

## **203. Déficience de la purine nucléoside phosphorylase**

### **Synonymes :**

Déficit en purine nucléoside phosphorylase

Déficience en PNP

Purine-nucléoside : orthophosphate ribosyltransférase

Ataxie avec immunité cellulaire déficiente, incluse

Nom le plus utilisé :

Déficit en purine nucléoside phosphorylase

### **Introduction**

Le déficit en purine nucléoside phosphorylase est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la transformation et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule. Si cela entraîne des plaintes, on parle de maladie métabolique.

### **Contexte**

Les purines, ainsi que les pyrimidines, font partie des éléments constitutifs de l'ADN et de l'ARN. En outre, les purines font partie de l'ATP, qui est un important fournisseur d'énergie dans notre corps. L'ADN, l'ARN et l'ATP sont constamment décomposés et reconstitués. La purine nucléoside phosphorylase (PNP) est une enzyme qui joue un rôle dans la dégradation des blocs de construction de la purine. L'absence (carence) de PNP entraîne une accumulation de produits puriques, qui inhibent notamment la prolifération des lymphocytes dits "T". Étant donné que la formation d'anticorps dans ce qu'on appelle les lymphocytes B dépend également d'un groupe de ces cellules T, une carence en PNP entraînera une grave perturbation du système immunitaire (immunodéficience). Cependant, la formation d'anticorps n'est pas complètement supprimée.

Les patients déficients en PNP sont extrêmement sensibles aux infections virales, comme la rougeole. En outre, des troubles neurologiques font partie de cette maladie. Le mécanisme d'apparition des anomalies neurologiques dans la déficience en PNP n'est pas connu.

### *L'enzyme défectueuse ou manquante*

La relation entre l'absence de PNP et le trouble immunitaire n'a pas été entièrement élucidée jusqu'à présent. On ne connaît pas non plus de relation avec les problèmes neurologiques.

### *Rareté*

On sait qu'environ 30 patients dans le monde présentent un déficit en purine nucléoside phosphorylase.

### **Symptômes**

La maladie se manifeste généralement entre la première et la sixième année de vie, rarement plus tard. Elle commence par des infections récurrentes et un retard de croissance. Au cours de la première année de vie, une grave carence en globules blancs (lymphocytes) dans le sang se développe.

Les patients sont rapidement sensibles aux infections virales (varicelle, oreillons, virus de herpès) et aux vaccinations. Les mycoses graves et chroniques (à Candida) de la peau, notamment autour des ongles, et des muqueuses sont également fréquentes.

Un tiers des patients sont anémiques, deux tiers des patients présentent une détérioration neurologique progressive avec spasticité, troubles du mouvement, détérioration mentale et problèmes de comportement. Un tiers des patients développent une maladie auto-immune. Dans les maladies auto-immunes, le plus souvent associées à un déficit en Purine nucléoside phosphorylase, les globules rouges sont dégradés (anémie hémolytique). Cela conduit à une anémie sévère.

### **Diagnostic**

En raison de l'absence d'acide urique et des quantités élevées de produits puriques dans l'analyse d'urine, on trouve de fortes indications d'un déficit en Purine nucléoside phosphorylase.

Une grave déficience des lymphocytes T est constatée dans le sang et le diagnostic est confirmé par la mesure de l'activité enzymatique dans les globules rouges. Le test prénatal est possible.

Les enfants meurent généralement d'une infection virale ou d'un lymphome. Les patients ne vivent généralement pas plus de 30 ans.

### **Traitement**

Dès les années 1970, la thérapie de remplacement enzymatique a été appliquée par des transfusions hebdomadaires de 1 à 2 globules rouges sains, avec un succès limité. Une greffe de moelle osseuse peut être envisagée pour tous les patients, bien qu'elle comporte des risques sérieux. La greffe de moelle osseuse ne peut pas inverser les dommages neurologiques. En outre, les patients reçoivent un traitement préventif contre les infections.

### **Hérédité**

Le déficit en PNP est une maladie métabolique héréditaire. Cela signifie que vous êtes né avec la maladie et que vous ne pouvez pas en guérir. Cela signifie généralement que les parents ne pouvaient pas savoir à l'avance que leur enfant tomberait malade. Dans la plupart des cas, aucun des deux parents n'est affecté. Ils sont alors "porteurs sains" d'un gène anormal et possèdent également le gène normal (voir ci-dessous). Le gène normal fait en sorte que l'enzyme nécessaire soit fabriquée en quantité suffisante chez eux. Un enfant atteint de la maladie possède deux gènes anormaux et ne possède pas le gène normal. Par conséquent, l'enzyme n'est pas fabriquée ou pas assez. Le gène de la purine nucléoside phosphorylase est situé sur le chromosome 14.

*Autosomique récessif*

Dans chaque cellule du corps se trouve le matériel héréditaire présent en double et divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales (autosomes) par cellule, tandis que la 23<sup>e</sup> paire est déterminante pour le sexe et diffère entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y.

Cette maladie métabolique est transmise de manière autosomique récessive. Autosomique signifie que le gène anormal est situé sur l'un des 22 chromosomes normaux. Les garçons comme les filles peuvent être touchés. En outre, un gène anormal sur l'un des deux chromosomes est subordonné au gène normal sur l'autre chromosome (récessif), qui compense alors. Cela se produit chez un "porteur sain", qui ne contractera donc pas la maladie. Ainsi, deux gènes différents sont nécessaires pour contracter la maladie. Un enfant atteint d'une maladie métabolique a hérité d'un gène anormal de ses deux parents.

Les parents ne sont pas malades, mais sont porteurs du gène anormal. Ils ont donc 25 % de chances (1 sur 4) d'avoir un enfant atteint de la maladie à chaque grossesse. Ils ont également 75 % (3 sur 4) de chances d'avoir un enfant qui n'est pas malade. Parmi ceux-ci, 2/3 seront des porteurs sains, tout comme les parents. Ces enfants ne peuvent transmettre la maladie que si leur partenaire présente la même anomalie dans son ADN.