

Maladies du transport du cuivre liées à *ATP7A*

Stephen G Kaler, MD, MPH

Head, Section on Translational Neuroscience

Molecular Medicine Branch

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development

National Institutes of Health

Bethesda, Maryland

vog.hin.liam@srelak

Version initiale : 9 Mai 2003; Dernière mise à jour : 18 Août 2016.

Traduction du **Professeur Annick Toutain**

Chef du Service de Génétique - Centre Hospitalier Universitaire de Tours

Responsable de l'Enseignement de Génétique Médicale de la faculté de Médecine de Tours

RESUME

Description Clinique.

La maladie de Menkes, le syndrome des cornes occipitales (OHS : 'Occipital Horn Syndrome'), et la neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* (DMN : 'distal motor neuropathy') sont des maladies du transport du cuivre dues à des variants pathogènes du gène *ATP7A* (qui code une ATPase transportant le cuivre).

- Les nourrissons avec une maladie de Menkes classique semblent en bonne santé jusqu'à l'âge de 2-3 mois, date à laquelle surviennent une perte des acquisitions, une hypotonie, des convulsions et un retard de croissance. Le diagnostic est habituellement suspecté quand les nourrissons présentent des modifications neurologiques typiques et des modifications concomitantes caractéristiques des poils (courts, épars, grossiers, tire-bouchonnés, et souvent de pigmentation claire). Une instabilité de la température et des hypoglycémies peuvent être présentes en période néonatale. Le décès survient habituellement vers l'âge de 3 ans.
- Le syndrome des cornes occipitales est caractérisé par des 'cornes occipitales', calcifications particulières en forme de coin, au point d'attachement du muscle trapèze et du muscle sterno-cléido-mastoïdien sur l'os occipital. Les cornes occipitales peuvent être palpables cliniquement ou être observées sur des radiographies du crâne. Les individus avec le syndrome de cornes occipitales ont aussi une hyperlaxité de la peau et des articulations, des diverticules vésicaux, des hernies inguinales, et une tortuosité vasculaire. L'intelligence est normale ou légèrement diminuée.
- La neuropathie motrice distale liée à *ATP7A*, affection débutant à l'âge adulte et ressemblant à la maladie de Charcot-Marie-Tooth, ne partage aucune des anomalies cliniques ou biochimiques caractéristiques de la maladie de Menkes ou du syndrome des cornes occipitales.

Diagnostic/tests biologiques.

La maladie de Menkes et le syndrome des cornes occipitales sont caractérisés par des concentrations basses de cuivre dans certains tissus résultant d'un défaut d'absorption intestinale du cuivre, une accumulation de cuivre dans d'autres tissus, et une activité diminuée d'enzymes dépendantes du cuivre telle que la dopamine β -hydroxylase (DBH) et la lysyl-oxydase. Tandis que la concentration sérique en cuivre et la concentration sérique en céruléoplasmine sont basses dans la maladie de Menkes et le syndrome des cornes occipitales, elles sont normales dans la neuropathie motrice distale liée à *ATP7A*. Le diagnostic des maladies du transport du cuivre liées à *ATP7A* est le plus souvent établi chez un propositus par la détection soit d'un variant pathogène hémizygotique du gène *ATP7A* chez un garçon, soit d'une variation pathogène hétérozygotique du gène *ATP7A* chez un sujet de sexe féminin.

Prise en charge.

Traitement des symptômes: Maladie de Menkes classique : mise en place d'une sonde de gastrostomie pour réguler les apports caloriques ; chirurgie des diverticules vésicaux.

Prévention des manifestations primaires: les injections sous-cutanées d'histidine de cuivre ou de chlorure de cuivre avant l'âge de 10 jours normalisent l'évolution développementale chez certains enfants et améliore l'évolution neurologique chez d'autres.

Prévention des complications secondaires: l'antibiothérapie prophylactique peut prévenir une infection vésicale.

Conseil Génétique

Les maladies du transport du cuivre liées à *ATP7A* sont transmises de manière liée à l'*X*. Environ 1/3 des individus de sexe masculin atteints n'ont pas d'histoire familiale de maladie de Menkes / syndrome des cornes occipitales / neuropathie motrice distale. Si la mère est hétérozygote, le risque de transmettre le variant pathogène d'*ATP7A* est de 50 % à chaque grossesse : un individu de sexe masculin qui hérite du variant pathogène sera atteint de la maladie observée chez son frère ; les individus de sexe féminin qui héritent du variant pathogène seront hétérozygotes et ne seront pas atteints. Les individus de sexe masculin avec le syndrome des cornes occipitales ou la neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* transmettront le variant pathogène à toutes leurs filles mais pas à leurs fils. Les individus avec une maladie de Menkes classique ne se reproduisent pas. Quand le variant pathogène a été identifié chez un individu atteint de la famille, la recherche des hétérozygotes chez les apparentés de sexe féminin à risque, le diagnostic prénatal pour les grossesses à risque, et le diagnostic génétique préimplantatoire sont possibles. Le diagnostic prénatal de la maladie de Menkes est techniquement possible par étude du transport du cuivre sur des villosités choriales cultivées ou sur des amniocytes, bien que la disponibilité de ces études soit limitée.

GeneReview Scope

Maladies du transport du cuivre liées à *ATP7A*: Phénotypes inclus

- Maladie de Menkes
- Syndrome des cornes occipitales
- Neuropathie motrice distale liée à *ATP7A*

DIAGNOSTIC

Signes évocateurs

Une maladie du transport du cuivre liée à *ATP7A* (maladie de Menkes, syndrome des cornes occipitales, ou neuropathie motrice distale liée à *ATP7A*) doit être suspectée chez les individus avec les signes cliniques et biologiques suivants.

Signes Cliniques

La maladie de Menkes est suspectée chez des enfants de sexe masculin qui développent une hypotonie, des troubles de la croissance, et des convulsions entre l'âge de 6 et 10 semaines.

Peu de temps après, des modifications de la pilosité deviennent manifestes : les cheveux et (habituellement) les sourcils sont courts, épars, grossiers, tire-bouchonnés et souvent faiblement pigmentés (blancs, argentés ou gris). Les cheveux sont plus courts et plus fins sur les côtés et l'arrière de la tête. Les cheveux peuvent rappeler la maille de fer. L'examen des cheveux en microscopie optique révèle des pili torti (tiges pilaires tordues de 180°), des trichoclasies (fracture transversale de la tige pilaire), et des trichoptilosis (fragmentation longitudinale de la tige pilaire). Du fait d'un aplatissement de la structure cylindrique normale, la périodicité des courbes dans les pili torti est différente de celle trouvée sur les cheveux naturellement frisés.

Les signes cliniques spécifiques associent :

- Une morphologie faciale reconnaissable : visage joufflu avec des joues tombantes
- Un pectus excavatum (dépression médiane des os du thorax)
- Une peau laxo, particulièrement au niveau de la nuque et du tronc
- Des hernies ombilicale et inguinale
- Une hypotonie, un retard neurodéveloppemental, et un défaut de croissance, se manifestent typiquement vers l'âge de 3 à 6 mois.

Le syndrome des cornes occipitales (OHS) est suspecté chez des individus de sexe masculin avec :

- Des cornes occipitales (calcifications typiquement en forme de coin au point d'attache des muscles trapèze et sterno-cléido-mastoïdien sur l'os occipital). Ces calcifications peuvent être palpables cliniquement ou observées sur des radiographies de crâne.
- Hyperlaxité de la peau et des articulations
- Diverticules vésicaux
- Hernies inguinales
- Tortuosité vasculaire
- Dysautonomie (diarrhée chronique, hypotension orthostatique)
- Déficits cognitifs légers

La neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* (DMN), neuropathie distale motrice débutant à l'âge adulte et ressemblant à la maladie de Charcot-Marie-Tooth, ne partage aucun des signes cliniques ou biochimiques caractéristiques de la maladie de Menkes ou du syndrome des cornes occipitales, et est caractérisée par :

- Une neuropathie motrice distale progressive avec des symptômes sensitifs minimes ou absents
- Une faiblesse musculaire distale et une atrophie des pieds et des mains avec occasionnellement une déformation en pieds creux
- Des réflexes ostéotendineux variant de normaux à diminués, avec fréquemment une absence de réflexes achilléens.
- Des amplitudes motrices diminuées sur les tests de conduction nerveuse avec généralement des vitesses de conduction normales avec des ondes positives et des fibrillations à l'électromyogramme

Signes biologiques

Concentration sérique de cuivre et céruléoplasmine : les sujets de sexe masculin avec une maladie de Menkes classique ou un syndrome des cornes occipitales ont une concentration sérique en cuivre et une concentration sérique en céruléoplasmine basses (cf Tableau 1).

Tableau 1. Concentration sérique de cuivre et de céruléoplasmine chez les garçons atteints de maladie de Menkes, syndrome des cornes occipitales, et neuropathie motrice distale.

Concentration sérique	Maladie de Menkes ¹	OHS	DMN liée à <i>ATP7A</i>	Normale
Cuivre	0-55 µg/dL	40-80 µg/dL	80-100 µg/dL	70-150 µg/dL; (naissance - 6 mois: 20-70 µg/dL)
Céruléoplasmine	10-160 mg/L	110-240 mg/L	240-310 mg/L	200-450 mg/L; (naissance - 6 mois: 50-220 mg/L)

OHS = syndrome des cornes occipitales, DMN = neuropathie motrice distale

1. Le diagnostic de maladie de Menkes reposant seulement sur ces analyses chez les garçons de moins de six mois est problématique du fait de la concentration sérique normalement basse chez tous les enfants de cet âge.

Confirmation du Diagnostic

Le diagnostic des maladies du transport du cuivre lié à *ATP7A* est le plus souvent établi chez un propositus par la détection lors du test génétique soit d'une variation pathogène hémizygote d'*ATP7A* chez un individu de sexe masculin, soit d'une variation pathogène hétérozygote d'*ATP7A* chez un individu de sexe féminin (Tableau 2) ou par des études biochimiques complémentaires (cf études biochimiques complémentaires) si les résultats de l'étude génétique moléculaire sont douteux.

NB: les signes cliniques / biologiques nécessaires pour établir ce diagnostic chez un propositus de sexe féminin sont les mêmes que pour les individus de sexe masculin (cf Tableau 1). Dans certains cas, une femme symptomatique est porteuse d'une translocation X-autosome impliquant la région Xq21.1.

Tests de Génétique Moléculaire

La stratégie de génétique moléculaire inclut l'analyse ciblée d'un gène ou l'utilisation d'un panel de plusieurs gènes.

- L'analyse ciblée d'un gène : le séquençage du gène *ATP7A* est effectué en premier et suivi par une recherche de délétion/duplication si aucun variant pathogène n'est trouvé.
- L'étude d'un panel de plusieurs gènes incluant *ATP7A* et d'autres gènes d'intérêt (cf diagnostics différentiels) peut être envisagée. A noter : (1) Les gènes inclus dans le panel et la sensibilité diagnostique du test utilisé pour chaque gène varient selon les laboratoires et en fonction du temps. (2) Certains panels de plusieurs gènes peuvent inclure des gènes qui ne sont pas associés aux maladies discutées ici. Ainsi, les cliniciens doivent déterminer quel panel de gènes multiples offre la meilleure opportunité d'identifier la cause génétique de la maladie avec le coût le plus raisonnable tout en limitant les découvertes secondaires. (3) Les méthodes utilisées dans un panel peuvent inclure le séquençage, la recherche de délétion/duplication, et/ou d'autres tests non basés sur le séquençage.

Tableau 2. Résumé des tests de Génétique Moléculaire utilisés dans les maladies du transport du cuivre liées à *ATP7A*

Gène	Méthode	Proportion de propositus avec un variant pathogène détectable par cette méthode ¹
<i>ATP7A</i>	Séquençage	80%
	Recherche ciblée de délétion/duplication	20% ²

1. Tümer et al [2003], 2. Culotta & Gitlin [2001]

Analyses Biochimiques Complémentaires

Chez les individus avec une présentation clinique discutable et pour qui le test moléculaire n'a pas réussi à identifier un variant pathogène d'*ATP7A*, les études biochimiques suivantes peuvent être envisagées :

- **Analyse des catécholamines plasmatiques et du liquide céphalo-rachidien.** Les concentrations plasmatiques de catécholamines, de façon caractéristique, sont anormales à tous les âges chez les sujets de sexe masculin avec une maladie de Menkes et un syndrome des cornes occipitales (mais normales dans la neuropathie distale motrice liée à *ATP7A*). Des taux anormaux reflètent le déficit partiel en dopamine β -hydroxylase (DBH), une enzyme dépendante du cuivre qui est essentielle pour la biosynthèse des catécholamines.
- **Etude du transport du cuivre dans les fibroblastes cultivés.** Une altération de la sortie cellulaire du cuivre est mise en évidence pour la maladie de Menkes par une rétention augmentée du cuivre cellulaire lors des analyses de transport du cuivre radioactif sur les cultures de fibroblastes. Note : cette méthode est réservée pour un diagnostic prénatal urgent quand la mutation familiale du gène *ATP7A* est inconnue ; toutefois, cette situation devrait devenir extrêmement rare avec l'amélioration de la disponibilité et de l'efficacité du test de génétique moléculaire.

Caractéristiques Cliniques

Description Clinique

Le spectre clinique des maladies du transport de cuivre lié à *ATP7A* varie de la maladie de Menkes classique à l'extrémité la plus sévère du spectre, au syndrome des cornes occipitales et à la neuropathie distale motrice. La maladie de Menkes classique est caractérisée par une neurodégénérescence et un défaut de croissance débutant à l'âge de 2-3 mois. L'âge au diagnostic est habituellement d'environ 8 mois. A l'opposé, le syndrome des cornes occipitales se manifeste dans la petite ou la moyenne enfance et est caractérisé principalement par des anomalies du tissu conjonctif. La neuropathie distale motrice liée à *ATP7A* est une maladie débutant à l'âge adulte, qui ressemble à la maladie de Charcot-Marie-Tooth, et ne partage aucune des anomalies cliniques caractéristiques de la maladie de Menkes ou du syndrome des cornes occipitales.

Maladie de Menkes classique. Les nourrissons semblent en bonne santé jusqu'à l'âge de 2 à 3 mois, quand apparaissent une perte des acquisitions développementales, une hypotonie, des convulsions, et un défaut de croissance. La maladie de Menkes classique est habituellement suspectée en premier quand les enfants présentent des modifications neurologiques typiques et des modifications concomitantes caractéristiques des poils (courts, épars, grossiers, tire-bouchonnés, souvent faiblement pigmentés) et une apparence faciale avec des bajoues.

Un dysfonctionnement autonome incluant une instabilité de la température et des hypoglycémies peut être présent dans la période néonatale ; certains enfants font des syncopes et ont la diarrhée.

Une tortuosité vasculaire, des diverticules vésicaux qui peuvent aboutir à une obstruction de l'orifice vésical, et des polypes gastriques sont communs.

Sans traitement précoce avec administration parentérale de cuivre, et parfois même avec ce traitement, la maladie de Menkes classique progresse vers une neurodégénérescence sévère et le décès entre environ 7 mois à 3 ans ½. Des hématomes sous-duraux et des accidents vasculaires cérébraux sont habituels. Une insuffisance respiratoire, souvent précipitée par une pneumonie, est la cause habituelle du décès.

Imagerie

- L'IRM cérébrale montre un défaut de myélinisation, une atrophie avec une ventriculomégalie, et une tortuosité vasculaire.
- L'angio-IRM révèle un aspect en 'tire-bouchon' des vaisseaux cérébraux.
- Les radiographies montrent des os wormiens et des éperons métaphysaires et peuvent révéler des fractures de côtes.

Maladie de Menkes atténuée. Quelques individus atteints ont été décrits avec un développement moteur et cognitif meilleur que dans la maladie de Menkes classique. Les individus avec une maladie de Menkes légère peuvent acquérir la marche autonome et parler. Une faiblesse musculaire, une ataxie, un tremblement, et un hochement de la tête sont des signes neurologiques caractéristiques. Les crises convulsives, lorsqu'elles sont présentes, commencent dans l'enfance moyenne ou tardive ; la déficience intellectuelle est légère. Les anomalies du tissu conjonctif peuvent être plus marquées que dans la maladie de Menkes classique. Les pili torti sont présents.

Syndrome des Cornes Occipitales (OHS; cutis laxa liée à l'X). L'intelligence est normale ou légèrement diminuée. Les seules anomalies neurologiques apparentes dans le syndrome des cornes occipitales sont une dysautonomie et des déficits cognitifs subtils. Les individus atteints vivent typiquement au moins jusqu'à l'âge adulte moyen. La fertilité n'est pas connue.

Neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* (DMN). L'âge de début varie de 5 à 60 ans et survient typiquement durant les deuxième ou troisième décennies [Kennerson et al 2010]. Les signes cliniques incluent une atrophie et une faiblesse musculaire des muscles distaux des mains et des pieds, un pied tombant avec un steppage à la marche, parfois une faiblesse musculaire proximale légère des membres inférieurs avec des réflexes ostéotendineux normaux ou une absence de réflexes achilléens. L'examen sensitif peut être normal ou montrer une diminution légère de la sensibilité des doigts et des orteils. Le cas index de la plus grande famille rapportée a eu une progression lente sur 25 ans, nécessitant des orthèses des chevilles à l'âge de 38 ans [Kennerson et al 2009].

Femmes Hétérozygotes. Les femmes qui sont hétérozygotes pour un variant pathogène d'*ATP7A* sont typiquement asymptomatiques, à cause dans certains cas d'un biais d'inactivation favorable du chromosome X [Desai et al 2011]. En théorie, une inactivation biaisée défavorable du chromosome X chez certaines femmes hétérozygotes pourrait être associée à des signes neurologiques ou d'autres signes cliniques liés à ces maladies.

Environ 50 % des femmes qui sont hétérozygotes obligatoires pour un variant pathogène d'*ATP7A* présentent des régions de pili torti [Moore & Howell 1985].

L'évaluation des femmes qui sont hétérozygotes obligatoires pour un variant pathogène d'*ATP7A* causant une neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* est restée limitée jusqu'à présent ; toutefois, dans une famille, les examens neurologiques et les études de conduction nerveuse motrice chez les femmes prouvées comme hétérozygotes étaient normaux [Kennerson et al 2009].

Corrélations Génotype-Phénotype

Le niveau résiduel d'activité de l'enzyme ATPase est corrélé avec le phénotype dans la maladie de Menkès, le syndrome des cornes occipitales et la neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* et avec la réponse au traitement précoce par le cuivre dans la maladie de Menkes [Kaler et al 2008].

Tümer et al [2003] ont observé qu'à de rares exceptions près les délétions du gène résultent en une maladie de Menkes classique avec un décès dans la petite enfance.

Les variants atténués de maladie de Menkes et le syndrome des cornes occipitales sont souvent associés à des variants pathogènes des sites d'épissage qui altèrent, mais ne suppriment pas, un épissage d'ARN adéquat (c'est-à-dire des défauts 'lâches' des jonctions d'épissage).

Les variants alléliques pathogènes associés à la neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* comprennent des variants faux-sens uniques à l'intérieur ou près de la surface lumineuse de la protéine qui peuvent expliquer le trafic intracellulaire anormal observé pour ces anomalies et le mécanisme de cette forme de maladie du neurone moteur [Kennerson et al 2010].

Une variabilité phénotypique intrafamiliale est occasionnellement observée dans la maladie de Menkes [Kaler et al 1994, Born et al 2004, Donsante et al 2007]. Les différences observées entre des individus atteints de deux familles avec une neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* concernaient le degré de faiblesse musculaire, l'atrophie, et le déficit sensitif [Kennerson et al 2010].

Nomenclature

La maladie de Menkes est aussi connue comme le syndrome des cheveux frisés de Menkes ou la trichopoliodystrophie.

Le syndrome des cornes occipitales était antérieurement désigné comme la cutis laxa liée à l'X.

La neuropathie distale motrice liée à *ATP7A* est aussi connue comme l'amyotrophie spinale distale de type 3 liée à l'X.

Prévalence

L'incidence de la maladie de Menkes et de ses variants est estimée à 1 / 100 000 naissances.

Aucune estimation n'est disponible sur l'incidence du syndrome des cornes occipitales et de la neuropathie motrice distale liée à *ATP7A*.

Affections génétiquement liées (Alléliques)

La maladie de Menkes, le syndrome des cornes occipitales, et la neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* sont les seuls phénotypes actuellement connus pour être associés à des variants pathogènes d'*ATP7A*.

Diagnostiques différentiels

Maladie de Menkes. Le diagnostic différentiel inclut d'autres syndromes neurodéveloppementaux débutant dans la première année de vie :

- Déficit en biotinidase
- Aciduries organiques
- Aminoaciduries
- Myopathies mitochondriales

Le syndrome des cornes occipitales. Le diagnostic différentiel inclut :

- La cutis laxa liée à *FBLN5*, de transmission autosomique récessive ou autosomique dominante (la transmission autosomique récessive est plus fréquente) et causée par des mutations du gène *FBLN5* (codant la fibuline-5) ;
- La cutis laxa liée à *ELN*, transmise d'une manière autosomique dominante et causée par des mutations du gène *ELN* (codant l'élastine).

La neuropathie motrice distale liée à *ATP7A*. Le diagnostic différentiel inclut les autres formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth.

Prise en charge

Evaluations initiales suivant le diagnostic

Pour déterminer l'étendue de la maladie et les besoins chez un individu de sexe masculin diagnostiqué avec une maladie de Menkes, les évaluations suivantes sont recommandées :

- Evaluation du développement
- Evaluation de l'alimentation et de la nutrition
- Evaluation de la fonction vésicale
- Consultation avec un généticien clinicien et/ou un conseiller en génétique

Pour déterminer l'étendue de la maladie et les besoins chez un individu de sexe masculin diagnostiqué avec le syndrome des cornes occipitales (OHS), les évaluations suivantes sont recommandées :

- Diverticules vésicaux
- Hernies inguinales
- Tortuosité vasculaire
- Dysautonomie (diarrhée chronique, hypotension orthostatique).
- Déficits cognitifs légers
- Consultation avec un généticien clinicien et/ou un conseiller en génétique.

Pour déterminer l'étendue de la maladie et les besoins chez un individu de sexe masculin diagnostiqué avec une neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* (DMN), les évaluations suivantes sont recommandées :

- Examen neurologique
- Electromyogramme avec étude de la conduction nerveuse
- Consultation avec un généticien clinicien et/ou un conseiller en génétique.

Traitement des Symptômes

Maladie de Menkes

- Mise en place d'une sonde de gastrostomie pour adapter les apports caloriques et la nutrition globale chez les individus de sexe masculin atteints avec une maladie de Menkes classique
- Chirurgie pour les diverticules vésicaux qui surviennent dans la maladie de Menkes classique
- Prise en charge du développement

Neuropathie distale motrice liée à *ATP7A*

- Kinésithérapie (exercices de force et d'étirement)
- Ergothérapie
- Orthèses des chevilles

Prévention des Manifestations Primaires

Maladie de Menkes. Dans la maladie de Menkes classique, le traitement par injections sous-cutanées d'histidine de cuivre ou de chlorure de cuivre avant l'âge de 10 jours normalisent l'évolution développementale chez certains individus et améliore l'évolution neurologique chez d'autres [Kaler et al 2008, Kaler et al 2010].

NB : en dépit d'un traitement par histidine de cuivre très précoce, certains nourrissons ne montrent pas d'amélioration significative par rapport à l'histoire naturelle de la maladie de Menkes non traitée [Kaler et al 1995, Kaler et al 2008]. Le type et la sévérité du variant pathogène d'*ATP7A* déterminent la réponse au traitement précoce par le cuivre.

Pour maintenir une concentration sérique en cuivre dans les valeurs normales (70-150 µg/dL), la dose suggérée de chlorure de cuivre est :

- Pour les enfants âgés de moins de 1 an : 250 µg administrés en sous-cutané 2 fois / jour
- Pour les enfants âgés de plus de 1 an : 250 µg administrés en sous-cutané 1 fois / jour

Syndrome des cornes occipitales. Bien qu'il n'y ait pas d'évidence que le traitement substitutif en cuivre pour le syndrome des cornes occipitales apporte un bénéfice clinique, on pourrait raisonnablement espérer une meilleure évolution neurodéveloppementale et neurocognitive si les individus avec le syndrome des cornes occipitales étaient diagnostiqués tôt et traités par le cuivre durant les trois premières années.

Prévention des Complications Secondaires

Une antibiothérapie prophylactique peut être nécessaire pour prévenir les infections vésicales.

Surveillance

Pour les nourrissons traités par l'histidine de cuivre ou le chlorure de cuivre, surveillance des taux de cuivre et de céruléoplasmine sériques pour éviter des taux trop élevés.

Evaluation des Apparentés à Risque

Il est opportun de tester les apparentés de sexe masculin à risque de maladie de Menkes pour le variant pathogène du gène *ATP7A* identifié dans la famille avant l'âge de 10 jours de manière à débiter rapidement un traitement par le cuivre.

Cf paragraphe conseil génétique pour les questions liées à l'analyse des apparentés à risque dans le but du conseil génétique.

Traitements en cours d'évaluation

La thérapie génique par AAV dans un modèle murin est en cours d'investigation avec des résultats préliminaires prometteurs (Dosante et al 2011).

Le dépistage néonatal n'est actuellement pas disponible pour la maladie de Menkes car les stratégies biochimiques ne sont pas réalisables avec les plateformes actuelles de dépistage néonatal. Une étude pilote pour évaluer la faisabilité du séquençage du gène *ATP7A* sur des taches de sang séchées est actuellement en cours. En cas de succès, un tel test permettrait un diagnostic précoce et un traitement.

Autres

Les thérapies qui se sont révélées inefficaces incluent la vitamine C.

Conseil Génétique

Mode de Transmission

La maladie de Menkes, le syndrome des cornes occipitales, et la neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* sont transmises de manière liée à l'X.

Risque pour les membres de la famille

Parents d'un propositus

- Le père d'un garçon atteint n'aura pas la maladie et ne sera pas hémizygoté pour le variant pathogène d'*ATP7A* ; de ce fait, il ne nécessite aucune étude.
- Dans une famille avec plus d'un individu atteint, la mère d'un garçon atteint est hétérozygote obligatoire (conductrice). NB : si une femme a plus d'un garçon atteint et aucun autre apparenté atteint et si le variant pathogène d'*ATP7A* n'est pas détecté dans son ADN leucocytaire, elle a une mosaïque germinale.
- Si un garçon est le seul membre de la famille atteint (cas simplex), la mère peut être hétérozygote (conductrice) ou le garçon atteint peut avoir un variant pathogène d'*ATP7A* apparu de novo, auquel cas la mère n'est pas conductrice. Environ 1/3 des garçons atteints représentent des cas simplex.

Fratrie d'un propositus. Le risque pour la fratrie dépend du statut génétique de la mère :

- Si la mère du propositus a un variant pathogène d'*ATP7A*, le risque de le transmettre est de 50 % à chaque grossesse. Les garçons qui héritent du variant pathogène seront atteints ; les filles qui héritent du variant pathogène seront hétérozygotes (conductrices) et habituellement ne seront pas atteintes.
- Si le propositus représente un cas simplex (c'est-à-dire un cas unique dans une famille) et si le variant pathogène d'*ATP7A* n'est pas détecté dans l'ADN leucocytaire de la mère, le risque pour la fratrie est légèrement supérieur à celui de la population générale (bien qu'inférieur à 1 %) à cause de la possibilité d'une mosaïque germinale maternelle.

Descendance d'un propositus

- Les garçons avec un syndrome des cornes occipitales et une neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* transmettent le variant pathogène à toutes leurs filles mais pas à leurs fils.
- A ce jour, les individus de sexe masculin avec une maladie de Menkes classique ne se sont pas reproduits.

Autres membres de la famille. Les tantes maternelles du propositus peuvent être à risque d'être hétérozygotes (conductrices) pour le variant pathogène et les descendants des tantes, selon leur genre, peuvent être à risque d'être hétérozygotes (conductrices) pour le variant pathogène d'*ATP7A* ou d'être atteints.

Détection des Hétérozygotes (Conductrices)

Le test de génétique moléculaire des apparentés de sexe féminin à risque pour déterminer leur statut génétique est très informatif si le variant pathogène d'*ATP7A* a été identifié chez un apparenté atteint.

NB : l'identification des femmes hétérozygotes nécessite soit (a) l'identification préalable du variant pathogène d'*ATP7A* dans la famille ou, (b) si un garçon atteint n'est pas disponible pour le test, l'analyse moléculaire d'abord par séquençage, et ensuite, si un variant pathogène n'est pas identifié, par la recherche de délétion/duplication génique.

Le test biochimique est généralement non fiable pour la détection des conductrices en raison d'un chevauchement avec les valeurs normales.

Questions liées au Conseil Génétique

Planning familial

- Le moment optimal pour déterminer le risque génétique, la clarification du statut génétique, et la discussion sur la disponibilité du diagnostic prénatal se situe avant la grossesse.
- Il est approprié de proposer un conseil génétique (incluant la discussion des risques potentiels pour la descendance et les options en matière de reproduction) aux jeunes adultes qui sont atteints ou à risque d'être hétérozygotes ou d'être atteints.

Le 'DNA banking' est le stockage d'ADN (typiquement extrait des globules blancs) pour des utilisations futures éventuelles. Etant donné qu'il est probable que la méthodologie d'analyse et notre compréhension des gènes, des variants alléliques, et des maladies va s'améliorer à l'avenir, il est recommandé de stocker de l'ADN des individus atteints.

Diagnostic Prénatal et Diagnostic Préimplantatoire

Une fois que le variant pathogène d'*ATP7A* a été identifié chez un membre de la famille atteint, un diagnostic prénatal pour une grossesse à risque accru ou un diagnostic préimplantatoire sont des options possibles.

Ressources

- GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Orphanet (www.orpha.net)

Génétique Moléculaire

Tableau A.

Maladies du transport du cuivre liées à *ATP7A* : Gènes et bases de données

Gene	Locus Chromosomique	Protéine	Locus Spécifique HGMD
<i>ATP7A</i>	Xq21.1	Copper-transporting ATPase1	<i>ATP7A @LOVD ATP7A</i>

Les données sont compilées à partir des références suivantes: gène à partir de HGNC; locus chromosomique, nom du locus, région critique, groupe de complémentation à partir de OMIM; protéine de UniProt.

Tableau B.

Entrées OMIM pour les maladies du transport du cuivre liées à *ATP7A*

300011 ATPase, Cu(2+)-TRANSPORTING, ALPHA POLYPEPTIDE; *ATP7A*

300489 SPINAL MUSCULAR ATROPHY, DISTAL, X-LINKED 3; *SMAX3*

304150 OCCIPITAL HORN SYNDROME; *OHS*

309400 MENKES DISEASE

Structure du Gène. *ATP7A* contient 23 exons étendus sur 150 kb d'ADN génomique. La séquence codante est de 4.5 kb. Des transcrits alternatifs (de signification incertaine) sont rarement détectés dans des tissus normaux. Cf Tableau A pour un résumé détaillé des informations sur le gène et la protéine.

Variants alléliques pathogènes. Les variants pathogènes tendent à être famille-spécifiques (uniques). Les types de variant incluent: petites insertions et délétions (35%); non-sens (20%), variants d'épissage (15%), et variants faux-sens (8%); et de grandes délétions ou réarrangements (20%) [Culotta & Gitlin 2001].

La neuropathie motrice distale liée à *ATP7A* est due à des variants pathogènes faux-sens uniques à l'intérieur ou près de la surface luminale de la protéine [Kennerson et al 2010], qui peuvent être incriminés dans le trafic intracellulaire anormal observé avec ces défauts et le mécanisme de cette forme de maladie du neurone moteur.

Produit normal du gène. La protéine codée par *ATP7A*, une ATPase de type P, transporte le cuivre à travers les membranes cellulaires et est critique pour l'homéostasie du cuivre.

Produit anormal du gène. Les variants pathogènes de *ATP7A* peuvent résulter en un produit du gène sans capacité de transport du cuivre (associés à un phénotype sévère) ou à une quantité réduite d'un produit normalement fonctionnel du gène (associé à un phénotype atténué).

Références

Littérature Citée

1. Borm B, Moller LB, Hausser I, Emeis M, Baerlocher K, Horn N, Rossi R. Variable clinical expression of an identical mutation in the *ATP7A* gene for Menkes disease/occipital horn syndrome in three affected males in a single family. *J Pediatr.* 2004;145:119–21.
2. Culotta VC, Gitlin JD. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. Vol 2. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3105-26.
3. Desai V, Donsante A, Swoboda KJ, Martensen M, Thompson J, Kaler SG. Favorably skewed X-inactivation accounts for neurological sparing in female carriers of Menkes disease. *Clin Genet.* 2011;79:176–82.
4. Donsante A, Tang JR, Godwin SC, Holmes CS, Goldstein DS, Bassuk A, Kaler SG. Differences in *ATP7A* gene expression underlie intra-familial variability in Menkes disease/occipital horn syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:492–7.

5. Donsante A, Yi L, Zerfas P, Brinster L, Sullivan P, Goldstein DS, Prohaska J, Centeno JA, Kaler SG. ATP7A gene addition to the choroid plexus results in long-term rescue of the lethal copper transport defect in a Menkes disease mouse model. *Mol Ther*. 2011;19:2114–23.
6. Kaler SG, Buist NR, Holmes CS, Goldstein DS, Miller RC, Gahl WA. Early copper therapy in classic Menkes disease patients with a novel splicing mutation. *Ann Neurol*. 1995;38:921–8.
7. Kaler SG, Gallo LK, Proud VK, Percy AK, Mark Y, Segal NA, Goldstein DS, Holmes CS, Gahl WA. Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. *Nat Genet*. 1994;8:195–202.
8. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang JR, Godwin SC, Donsante A, Liew CJ, Sato S, Patronas N. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med*. 2008;358:605–14.
9. Kaler SG, Liew CJ, Donsante A, Hicks JD, Sato S, Greenfield JC. Molecular correlates of epilepsy in early diagnosed and treated Menkes disease. *J Inher Metab Dis*. 2010;33:583–9.
10. Kennerson M, Nicholson G, Kowalski B, Krajewski K, El-Khechen D, Feely S, Chu S, Shy M, Garbern J. X-linked distal hereditary motor neuropathy maps to the DSMAX locus on chromosome Xq13.1-q21. *Neurology*. 2009;72:246–52.
11. Kennerson ML, Nicholson GA, Kaler SG, Kowalski B, Mercer JF, Tang J, Llanos RM, Chu S, Takata RI, Speck-Martins CE, Baets J, Almeida-Souza L, Fischer D, Timmerman V, Taylor PE, Scherer SS, Ferguson TA, Bird TD, De Jonghe P, Feely SM, Shy ME, Garbern JY. Missense mutations in the copper transporter gene ATP7A cause X-linked distal hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet*. 2010;86:343–52.
12. Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. *Clin Genet*. 1985;28:532–40.
13. Tümer Z, Birk Møller L, Horn N. Screening of 383 unrelated patients affected with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in ATP7A. *Hum Mutat*. 2003;22:457–64.
14. Tümer Z, Klomp L. Clinical utility gene card for: Menkes disease. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(10)

Lectures Suggérées

1. Chelly J, Tumer Z, Tonnesen T, Petterson A, Ishikawa-Brush Y, Tommerup N, Horn N, Monaco AP. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet*. 1993;3:14–9.
2. Danks DM, Cartwright E, Stevens BJ, Townley RR. Menkes' kinky hair disease: further definition of the defect in copper transport. *Science*. 1973;179:1140–2.
3. Donsante A, Johnson P, Jansen LA, Kaler SG. Somatic mosaicism in Menkes disease suggests choroid plexus-mediated copper transport to the developing brain. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:2529–34.
4. Ganguly A, Rock MJ, Prockop DJ. Conformation-sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in double-stranded PCR products and DNA fragments: evidence for solvent-induced bends in DNA heteroduplexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:10325–9.
5. Gasch AT, Caruso RC, Kaler SG, Kaiser-Kupfer M. Menkes' syndrome: ophthalmic findings. *Ophthalmology*. 2002;109:1477–83.
6. Kaler SG. Menkes disease. *Adv Pediatr*. 1994;41:263–304.
7. Kaler SG, Das S, Levinson B, Goldstein DS, Holmes CS, Patronas NJ, Packman S, Gahl WA. Successful early copper therapy in Menkes disease associated with a mutant transcript containing a small in-frame deletion. *Biochem Mol Med*. 1996;57:37–46.

8. Kaler SG, Gahl WA, Berry SA, Holmes CS, Goldstein DS. Predictive value of plasma catecholamine levels in neonatal detection of Menkes disease. *J Inherit Metab Dis.* 1993;16:907–8.
9. Kaler SG, Goldstein DS, Holmes C, Salerno JA, Gahl WA. Plasma and cerebrospinal fluid neurochemical pattern in Menkes disease. *Ann Neurol.* 1993;33:171–5.
10. Kaler SG. Genetics of Menkes kinky hair disease. *Medscape.* 2012.
11. Levinson B, Conant R, Schnur R, Das S, Packman S, Gitschier J. A repeated element in the regulatory region of the MNK gene and its deletion in a patient with occipital horn syndrome. *Hum Mol Genet.* 1996;5:1737–42.
12. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics.* 1962;29:764–79.
13. Mercer JF, Livingston J, Hall B, Paynter JA, Begy C, Chandrasekharappa S, Lockhart P, Grimes A, Bhave M, Siemieniak D, Glover T. Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat Genet.* 1993;3:20–5.
14. Perry DJ, Carrell RW. Hydrolink gels: a rapid and simple approach to the detection of DNA mutations in thromboembolic disease. *J Clin Pathol.* 1992;45:158–60.
15. Tsukahara M, Imaizumi K, Kawai S, Kajii T. Occipital horn syndrome: report of a patient and review of the literature. *Clin Genet.* 1994;45:32–5.
16. Tümer Z, Lund C, Tolshave J, Vural B, Tonnesen T, Horn N. Identification of point mutations in 41 unrelated patients affected with Menkes disease. *Am J Hum Genet.* 1997;60:63–71.
17. Tümer Z, Moller LB, Horn N. Mutation spectrum of ATP7A, the gene defective in Menkes disease. *Adv Exp Med Biol.* 1999;448:83–95.
18. Vulpe C, Levinson B, Whitney S, Packman S, Gitschier J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet.* 1993;3:7–13.
19. White MB, Carvalho M, Derse D, O'Brien SJ, Dean M. Detecting single base substitutions as heteroduplex polymorphisms. *Genomics.* 1992;12:301–6.

Révision

- 18 August 2016 : Mise à jour complète déposée sur le site Web
- 14 October 2010 : Mise à jour complète déposée sur le site Web
- 13 July 2005 : Mise à jour complète déposée sur le site Web
- 9 May 2003 : Revue mise en ligne sur le site Web
- 27 November 2002 : Soumission d'origine (S. Kaler)