

En Bref

La maladie de Menkès ou Kinky Hair Syndrom, 'syndrome des cheveux en fil de fer', est une maladie rare due à un déficit en cuivre, de transmission récessive liée à l'X. La prévalence estimée en Europe est de 1 naissance sur 300 000. Le nombre de malades en France serait inférieur à 10. La grande majorité des malades sont des hommes, les femmes étant en général conductrices saines.

Après absorption intestinale, le transport sanguin du cuivre est assuré par trois protéines -dont l'ATP7A-, une alpha-2 glycoprotéine, la céruloplasmine, et par divers acides aminés, dont l'histidine. Il est ensuite largement distribué dans l'organisme, surtout le cerveau. Le cuivre est essentiel à de nombreux processus métaboliques, notamment au fonctionnement de plusieurs enzymes cuprodépendantes situées dans le cytosol, la mitochondrie et l'appareil de Golgi. La pénétration intracellulaire du cuivre met en jeu un transporteur de cuivre de haute affinité, la protéine CTR. Dans le cytoplasme, le cuivre est lié à de petites protéines ou à des protéines chaperonnes. Dans la maladie de Menkès, les taux de cuivre sont principalement diminués dans les hépatocytes et dans les cellules cérébrales. La principale voie d'élimination du cuivre est la voie biliaire d'où une excrétion majoritairement par voie fécale (72 %).

La maladie de Menkès est due à des mutations du gène codant pour la protéine ATP7A, situé sur le chromosome X. La protéine ATP7A est impliquée à la fois dans l'absorption du cuivre au niveau gastro-intestinal et dans l'efflux de cuivre au niveau cellulaire. La perte de fonction associée à sa mutation entraîne une diminution de l'absorption gastro-intestinale du cuivre. Celui-ci s'accumule dans le cytosol au niveau des différents tissus de l'organisme, à l'exception du foie et du cerveau. Environ 170 mutations différentes ont été reportées.

Les signes cliniques sont très variables. L'appellation 'maladie de Menkès' désigne à la fois les formes les plus sévères de la maladie, les formes intermédiaires, ainsi que le syndrome des cornes occipitales qui est la forme la plus atténuée. La détérioration neurologique progressive et les troubles du tissu conjonctif (hypo-élasticité de la peau, troubles squelettiques) caractérisent les formes les plus sévères (environ 90 % des cas). Possiblement observé vers l'âge de 1 à 2 mois, les malades décèdent le plus souvent avant leur troisième année de vie.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques (aspect clairsemé et dépigmenté de la chevelure) et est étayé par les résultats biologiques : la cuprémie et la céruloplasminémie sont abaissées. Dans la période néonatale, le dosage des catécholamines plasmatiques (rapport DOPA/DHPG augmenté), permet d'établir un diagnostic rapide. Le diagnostic définitif repose sur la génétique.

La prise en charge médicamenteuse repose sur un traitement symptomatique et substitutif, l'injection de cuivre. L'Établissement Pharmaceutique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris met à disposition avec un statut de préparation hospitalière une solution de chlorure de cuivre associée à une solution d'histidine (chacune conditionnée en ampoule), qui après mélange des deux, est injectable par voie sous-cutanée. La posologie est de 100 à 900 microgrammes de cuivre par jour, à adapter en fonction de la cuprémie.

L'administration de cuivre-histidine par voie sous-cutanée permettrait de faire entrer le cuivre complexé à l'histidine dans les cellules mais ne permettrait cependant pas de restaurer l'activité des enzymes cuprodépendantes situées dans l'appareil de Golgi. Par ailleurs, les troubles du tissu conjonctif ne peuvent être totalement résolus. La prise en charge des malades comprend également des séances de kinésithérapie respiratoire.

Les études cliniques sont très rares et de niveau de preuve insuffisant.

Les limites du traitement médicamenteux soulignent l'importance de développer d'autres approches thérapeutiques : association du cuivre au disulfiram et thérapie génique.

Abstract: Menkes disease, 'Kinky Hair Syndrom', treatment

Menkes Disease also named Kinky Hair Syndrome, is a rare disease due to a copper deficiency. The estimated prevalence in Europe is 1 birth/ 300 000. The number of patients in France would be less than 10. The vast majority of patients are men (about 90%).

After intestinal absorption, blood copper transport is provided by three proteins – including the ATP7A - an alpha-2-glycoprotein ceruloplasmin, and by various amino acids, including histidine. It is then widely distributed throughout the body, especially the brain. Copper is essential for many metabolic processes, including several enzymes located in the cytosol, the mitochondria and the Golgi apparatus. Intracellular penetration of copper involves a copper carrier of high affinity, the CTR protein. In the cytoplasm, the copper is bound to small proteins or chaperones. In Menkes disease, copper levels are decreased mainly in hepatocytes and brain cells. The primary route of elimination of copper is the bile with a majority excretion in faeces (72%).

The Menkes disease is caused by mutations in the gene encoding the protein ATP7A, located on chromosome X. The ATP7A protein is involved in both copper absorption in the gastrointestinal tract and in the copper efflux at a cellular level. Loss of function associated with its mutation results in a decrease in gastrointestinal absorption of copper. It accumulates in the cytosol in the various tissues of the body except liver and brain. About 170 mutations have been reported. Clinical signs of Menkes disease are highly variable. The term 'Menkes disease' refers to both the most severe forms of the disease (progressive neurological deterioration and connective tissue disorders), the intermediate forms and the syndrome of occipital horns which is the most attenuated form. Possibly observed around age 1 to 2 months, patients usually die before their third year of life.

Diagnosis is based on clinical signs ('kinky hairs') and is supported by laboratory findings (blood copper and céruloplasmin in the blood are lowered). The definitive diagnosis is based on genetics. The drug management is based on symptomatic and replacement therapy, by copper injection. The Pharmaceutical Establishment of Assistance Publique-Hôpitaux de Paris offers with a status of hospital preparation, a copper solution associated with a histidine solution, which after mixing, is injected subcutaneously. Posology is 100 to 900 µg of copper/day, to be adapted to the copper blood levels. Clinical studies are very rare and with insufficient evidence level.

The limitations of the drug treatment underscore the importance of developing other therapeutic approaches: combination of disulfiram and copper in gene therapy.

Keywords: copper-histidine, copper metabolism, Menkes disease, rare disease.