

17, 18 & 19 JUIN 2019

) MÉTABOLISME DES VITAMINES ET ÉLÉMENTS TRACE (



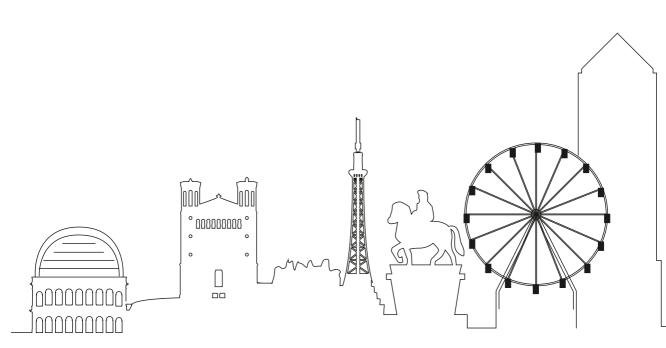
RECUEIL DES COMMUNICATIONS



		_

SOMMAIRE

Informations générales	3
Programme scientifique	4
Communications	11
Posters	44



INFORMATIONS GÉNÉRALES

COMITÉ D'ORGANISATION

Cécile ACQUAVIVA

Emilie BLOND

Muriel BOST

Sybil CHARRIERE

David CHEILLAN

Alain FOUILHOUX

Roseline FROISSART

Nathalie GUFFON

Cécile PAGAN

ORGANISATION GÉNÉRALE

COM&CO, AMANDINE BARTHOLEMOT

15, BD GRAWITZ - 13016 MARSEILLE

Tél.: 04 91 09 70 53

amandine.bartholemot@comnco.com

LIEU DU CONGRÈS

LYON · CENTRE DES CONGRÈS

50 QUAI CHARLES DE GAULLE 69463 LYON - Tél. 04 72 82 26 26

www.ccc-lyon.com



JOURNÉE NATIONALE DU **CETL**

>> LUNDI 17 JUIN 2019

AMPHITHÉÂTRE PASTEUR

08h30	ACCUEIL DES PARTICIPANTS
08h45	INTRODUCTION Nadia Belmatoug (Présidente du CETL), Anaïs Brassier, Catherine Caillaud (Vice-présidentes du CETL)
09h00	SESSION: CONFÉRENCES SUR LES MALADIES LYSOSOMALES Modératrices: Bénédicte Héron & Nadia Belmatoug (Paris)
09h00	> Treating LSDs: Practical experience. <i>Robin Lachmann, Londres</i>
10h00	> Approche omique et maladies lysosomales de surcharge : vers de nouveaux biomarqueurs. <i>Soumeya Bekri, Rouen</i>
10h30	PAUSE CAFÉ & VISITE DE L'EXPOSITION
11h00	SESSION : RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL Modératrices : Samia Pichard (Paris) & Soumeya Bekri (Rouen)
11h00	> Traitement de la maladie de Gaucher par Eliglustat : pour quels patients ? <i>Fabrice Camou</i> , <i>Bordeaux</i>
11h30	> Analyse de la cohorte française des patients atteints de maladie de GAucher de type 1 et Non Traités (GANT), <i>Christine Serratrice, Genève</i>
12h00	> Nodules intra-spléniques dans les maladies lysosomales, <i>Anaïs Brassier & Olivier Lidove</i> , <i>Paris</i>
12h30	> Regards croisés dans la maladie de Fabry, Najya Bedreddine (Présidente de l'APMF), Olivier Lidove, Paris & Roselyne Garnotel, Reims
13h00	PAUSE DÉJEUNER & VISITE DE L'EXPOSITION

AMPHITHÉÂTRE PASTEUR

14H00	SESSION : RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL Modératrices : Catherine Caillaud (Paris) & Roselyne Garnotel (Reims)
14h00	> Actualités sur les essais thérapeutiques dans les neurolipidoses, <i>Bénédicte Heron</i> , <i>Paris</i>
14h30	> Oxystérols et spécificités, <i>Yann Nadjar</i> , <i>Paris</i>
15h00	> Données d'efficacité du Myozyme du registre Français et essais cliniques dans la forme adulte de maladie de Pompe, <i>Pascal Lafôret, Paris</i>
15h30	> Traitement de l'alpha-mannosidose, Samia Pichard, Paris
16h00	> Expérience du devenir à long terme des mucopolysaccharidoses de type I phénotype Hurler traitées par greffe de moelle osseuse, <i>Nathalie Guffon, Lyon</i>
16H45	TABLE RONDE
	Modérateur : François Feillet (Nancy)
16h45	> Bisphosphonates et maladies lysosomales, Nadia Belmatoug, Bénédicte Heron, Martine Cohen-Solal, Véronique Forin, Agnès Linglart, Paris

>> JOURNÉES DE PRINTEMPS DE LA SFEIM

17h30 ACCUEIL DES PARTICIPANTS

CONCLUSION DU CETL

17h30

18h00 COCKTAIL D'ACCUEIL AUX JOURNÉES DU CETL ET DE LA SFEIM

RÉUNION DE PRINTEMPS DE LA **SFEIM** VITAMINES ET ÉLÉMENTS TRACES

) MARDI 18 JUIN 2019

08h45	ACCUEIL DES PARTICIPANTS ET INTRODUCTION	
09h30	SESSION « ÉLÉMENTS TRACES » Partie Modératrices : Muriel Bost (Lyon) & Pascale de Lonlay (Paris)	
09h30	> Rôle des éléments traces dans le métabolisme, Muriel Bost, Lyon	
10h00	Anomalies du métabolisme du cuivre, Carlo Dionisi-Vici, Rome, Italie	
10h30	> Les déficits en cofacteurs du molybdène : clinique et nouveaux traitements, <i>Günter Schwarz,</i> Cologne, Allemagne	
11h00	PAUSE CAFÉ & VISITE DE L'EXPOSITION	
11H3O	SESSION « ÉLÉMENTS TRACES » Partie Modératrices : Muriel Bost (Lyon) & Pascale de Lonlay (Paris)	
11h30	> Eléments traces et cerveau, Laurence Lion François, Lyon	
12h00	> Déficits en éléments traces induits par les régimes, François Feillet, Nancy	
12h30	PAUSE DÉJEUNER	
13h30	SYMPOSIA INDUSTRIELS Modératrice : Cécile Pagan	
13h30	> Symposium SOBI Impact neurocognitif dans les désordres du cycle de l'urée: état des lieux et perspectives - <i>Dries Dobbelaere</i> , Lille	
14h00	> Symposium SHIRE	
	Apport des registres dans les maladies lysosomales, Bénédicte Héron, Paris	

09h00	SESSION PARALLÈLE	SALLE RHÔNE 3A
5555	RÉUNION DES DIÉTÉTICIEN(NE)S	
09h00	› Accueil	
09h15	> Présentation brochure PCU : Partie pédiatrie et adulte hors grossesse, Aline Dernis, Lille Femme enceinte, Nathalie Tressel, Tours	
10h15	> Régime cétogène : Poursuite du travail d'uniformisation des parts de glucides Dominique Vincent, Strasbourg	5,
11h00	PAUSE CAFÉ & VISITE DE L'EXPOSITION	
11h30	> Suite travail cétogène	

			•
141100	ATEL IEDO	'	
1/10/3()			
141120	AILLILA	4 ATELIERS EN PARA	\ /

Atelier 1 > Rapports et intérêts des produits VEGAN dans les MHM 1,

Aline Dernis, Lille - Alain Fouilhoux, Lyon & Annick Perrier**, Lyon

SALLE RHÔNE 1

Atelier 2 > Dosage et interprétation des vitamines et des éléments traces dans le suivi des MHM, Émilie Blond, Lyon - Muriel Bost, Lyon & François Feillet, Nancy

AMPHITHÉÂTRE PASTEUR

Atelier 3 > Apports et limites des tests fonctionnels dans les suspicions de déficit d'oxydation des acides gras, Christine Vianey-Saban, Lyon & Manuel Schiff, Paris

SALLE RHÔNE 3A

Atelier 4 > Nouveaux traitements des maladies lysosomales, Nathalie Guffon, Lyon & Roseline Froissart, Lyon

SALLE RHÔNE 2

16h00 PAUSE CAFÉ & VISITE DE L'EXPOSITION

16h30 COMMUNICATIONS ORALES

AMPHITHÉÂTRE PASTEUR

Modérateurs : Émilie Blond (Lyon) & Alain Fouilhoux (Lyon)

16h30 Validation d'une méthode de dosage en LC-MS/MS permettant la détermination du ratio 25-hydroxyvitamine D3 / 24,25-dihydroxyvitamine D3, Marie Nowoczyn, Caen

17h00 > Hyperméthioninémie avec atteinte hépatique : penser au déficit en adénosine kinase ! *Pierre-Hadrien Becker*, *Kremlin-Bicêtre*

17H30 ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DE LA SFEIM

AMPHITHÉÂTRE PASTEUR

Appel à collaboration / Résultat des élections / Rapport moral et financier / Questions diverses

20H00 **SOIRÉE DE GALA - LE SUCRE, CONFLUENCE**

RÉUNION DE PRINTEMPS DE LA **SFEIM** VITAMINES ET ÉLÉMENTS TRACES

MERCREDI 19 JUIN 2019

AMPHITHÉÂTRE PASTEUR

08h30	COMPTE RENDU DES ATELIERS
	Cécile Acquaviva (Lyon) & Karine Mention (Lille)
09h30	SESSION
	VITAMINES « EXOTIQUES » DANS LES MHM - Partie I
	Modérateurs : Christine Vianey-Saban (Lyon) & Manuel Schiff (Paris)
09h30	➤ Nouvelles habitudes alimentaires vers quelles carences métaboliques ? <i>Ambroise Martin, Lyon</i>
10h00	> Vitamine D et maladies héréditaires du métabolisme, Aurelia Bertholet-Thomas, Lyon
10h30	> Vitamine PP : maladie de Hartnup,
	François Verrey, Zurich, Suisse & Jean-François Benoist, Paris
11h00	PAUSE CAFÉ
11h30	SESSION
	VITAMINES « EXOTIQUES » DANS LES MHM - Partie II
	Modérateurs : Christine Vianey-Saban (Lyon) & Manuel Schiff (Paris)
11h30	> Place de la Triheptanoïne dans le traitement des déficits de l'oxydation des acides gras, Jerry Vockley, Pittsburgh, PA, USA
12h30	PAUSE DÉJEUNER

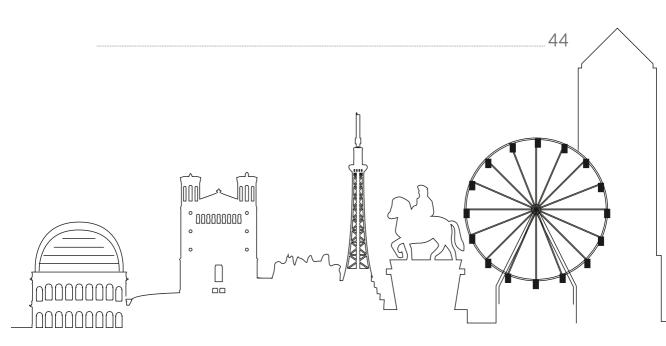
AMPHITHÉÂTRE PASTEUR

14h00	SESSION NOUVEAUTÉS SUR LES VITAMINES B Modérateurs : Jean-François Benoist (Paris) & François Labarthe (Tours)
14h00	➤ Les nouveaux modes d'action de la vitamine B6 comme molécule chaperonne, Sonia Fargue, Birmingham, USA
14h30	> Epigénétique et vitamin B12 : Une épimutation transgénération- nelle du gène MMACHC produit un nouveau type d'erreur innée du métabolisme dénommée épi-cblC, Jean-Louis Guéant, Nancy
15h00	> Déficit en riboflavine : de la pédiatrie à l'âge adulte, une maladie du motoneurone, <i>Christine Vianey-Saban</i> , <i>Lyon</i>
15H30	REMISE DES PRIX DE LA SFEIM
16h30	CLÔTURE DU CONGRÈS

COMMUNICATIONS

Lundi 17 juin 2019	12
Mardi 18 juin 2019	27
Mercredi 19 iuin 2019	28

POSTERS



09H00 - SESSION - CONFÉRENCES SUR LES MALADIES LYSOSOMALES

Treating LSDs: Practical experience

Robin LACHMANN, Londres, UK

Notes

The first enzyme replacement therapy (ERT) for a lysosomal storage disorder (LSD) was approved in 1991 and we now have more than 25 years of experience of treating patients with type 1 Gaucher disease. Because of the remarkable success of this therapy, enormous effort and resource has gone into developing other ERTs, for Gaucher (where three different enzyme preparations have now been approved) and for other LSDs. We now have more than ten years of clinical experience in using ERT to treat Gaucher, Fabry, Pompe and MPS I, II and VI. This presentation aims to assess the real-life experience of a selection of these innovative and expensive treatments to see if they have met the high expectations which were set for them when they launched.

Approche omique et maladies lysosomales de surcharge : vers de nouveaux biomarqueurs

Soumeya BEKRI, Rouen

Les maladies lysosomales de surcharge (MLS) sont des erreurs innées du métabolisme liées à un dysfonctionnement lysosomal. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont encore mal compris et le rôle des substrats non dégradés accumulés n'a pas encore été totalement élucidé. Les MLS se caractérisent par une hétérogénéité phénotypique et une absence de corrélation génotype-phénotype. Il est donc essentiel de mieux appréhender les bases moléculaires de ces maladies afin (i) d'améliorer les stratégies diagnostiques et le suivi du traitement par la caractérisation de biomarqueurs spécifiques (ii) de décrire les voies métaboliques altérées qui pourraient être ciblées à des fins thérapeutiques. Le grand défi de la biologie moderne est comprendre la maladie comme un réseau complexe, intégré et dynamique. Pour mieux appréhender cette complexité, une exploration fonctionnelle intégrée, contextuelle et basée sur l'analyse des réseaux moléculaires et phénotypiques est nécessaire. Pour atteindre cetl objectif, les approches omiques sont des outils clés pour extraire l'information biologique. Ces technologies permettent la mesure simultanée d'un grand nombre d'entités biologiques, dont les acides nucléiques, les protéines et les métabolites. Ainsi, l'avènement des outils "omiques" offre des nouvelles perspectives pour le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des maladies lysosomales de surcharge. L'intégration des données omigues obtenues avec les des métadonnées clinico-biologiques permettra une exploration globale plus pertinente de ces pathologies. C'est dans cette optique que le projet MetaLys a été initié au CHU de Rouen. Ce projet a pour objectif une analyse multiomique intégrative des MLS pour mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies. Une expertise complémentaire est nécessaire pour relever le défi multidisciplinaire de ce projet qui fait appel à une expertise clinique, biologique, analytique, bioinformatique et en modélisation prédictive des données.

Notes	

11H00 - SESSION - RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL

Traitement de la maladie de Gaucher par Eliglustat : pour quels patients ?

Fabrice CAMOU, Bordeaux

Depuis 2015, éliglustat est disponible en Europe pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1. L'efficacité d'éliglustat administré par voie orale a été démontrée autant chez les patients non traités que chez les patients stabilisés. En France, parmi les 507 patients vivants, 428 sont des adultes dont environ 65% recoivent un traitement spécifique. Parmi eux, 82 sont actuellement traités par éliglustat (moyenne = 25 mois). La plupart étaient préalablement traités par miglustat (5%) ou enzymothérapie (89%) et 6% étaient naifs de tout traitement. Tous les patients étaient stabilisés et avaient une forme légère à modérée. Durant les premières années de mise à disposition, la prescription était justifiée par une intolérance au traitement précédent ou un défaut d'accès vasculaire. Depuis 2017, les prescriptions sont principalement motivées par la demande des patients. A ce jour, 21 patients ont stoppé le traitement. Les deux tiers des arrêts de traitement sont intervenus en moyenne dans les 6 premiers mois en raison d'effets indésirables (céphalées, sécheresse cutanée, nausées, dyspepsie). Pour le dernier tiers des patients, l'arrêt du traitement a été tardif (30 mois en moyenne): 2 patients sont décédés (sans lien avec la maladie), un patient a déclaré un diabète de type 2, un autre un myélome, deux patients se sont lassés du traitement par voie orale, un patient a constaté des troubles érectiles et une patiente avait un projet de grossesse. Cette forte proportion d'arrêt de traitement rappelle au clinicien qu'aucune transition thérapeutique en apparence idéale n'est anodine et que la prescription d'éliglustat doit être discutée au cas par cas sans occulter contraintes et effets indésirables. Afin de mesurer l'observance et la gualité de vie. Sanofi Genzyme mène une étude prospective de phase 4 (ELIPRO). Les inclusions sont terminées (n=63), les résultats sont attendus fin 2020.

Notes

Analyse de la cohorte française des patients atteints de maladie de GAucher de type 1 et Non Traités (GANT)

Christine SERRATRICE, Genève, CH

La maladie de Gaucher de type 1 (MG1) est la première des maladies de surcharge lysosomale à avoir pu bénéficier d'un traitement enzymatique substitutif (TES) puis d'un traitement réducteur de substrat (TRS). La MG1 présente une grande hétérogénéité phénotypique allant de formes asymptomatiques à des formes sévères. La plupart des experts s'accordent pour affirmer que tous les patients ne nécessitent pas de traitement spécifique. Cependant, peu de données sont disponibles sur cette population de patients non traités.

Le Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher a mis en place une étude de la population de MG1 non traitée issue du Registre Français de la Maladie de Gaucher. L'objectif de la première partie de cette étude est de décrire les caractéristiques des patients non traités entre le moment de leur diagnostic et l'inclusion ainsi que de documenter les critères cliniques, biologiques et d'imagerie qui ont pu justifier l'abstention thérapeutique.

Patients et méthodes : Etude multicentrique, nationale, observationnelle. Sont inclus tous les sujets porteurs d'une MG1 et non traités à l'inclusion.

Résultats: Il existe une grande hétérogénéité génotypique dans cette sous population de patients de non traités. La majorité des patients ne se sont pas aggravés en termes de paramètres biologiques et viscéraux. Certains signalent une amélioration de l'asthénie, mais les douleurs osseuses chroniques sont plus souvent rapportées. Certains patients ont également eu au cours du suivi des évènements osseux. A l'inverse deux patients qui avaient des évènements osseux au moment du diagnostic, et qui ont refusé le traitement, n'en ont plus représenté dans le suivi.

Conclusion : Cette étude souligne la possible stabilité de la maladie au cours de l'évolution, voire l'amélioration spontanée chez certains patients.

Notes		

12H00 - SESSION - RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL

Nodules intra-spléniques dans les maladies lysosomales

Anais BRASSIER & Olivier LIDOVE, Paris	
Notes	

12H30 - SESSION - RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL

Regards croisés dans la maladie de Fabry

Najya BEDREDDINE, Marsannay La Cote, Olivier LIDOVE, Paris & Roselyne GARNOTEL, Reims

L'Association des Patients Maladie de Fabry (APMF) lance une enquête nationale portant sur les attentes des patient(e)s atteint(e)s de la maladie de Fabry vis-à-vis de leur prise en charge. L'enquête Regards Croisés s'inscrit dans le cadre de la « Décision Médicale Partagée » (Haute Autorité de Santé, Octobre 2013) qui vise à développer les démarches centrées autour du (de la) patient(e), à favoriser l'échange entre professionnels et le (la) patient(e), et à augmenter la participation du (de la) patient(e) dans les décisions sur sa santé.

L'enquête Regards Croisés est menée parallèlement auprès des patient(e)s atteint(e)s de la maladie de Fabry et des médecins spécialistes de la maladie de Fabry, et permettra de dresser un état des lieux partagé sur les parcours de soins et l'organisation de la prise en charge.

Notes		

14H00 - SESSION - RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL

Actualités sur les essais thérapeutiques dans les neurolipidoses

Bénédicte HERON, Paris	
Notes	

14H30 - SESSION - RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL

Oxystérols et spécificités Vann NADIAD Paris

Yann NADJAR, Paris	
Notes	

15H00 - SESSION - RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL

Données d'efficacité du Myozyme du registre Français et essais cliniques dans la forme adulte de maladie de Pompe

Pascal LAFÔRET, Garches

Créé en 2004, le registre Français de la maladie de Pompe a pour objectif de recenser tous les patients atteints de glycogénose de type II en France dans un but de recherche clinique et fondamentale: épidémiologie, profils moléculaires, histoire naturelle des patients non traités, effets des traitements, causes de décès... Au premier février 2019, le registre Français recensait 212 patients, soit 198 adultes et 14 enfants. Sur l'ensemble des patients du registre, 153 sont traités par alglucosidase alfa. Les patients non traités par enzymothérapie représentent donc près du quart du registre, une proportion loin d'être négligeable.

Les analyses de l'effet à long terme des effets l'enzymothérapie substitutive par alglucosidase alfa (Myozyme®) montrent une grande variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique. Jusqu'à quatre ans de traitement, les patients sont globalement stabilisés sur le plan moteur et respiratoire. Le nombre de patients sous ventilation non invasive (VNI) augmente un peu, par rapport aux nombre de patients ventilés à la mise sous traitement, mais pas celui des patients sous ventilation invasive (VI). La pente de déclin de la capacité vitale (CV) sous traitement reste moins importante que celle de l'histoire naturelle. En ce qui concerne le test de 6 minutes de marche (6 MWT), le traitement entraine une amélioration durant les trois premières années, suivie d'une dégradation de la pente évolutive globale.

Plusieurs essais cliniques sont en cours ou en voie de réalisation. Une enzyme recombinante de nouvelle génération, l'avalglucosidase alfa ou neoGAA, a été développée par le laboratoire Sanofi Genzyme, et un essai multicentrique international de phase III (COMET), est en cours de façon à évaluer l'efficacité et la tolérance du neoGAA versus Myozyme® chez 90 patients. La France joue un rôle essentiel dans cet essai, avec 10 centres investigateurs.

Le laboratoire Amicus Therapeutics va débuter très prochainement un essai visant à étudier l'association d'une enzyme de nouvelle génération (ATB200) associée à une molécule chaperonne (miglustat ou AT2221) qui stabilise l'enzyme dans le sang et permet une meilleure entrée de l'enzyme par le tissu musculaire. Un essai de phase III prévoit d'étudier en double aveugle l'effet de ce nouveau traitement par comparaison au Myozyme, chez une centaine de patients adultes « naifs » ou sous enzymothérapie depuis plus de deux ans.

Enfin, une approche de thérapie génique a été mise au point au Généthon en utilisant un vecteur viral (adeno-associated virus ou AAV) comportant un transgène ciblant le foie de façon à permettre une sécrétion endogène continue de l'alpha-glucosidase alpha, et qui a l'avantage d'être tolérogène. Le développement clinique de ce traitement (SPK-3006) est aujourd'hui dans les mains du laboratoire Spark Therapeutics, qui prévoit de débuter un essai clinique dans la forme adulte de la maladie de Pompe d'ici fin 2019.

COMMUNICATIONS

Notes	

15H30 - SESSION - RETOUR DES SOUS-GROUPES DU CETL

Traitement de l'alpha-mannosidose

Samia PICHARD, Paris

Notes	

Nathalie GUFFON, Lyon

Expérience du devenir à long terme des mucopolysaccharidoses de type I phénotype Hurler traitées par greffe de moelle osseuse

Votes	

16H45 - TABLE RONDE

Bisphosphonates et maladies lysosomales

Nadia BELMATOUG, Bénédicte HERON, Martine COHEN-SOLAL, Véronique FORIN, Agnès LINGLART, Paris

Notes

Notes	

Notes	

09H30 - SESSION - « ÉLEMENTS TRACES » PARTIE I

Rôle des Eléments trace dans le métabolisme cellulaire

Muriel BOST, Lyon

La dérégulation de l'homéostasie des éléments inorganiques, présents à l'état de traces dans l'organisme, peuvent contribuer à l'apparition de nombreuses maladies. Pour certains, l'apport nutritionnel est essentiel au fonctionnement d'enzymes, de protéines ou d'hormones et les carences sont fréquentes notamment dans des populations vulnérables telles que les jeunes enfants, les femmes enceintes, les sujets obèses en particulier après chirurgie bariatrique ou chez des sujets âgés. Des atteintes génétiques ou métaboliques peuvent être responsables de dysrégulation du métabolisme des éléments inorganiques telles que les maladies de Wilson, de Menkès et l'acéruléoplasminémie pour le cuivre, l'acrodermatite entéropathique pour le zinc.

Le cuivre compte parmi les oligo-éléments essentiels pour tous les organismes, des bactéries aux humains. Il est indispensable pour le développement normal et le fonctionnement du système nerveux central (SNC) et le foie est l'organe principal qui régule l'état de cuivre de l'organisme. Les ions cuivre subissent une chimie unique en raison de leur capacité à adopter des états redox distincts, soit oxydés Cu2+, soit à l'état réduit Cu+ pouvant entraîner la production d'espèces d'oxygène hautement réactives, considérés comme des facteurs majeurs du développement de cancer, de maladies du système nerveux et du vieillissement.

Le zinc est un oligo-élément important qui intervient dans l'activité de près de 200 enzymes, dans l'expression des gènes et dans la stabilisation de structures nucléiques, protéiques et hormonales. C'est également un médiateur essentiel de la signalisation intracellulaire et intercellulaire. Deux familles de protéines de transporteur de zinc, les protéines de type Zrt et Irt (ZIP) et les transporteurs de Zn (ZnT), jouent un rôle indispensable dans les processus qui contrôlent l'homéostasie du zinc.

Le sélénium, oligo-élément essentiel, peut moduler un large éventail de processus biologiques clés, comme la réponse cellulaire au stress oxydatif, la signalisation redox, la différenciation cellulaire, la réponse immunitaire et le repliement des protéines. Les effets biochimiques et cellulaires du sélénium sont obtenus grâce aux activités des sélénoprotéines contenant de la sélénocystéine. Ce petit groupe pourtant essentiel comprend des oxydoréductases telles que les glutathion peroxydases (GPx) et les thiorédoxines réductases (TrxR), ainsi que les iodothyronine déiodinases (DIO) et la protéine de transport du sélénium plasmatique, la sélénoprotéine P (SePP1).

Il est donc important de faire le diagnostic d'une carence ou d'une exposition excessive et de réaliser des dosages biométrologiques. La détermination des éléments inorganiques fait généralement appel à des méthodes dédiées comme la spectrométrie d'absorption atomique en flamme ou électrothermique, la spectrométrie d'émission atomique par plasma à couplage inductif et la spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif en respectant des conditions préanalytiques et analytiques contrôlées.

10H00 - SESSION - « ÉLEMENTS TRACES » PARTIE I

Anomalies du métabolisme du cuivre

Carlo DIONISI-VICI, Rome, IT

Notes	

Les déficits en cofacteurs du molybdène : clinique et nouveaux traitements

Guenter SCHWARZ, Cologne, DE

Molybdenum cofactor (Moco) deficiency (MoCD) is a rare autosomal recessive inborn error of metabolism, which results from mutations in genes involved in Moco biosynthesis. Moco serves as a cofactor of several enzymes, including sulfite oxidase. MoCD is clinically characterized by intractable seizures and severe, rapidly progressing neurodegeneration leading to death in early childhood in the majority of cases. The molecular basis of the disease is mainly related to the pathology of sulfite oxidase deficiency, the terminal enzyme in cysteine catabolism.

The presentation will summarize the molecular basis of the disease. Sulfite-derived changes in biomarkers such as S-sulfocysteine, thiosulfate and H2S contribute via different pathways to the complexity of neurodegeneration in MoCD patients. Genetic data on large human cohorts allowed the prediction of disease incidence using a bioinformatics approach. Finally, an update is given on the therapy of MoCD type A patients carrying MOCS1 mutations. Treatment is based on daily infusions of the Moco precursor cyclic pyranopterin monophosphate leading to a normalization of biomarkers and near normal clinical development in patients that have received treatment within their first day of life.

Notes		

JOURNÉES DE PRINTEMPS DE LA **SFEIM >> MARDI 18 JUIN 2019** (VITAMINES ET ÉLÉMENTS TRACES >

11H30 - SESSION - « ÉLEMENTS TRACES » PARTIE II

Eléments traces et cerveau

Laurence LION FRANÇOIS, Lyon

Certains métaux peuvent s'accumuler dans le cerveau, soit à la suite d'une surcharge d'origine exogène, soit liée à une maladie métabolique d'origine génétique.

La maladie de Wilson et la maladie de Menkes concernent la surcharge en cuivre et sont évoquées dans une autre présentation.

Les maladies de surcharge en fer appelées « NBIA », Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation sont un groupe de maladies hétérogènes caractérisées par la survenue d'un syndrome extra-pyramidal progressif et une accumulation de fer dans le cerveau, en particulier dans les noyaux gris centraux, notamment dans le pallidum. Sur le plan clinique, on observe une dystonie, un syndrome pyramidal, parfois associé à un syndrome cérébelleux des troubles psychiatriques, une neuropathie et une atteinte ophtalmologique. Le diagnostic, lors de la description de ces maladies était anatomopathologique, montrant l'accumulation de fer par des colorations spécifiques (Perls) et la présence de corps sphéroïdes. Il est maintenant fait par l'IRM cérébrale, sur les séquences T2* et SWI : le fer apparait en hyposignal T2*. La description clinique de la maladie et les résultats de l'IRM encéphalique, orientent le diagnostic étiologique et permettent une étude génétique pour le déficit en panthoténate kinase (PKAN), PLAN (PLA2G6), MPAN (C19orf12), BPAN (WDR45) et des maladies plus rares comme COPAN, ATP13A2, l'acaeru-léoplasminémie, les neuroferritinopathies. Dans 15 à 20 % des cas, l'étiologie reste inconnue. Des traitements sont en cours d'essai, un traitement symptomatique par stimulation cérébrale profonde permet de retarder l'évolution du déficit en panthoténate kinase.

Une maladie de surcharge en manganèse a été décrite plus récemment par 2 équipes simultanément (Tuschl et Quadri AJMG 2012), caractérisée par une dystonie généralisée, une cirrhose hépatique, une polycythémie, une hypermanganésémie et un aspect particulier de l'IRM cérébrale avec hypersignal T1 des noyaux gris centraux. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, liée à une mutation SLC30A10. Un traitement chélateur par EDTA semble efficace.

Notes	

Déficits en éléments traces induits par les régimes

François FEILLET, Vandœuvre-lès-Nancy

Les éléments traces ou oligoéléments (OE) sont des minéraux nécessaires à la physiologie humaine. Ils sont au nombre de 15 (Fer [Fe], Zinc [Zn], Cuivre [Cu], manganèse [Mn], lode [I], sélénium [Se], chrome [Cr], le molybdène [Mo], le Fluor [F] et le Cobalt [Co]) Le silicium [Si], le vanadium [Va], le Nickel [Ni], le Bore [B] et l'arsenic [As] n'ont pas fait preuve de leur « essentialité » en physiologie humaine.

Ces oligoéléments interviennent dans de nombreux processus vitaux comme : constituants ou activateurs d'enzymes, régulateurs, stabilisateurs cotransporteurs... Leurs déficiences peuvent avoir des conséquences graves pour la santé.

Les déficits en OE sont très rares en situation d'alimentation normale. Par contre les régimes hypoprotidiques nécessaires à la prise en charge d'un grand nombre de patients atteints de maladies métaboliques peuvent générer des déficits en certains de ces OE et ce malgré des apports quantitativement normaux grâce aux substituts d'acides aminés qui ont intégrés ces OE dans leurs compositions.

En dépit de ces apports, des déficiences, essentiellement biologiques ont été publiés chez ces patients (essentiellement porteurs de phénylcétonurie et leucinose). Ces déficits concernent essentiellement le fer, le zinc et le sélénium. Les déficits en cuivre, iode, chrome, molybdène, manganèse sont tout à fait exceptionnels en raison de leurs apports alimentaires qui ne dépendent majoritairement pas des protéines.

Par contre, le fer, le zinc et le sélénium ont une absorption bien meilleure quand ils sont apportés par des protéines en raison de leur biodisponibilité ou de leur vecteur (sélénométhionine et sélénocystéine pour le sélénium). L'efficacité nutritionnelle moindre des OE utilisés dans la composition des substituts d'acides aminés est probablement responsable des taux plasmatiques bas observés. La significativité clinique de ces taux bas reste à prouver via des tests fonctionnels qui justifieraient des supplémentations spécifiques mais qui sont moins utilisés en pratique courante.

Notes

16H30 - SESSION - « ÉLEMENTS TRACES » PARTIE II

Validation d'une méthode de dosage en LC-MS/MS permettant la détermination du ratio 25-hydroxyvitamine D3 / 24,25-dihydroxyvitamine D3

Marie Nowoczyn¹, Clémentine Gondolf¹, Bénédicte Langlois¹, Hugo Langris¹, Stéphane Allouche¹, Arnaud Molin²

1. Laboratoire de Biochimie, CHU Caen, Caen, FRANCE 2. Laboratoire de Génétique, CHU Caen, Caen, FRANCE

INTRODUCTION

L'hypersensibilité à la vitamine D est une cause sous-diagnostiquée d'hypercalcémie, pouvant être retrouvée à la fois chez l'enfant et l'adulte. Les patients présentent également une parathromone (PTH) basse, une élévation de la 1,25-dihydroxyvitamine D, une hypercalciurie et une néphrocalcinose. Chez 20% des patients est retrouvée une mutation inactivatrice du gène CYP24A1 codant pour la 24-hydroxylase, enzyme indispensable au catabolisme de la vitamine D (Schlingmann et al., 2011).

Le diagnostic repose à l'heure actuelle sur les analyses de biologie moléculaire mais celles-ci sont longues, couteuses et d'interprétation parfois délicate. L'utilisation de métabolites de la vitamine D a récemment été proposée afin d'identifier les patients susceptibles de présenter un déficit en 24-hydroxylase. Parmi ceux-ci, la 24,25-dihydroxyvitamine D3 et son association avec la 25-hydroxyvitamine D3 pour le calcul du Vitamine D Hydroxymetabolite Ratio (VHR) est particulièrement intéressante (Kaufmann et al., 2014).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons mis en place au laboratoire du CHU de Caen une méthode de dosage de la 25-hydroxyvitamine D3 et de la 24,25-dihydroxyvitamine D3 par chromatographie liquide haute pression couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Le pré-traitement des échantillons consiste en une précipitation des protéines, une extraction sur colonnes Isolute® et une dérivation au 4-phenyl-1,2,4-triazole-3,5-dione (PTAD).

La validation de la méthode a été réalisée selon les exigences de la norme ISO 15 189 et le référentiel SH GTA 04.

RÉSULTATS

Notre technique permet la quantification de la 25-hydroxyvitamine D3 et de la 24,25-dihydroxyvitamine D3 sériques au décours d'une analyse de 5 minutes ; elle présente une très bonne spécificité analytique et une absence de contamination inter-échantillon. Les performances en termes de répétabilité et de fidélité intermédiaire sont conformes avec des coefficients de variation inférieurs à 10%. L'exactitude a été évaluée à l'aide des échantillons du programme DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) ; les résultats sont très satisfaisants, nous n'avons obtenu aucun Z-score supérieur à 3.

COMMUNICATIONS

Les valeurs normales pour la 25-hydroxyvitamine D3, la 24,25-dihydroxyvitamine D3 et le VHR ont été déterminées chez des patients présentant une hypercalcémie et une PTH abaissée. Tandis que les intervalles de référence se recouvrent pour les deux premiers paramètres, une valeur seuil de 31 pour le VHR permet de distinguer très clairement les patients présentant un déficit en 24-hydroxylase (VHR augmenté) de ceux pour lesquels le gène CYP24A1 n'est pas muté.

CONCLUSION

Nous avons développé une technique rapide, simple et fiable permettant le dosage simultané de la 25-hydroxyvitamine D3 et de la 24,25-dihydroxyvitamine D3. Face à des patients présentant une hypercalcémie non expliquée par les étiologies les plus fréquentes, l'utilisation du VHR permet de ceux suspects d'un déficit en 24-hydroxylase avec une sensibilité et une spécificité excellente ; ces patients pourront ensuite bénéficier de tests moléculaires pour confirmer le diagnostic.

L'utilisation du VHR permet également d'apporter des arguments en faveur du caractère pathogène d'une nouvelle mutation ; il peut également être utilisé pour explorer le métabolisme de la vitamine D dans d'autres situations physiopathologiques (Tang et al., 2017).

Notes	

17H00 - SESSION - « ÉLEMENTS TRACES » PARTIE II

Hyperméthioninémie avec atteinte hépatique : penser au déficit en adénosine kinase !

Pierre-Hadrien Becker^{1,} Alice Thebaut², Zeynep Demir², Apolline Imbard³, Caroline Sevin⁴, Yael Mozer⁵, Catherine Guettier⁶, Patrice Thérond¹, Abdelhamid Slama¹, Emmanuel Gonzales², Pauline Gaignard¹

- 1. Biochimie, CHU Bicêtre- APHP, Kremlin-Bicêtre, FRANCE
- 2. Hépatologie pédiatrique, CHU Bicêtre- APHP, Kremlin-Bicêtre, FRANCE
- 3. Biochimie, CHU Robert Debré-APHP, Paris, FRANCE
- 4. Neurologie pédiatrique, CHU Bicêtre- APHP, Kremlin-Bicêtre, FRANCE
- 5. Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, ISRAEL
- 6. Anatomie et cytologie pathologiques, CHU Bicêtre- APHP, Kremlin-Bicêtre, FRANCE

Le déficit en adénosine kinase (ADK) a été décrit en 2011 chez des patients présentant un retard de développement et une hypotonie, associés à une atteinte hépatique et une hyperméthioninémie dans les premiers mois de vie. Ce déficit entraîne une accumulation d'adénosine et un déséquilibre du cycle de la méthionine avec augmentation de S-adénosyl-homocystéine, de S-adénosyl-méthionine et de méthionine.

Nous rapportons trois nouveaux cas de patients déficitaires en ADK, avec une expression clinique initiale principalement hépatique. La patiente P1 a présenté une cardiopathie anténatale et, dès la naissance, une cholestase ictérique sans insuffisance hépatique (bilirubine totale 318 QM, ALAT 6N, ASAT 4N), des hypoglycémies, une hyperlactatémie (3,4 mM) et une hyperméthioninémie (242 QM, N<40 QM). Elle a ensuite présenté un retard de développement et de myélinisation. Elle est décédée à 8 mois d'insuffisance hépatique terminale. Son frère (P2), né deux ans plus tard, a développé un phénotype similaire (avec atteinte hépatique moins sévère). P3 a présenté une cholestase néonatale avec insuffisance hépatique (ASAT 20N, ALAT 10N, FV 21%), des hypoglycémies et une hypotonie. A un mois, sa biologie hépatique s'est normalisée, mais pas la méthioninémie (108 QM) ni la lactatémie (4.5 mM). A 29 mois, la méthioninémie est normale sous régime, mais persistent une hypotonie axiale, un retard de développement et une atrophie cérébelleuse. L'étude histologique hépatique pour P1 et P3 montrait une cholestase, une ductopénie et une stéatose microvésiculaire. Des nouvelles mutations homozygotes dans le gène ADK ont été trouvées par exome chez P2, puis chez sa sœur P1 (c.829C>T, p.Arg277X) et par séquençage chez P3 (c.519G>A, p.Trp173X). L'analyse parentale a confirmé la ségrégation allélique.

Initialement, une cytopathie mitochondriale a été suspectée pour P1 et P3. L'exploration de la chaîne respiratoire sur biopsie hépatique a montré une diminution des activités des complexes I et II (P1) et I, II et IV (P3). Ces déficits peuvent être secondaires à l'atteinte hépatique ou dus à un effet direct de l'excès de méthionine altérant la chaîne respiratoire par stress oxydatif, comme démontré in vitro.

COMMUNICATIONS

Les signes du déficit en ADK sont peu spécifiques, néanmoins une hyperméthioninémie est un élément évocateur (même si elle n'est pas toujours présente passés les premiers mois). Or, ce signe est rarement pris en compte car interprété uniquement comme secondaire à l'atteinte hépatique. Nous avons mené une étude rétrospective sur une cohorte de patients pédiatriques avec atteintes hépatiques (n=96) ou non (groupe témoin, n=90). La méthioninémie moyenne du groupe « atteintes hépatiques » était de 56+/-6 QM tandis que celle du groupe témoin était de 27+/-1 QM. Les méthioninémies de P1 et P3 (108 à 663 QM) étaient supérieures au 90ème percentile (86 QM) des valeurs du groupe « atteintes hépatiques ».

En conclusion, un déficit en ADK doit être évoqué en cas de cholestase néonatale ou d'atteinte hépatique associée à des hypoglycémies et une atteinte neurologique. Notre étude souligne que, dans ce contexte, une hyperméthioninémie supérieure à 2N peut être évocatrice d'un déficit en ADK et ne doit pas être négligée.

Mots clefs: Adenosine kinase: méthionine: cholestase

Notes

09H30 - SESSION - VITAMINES « EXOTIQUES » DANS LES MHM - PARTIE I

Nouvelles habitudes alimentaires... vers quelles carences métaboliques ?

Ambroise MARTIN, Lyon

L'adoption de nouveaux comportements alimentaires répond à de nombreuses motivations, parmi lesquelles prédominent la santé et le bien-être personnels ainsi que le bien-être animal, loin devant les questions environnementales. Ces comportements conduisent à des régimes d'exclusions partielles (sans lactose, sans gluten,...) ou plus complètes (sans viande, sans produit d'origine animale) ; la croissance rapide actuelle du nombre d'adeptes des régimes « végétar.l.iens » est la plus visible et la plus porteuse d'interrogations en termes de santé. Au prix de quelques associations judicieuses d'aliments et de supplémentations appropriées, ces régimes fondés sur le végétal n'ont en théorie pas de conséquences métaboliques particulières et permettent la couverture de l'ensemble des besoins nutritionnels comme l'ont reconnu certaines sociétés savantes. L'épidémiologie associe le suivi de ces régimes à une moindre incidence de diverses pathologies : cardiovasculaire, cancer, diabète, obésité... au moins par comparaison au régime omnivore occidental courant (qui n'est certainement pas le meilleur modèle de l'équilibre alimentaire). Le lien de causalité entre régime et bénéfice santé n'est cependant pas démontré du fait qu'il s'agit d'études d'observation et du fait des nombreuses caractéristiques socio-économiques et comportementales qui différencient ces groupes de la population générale. Contrastant avec une moindre morbidité, la mortalité totale ne semble pas affectée, ce qui pourrait être expliqué par une pratique réelle différant souvent de la théorie. De fait les enquêtes alimentaires comme les marqueurs biologiques soulignent des risques supérieurs à la population générale pour quelques nutriments indispensables, notamment la vitamine B12, le fer, l'iode, le calcium. Pour d'autres nutriments, des risques potentiels peuvent être analysés (acides gras polyinsaturés à longue chaîne, carnitine, coenzyme Q10,...), mais ils n'ont pas fait l'objet de recherche expérimentale particulière. Il est important de souligner que ces données ne sont valables que pour l'adulte. Chez l'enfant, et d'autant plus qu'il est plus jeune, les conséquences de ces régimes peuvent être délétères voire mortelles d'autant qu'ils sont plus exclusifs et la plus grande prudence s'impose.

Notes

10H00 - SESSION - SESSION - VITAMINES « EXOTIQUES » DANS LES MHM - PARTIE I

Vitamine D et maladies héréditaires du métabolisme

Aurelia BERTHOLET-THOMAS, Lyon

Notes			

10H30 - SESSION - VITAMINES « EXOTIQUES » DANS LES MHM - PARTIE I

Vitamine PP: maladie de Hartnup

François VERREY, Zurich, CH & Jean-François BENOIST, Paris

Le terme vitamine PP et dérivé du fait qu'il s'agit d'un groupe de substances pouvant prévenir la pellagre (pellagra-preventing). Il s'agit de la vitamine B-3 qui correspond à l'acide nicotinique (niacine), le nicotinamide ou le nicotinamide riboside, substances qui peuvent être utilisées pour la synthèse de la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD+). La pellagre se caractérise par les symptomes '4 ds': dermatite, diarrhée, démence et décès. Elle est apparue par épidémies en Europe et aux Etats Unis dans des cas de nutrition déséquilibrée comprenant surtout du maïs.

La maladie de Hartnup est caractérisée par une aminoacidurie comprenant tous les acides aminés neutres. Elle peut provoquer, dans le cas de diète pauvre en protéines et vitamines, des symptômes correspondants à la pellagre. En collaboration avec un laboratoire de génétique, nous avons pu démontrer que le gène à l'origine de cette maladie génétique (SLC6A19) code pour un transporteur d'acides aminés neutres exprimé au niveau de la membrane luminale de l'intestin grêle et du tube proximal nommé BOAT1. Des expériences faites avec des souris transgéniques n'exprimant pas ce transporteur au niveau du tube digestif nous ont permis de démontrer que c'est le manque d'absorption de l'acide aminé tryptophane qui est à l'origine d'une symptomatologie ressemblant à la pellagre. En effet, le métabolisme de cet acide aminé par la voie de la kynurénine permet à l'organisme de produire de la niacine (acide nicotinique).

Notes	

11H30 - SESSION - SESSION - VITAMINES « EXOTIQUES » DANS LES MHM - PARTIE II

Place de la Triheptanoine dans le traitement des déficits de l'oxydation des acides gras

Jerry VOCKLEY, Pittsburgh, USA

Notes

Long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) impair conversion of long-chain fatty acids into energy, resulting in significant morbidity and mortality with current therapy in spite of newborn screening. Triheptanoin is a highly purified, 7-carbon chain triglyceride that acts as an anaplerotic agent being investigated for therapy of LC-FAODs. In total 75 patients have been treated in various studies. Treated patients have had a significant reduction in major clinical events including hypoglycemia, cardiomyopathy, and rhabdomyolysis with a safety profile similar to MCT oil. Triheptanoin appears to be an improved therapy for LC-FAODs.

14H00 - SESSION - NOUVEAUTÉS SUR LES VITAMINES B

Les nouveaux modes d'action de la vitamine B6 comme molécule chaperonne

Sonia FARGUE, Birmingham, USA

La forme active biologique de la vitamine B6 est le pyridoxal 5'-phosphate (PLP), qui est implique dans un grand nombre de reactions enzymatiques. Plusieurs maladies hereditaires causes par des enzyme dependentes du PLP sont connues pour repondre a un traitement par vitamin B6, administree sous forme de pyridoxine. L'une d'entre elles est l'hyperoxalurie primitive de type 1, causee par un deficit de l'alanine glyoxylate amino transferase (AGT) et qui resulte frequemment de mutations faux-sens. Le role des cofacteurs dans l'activite biologique des enzymes ne se limitent pas a leurs role prosthetique, mais peuvent inclure un role de molecule chaperone dans l'acquisition de la structure tertiaire et quaternaire de la proteine, allant jusqu'a creer un site de nucleation et accelerant le repliement de la proteine. Ce role de molecule chaperone pourrait expliquer certains cas de sensibilite a la vitamine B6, alors que les residus concernes n'impliquent pas le site de liaison au cofacteur. Ainsi dans l'hyperoxalurie primitive de type 1, des travaux effectues tant au niveau biochimique, que dans un modele cellulaire, ont montre qu'en plus du role prosthetique sur l'activite catalytique, le PLP augmentait la stabilite de l'AGT et corrigeait l'adressage intra-cellulaire aberrant qui resultait de l'instabilite des formes mutees. Le role chaperon de la vitamin B6 a par la suite ete etendu au pyridoxamine et au pyridoxal, deux autres vitamers de la vitamine B6. Un role chaperon de la vitamin B6 a egalement ete montre dans le deficit en Dopa decarboxylase et dans l'anemie sideroblastique liee a l'X, deux maladies causees par des deficits en enzyme PLP-dependentes.

Compte-tenu de ces mecanismes d'action, il est envisageable que le benefice d'un traitement par B6 ne se limite pas a un petit nombre de mutations et ouvre la porte a une approche rationnelle de recherche therapeutique.

Notes	

Epigénétique et vitamin B12 : Une épimutation transgénérationnelle du gène MMACHC produit un nouveau type d'erreur innée du métabolisme dénommée épi-cblC

Jean-Louis GUÉANT, Nancy

Un groupe de maladies rares du métabolisme des monocarbones résulte du blocage de l'utilisation de la vitamine B12 au niveau cellulaire. La plus fréquente d'entre elles, dénommée cblC, est à transmission autosomique récessive, produite par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites des deux allèles du gène MMACHC. Nous avons mis en évidence un nouveau type de cbIC que nous avons dénommé épi-cbIC sur un nourrisson décédé d'une forme grave de cblC, et qui ne présentait paradoxalement qu'une mutation à l'état hétérozygote. En réalisant l'étude des groupements méthyles sur l'ensemble du génome (méthylome) nous avons identifié une épimutation sur la deuxième copie du gène dans 3 générations et dans le sperme du père du cas index. À ce jour, la plupart des épimutations rapportées chez l'homme sont somatiques et effacées dans les cellules germinales. L'épimutation éteint l'expression de l'allèle non muté du gène MMACHC. Le gène MMACHC, orienté en sens 5'-3' appartient à un trio de gènes. Il est flanqué de deux gènes CCDC163P et PRDX1, tous deux orientés en sens inverse. L'épimutation résulte d'une mutation de PRDX1 qui force la transcription antisense de MMACHC et produit une marque H3K36me3 au niveau du promoteur commun à CCDC163P et MMACHC. Nous avons retrouvé 8 autres cas d'épi-cblC en Europe et aux USA et nous avons identifié plus d'une quarantaine de trio de gènes ayant la même configuration sur l'ensemble du génome. Ces 8 cas d'épi-cblC illustrent la nécessité de rechercher une épimutation au niveau des gènes localisés dans des trios de configuration similaire, lorsque des patients présentant les manifestations typiques d'une maladie rare récessive malgré l'existence d'une mutation à l'état hétérozygote.

Notes		

JOURNÉES DE PRINTEMPS DE LA **SFEIM >> MERCREDI 19 JUIN 2019**

(VITAMINES ET ÉLÉMENTS TRACES >

15H00 - SESSION - NOUVEAUTÉS SUR LES VITAMINES B

Déficit en riboflavine : de la pédiatrie à l'âge adulte, une maladie du motoneurone

Christine VIANEY-SABAN, Lyon

Notes

POSTER SÉLECTIONNÉ

Présentation d'une cohorte de patients atteints de glycogénose et suivis en rétrocession

Emilie Figueiredo¹, Nadia Meddour¹, Nicolas Brassier¹, Franck Huet¹

1. Approvisionnement et Distribution, Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé APHP, Nanterre, FRANCE

INTRODUCTION

La glycogénose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive ou liée à l'X due à un déficit enzymatique dans le métabolisme du glycogène. Ce déficit enzymatique empêche la transformation du glycogène en sucre et son assimilation. Ce terme «Glycogénose» regroupe un certain nombre de pathologies, elles-mêmes subdivisées en sous-types. L'incidence annuelle est d'environ 1 sur 100 000 naissances. Ce dysfonctionnement peut entraîner des hypoglycémies plus ou moins sévères à jeun, une surcharge en glycogène de certains organes et divers autres troubles variables en fonction du type de glycogénose et de la gravité de la pathologie. Le traitement est essentiellement fondé sur une prévention du jeûne par une prise en charge diététique.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

Un bilan des données démographiques et des données thérapeutiques est présenté à travers ce travail pour les patients atteints d'une glycogénose et suivis en rétrocession au cours de l'année 2018. Une extraction des patients enregistrés pour une glycogénose est réalisée à partir de notre logiciel de rétrocession.

RÉSULTATS

La cohorte de l'année 2018 est constituée de 51 patients dont la moyenne d'âge est de 15 ans [7 mois ; 64 ans]. Seuls 31 % (n=16) des patients sont des adultes. Le ratio homme/femme est de de 1,4. Ces patients sont pris en charge à travers toute la France et suivis dans des centres hospitaliers de 11 villes différentes : Paris (n=19), Lyon (n=12), Toulouse (n=6), Lille (n=3), Angers (n=2), Clermont-Ferrand (n=2), Nancy (n=2), Strasbourg (n=2), Bordeaux (n=1), Marseille (n=1) et Nantes (n=1). Concernant la prise en charge thérapeutique des patients de la cohorte, on recense 71% (n=36) des patients avec une prescription d'amidon de maïs, 45% (n= 23) des patients ont des laits sans lactose et 25% (n=13) sont supplémentés en vitamines. Aussi, on constate que 24% (n=12) des patients ont de la maltodextrine, 4 % (n=2) ont des triglycérides à chaine moyenne et 4% (n=2) ont une prescription de protéines orales.

DISCUSSION/CONCLUSION

Ces résultats présentent un biais car certains traitements de la glycogénose ne sont pas retranscrits dans le dossier patient et sont disponibles en ville, comme par exemple la maltodextrine. De plus, au vu de l'incidence, on observe que le nombre de patients de notre cohorte est faible. En effet, les glycogénoses, étant des pathologies à décompensation rapide, il est

COMMUNICATIONS

probable que les rétrocessions se fassent au sein des hôpitaux de proximité. Par ailleurs, il est également probable que la prise en charge de patients se fasse à partir de produits issus de la grande distribution alimentaire. Cette étude permet toutefois d'avoir un échantillon de la population traitée en France pour cette maladie métabolique héréditaire. Une analyse complémentaire plus approfondie permettrait de compléter ces données.

Notes	

POSTER SÉLECTIONNÉ

Maladie de Gaucher : premières données à l'inclusion de l'étude ELIPRO (ELIGIUSTAT Patient Reported Outcome)

Fabrice Camou¹, Francis Gaches², Bérengère Cador-Rousseau³, Angela Coutinho⁴, Nadia Belmatoug⁵, Marc G. Berger⁶

- 1. Réanimation médicale, GH Saint-André, Bordeaux, FRANCE
- 2. Médecine interne, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse, FRANCE
- 3. Médecine interne, CHU Rennes, Rennes, FRANCE
- 4. Association «Vaincre les maladies lysosomales», Massy, FRANCE
- 5. Médecine interne, APHP Beaujon, Clichy, FRANCE
- 6. Hématologie biologique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, FRANCE

INTRODUCTION ET OBJECTIF

L'étude ELIPRO est une étude nationale observationnelle. Elle vise à obtenir les premières données d'utilisation en vie réelle d'éliglustat, traitement oral de première intention dans la maladie de gaucher de type 1 (MG1), avec un focus particulier sur les mesures auto-rapportées par le patient (Patient Reported Outcome). L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le niveau d'observance d'éliglustat après 6 3 1 mois de traitement chez des patients adultes atteints de MG1 traités par éliglustat à partir du lancement commercial. Nous présentons ici les premières données sur les caractéristiques à l'inclusion des patients et les conditions de prescription et d'utilisation du médicament.

MÉTHODE

Depuis décembre 2016, l'étude a été proposée à tout patient MG1 âgé 18 ans traité ou allant être traité par éliglustat (période d'inclusion de 27 mois). Les patients sont suivis pendant 12 mois après leur inclusion. Cette étude ne modifie pas le suivi habituel du patient : il n'y aura pas de visites fixées en dehors des visites prévues selon la pratique habituelle. Néanmoins, le médecin observateur collectera les données nécessaires à l'évaluation des critères de l'étude à l'inclusion, à 6 3 1 mois et à 12 3 1 mois. Entre 50 et 65 patients sont attendus dans l'étude.

RÉSULTATS

La population d'analyse est de 36 patients (56% d'hommes) inclus par 16 hôpitaux. Les âges médians à l'inclusion et au diagnostic sont de 46.5 ans (min - max : 22-71 ans) et 20.2 ans (min - max : 1-58 ans respectivement ; ces données sont comparables à celles de la population française de MG. La majorité des patients (91%) ont au moins un allèle N370S. Avant de débuter éliglustat, 85% des patients avaient reçu un traitement pour la MG1 pendant au moins 10 ans et 91% étaient sous enzymothérapie substitutive. Dix patients (28%) ont présenté un évènement osseux sévère lié à la MG. La MG est principalement de sévérité légère (91%) et bien stabilisée lors des 12 derniers mois (89%) comme le montrent les examens cliniques et biologiques des

patients. La décision d'initier un traitement par éliglustat a été prise majoritairement par les médecins (86%) puis par les patients (exemples des motifs évoqués : refus d'un traitement par perfusion, confort de la voie orale). Tous les statuts métaboliseurs CYP2D6 sont connus (92% de patients métaboliseurs rapides, données comparables à celles de la population française de MG) et seul un patient (3%) a nécessité une adaptation de la dose d'éliglustat lié à son traitement concomitant. La qualité de vie à l'inclusion mesurée par l'échelle visuelle analogue (0 à 100 [meilleure qualité de vie imaginable]) était de 76, la fatigue moyenne était de 4.3 3 2.53 (0 [pas de fatigue] à 10).

CONCLUSION

Cette analyse donne des premiers résultats à l'inclusion sur les caractéristiques des patients traités et sur les conditions d'utilisation et de prescription d'éliglustat. L'analyse finale permettra d'évaluer l'adhésion au traitement dans le temps, la satisfaction du traitement et la qualité de vie. L'étude ELIPRO est sponsorisée par Sanofi Genzyme.

Votes	

RÉUNION DE PRINTEMPS DE LA **SFEIM**

RÉUNION NATIONALE DU CETL

>> REMERCIEMENTS









































Waters

