

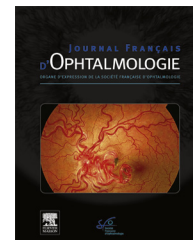


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



LETTRE À L'ÉDITEUR

Manifestations oculaires de l'alcaptonurie : à propos d'un cas

Ocular clinical findings in alkaptonuria: A case report

Introduction

L'alcaptonurie est un désordre métabolique autosomique récessif par déficit de l'enzyme homogentisate 1,2-dioxygénase impliquée dans le catabolisme de la tyrosine et de la phénylalanine [1]. Elle est caractérisée par l'augmentation dans le sérum et dans les urines de l'acide homogentisique qui entraîne dès la naissance la coloration foncée des urines après quelques heures de contact avec l'oxygène de l'air [1,2]. Le produit d'oxydation de l'acide homogentisique, l'acide benzoquinone acétique, se polymérise en un pigment apparenté à la mélanine dans le tissu conjonctif de nombreux organes, entraînant leur coloration qui est appelée ochronose [1,2]. Bien que le tissu conjonctif soit présent dans tous les organes du corps, certains organes comme les cartilages sont plus affectés par l'ochronose, tandis que d'autres organes comme le cerveau et le foie ne sont pas affectés pour des raisons qui ne sont pas encore connues [1].

Sur le plan clinique, la maladie se traduit d'abord par l'apparition d'une pigmentation anormale bleue, grise ou noire progressive de la sclère et de l'oreille externe (signe d'Osler) chez le jeune adulte, qui précède les autres signes cliniques systémiques [1,2]. Cette accumulation de pigment déclenche de nombreuses réactions métaboliques et inflammatoires particulièrement dans les sites endommagés ou enflammés, tels que les articulations ou les plaques d'artériosclérose, entraînant à un stade plus avancé des dommages irréversibles responsables d'arthropathie dégénérative, de ruptures musculaires, tendineuses et ligamentaires, et aussi des sténoses significatives des valves cardiaques (principalement de la valve aortique) [1–3]. D'autres manifestations de la maladie sont possibles : formation de calculs rénaux, vésiculaires, salivaires et prostatiques [1,2]. Sur le plan oculaire, des pigmentations conjonctivales et limbiques ont été aussi rapportées ainsi que des astigmatismes progressifs et des glaucomes pigmentaires secondaires à l'accumulation de pigments scléaux et trabéculaires dans de plus rares cas [3,4].

Le diagnostic clinique est confirmé par la mesure quantitative de l'acide homogentisique dans les urines et par l'analyse génétique [1,2].

En dehors du traitement symptomatique des douleurs, ankyloses et difficultés locomotrices, il n'y a pas actuellement de traitement approuvé de l'alcaptonurie [1,2]. Des régimes alimentaires pauvres en tyrosine et phénylalanine dans le but de diminuer la concentration de l'acide homogentisique dans l'organisme sont difficiles à maintenir au long cours ; les suppléments en acide ascorbique n'ont pas apporté la preuve de leur efficacité ou ont un effet limité [1,2]. La nitisinone est un médicament qui bloque la 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygénase nécessaire à la transformation de la phénylalanine et de la tyrosine en acide homogentisique. Elle permet ainsi de diminuer la concentration plasmatique et urinaire de l'acide homogentisique [2,3]. Utilisée à faible dose, elle apparaît comme un traitement prometteur faisant toujours l'objet de recherches quant à son efficacité sur la progression de la maladie et sur la réduction de la morbidité lorsqu'elle est initiée à un stade précoce [2,3]. Ce traitement a cependant été associé à la survenue de kératopathies bilatérales, résolutives à l'arrêt du traitement [2,3,5].

Bien que la maladie soit rare, elle mérite d'être connue des ophtalmologues car le diagnostic clinique ophtalmologique réalisé en moyenne à la quarantaine précède l'apparition des symptômes orthopédiques invalidants, qui pourraient alors être pris en charge plus précocement avant les complications musculosquelettiques et leurs conséquences sur la qualité de vie des patients [2,3]. De même, diagnostiquer la maladie à un stade précoce permet de surveiller l'apparition de complications rénales et surtout cardiaques potentiellement létales [2].

Observation

Nous rapportons l'iconographie clinique oculaire, auriculaire et urinaire d'un homme de 62 ans sans antécédent oculaire, qui se présente pour un simple contrôle de sa vue.

Il présente une pigmentation de la conjonctive et de la sclère dans la région interpalpebrale des deux yeux en miroir, dont il a remarqué la présence il y a 15 ans et pour laquelle il confirme le caractère lentement progressif (Fig. 1–3). L'acuité visuelle, la tension intraoculaire et l'examen du fond de l'œil sont normaux. Il souffre de polyarthralgie sévère et d'hypertension artérielle. Il présente aussi une coloration bleutée des téguments des deux oreilles (Fig. 4).

Le patient accepte un prélèvement urinaire qui est laissé reposer une nuit. Le lendemain, la coloration foncée des urines fait évoquer le diagnostic d'alcaptonurie

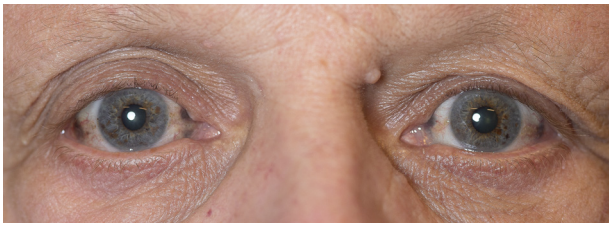


Figure 1. Pigmentations sclérales bilatérales symétriques de part et d'autre de la cornée dans la fente interpalpébrale.

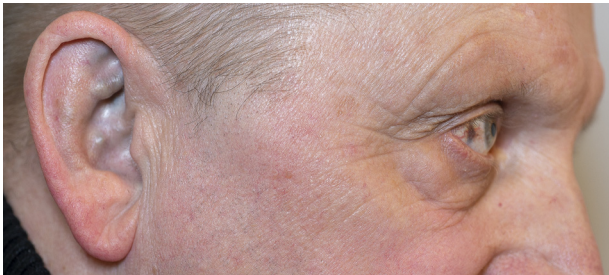


Figure 2. Signe clinique d'Osler : pigmentation sclérale et auriculaire.

(Fig. 5), qui sera confirmé par l'analyse d'urine et le test génétique. Un dosage quantitatif des acides organiques urinaires retrouve en effet un taux d'acide homogentisique anormalement élevé : 970 mmol/mol de créatinine, soit plus de 900 fois la valeur normale (<1 mmol/mol de créatinine). De plus, l'analyse moléculaire montre que le patient est porteur à l'état homozygote de la mutation c.1007-2A>T dans le gène *HGD*. Cette mutation a déjà été décrite dans la littérature comme clairement pathogène

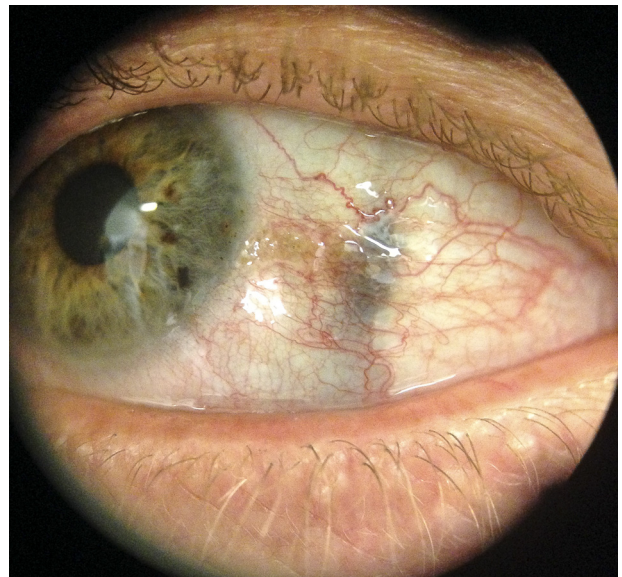


Figure 3. Accumulation de pigments au niveau de la conjonctive et du limbe visibles en lampe à fente.

chez d'autres patients avec le même phénotype et souffrant d'alcaptonurie [6].

Une échographie cardiaque met en évidence des calcifications sur la valve aortique et sur la valve mitrale sans répercussion hémodynamique. Après mise en place d'une prothèse totale de hanche, l'analyse histologique de la tête fémorale gauche dont le cartilage présente un aspect macroscopique noirâtre, retrouve une arthrose dégénérative évoluée en faveur d'une alcaptonurie.



Figure 4. Coloration bleutée symétrique des téguments des deux oreilles.



Figure 5. Coloration foncée caractéristique des urines survenant après plusieurs heures de repos.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ranganath LR, Norman BP, Gallagher JA. Ochronotic pigmentation is caused by homogentisic acid and is the key event in alkaptonuria leading to the destructive consequences of the disease—A review. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:776–92.
- [2] Davison AS, Hughes AT, Milan AM, Sireau N, Gallagher JA, Ranganath LR. Alkaptonuria—Many questions answered, further challenges beckon. *Ann Clin Biochem* 2019;15, 4563219879957.
- [3] Lindner M, Bertelmann T. On the ocular findings in ochronosis: A systematic review of literature. *BMC Ophthalmol* 2014;14:12.
- [4] Okutucu M, Aslan MG, Findik H, Yavuz G. Glaucoma with alkaptonuria as a result of pigment accumulation. *J Glaucoma* 2019;28:e112–4.
- [5] Khedr M, Judd S, Briggs MC, Hughes AT, Milan AM, et al. Asymptomatic corneal keratopathy secondary to hypertyrosinaemia following low dose nitisinone and a literature review of tyrosine keratopathy in alkaptonuria. *JIMD Rep* 2018;40: 31–7.
- [6] Vilboux T, Kayser M, Introne W, Suwannarat P, Bernardini I, et al. Mutation spectrum of homogentisic acid oxidase in alkaptonuria. *Hum Mutat* 2009;30:1611–9.

N. Graceffa , A.-S. Sohet , L. Levecq*
Service d'ophtalmologie, CHU UCL Namur,
UCLouvain, avenue du Docteur-Thérasse, 1, 5530
Yvoir, Belgique

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.levecq@uclouvain.be
(L. Levecq)

<https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.09.026>

0181-5512/© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.