuria]. *Med Pregl* 1999;52:501-504.
- Griilo E, da Silva RJ, Barbatto JH, Jr. Pyridoxine-dependent seizures responding to extremely low-dose pyridoxine. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:413-415.
- Bass HN, LaGrave D, Mardach R, Cederbaum SD, Fuster CD, Chetty M. Spontaneous pneumothorax in association with pyridoxine-responsive homocystinuria. *J Inher Metab Dis* 1997;20:831-832.
- Toussaint C. Pyridoxine-responsive PHI : treatment. *J Nephrol* 1998;11 (Suppl 1):49-50.
- al Aqeel A, Ozand PT, Gascon G, Nester M, al Nasser M, Brismar J et coll. Biotin-dependent hyperphenylalaninemia due to deficiency of 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase. *Neurology* 1991;41:730-737.
- Niederwieser A, Curtius HC, Wang M, Leupold D. Atypical phenylketonuria with defective biotin metabolism. Monotherapy with tetrahydrobiopterin or sepiapterin, screening and study of biosynthesis in man. *Eur J Pediatr* 1982;138:110-112.
- Kaufman S, Kapatog S, Rizzo WB, Schulman JD, Tamarkin L, Van Loon GR. Tetrahydropterin therapy for hyperphenylalaninemia caused by defective synthesis of tetrahydrobiopterin. *Ann Neurol* 1983;14:308-315.
- Curtius HC, Farmer H, Rey F. In vivo studies of the tryptophan-5-hydroxylase system. Quantitation of serotonin and tryptamine using gas chromatography-mass fragmentography. *J Chromatogr* 1980;199:171-179.
- Niederwieser A, Curtius HC, Bettoni O, Bieri J, Schircks B, Viscontini M et coll. Atypical phenylketonuria caused by 7, 8-dihydrobiopterin synthetase deficiency. *Lancet* 1979;1:131-133.
- Schaub J, Daumling S, Curtius HC, Niederwieser A, Bartholome K, Viscontini M et coll. Tetrahydrobiopterin therapy of atypical phenylketonuria due to defective dihydrobiopterin biosynthesis. *Arch Dis Child* 1978;53:674-676.
- Fukuda K, Tanaka T, Hyodo S, Kobayashi Y, Usui T. Hyperphenylalaninemia due to impaired dihydrobiopterin biosynthesis : leukocyte function and effect of tetrahydrobiopterin therapy. *J Inher Metab Dis* 1985;8:49-52.