

Remerciements

Nous tenons à remercier le Pr Hida Moustapha et le Pr Bouharrou Abdelhak, qui ont toujours suscité notre admiration par leur sagesse et leurs qualités humaines et professionnelles.

Nous tenons à remercier également tous les professeurs du service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès.

Un remerciement spéciale aux Pr Chaouki Sana et Pr Abourazzak sanae qui ont eu la gentillesse de nous encadrer dans ce travail. Nous apprécions leurs conseils si précieux, leur rigueur scientifique et leurs qualités pédagogiques et humaines.

Table des matières

INTRODUCTION

CLASSIFICATION

CHAPITRE 1 : LES MALADIES PAR INTOXICATION

I-AMINOACIDOPATHIES	7
1-Phénylcétonurie.....	7
2-Thyrosinémie type I.....	10
II-MALADIE DE WILSON.....	13
1-Généralités.....	14
2-Les manifestations cliniques	14
3-Arguments biologiques	15
4-Arguments radiologiques.....	16
5-Traitement.....	16
III-LES ACIDURIES ORGANIQUES.....	17
1- L'acidémie méthylmalonique	17
2-La glycinémie cétosique ou acidémie propionique.....	17
3-L'acidurie glutamique de type I.....	18
4-L'acidurie glutamique de type II.....	18
IV-ANOMALIE DE CYCLE DE L'URÉE	19

CHAPITRE 2: LES MALADIES PAR DEFICIT ENERGITIQUE.

I-LES MALADIES MITOCHONDRIALES.....	23
1-Introduction	23
2-Les différentes présentations cliniques en fonction de l'organe atteint...	25
3-Cytopathies mitochondriales :.....	27
4-Les maladies mitochondriales par déficit de beta oxydation des acides gras(AG).	32
II-GLYCOGÉNOSES.....	33
1-Introduction	33
2-Type de description : Glycogénose de type I : maladie de Von Gierke.....	35
3-Les autres glycogénoses.....	38

CHAPITRE 3 :LES MALADIES PAR TROUBLE E METABOLISME DES MOLECULES COMPLEXES

I- LES MALADIES LYSOSOMALES.....	41
1-Mucopolysaccharidoses.....	41
2-Neurolipidoses.....	48
3-Glycogénose de type II : maladie de Pompe.....	67
II-MALADIES PEROXYSOMALES : SYNDROME DE ZELLWEGER.....	69
1-Introduction	69
2-Type de description le syndrome de Zellweger	70

CHAPITRE 4 : LES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES

I-MALADIES MÉTABOLIQUES À RÉVÉLATION NÉONATALE.....	74
--	-----------

1- Introduction	74
2-les présentations cliniques chez le nouveau-né	74
II-MALADIES MÉTABOLIQUES DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	76
1. Les manifestations hématologiques:.....	76
2-Les manifestations hépatiques.....	77
3-Atteinte dysmorphique	78
4-Les manifestations neurologiques.....	79
III-SYMPTÔMES BIOCHIMIQUES D'ORIENTATION.....	79
1-Acidose métabolique	80
2-Hyperlactacidémies.....	81
3-Cétonurie	82
4-Hypoglycémie	83
5-Hyperammoniémie	85
6-Tests urinaires du dépistage	86
7-Signes hématologiques.....	86

CONCLUSION

RESUME

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abréviations

MHM : Maladies métaboliques héréditaires.

CAO : chromatographie des acides organiques

OTC : Ornithine transcarboxylase

CAA : Chromatographie des acides aminés

LDM : La leucodystrophie métachromatique

ASA: Arylsulfatase A

NAGS: N-acétylglutamate synthase

ASS : aspartate synthase.

DNPH : Dinitrophénylhydrazine

AGCM : acide gras à chaîne moyenne

AGCL : acide gras à chaîne longue

Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) représentent un groupe d'affections génétiques ayant en commun la dysfonction d'enzymes ou d'autres protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire [1].

Souvent méconnues des médecins, les MHM peuvent affecter n'importe quel organe. Cependant, dans la très grande majorité des cas, elles touchent le système nerveux et /ou le muscle.

Contrairement aux maladies génétiques identifiées directement par l'analyse moléculaire d'un gène, les maladies métaboliques sont diagnostiquées par des tests biochimiques spécifiques qui cherchent à mettre en évidence l'accumulation ou le défaut de synthèse d'un composé biochimique ou encore à mesurer l'activité d'une enzyme donnée. Le diagnostic moléculaire a aussi une place importante pour confirmer le diagnostic et orienter le conseil génétique.

De nombreuses MHM sont accessibles à des stratégies thérapeutiques spécifiques telles que la stimulation enzymatique à l'aide de cofacteurs, l'enzymothérapie substitutive, certains régimes spécifiques, des traitements chélateurs, le remplacement de certains métabolites indispensables.

La prise en charge des MHM était traditionnellement assurée par les pédiatres. Toutefois, cette situation se modifie. D'une part, les progrès des traitements ont permis aux patients diagnostiqués dans l'enfance de vivre jusqu'à des âges avancés, ce qui nécessite leur prise en charge dans des hôpitaux d'adultes

A travers ce travail nous allons développer les principales maladies métaboliques, ainsi que les différentes situations cliniques et biologiques faisant évoquer une pathologie métabolique en illustrant par des cas cliniques du service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès.

Classification

D'un point de vue physiopathologique, les maladies héréditaires du métabolisme se répartissent en trois groupes. Les affections réunies dans chaque groupe ont en commun un mécanisme pathogénique, des éléments d'anamnèse, une séméiologie clinique et biochimique et des principes thérapeutiques qui constituent autant de repères pour le clinicien [2].

Groupe 1 : maladies métaboliques par intoxication [3]

Dans ce groupe d'affections le sujet s'intoxique de façon aigue ou chronique en raison de l'accumulation en amont du bloc métabolique d'un ou plusieurs métabolites toxiques. Ces pathologies ont en commun :

L'existence d'un intervalle libre entre la naissance et l'apparition des premiers symptômes

La présence de signes cliniques d'intoxication qui peuvent être aigus (vomissement, léthargie, coma, insuffisance hépatocellulaire, complication thromboembolique, etc) ou chroniques (retard mental, cataracte, cardiomyopathie...) et d'anomalies des constantes plasmatiques ou urinaires (acidose, cétose, hypoglycémie, hyperammoniémie...).

Le diagnostic biologique est aisé et repose en général sur le résultat des chromatographies des acides aminés et/ou des acides organiques.

Le traitement consiste à épurer le composé toxique soit par un régime spécial (« épuration endogène ») soit par une technique d'épuration extrarénale comme la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse. Au long cours ces affections sont contrôlables par un traitement nutritionnel, ce qui leur confère globalement un bon pronostic.

Il s'agit des déficits portant sur le catabolisme d'un ou plusieurs acide(s) aminé(s) et qui répondent au régime hypo protidique.

Groupe 2 : maladies métaboliques par « déficit énergétique » [3]

Il s'agit des affections liées à un déficit de production ou d'utilisation de l'énergie.

La confirmation du diagnostic est difficile car fait appel à des techniques sophistiquées de radio enzymologie, polarographie ou spectrophotométrie.

L'absence actuelle de possibilité thérapeutique confère à ce groupe un pronostic le plus souvent fatal.

Les glycogénoses et les déficits enzymatiques de la néoglucogenèse sont également des déficits

Les déficits de l'oxydation mitochondriale des acides gras peuvent être intégrés dans ce groupe même si leur symptomatologie relève à la fois d'un mécanisme de déficit énergétique et d'un mécanisme d'intoxication par les dérivés acylcarnitines accumulés dans les cellules qui sont délétères pour les structures membranaires.

Groupe 3 : affections dues à une perturbation du catabolisme ou de la synthèse de molécules complexes [3]

Ce groupe est plus hétérogène, il s'agit d'affections multi systémiques dont les symptômes (cliniques et biochimiques) sont permanents, d'apparition progressive, indépendants de la survenue d'événements intercurrents (jeûne, infection, stress...) et du régime alimentaire.

Chapitre 1

Les maladies métaboliques par intoxication

Ce sont des maladies du métabolisme intermédiaire qui vont entraîner une intoxication aigue ou progressive du fait de l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc métabolique.

Elles se caractérisent par une absence d'anomalie embryofœtale et l'existence d'intervalle Libre entre naissance et début des symptômes.

Le plus souvent il existe un facteur déclenchant (fièvre, régime alimentaire..). (Fièvre, régime alimentaire..).

Il faut rechercher toujours une cétonurie, une acidose métabolique et une hyperammoniémie.

La chromatographie des acides aminés ou des acides organiques peuvent orienter le diagnostic.

MHM « intoxication » endogène
Aminoacidopathies
Aciduries organiques
Déficit du cycle de l'urée (OCT++)
Galactosémies
Maladie de Wilson
Hémochromatose, neuroferritinnopathie
Porphyries héréditaires

I-Aminoacidopathies

Les Aminoacidopathies sont des maladies d'intoxication accessibles au traitement dans un grand nombre d'entre elles liées à un déficit enzymatique par voie de la dégradation des enzymes des acides aminés[23].

1-Phénylcétonurie

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 2 ans sans antécédent particulier, avec une notion de consanguinité du 1er degré, l'enfant a consulté pour des crises convulsives à type de spasme en flexion survenant en salves de 3 à 4/j avec une notion de retard des acquisitions psychomotrices, l'examen clinique a objectivé des traits autistiques, un retard psychomoteur (la marche non acquise) et une hétéro et auto agressivité, l'EEG : une présence d'une hypersyrmie, la chromatographie des acides aminés a objectivé un taux élevé de phénylalanine l'enfant a été mis sous Sabril et sous régime.

Cinq autres cas âgés entre 9 mois et 7 ans ont été rapportés au sein de service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès, le motif de consultation était le retard psychomoteur dans tous les cas avec une épilepsie chez un malade, l'examen a objectivé chez tous nos patients des traits autistiques, hétéro et auto agressivité et un retard mental profond chez une de nos patiente, le diagnostic a été confirmé par le dosage de phénylalanine et les cinq enfants ont été mis sous régime. De nombreux autres cas ont été suspectés sans pouvoir les confirmer par manque de moyens.

1.1 - Introduction

La phénylcétonurie est liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase impliquée dans la dégradation de la phénylalanine. Du fait de sa fréquence et de son caractère traitable, elle fait l'objet d'un dépistage systématique instauré en France mais pas encore au Maroc et qui consiste à doser la phénylalanine à partir de gouttes de sang déposées sur un papier buvard.

1.2 - Diagnostic

Cette maladie est traitable par un régime qui doit débiter le plus tôt possible. Seul un diagnostic précoce et un traitement immédiat évitent à ces enfants des troubles neurologiques graves: retard mental, troubles du comportement, psychoses, spasmes en flexion, épilepsie. Ces signes neurologiques s'associent à des troubles des phanères avec une hypo pigmentation globale: peau pâle, cheveux blonds, yeux bleus ; associée à un eczéma dans 20 à 40 % des cas [24].

Chez les patients plus âgés, le retard mental parfois profond associé à des troubles du comportement est habituel : hyperactivité, auto agressivité, comportement autistique. Des syndromes proches de la schizophrénie ont été décrits.

Environ 25 % des cas développent une épilepsie de type "grand mal" ; d'autres signes neurologiques (extrapyramidaux, hypertonie globale, syndrome pyramidal, tremblements, syndrome parkinsonien, etc.) peuvent être observés avec une fréquence variable. Il n'y a pas d'épisode d'intoxication aiguë néonatale comme dans les autres aminoacidopathies, ce qui retarde le diagnostic en l'absence de dépistage systématique comme ce qui est le cas pour nos malades.

1.3- Traitement

Le traitement vise la quasi-normalisation des taux plasmatiques de phénylalanine (< 5 mg/100 ml) pendant une durée de plusieurs années.

Un régime strict est maintenu toute la petite enfance après avoir déterminé la tolérance phénylalanine du sujet qu'on définit par la somme du besoin minimal et de la quantité de phénylalanine susceptible d'être métabolisée par l'activité enzymatique résiduelle de la phénylalanine hydroxylase de ce sujet.

Pour atteindre cet objectif, le régime pauvre en phénylalanine implique la suppression totale des protéines animales chez l'enfant, la limitation des protéines végétales, leur remplacement par des substituts protéiques pauvres ou totalement dépourvus en phénylalanine [25].

Ce régime a le risque de carence en acides aminés essentiels rendent indispensable l'utilisation de mélanges d'acides aminés sans phénylalanine.

Les résultats du régime sont globalement remarquables. On prévient quasi totalement l'apparition des signes cliniques. Les enfants dont le régime est institué avant l'âge de 3 mois ont un quotient intellectuel dans la zone normale (80-120) et peuvent être normalement scolarisés [26].

L'âge idéal d'arrêt du régime reste controversé. Si certains auteurs admettent la possibilité d'un arrêt du régime vers 10 ans, quand la myélinisation cérébrale est terminée, un nombre croissant de spécialistes préconisent désormais le maintien prolongé d'un régime, voire sa poursuite définitive. Chez les jeunes filles, il est d'autant plus important de surveiller les habitudes alimentaires et les taux sanguins qu'elles devront être capables de reprendre un régime strict en cas de désir de grossesse (importance de l'éducation des adolescentes et jeunes femmes).

2 -Thyrosinémie type I

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un nourrisson âgé de 2 mois, unique de sa famille, issu d'un mariage consanguin du 1er degré, vaccination est en cours et pas d'antécédents particulier à noter.

Le nourrisson était admis pour prise en charge d'une distension abdominale.

L'examen clinique a trouvé un patient conscient, tonique et réactif, conjonctives normalement colorées avec un ictère conjonctival minime avec a l'examen abdominal a trouvé un abdomen distendu avec circulation veineuse collatérale, hernie ombilicale de 1 cm, une matité des flancs avec hyper tympanisme péri ombilical. Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

Sur le plan biologique on a noté une Hb 8g/dl, anémie normo chrome normocytaire, fonction rénale correcte. Bilan hépatique : GPT/GOT= 17/58 UI/l
GGT= 79 UI/L BD/BT=15/45 ;PAL=2610 ; Alpha foetoprotéine> 3000 ng/ml ;TP/TCA= 19%/68''

Echo abdominale : foie dystrophique avec épanchement péritonéal de grande abondance

Le dosage de succinyl acétone dans les urines était positif.

la chromatographie des acides aminés qui a objectivé un dosage de tyrosine qui dépasse 366µmol/l

Donc le diagnostic de tyrosinémie était retenu.

Sur le plan thérapeutique le malade a été mis sous konakion 10 mg IVD /J

Le malade a été réadmis a l'âge de 6 mois à l'examen clinique on trouve un retard staturo-pondéral – 2DS un hypertélorisme présence de taches purpuriques au niveau du visage et de l'abdomen à l'examen abdominal présence d'une hépatomégalie a 15 cm et une pointe derate.Un traitement par du Rifadin a été administrer.

Quatre autres cas (deux garçons et deux filles) de tyrosinémie ont été diagnostiqués au service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès. L'âge de nos

Malades était entre 2 et 18 mois, la notion de consanguinité était notée chez tous nos patients avec une notion de décès dans la fratrie dans des conditions indéterminées chez un seul malade. Le motif de consultation était la distension abdominale, associé au syndrome hémorragique dans 3 cas et à l'ictère chez un seul malade. L'examen clinique a objectivé une hépatomégalie, un ictère et une ascite chez tous nos malades, un retard staturo-pondéral chez 3 nourrissons et une hernie ombilicale ainsi que des signes de rachitisme chez deux cas. Le diagnostic de tyrosinémie a été retenu en se basant sur le tableau clinique et la chromatographie des acides aminés qui a objectivé un dosage de tyrosine qui dépasse $366\mu\text{mol/l}$, confirmé par la présence de succinylacétone dans les urines chez trois patients. Aucun de nos malades n'a pu recevoir le traitement qui n'est pas disponible au Maroc.

2.1-Introduction

La tyrosinémie de type I liée à un déficit en fumarylacétoacétase. Elle se révèle par une insuffisance hépatocellulaire dès les premiers mois de vie, parfois par des vomissements, une cholestase, une hypoglycémie postprandiale, une tubulopathie proximale avec rachitisme, une diarrhée avec déshydratation comme ce qui est le cas pour nos patients. Les symptômes débutent après les 15 premiers jours de vie.

La tyrosinémie peut être également révélée par un tableau chronique où les signes hépatiques sont dominés par une tubulopathie ou un rachitisme vitaminodépendant. Sans traitement, l'évolution se fait vers une insuffisance

Hépatocellulaire majeure. Le pronostic à long terme est lié au risque d'hépatocarcinome hépatique.

2.2-Diagnostic

Le diagnostic est porté devant la présence de succinylacétone et d'acide delta-aminolévulinique dans les urines, avec dans le sang une élévation de la tyrosine et de l'alphafoetoprotéine. Il sera confirmé par une étude enzymatique et/ou moléculaire qui reste difficile à réaliser dans notre contexte vu le niveau socioéconomique de nos patients.

2.3-Traitement

Depuis le début des années 1990, le traitement par un inhibiteur de la tyrosine oxydase NTBC, qui supprime l'accumulation des composés toxiques en créant un bloc enzymatique fonctionnel plus proximal sur cette voie métabolique, a bouleversé le pronostic de la maladie [27].

Les résultats à moyen terme sont excellents mais une évaluation longitudinale prolongée doit être poursuivie pour apprécier l'efficacité, notamment dans la prévention des hépatocarcinome qui restent la principale complication à long terme.

L'efficacité est surveillée sur la normalisation clinique et biologique des fonctions hépatiques, la surveillance échographique ou tomodensitométrique du foie, la disparition de la succinylacétone (SA) et du δ -ALA dans les urines (la normalisation des taux plasmatiques de phénylalanine et de la tyrosine (adaptation du régime hypo protidique).

II - maladie de Wilson

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 13 ans, 3ème d'une fratrie de 3. Admis pour prise en charge d'une distension abdominale, l'examen clinique trouve un faciès particulier avec un visage figé, bouche entrouverte, avec un aspect de sourire permanent un syndrome extrapyramidal, une dysarthrie, hypo kinésie, rigidité axiale, difficulté d'initiation des mouvements et un tremblement de repos avec une splénomégalie

Sur le plan biologique :

TP: 56 %, bilan hépatique : SGOT 33 U/L, SGPT 59 U/L ; GAMMA GT 112 U/L ; ALBUMINE 27g/l ; Bilan inflammatoire : VS 30/60 mm .

Hémogramme : anémie normo chrome normocytaire avec une thrombopénie

Bilan de cuivre : cuprurie 175µg/24H (N<100) ; céruloplasmine < 0,1 (N 0,2 à 0,6) cuprémie 0,38

Examen ophtalmologique: Présence d'anneau de Kayser-Fleischer

Echographie abdominale : Aspect en faveur d'une HTP sur foie de cirrhose

FOGD varices œsophagiennes stade 2 à 3 avec gastropathie hypertensive modérée

Bilan urinaire Protéinurie 24 H négative ; IRM hyper signal T2 et flair des 2 putamens

Le diagnostic de la maladie de Wilson a été retenu sur la présence d'une atteinte neurologique l'atteinte hépatique, présence de l'anneau de KF et des perturbations de métabolisme du cuivre.

Sur le plan thérapeutique: l'enfant est mis alors sous D-pénicillamine avec un régime sans cuivre.

L'évolution : a été marquée par l'amélioration sur le plan neurologique après 6 mois de traitement : le malade arrive à marcher seul avec amélioration de la dysarthrie. Actuellement, il est sous TROLOVOL® 3cp/j avec un recul d'un an et demi. Une enquête familiale a été réalisée chez la fratrie, Cette étude s'est révélée négative.

Une vingtaine de cas de maladie de Wilson ont été diagnostiqués au service de pédiatrie du CHU Hassan II, une notion de consanguinité a été objectivée chez la majorité de nos malades.

Sur le plan clinique les signes d'hypertension portale, l'ictère et les signes neurologiques étaient les symptômes les plus retrouvés.

Sur plan biologique on a noté le plus souvent des signes d'insuffisance hépatocellulaire, une cytolysse modérée et une anémie hémolytique.

L'anneau de Kayser- Fleicher est retrouvé dans la moitié des cas. Les perturbations du bilan du cuivre sont typiques chez la plupart des patients. Sur le plan thérapeutique la D-penicillamine a été prescrite dans la moitié des cas malgré les difficultés de disponibilité des médicaments qui sont non encore commercialisés sur le marché Marocain. Le sulfate de zinc était prescrit chez 3 malades.

1- Généralités

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire, autosomique récessive rare, causée par une mutation du gène ATP7B, situé sur le chromosome 13q14.3-q21.1,38, résultant d'une perte de fonction d'une adénosine triphosphatase (ATPase), l'ATP7B, entraînant une diminution ou une absence du transport du cuivre dans la bile et son accumulation dans les organes[19].

2- Les manifestations cliniques

Elles peuvent se présenter sous diverses formes et sont très hétérogènes tant dans leur présentation que dans la date d'apparition des premiers troubles. La maladie se révèle chez 45% des patients par une symptomatologie liée à l'atteinte hépatique, chez 35% des patients par des signes neurologiques

Chez 10% des patients par des troubles psychiatriques. Dans les autres cas les manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéoarticulaires. Les manifestations hépatiques prédominent chez l'enfant alors que les manifestations neurologiques sont plus fréquentes au-delà de 18 ans. Certains auteurs rapportent que les sujets dont la maladie s'est révélée par des manifestations hépatiques sont généralement plus jeunes que ceux dont les premiers symptômes sont neuropsychiatriques. L'anneau de kaiser-Fleischer fut décrit en 1902 par Kayser puis en 1903 par Fleischer mais c'est seulement plus tard, que l'association à la dégénérescence hépato lenticulaire sera faite.

3-Arguments biologiques

Des anomalies biochimiques peuvent se révéler dans des bilans usuels de routine : numération formule sanguine, transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, Gamma GT, bilan d'hémostase.

Mais les perturbations biologiques spécifiques de la maladie de Wilson reposent sur l'analyse du bilan cuprique(voir tableau1).

Tableau 1: les paramètres biologiques du diagnostic positif de la maladie de Wilson

NORMAL	CHEZ LE WILSONIEN
La céruloplasmine sérique 0.20-0,6	<0.2mg/l
la cuprurie < 70µg/24h	>100µg/24h
la cuprémie 0,7-1,27 mg/L	<0,7mg/L
le cuivre hépatique 20-40 µg/g	>250 µg/g

4-Arguments radiologiques

-Tomodensitométrie

En cas d'atteinte neurologique, on retrouve une hypodensité des noyaux lenticulaires et une atrophie corticale.

-Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM est un outil important du diagnostic, même si les anomalies constatées ne sont pas spécifiques de la maladie. On retrouve une atrophie cérébrale aspécifique et des anomalies focales de signal sus et sous tentorielles.

5-Traitement

Le but du traitement est de réduire et de prévenir les lésions causées par le cuivre en excès en restaurant une homéostasie normale. Il faut réduire l'apport alimentaire en cuivre.

On dispose de traitements médicamenteux très efficaces qui sont des agents chélateurs du cuivre d'une part et des sels de Zinc.

La D- Penicillamine sous forme des comprimés dosés à de 300 mg. Le médicament doit être pris à jeun, repart en quatre prises, une demi-heure avant les repas ou deux heures après car alimentation diminue son absorption.

La TRIENTINE qui reste un traitement de deuxième ligne en cas d'intolérance à la D-Pénicillamine, néanmoins intéressant même si sa toxicité à long terme est moins connue

Le ZINC semble le traitement le moins toxique, il a prouvé son efficacité, mais il a un délai d'action plus lent.

III- Les aciduries organiques

On parle d'acidémie ou d'acidurie organique (méthylmalonique, propionique, glutamique...) car souvent le diagnostic est posé à partir de dosages urinaires [6].

1- L'acidémie méthylmalonique

De transmission récessive autosomique, elle est liée à un déficit en méthylmalonyl-CoA-mutase. La maladie s'exprime le plus souvent dans la période néonatale par des comas acidocétosiques avec déshydratation, hyperammoniémie et leuco thrombopénie et dans la petite enfance par des vomissements, une hypotonie, un retard de croissance staturo-pondérale et psychomoteur.

Les complications sont les pancréatites, le développement d'une néphropathie glomérulo-interstitielle et l'atteinte aigue des noyaux gris centraux avec syndromes extrapyramidaux.

Le diagnostic repose sur la CAO urinaire et le profil des acylcarnitines plasmatiques qui montrent l'accumulation d'acide méthylmalonique et de propionylcarnitine.

Le traitement consiste en un régime hypo protidique sévère à poursuivre à vie, associé aux antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène.

2- La glycinémie cétosique ou acidémie propionique

Elle est liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase. Cliniquement, la maladie, très proche de l'aciduries méthyl-malonique, débute le plus souvent en période néonatale par un coma acidocétosique avec hyperammoniémie, leuco thrombopénie et convulsions. Parfois, la maladie commence plus tard par des accès récurrents de coma ou une hypotonie, des troubles digestifs et un

déficit intellectuel. Il existe des décompensations métaboliques aiguës mais les complications principales sont les atteintes du système nerveux (noyaux gris centraux), les myocardiopathies et les pancréatites aiguës.

Le diagnostic repose sur la CAO urinaire et le profil des acylcarnitines plasmatiques montrant l'acide propionique et ses dérivés caractéristiques.

Le traitement, très difficile, repose sur un régime hypo protidique très strict, des cures alternées d'antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Le diagnostic anténatal est possible [19].

3-L'acidurie glutamique de type I

Le déficit en glutaryl-CoA-déshydrogénase est une maladie neuro-métabolique de transmission autosomique récessive, due à des mutations sur le gène codant pour la glutaryl-CoA-déshydrogénase qui est localisé sur le chromosome 19p13.2.

Elle débute dans la première année de vie et se manifeste par une régression psychomotrice avec ataxie et des mouvements dystoniques ; la maladie peut aussi se révéler brutalement par un coma et des convulsions ; il existe parfois une macrocéphalie [19]

4-L'acidurie glutamique de type II

Le déficit multiple des déshydrogénases à FAD (flavine-adénine-dinucléotide), connu également sous le nom d'aciduries glutamique de type II, est lié à une anomalie de l'ETF (electron transfer flavoprotein) ou de l'ETF-déshydrogénase. Ces déficits bloquent non seulement l'oxydation des acides gras mais aussi l'oxydation des acides aminés ramifiés, de la lysine et de l'acide glutamique.

IV- Anomalie de cycle de l'urée

Les anomalies enzymatiques du cycle de l'urée (voir figure 1) sont des affections héréditaires du métabolisme. Cinq acides aminés sont impliqués : Ornithine, citrulline, acide argino – succinique, arginine et aspartate.

Les déficits enzymatiques sont responsables d'une diminution de l'élimination de l'azote qui s'accumule sous forme d'ammoniaque dans le sang et les urines.

Parmi les anomalies du cycle de l'urée, il y a le déficit en OCT, la citrullinémie.

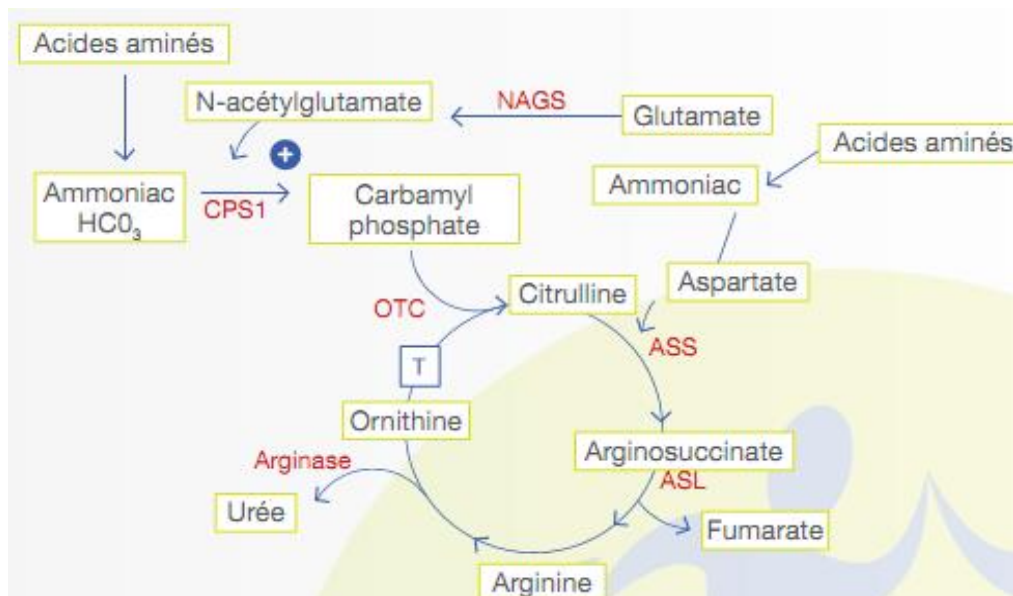


Figure 1 : Schéma du cycle de l'urée

Le tableau clinique est très variable en fonction de la sévérité du déficit : les formes à révélation aiguë néonatale avec de lourdes séquelles neurologiques et les formes à révélation plus tardive qui pourront se manifester par des atteintes digestives, neurologiques (voir tableau 2).

Tableau 2: les différentes manifestations cliniques et biologiques des anomalies du cycle de l'urée.

Enzyme déficitaire	clinique	Diagnostic biologique	traitement
OCT	Formes néonatales : Trouble de conscience : sommolence, coma), refus de boire, vomissement trouble de tonus, convulsion. - Formes tardives : Troubles digestives neurologiques. - Formes pseudo psychiatriques - Déficit intellectuel sévère - Paraplégie spastique - Tremblements- Vomissements	-Hyperammoniémie -Augmentation Glutamate (CAA) - Diminution Citrulline (CAA) - Acidurie orotique	- Limiter les apports protéiques - Arginine - Benzoate de sodium et/ou phénylbutyrate de sodium - Carbamylglutamate (déficit enNAGS)
CPS-1 NAGS		- Hyperammoniémie - Augmentation Glutamate(CAA) - Diminution Citrulline (CAA) - Acide orotique N	
ASS		- Hyperammoniémie - Augmentation Citrulline, Glutamate (CAA) - Diminution Arginine (CAA) - Acidurie orotique	
ASL		- Hyperammoniémie - Présence acide argininosuccinique (CAA) - Acidurie orotique	
Arginase		-Hyperammoniémie inconstante -Augmentation Arginine (CAA)	

Chapitre 2 :

Groupe 2 : Maladies par déficit

énergétique

Elles peuvent survenir à tout âge. Ces maladies du métabolisme entraînent un déficit de la production ou de l'utilisation énergétique avec une déficience au niveau hépatique, du myocarde, du muscle ou du cerveau .

La confirmation du diagnostic est difficile car fait appel à des techniques sophistiquées de radio enzymologie, polarographie ou spectrophotométrie.

Déficit énergétique

Glycogénoses hépatiques et musculaires

Déficit héréditaires de l'oxydation
mitochondriale des acides gras

Déficit chaîne respiratoire
mitochondriale

I-les maladies mitochondriales

1-Introduction

La mitochondrie est un organe intra-cellulaire centrale énergétique, c'est le lieu de transformation de l'énergie nécessaire pour toutes les réactions cellulaires. Elle est présente dans toutes les cellules avec un nombre variable en fonction de la cellule et de son activité (figure 2) .

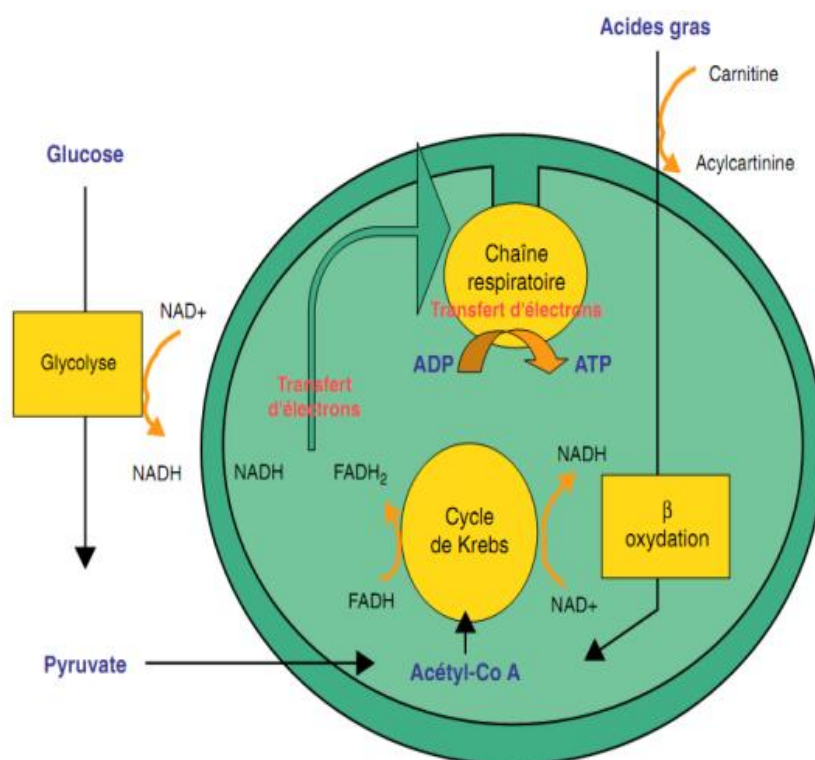


Figure 2 : Schéma général du fonctionnement de la mitochondrie

A EVOQUER DEVANT TOUTE ASSOCIATION DE SIGNES INEXPLIQUES

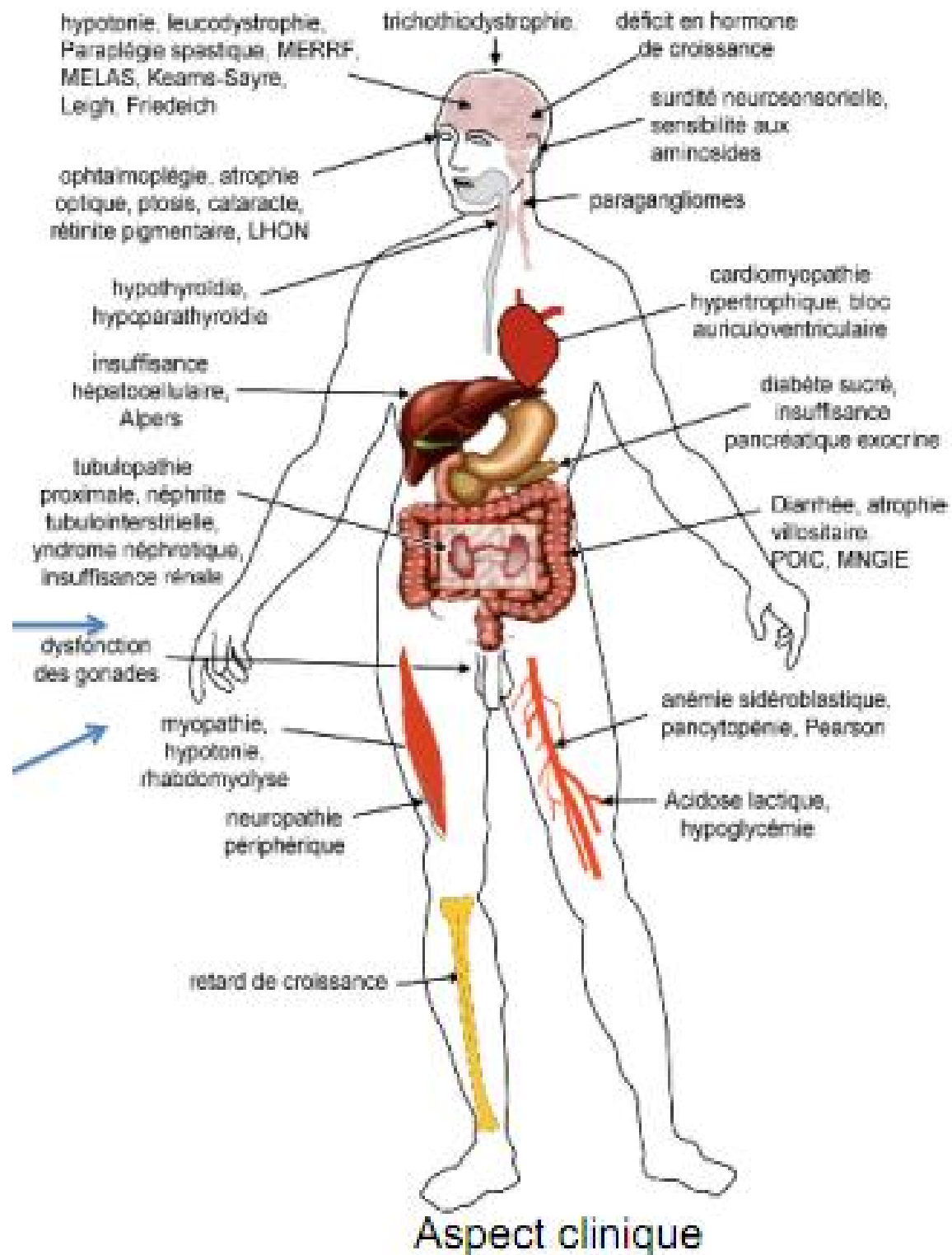


Figure 3: Schéma des différents organes atteints dans les maladies mitochondriales

2-Les différentes présentations cliniques en fonction de l'organe atteint

Les maladies mitochondriales présentent un grand polymorphisme clinique (figure 3) et leur expression phénotypique associe volontiers des dysfonctions multitissulaires dont certaines réalisent des syndromes caractéristiques[66] (voir tableau 3).

Tableau 3 : Les différentes présentations cliniques en fonction de l'organe atteint

Organe atteint	Période néonatale	Enfance (1 mois–2 ans)	Enfant plus de 2 ans
SNC	-Apnées itératives, léthargie, Somnolence, mort subite -Hypotonie axiale et périphérique -Acidose lactique congénitale -Coma acidocétosique	-Apnées récurrentes, mort subite "récupérée" -Coma acidocétosique -Mauvaise tenue de tête, spasticité des membres -Régession psychomotrice, retard mental -Ataxie cérébelleuse -Myoclonies, convulsions généralisées -Encéphalomyopathie nécrosante (syndrome de Leigh) -Polio dystrophie infantile progressive (syndrome d'Alpers)	- Ataxie cérébelleuse -Spasticité -Régession psychomotrice, retard mental. -Leucodystrophie, atrophie corticale -Neuropathie périphérique -Myoclonies ; convulsion
Muscle	-Macroglossie -Myopathie -Atrophie musculaire, hypotonie -Rigidité, hypertonie -Myoglobulinuries récurrentes -Mauvaise tenue de tête.	-Myopathie -Atrophie musculaire -Faiblesse musculaire hypotonie -Myalgies, intolérance à l'effort -Myoglobulinuries récurrentes	-Myopathie progressive -Faiblesse musculaire proximale -Myalgies, intolérance à l'effort -Myoglobulinuries récurrentes
Foie	-Insuffisance hépatique, -hépatomégalie	-Hépatomégalie progressive -Insuffisance hépatocellulaire	

Tableau : 3(suite)

Organe atteint	Période néonatale	Enfance (1 mois–2 ans)	Enfant plus de 2 ans
Rein	Tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi)	-Tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi) -Néphropathie tubulointerstitielle -Syndrome néphrotique -Insuffisance rénale -Syndrome urémique hémolytique	
oeil	-	-Atrophie optique -Diplopie -Ophtalmoplégie externe progressive -Rétinopathie "sel et poivre", rétinite pigmentaire -Ptosis de la paupière -Cataracte	-Ptosis de la paupière -Diplopie -Ophtalmoplégie externe progressive -Rétinopathie, rétinite pigmentaire -Cataracte. -Neuropathie optique de Leber
oreille	-	-Surdité -Surdité neurosensorielle	-Surdité neurosensorielle
moelle	Anémie sidéroplastique, Neutropénie, thrombopénie, Syndrome myélodysplasique, syndrome dysérythropoïétique		
Cœur	Cardiomyopathie hypertrophique	-Cardiomyopathie hypertrophique	-Cardiomyopathie -Bloc Atrio-Ventriculaire

3-Cytopathies mitochondriales :

3.1-Les principaux tableaux cliniques évocateurs des maladies mitochondriale : Type de description : syndrome de Leigh

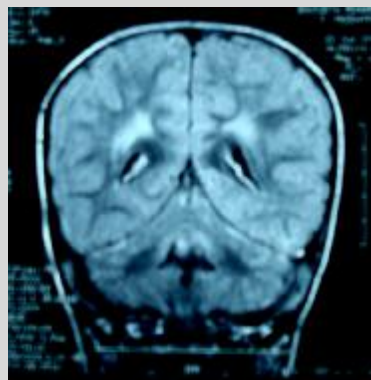
Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 2 ans et 6 mois issu d'un mariage consanguin avec des antécédents familiaux de décès en bas âge dans la fratrie du père et une notion de retard mental chez une tante maternelle .

Le nourrisson était suivi depuis l'âge de 20 mois pour un retard psychomoteur avec une hypertonie spastique et nystagmus un bilan initial réalisé incluant des potentiels évoqués auditifs et visuels, une TDM et une IRM étaient en faveur d'une leucodystrophie avec atteinte des noyaux gris centraux .

A l'âge de 2 ans et 6 mois le nourrisson a présenté une aggravation clinique avec un tableau d'encéphalopathie aigue fait de crise d'épilepsie, de fièvre et de vomissement.

L'encéphalogramme était en faveur d'une souffrance cérébrale diffuse. L'IRM cérébrale a montré une aggravation des lésions préexistantes (image) et extension des lésions des noyaux gris. Un bilan métabolique réalisé a montré un taux élevé de pyruvate plasmatique, d'ammoniémie et de lactate normal , au niveau du LCR le lactate et le pyruvate sont à la limite supérieure. Le diagnostic de syndrome de Leigh est porté chez le nourrisson devant l'histoire clinique, les antécédents familiaux, les images radiologiques et le bilan métabolique. Le nourrisson a été adressé à un centre spécialisé en France pour examen histochimique et un éventuel conseil génétique.



3.1.1 -Le syndrome de Leigh ou l'encéphalomyopathie nécrosante subaiguë :

C'est une maladie neurologique progressive caractérisée par des lésions neuropathologiques bilatérales des noyaux gris, sous corticales, du tronc et du plancher du 4ème ventricule.

La maladie débute typiquement chez le nourrisson de moins d'un an mais il existe de rares cas de début tardif, jusqu'à l'âge adulte.

Parmi les premiers signes de la maladie on note souvent une hypotonie avec mauvaise tenue de la tête, une régression des acquisitions motrices, et des vomissements. Une atteinte pyramidale et/ou extrapyramidale, un nystagmus, des troubles de la commande ventilatoire, une ophtalmoplégie et une neuropathie périphérique sont ensuite fréquents. Les convulsions sont rares.

Les causes du syndrome de Leigh sont multiples, mais dans tous les cas, impliquent un défaut de la production énergétique aérobie allant du pyruvate déhydrogénase à la chaîne des oxydations phosphorylantes.

Les gènes altérés sont le plus souvent nucléaires ; ils codent pour l'une des sous-unités du complexe du pyruvate déhydrogénase ou des complexes respiratoires I ou II.

Le diagnostic de syndrome de Leigh repose sur l'imagerie cérébrale montrant la topographie spécifique des lésions qui atteignent le tronc cérébral et les noyaux de la base, particulièrement le putamen et la protubérance. Les taux de lactate sont toujours trop élevés dans le liquide céphalorachidien, et souvent dans le sang.

Le diagnostic étiologique repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique. Le complexe du pyruvate déhydrogénase est analysé dans les leucocytes circulants ou les fibroblastes cutanés en culture.

Pour l'activité des oxydations phosphorylantes sont mieux étudiées dans le muscle ou le foie.

Le diagnostic prénatal est compliqué par les difficultés éventuelles de l'analyse biochimique des amniocytes et par l'incertitude quant à l'expression par ces cellules du défaut mis en évidence sur les fibroblastes cutanés.

Il n'y a pas de traitement spécifique du syndrome de Leigh. Différentes vitamines et cofacteurs ont été proposés, notamment les vitamines B1 (thiamine) et B2 (riboflavine), et le coenzyme Q10. Un régime cétogène a été proposé pour les patients présentant un défaut du pyruvate déshydrogénase. Le pronostic du syndrome de Leigh est très sévère avec une survie qui dépasse rarement quelques années après le début des symptômes.

3.1.2 - Les principaux tableaux cliniques évocateurs des maladies mitochondriales

Pour un clinicien, il est plus pratique d'avoir présents à l'esprit les tableaux cliniques les plus évocateurs orientant sur une maladie mitochondriale et indiquant le principe des examens complémentaires à entreprendre. C'est dans ce but que sont présentes ici de façon schématique les associations cliniques les plus évocatrices (tableau4) [29].

Tableau 4 : Les principaux tableaux cliniques évocateurs des maladies mitochondriales.

Nom	Manifestations principales	Manifestations secondaires
Ophtalmoplégie externe progressive	- Ophtalmoplégie externe - Ptosis bilatéral	Myopathie moyenne
Syndrome de Kearns-Sayre	- Ophtalmoplégie externe progressive avant 20 ans - Rétinite pigmentaire - Protéïnorrhachie à 1 g / l - Ataxie - Trouble de la conduction cardiaque	Surdité bilatérale Myopathie Dysphagie Diabète Hypothyroïdie Démence
Syndrome de Pearson	- Anémie sidéroplastique - Pancytopénie - Insuffisance exocrine du pancréas	Insuffisance rénale
Syndrome de Leigh	- Encéphalopathie progressive du nourrisson associée à des lésions cérébrales particulières intéressant le tronc et les noyaux gris centraux.	
Syndrome NARP	- Neuropathie périphérique dans l'adolescence - Ataxie - Rétinite pigmentaire	
Syndrome MELAS	- Une encéphalopathie progressive avec des déficits transitoires ou constitués qui évoquent des accidents ischémiques. - Une acidose lactique.	
Syndrome MERFF	- L'association d'une épilepsie myoclonique et d'une myopathie mitochondriale, visible morphologiquement par la présence de fibres rouges déchiquetées (ragged-red fibers).	
Neuropathie optique de Leber	- Une cécité de survenue souvent aiguë chez des patients n'ayant par ailleurs aucun symptôme « classique » de maladie mitochondriale	

3.2 - Moyens d'exploration

Faire la preuve d'une anomalie mitochondriale ne répond pas à des examens systématiques et dépend en partie du polymorphisme clinique tantôt prédominant en un tissu, tantôt étendu à des ensembles syndromiques.

Divers examens ne sont ni identiques ni anormaux dans les diverses mitochondriopathies, certains examens ont une valeur d'orientation. Seules les études enzymatiques histologiques, moléculaires confirment le diagnostic.

Parmi les examens d'orientation : l'acidose métabolique est importante à étudier en particulier chez l'enfant, est la plus simple à rechercher, avec une élévation supérieure à 10 du rapport lactate-pyruvate dans le sérum.

Les examens de certitude portent sur l'exploration tissulaire directe. Le choix du tissu à étudier dépend de la clinique : lymphocytes, fibroblastes cutanés en cultures, biopsie hépatique ou myocardique.

Au total, l'examen histoenzymologique d'un tissu, principalement le muscle, complété par l'étude biochimique les études polarographiques réalisées sur tissu frais et les études spectrophotométriques, pour lesquelles les prélèvements doivent être immédiatement congelés. Des complexes de la chaîne respiratoire confirment l'atteinte mitochondriale. Les explorations moléculaires sont à la recherche de telle ou telle mutation génique [30], [31].

3.3-Traitement :

Jusqu'à présent, il n'y a aucun traitement spécifique des déficits de la chaîne respiratoire à l'exception de l'ataxie de Friedreich, Le traitement symptomatique consiste surtout à éviter certains médicaments, connus pour avoir un effet délétère : valproate de sodium et barbituriques qui inhibent la chaîne respiratoire et ont entraîné une insuffisance hépatocellulaire dans certains déficits [32] les tétracyclines et le chloramphénicol qui inhibent la synthèse protéique mitochondriale. Les autres traitements symptomatiques comprennent l'administration de bicarbonate de sodium au cours des accès d'acidose lactique et au long cours si le taux plasmatique de bicarbonate est inférieur à 18 mmol/l, l'administration d'extraits pancréatiques dans le cas d'insuffisance pancréatique externe et des transfusions répétées dans les cas d'anémie sévère et de thrombopénie.

4-Les maladies mitochondriales par déficit de beta oxydation des acides gras(AG).

Ce sont des maladies métaboliques graves se révélant généralement dans la petite enfance.

Les différentes étapes d'oxydation des peuvent être déficitaires :

- Déficit primaire en carnitine.
- Déficit du transport des AG à chaîne longue et des enzymes spécifiques de la β -oxydation des AGCL, à chaîne moyenne (AGCM) ou à chaîne courte (AGCC).
- Déficit du système de transport d'électrons.

Les principaux tableaux que l'on peut rencontrer sont les défaillances multi viscérales avec atteintes hépatiques et hypoglycémie sévère sans cétose, trouble du rythme cardiaque, hyperammoniémie, cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées, rhabdomyolyse. Ces manifestations surviennent lors d'épisodes de catabolisme nécessitant un regain d'énergie : période néonatale pour les déficits complets les plus graves, gastroentérite ou autre infection intercurrente.

Les déficits primaires en carnitine et d'oxydation des AGCM ont une prise en charge thérapeutique simple et efficace. Par contre, les déficits d'oxydation des AGCL sont les formes les plus fréquentes mais aussi les plus graves. Le traitement de ces derniers est basé sur un régime limité en AGCL et enrichi en glucides, et sur la prévention du jeûne. Malgré cela, ces pathologies gardent un pronostic sévère avec risques de complications et de décès à moyen terme. Une meilleure compréhension de leur physiopathologie, associant une carence de production d'énergie et une accumulation de dérivés des AGCL, a permis de proposer de nouvelles approches thérapeutiques[66].

II - Glycogénoses

1 - Introduction

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires rares du métabolisme du glycogène. Elles peuvent entraîner des manifestations cliniques diverses, selon le tissu principalement touché par le déficit enzymatique à l'origine de la maladie. Cependant, le foie et le muscle, tissus riches en glycogène, sont les organes les plus fréquemment et les plus sérieusement affectés par les glycogénoses. Différents types de glycogénoses ont été décrits et identifiés selon le déficit enzymatique en cause.

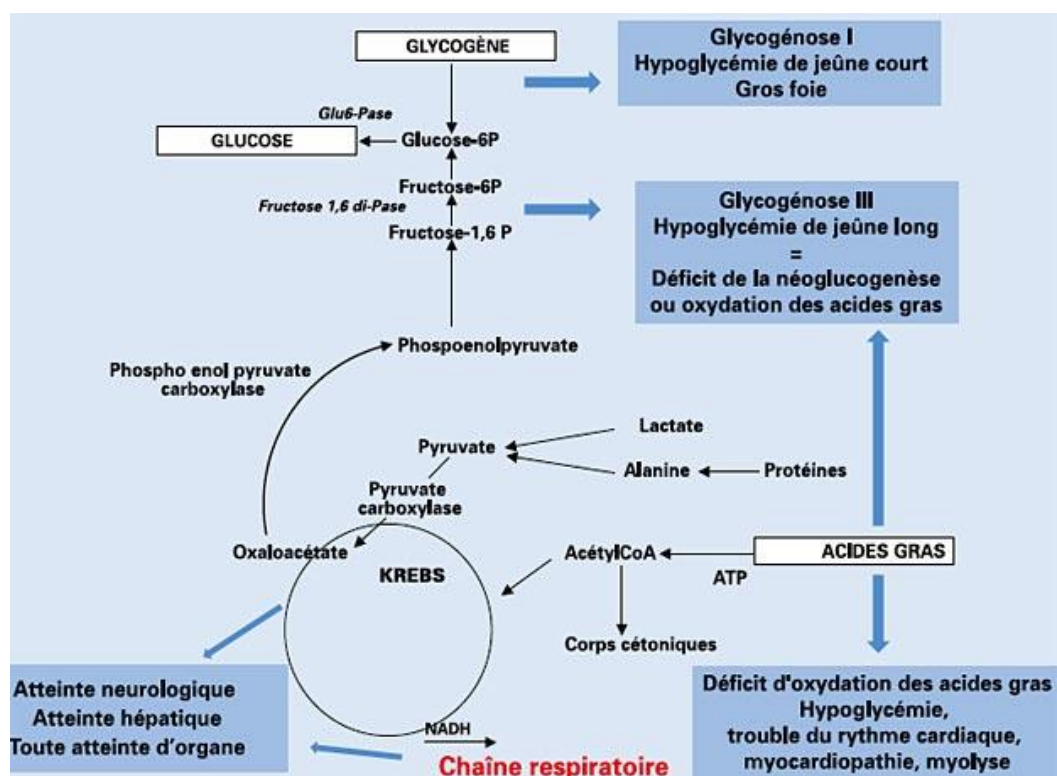


Figure4 : Principales voies du métabolisme intermédiaire de production et d'utilisation énergétique.

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un nourrisson de sexe masculin ,né de mariage consanguin de premier degré, admis à l'âge de 3mois dans un tableau d'hypotonie et refus de téter remontant à une semaine auparavant, le patient étant jusque la bien portant.

L'examen clinique avait trouvé un bébé pale, hypotonique et hypo réactif, et une hépatomégalie avec flèche hépatique à 9cm,

Sur le plan paraclinique, l'hémogramme a objectivé une anémie à 7,8g/dl, normochrome normocytaire, des plaquettes à 438000/ml et des globules blancs à 13350/ml, la glycémie à 0,57g/l, une fonction rénale normale, une cytolyse hépatique avec GOT à 187UI/l et GPT à 493UI/l, Gamma GT élevée à 3778UI/L, le TP à 100%, une protidémie correcte à 61g/l et une protéinurie de 24h à 114mg/kg/j, les sérologies TORSCH était négatives, l'ammoniémie était élevée à 240.

La surveillance de la glycémie : 1,36g/l à une heure de jeun

1,02g/l à 1h30

0,96g/l à 2h

0,79g/l à 3h

0,27g/l à 2h30 (administration de sérum glucosé et arrêt

de l'épreuve.

Le bilan après le jeun : HDL cholestérol : 0,18g/l, Triglycérides : 7,69g/l, GOT : 225UI/l, GPT : 33UI/l

GGT : 1675UI /l PAL : 202UI/l,LDH : 1113UI/l ,Cortisol : 48,4 µg/dl

Le diagnostic de glycogénose type I à été retenu,(hépatomégalie,hypoglycémie ,neutropénie) et le malade mis sous tétées fréquentes/2h et gavage la nuit.

L'évolution a été marquée par la survenue de crises convulsives sur hypoglycémies, et d'infection nosocomiale compliquée de choc septique et le décès du malade.

Trois autres cas de glycogénose ont été diagnostiqués au sein de service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès, le motif de consultation des deux premiers était la perte de connaissance secondaire à des hypoglycémies avec à l'examen clinique présence d'une hépatomégalie. Le 3^{ème} cas avait consulté pour prise en charge d'un retard staturo pondéral et psychomoteur avec à l'examen présence d'une hépatomégalie, nos trois malades ont bénéficié d'une biopsie hépatique qui a permis de faire le diagnostic de glycogénose type III dans les deux premiers cas et de type IV dans le 3^{ème} cas, nos trois patients ont été mis sous régime.

2-Type de description : Glycogénose de type I : maladie de Von Gierke.

2.1 -Au plan clinique

Elle est due au déficit de l'activité glucose-6-phosphatase dans l'hépatocyte, se manifeste le plus souvent à l'âge de 4 à 6 mois par :

- Une hépatomégalie.
- Des manifestations métaboliques aiguës à type d'hypoglycémies pouvant entraîner des crises convulsives.

Une acidose lactique [33] : cette dernière peut se traduire cliniquement par une hyperventilation (élément que les parents peuvent surveiller).

Un retard de croissance, une hypotonie musculaire, des infections récidivantes.

Des xanthomes cutanés peuvent être notés dans l'enfance.

Des manifestations digestives évocatrices d'une maladie inflammatoire (douleurs abdominales, diarrhées glairosanglantes, amaigrissement).

L'examen clinique : une hépatomégalie majeure, une splénomégalie n'est pas habituelle sauf chez les malades souffrant d'une glycogénose de type I B, surtout s'ils sont traités par facteur de croissance de cellules souches hématopoïétiques de façon.

2.2- Au plan biologique

Essentiellement une hypoglycémie induite par le jeûne court, (parfois à peine 3 heures) s'accompagnant d'une acidose lactique.

Une hyperuricémie, d'une hypertriglycérémie et à un degré moindre d'une hypercholestérolémie, les troubles de l'hémostase primaire sont fréquents, affectant l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

Pour des raisons encore mal connues, les concentrations de nombreuses protéines sériques sont fréquemment élevées. (Fibrinogène, CRP). Il en est de même concernant les concentrations des facteurs d'hémostase dont la synthèse est purement hépatique. Une neutropénie et un dysfonctionnement du polynucléaire neutrophile.

2.4-Diagnostic

Il est évoqué sur l'association de signes cliniques [34] (hypoglycémie de jeûne court avec acidose lactique, gros foie mou), une hyperuricémie, une hypertriglycérémie, voire une neutropénie. La confirmation diagnostique vient, à l'heure actuelle, de l'étude moléculaire du gène codant la glucose-6-phosphatase (glycogénose I A) ou du gène codant la glucose-6-phosphate translocase (glycogénose I B).

2.5-Traitement

Le traitement est diététique et vise à corriger les troubles métaboliques pour éviter les atteintes neurologiques, assurer une croissance normale et

limiter les complications à long terme. Les bases du traitement sont la prise de repas très fréquents, l'instauration d'une nutrition entérale nocturne à débit constant. Après 18 mois, l'amidon de maïs cru (maïzena) peut être introduit progressivement et, à raison de plusieurs prises par nuit, peut remplacer la nutrition entérale nocturne. Les apports en fructose et galactose qui risquent d'aggraver l'hyperlactacidémie doivent être restreints. Quand il existe une micro albuminurie, un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être instauré. Les thérapeutiques adjuvantes incluent des compléments vitaminiques, du calcium et de l'allopurinol en cas d'hyperuricémie.

3 - Les autres glycoséoses

.Différents types de glycoséoses ont été décrits et identifiés selon le déficit enzymatique et l'organe en cause (voir tableau5).

Tableau5 : les différentes glycoséoses

Type	Organe atteint	signes cliniques
Glycoséose de type III (MALADIE DE FORBES)	- foie - muscle - le cœur	- Hépatomégalie. - Difficulté à s'asseoir. - amyotrophie. - une hypertrophie ventriculaire.
Glycoséose de type IV (MALADIE D'ANDERSEN)	- foie - muscle - le cœur	- Une hépatosplénomégalie. - Une insuffisance hépatocellulaire. - une cirrhose - Une hypotonie majeure avec hypoventilation et arthrogrypose. - myocardiopathie
Glycoséose de type VI (MALADIE DE HERS)	- foie	- Hépatomégalie isolée. - Retard staturo-pondéral
Glycoséose de type (MALADIE de McArdle)	- muscle	- Une intolérance à l'exercice avec le développement de crampes musculaires. - Des épisodes de rhabdomyolyse
Glycoséose de type VII (MALADIE de Tarui)	- muscle	- Des épisodes de fatigue et de douleurs musculaires lors d'exercices. - Des crampes et de myoglobulinurie
Glycoséose de type IX	Foie et/ ou muscle	- Hépatomégalie, Hypoglycémie - Myopathie
Glycoséoses de type : X ; XI ; XII ; XIII	Muscle	- Des épisodes de fatigue et de musculaires lors d'exercices. - Des crampes

Chapitre 3 :

Groupe 3 : Affections dues à une perturbation du catabolisme ou de la synthèse de molécules complexes

Maladies perturbant la synthèse ou dégradation par différents organelles intracellulaires de molécules complexes.

Leur installation est progressive, permanente, indépendante de tout régime et a tout âge.

L'atteinte clinique est pluri systémiques et hétérogène.

Le diagnostic ce bas sur une analyse enzymatique et moléculaire.

Métabolisme des molécules complexes
Lysosomales ++
Péroxyosome
Glycosylation des protéines
Autres (Xanthomatose cérébrotendineuse...)

I- les maladies lysosomales

Les maladies lysosomales constituent un groupe d'une quarantaine d'affections héréditaires du métabolisme, dues chacune au déficit d'une, voire plusieurs enzymes intervenant dans le catabolisme intracellulaire avec comme conséquence une accumulation de substrats spécifiques dans différents tissus entraînant leur dysfonctionnement (maladies de surcharge).

1 - Mucopolysaccharidoses

1.1 - Introduction

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont un groupe de maladies de surcharge lysosomale causées par des déficits des enzymes impliquées dans la dégradation des glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides qui entraîne une dysfonction des cellules et des organes touchés. Elles sont transmises de façon autosomique récessive, hormis la maladie de Hunter (MPS II) qui est récessive liée à l'X. Les traitements ont été longtemps symptomatiques ; la greffe de moelle puis l'enzymothérapie substitutive sont venues apporter un traitement étiologique de certaines de ces maladies (MPS I, II, VI).

cas clinique

Un enfant de 4 ans et 2 mois, vaccination en cours, qui consulte pour un syndrome dysmorphique. Dans ses antécédents, on note une notion de régression psychomoteur à partir de l'âge de 2 ans avec apparition progressive d'une protrusion sternale et déformation dorsolombaire et une augmentation du périmètre crânien.

L'examen clinique trouve :

- Un facias dysmorphique : des traits du visage grossiers, les narines sont larges, les cheveux épais et raides, les sourcils broussailleux, une hypertrophie gingivale.
- Examen abdominale : une hépato splénomégalie, une hernie inguinale et ombilicale sont retrouvées.
- Examen articulaire : limitation de l'extension des coudes et des jambes, position debout impossible, cyphose dorsolombaire.
- Examen pleuro pulmonaire : déformation de thorax en carène, présence des râles ronflant.
- examen ophtalmologique : cornée dystrophique.

Examens complémentaires :

Echocoeur : cardiomyopathie hypertrophique, valves cardiaque épaissies et rigide, HTAP iso systémique.

Dosage de l'alfa-iduronidase est 0nmol/H/mg.

Etude de gène de l'alfa-iduronidase a objectivé la présence de deux mutations sévères.

Sur ces critères le diagnostic de maladie de Hurler a été retenu. La malade a été mis sous traitement à base de L'alfa-iduronidase (aldurazyme) a raison de 100 UI/kg/ semaine. Avec des contrôles cliniques, biologiques et échographiques ; l'évolution a été marquée par une régression de son hépatomégalie, une tenue de la position assise mais l'état cognitif était stationnaire, avec une discrète amélioration cardiaque sur le plan échographique.

1.2- La clinique type de description : Maladie de Hurler (MPS IH)

Le tableau caractéristique des MPS est représenté par la maladie de Hurler ou MPS IH. Les premiers signes cliniques [42]apparaissent dans les premiers mois de vie, mais peuvent n'aboutir au diagnostic que dans la deuxième année :

- **Dysmorphie**

Les traits du visage deviennent grossiers, les lèvres, les oreilles, la langue et les gencives s'épaississent, les narines sont larges et ouvertes vers l'avant. Le système pileux est très développé, les cheveux épais et raides, les sourcils broussailleux

- **Surcharge viscérale**

Il existe une hépato splénomégalie, une hypertrophie gingivale et une obstruction des voies aériennes supérieures. Des hernies inguinales et ombilicales sont liées à la protrusion abdominale secondaire à la splanchnomégalie et à l'hypotonie.

- **Dysostose multiple**

Les lésions osseuses constituent la forme majeure de la dysostose multiple observée dans les MPS. On observe :

- Un enraidissement articulaire progressif, intéresse les épaules, les coudes, les hanches et les doigts, qui sont fléchis en griffe.
- Une cyphose dorsolombaire à rayon court.
- Une hypoplasie des corps des dernières vertèbres dorsales responsable d'une cyphose thoracolombaire croissante avec aspect caractéristique de la vertèbre en coin ou en marteau.
- Les côtes sont élargies en palette.

- Les ailes iliaques sont petites, carrées, les cotyles hypoplasiques entraînant un risque de dysplasie de hanche [43]

- Les diaphyses des os longs sont courtes, larges, les épiphyses mal développées. Les phalanges et les métacarpiens sont courts, trapézoïdes, leurs extrémités proximales coniques Le crâne est augmenté de volume, scaphocéphalie ; la selle turcique est allongée en J.

- Un syndrome du canal carpien. [44] son installation est insidieuse et les signes cliniques fréquemment frustes d'où la réalisation annuelle d'un électromyogramme.

- Le retard statural s'installe entre 6 et 18 mois, devient de plus en plus sévère.

- Atteinte sensorielle

Des opacités cornéennes, une rétinopathie et, de façon non exceptionnelle, un glaucome. Une surdité se développe, de type mixte, qui contribue à limiter les capacités verbales de ces enfants.

- Atteinte neurologique

La détérioration mentale devient évidente dans la deuxième année, le quotient intellectuel maximal ne dépassant pas 2 à 4 ans. Un syndrome pyramidal, qui est à rechercher systématiquement et périodiquement, doit faire suspecter une compression médullaire, le plus souvent à la charnière crano cervicale. [45] L'hydrocéphalie se développe fréquemment du fait de l'infiltration des méninges [45].

- Atteinte respiratoire

L'infiltration des muqueuses respiratoires s'accompagne d'un encombrement nasopharyngé avec respiration bruyante, pauses respiratoires nocturnes obstructives. [46]

- Atteinte cardiaque

Il est fréquent de noter une atteinte valvulaire et myocardique.

L'atteinte myocardique peut être précoce et sévère. Une coronaropathie diffuse se développe, rarement révélée cliniquement par des crises d'angor.

L'apparition d'une hypertension artérielle est fréquente, probablement secondaire au rétrécissement de calibre des artères rénales. [47]

- Atteinte digestive

Des troubles du transit intestinal sont habituels.

Le diagnostic est réalisé sur une augmentation des GAG urinaires, ces GAG étant composés de dermatane sulfates.

1.3 - Les autres mucopolysaccharidoses

Les autres MPS sont représenté dans le tableau suivant.

Tableau 6 : Les autres mucopolysaccharidoses

type	Phénotype	Transmission	signes cliniques	Déficit <u>enzymatique</u>
SI	<u>Maladie de Scheie</u>	<u>Récessive</u>	-Enraidissements articulaires invalidants. -Un syndrome du canal carpien. -Opacités cornéennes	Alpha-L-iduronidase
IH/S	<u>Maladie de Scheie Hurler</u>	<u>Récessive</u>	-Des manifestations osseuses et viscérales. -une myélopathie cervicale compressive	Alpha-L-iduronidase
II	<u>Maladie de Hunter</u>	<u>Récessive à l'X</u>	- une dysostose -une petite taille. - un faciès grossier particulièrement marqué. - une hépato splénomégalie. - des anomalies cardiaques et une surdité. - Une diarrhée chronique	Iduronate-2-sulfatase
III	<u>Maladie de San Filippo</u>	<u>Récessive</u>	-un retard des acquisitions psychomotrices, en particulier du langage qui n'est parfois jamais acquis -la spasticité, les troubles de l'équilibre. - Enraidissement. - une perte d'autonomie pouvant aller jusqu'à la perte de la marche. -Les troubles de déglutition, les fausses routes.	Héparane-N-sulfatase
IV	<u>Maladie de Morquio</u>	<u>Récessive</u>	-Une marche dandinante, chutes fréquentes, genu valgum. -La déformation de la cage thoracique en forme de carène. -Une hyper laxité articulaire. -Une dysmorphie faciale avec prognathisme, - Un rejet de la tête en arrière, bouche trop large, dents petites avec hypoplasie de l'émail et caries fréquentes.	Galactosamine-6-sulfatase

1.4 - Traitement

1.4.1 - Traitement symptomatique

Ce traitement relève d'une structure multidisciplinaire, qui doit pouvoir évaluer l'état clinique initial, dépister et traiter les complications quand elles surviennent.

Il faut noter l'importance de la prise en charge orthopédique, qui reste nécessaire même après traitement étiologique qu'il soit par thérapie cellulaire ou enzymothérapie substitutive,

1.4.2 - Traitement étiologique

Thérapie cellulaire

L'allogreffe de moelle osseuse effectuée à partir des donneurs humanleukocyteantigen DR identiques a donné des résultats très encourageants dans les maladies de Hurler et de Hunter, à condition d'être effectuée très précocement. [49]

-Enzymothérapie substitutive

L'enzymothérapie substitutive est apparue depuis quelques années dans le traitement des maladies lysosomales. Il faut signaler que le coût de ces traitements est extrêmement élevé qui justifie des indications soigneusement posées et un suivi très rigoureux de ces patients pour pouvoir évaluer l'efficacité à long terme de ces traitements

-Thérapie génique

Comme dans de nombreux domaines des maladies métaboliques, la thérapie génique a fait l'objet de multiples travaux dans les différentes MPS. Ces travaux sont porteurs d'espoir car l'atteinte neurologique est également

améliorée dans certains modèles animaux avec des traitements néonataux. Ces traitements ne sont pas encore d'actualité chez l'homme.

2-Neurolipidoses

Dans les neurolipidoses, les déficiences sont situées sur la voie catabolique des complexes membranaires, ubiquitaires ou spécifiques du système nerveux. Le lipide non dégradé s'accumule dans le lysosome. Ainsi, les neurolipidoses sont des maladies de surcharge appartenant au groupe des maladies lysosomales[50].

2.1 -La maladie de Gaucher

Cas clinique

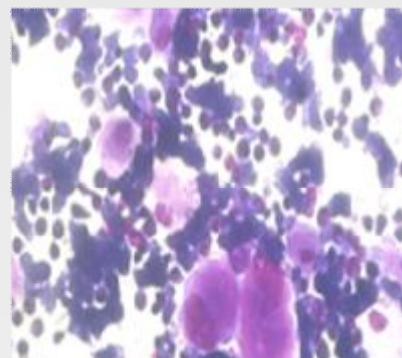
Il s'agit d'une fille de 11mois, unique de sa famille, bien vaccinée selon le PNI, La fille était admise dans un tableau d'hépatosplénomégalie (image 5). Pour ses antécédents il a frère décédé à l'âge de 2ans par complication de maladie de Gaucher et une notion de retard des acquisitions psychomotrices. L'examen clinique a trouvé un enfant conscient avec un poids : 7.4kg (-3DS), taille : 68.5cm (moyenne), L'examen abdominal : HMG à 2TDD avec FH : 9cm, avec une splénomégalie (image1). L'examen ophtalmologique ; présence d'un strabisme de l'œil gauche. L'examen ORL : présence d'une douleur à la pression du tragus et pas d'écoulement auriculaire. L'Echographie abdominale splénomégalie modérée homogène discrète hépatomégalie homogène TP de calibre normal. Medullogramme présence de nombreuses cellules atypique de grande taille est en faveur de cellules de Gauche (image 2). Les examens complémentaires ont objectivé une anémie hypochrome microcytaire arégénérative avec une thrombopénie FOGD pas de varices œsophagiens.

Le diagnostic de la maladie de Gaucher a été retenu sur les critères cliniques et sur les résultats de medullogramme, à noter que le diagnostic a été confirmé chez le frère par le dosage de la beta glucocérébrosidase mais par défaut de moyen le malade n'a pas pu recevoir son traitement, la malade est suivie au service de pédiatrie et en ophtalmologie afin de pouvoir guetter les complications de façon précoce.

Image1



Image2



2.1.1-Introduction

C'est la plus fréquente des maladies lysosomales d'accumulation. De transmission autosomale récessive, cette maladie affecte les tissus et organes riches en cellules dérivées de la lignée monocyttaire/macrophagique dans lesquelles s'accumulent des sphingolipides du fait d'un déficit de l'activité de la glucocérébrosidase ou β -glucosidase acide.

Six cas de maladie de Gaucher dont l'âge varié entre 11mois et 24 mois ont été diagnostiqués au service de pédiatrie de Fès, le motif de consultation était la distension abdominale, la notion de consanguinité était relevé chez tous nos malades, l'examen a objectivé une splénomégalie avec une atteinte ophtalmique type strabisme chez deux de nos malades, sur le plan biologique on a noté une pancytopénie a la numération formule sanguine avec des cellules de surcharge au medullogramme.

Pour nos patients, le traitement s'est limité aux mesures symptomatiques, bien qu'au moins la moitié des patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 aient une atteinte sévère justifiant le recours à un traitement spécifique à type de greffe de moelle osseuse ou de traitement enzymatique substitutif.

Dans les pays occidentaux, la majorité des équipes soignantes ne réalisent plus de greffe de moelle osseuse chez les patients atteints de maladie de Gaucher puisque le traitement enzymatique substitutif a prouvé son efficacité.

Au Maroc, nous devons encore réfléchir aux choix de la méthode thérapeutique curative chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 mal toléré. En effet, le traitement enzymatique substitutif est certainement à terme beaucoup plus onéreux qu'une greffe de moelle osseuse.

2.1.2- Le tableau clinique

-La maladie de Gaucher de type 1

Elle peut être responsable d'atteintes viscérales diverses responsables de manifestations cliniques très variées[54].

La splénomégalie non douloureuse est le signe le plus fréquemment retrouvé et peut se compliquer d'hypersplénisme, de douleurs abdominales et d'une rupture post-traumatique.

L'hépatomégalie est moins fréquente que la splénomégalie. Elle peut être révélatrice de la maladie.

Les manifestations hématologiques sont essentiellement représentées par la thrombopénie qui peut se compliquer d'un syndrome hémorragique. L'anémie est également fréquente. Elle est généralement normochrome, normocytaire et arégénérative ; La leucopénie est moins fréquente.

Au cours de la maladie de Gaucher de type 1, l'apparition d'une atteinte ostéoarticulaire est très variable dans le temps ; en effet elle peut être révélatrice comme elle peut être différée de quelques années.

L'atteinte pulmonaire est rare mais souvent grave. Elle peut avoir plusieurs mécanismes puisqu'il peut s'agir d'une atteinte interstitielle secondaire à l'infiltration par les cellules de Gaucher, mais elle peut résulter d'un syndrome restrictif compliquant une déformation du rachis par des tassements vertébraux multiples.

La maladie de Gaucher de type 1 peut être bien tolérée pendant plusieurs années mais parfois l'atteinte hématologique devient très importante nécessitant des transfusions répétées. Le pronostic vital peut être mis en jeu par un syndrome hémorragique, ou par une atteinte hépatique sévère avec cirrhose et hypertension portale, ou en cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

- La maladie de Gaucher de type 2

Elle est beaucoup moins fréquente. Il s'agit d'une maladie à expression essentiellement neurologique (une hyper extension persistante de la tête, un strabisme, un trismus, une spasticité généralisée, une dysphagie et une régression psychomotrice) à évolution aiguë. En plus des signes systémiques typiques de la maladie de Gaucher. Un laryngospasme, ainsi que des accès apnéiques, des myoclonies et des convulsions généralisées tonico cloniques peuvent s'observer à un stade avancé de la maladie

-La maladie de Gaucher de type 3

Elle est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique. Les signes extra neurologiques ressemblent pour la plupart à ceux observés dans le type 2. L'atteinte oculomotrice est caractéristique de la maladie de Gaucher avec essentiellement l'ophtalmoplégie supra nucléaire, une apraxie oculomotrice et une paralysie oculomotrice ont été également fréquemment rencontrées.

2.1.3 -Les examens complémentaires

La biopsie médullaire et le myélogramme sont les moyens histologiques les plus utilisés. Ils montrent la présence de cellules larges ayant un cytoplasme

Caractéristique contenant des structures tubulaires et un noyau excentré. Mais la biopsie d'autres organes peut être utile au diagnostic.

Le dosage enzymatique constitue l'examen définitif pour confirmer la maladie et il met en évidence une activité réduite de la β -glucosidase acide dans différents tissus. Ce dosage ne permet cependant pas de différencier les types 1, 2 et 3.

2.1.4 - Le traitement

-Les mesures symptomatiques

Elles comportent des transfusions répétées et une splénectomie totale ou partielle, en cas d'anémie sévère avec besoins transfusionnels accrus. Le traitement des complications osseuses comporte un traitement antalgique et un traitement chirurgical lors des destructions articulaires particulièrement celle de la hanche[55].

-Le traitement spécifique

Il repose soit sur la greffe de moelle osseuse ou le traitement enzymatique substitutif.

La greffe de moelle osseuse peut constituer dans certains cas de maladie de Gaucher un traitement efficace en apportant une source permanente de cellules compétentes du point de vue enzymatique.

L'administration de glucocérébrosidase humaine exogène constitue une progression majeure dans le traitement de cette maladie. Le traitement par alglucérase (Cérédase®) et la forme recombinante de l'enzyme l'imiglucérase est actuellement disponible.

2.2 - Maladie de Fabry

2.2.1 - Introduction

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire métabolique rare, de transmission liée au chromosome X, due au déficit en alpha-galactosidase A, une enzyme lysosomale qui catalyse l'hydrolyse de glycosphingolipides.

Le déficit enzymatique est responsable de l'accumulation principalement de globotriaosylcéramide (Gb3, GL-3 ou CTH)[53].

2.2.2-clinique :

Cette affection est multi systémique et on note dans sa forme classique, des manifestations :

Algiques (débutant le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence) : Acroparesthésies chroniques des extrémités, crises douloureuses aiguës invalidantes

Dermatologiques (très fréquentes) : Angiokératomes, une hypohidrose, une anhidrose, résultant en une intolérance à la chaleur sont fréquentes ;

Gastro-intestinales (non spécifiques) : Douleurs abdominales, nausées, diarrhées.

cochléo-vestibulaires (très fréquentes) : Hypoacousie le plus souvent progressive pouvant aller jusqu'à la cyphose, surdité brusque et vertiges sont fréquemment observés.

Ophtalmologiques, polymorphes sans traduction clinique : Des dépôts cornéens, présents dans 70 à 90% des cas sont visibles uniquement par examen à la lampe à fente. Des tortuosités des micro vaisseaux rétiens et conjonctivaux sont par ailleurs classiques.

Cardiaques (fréquentes) : Dans la forme classique : hypertrophie ventriculaire, cardiomyopathie hypertrophique, troubles de la conduction et/ou du rythme, insuffisance cardiaque, valvulopathies.

Rénales (quasi-constantes) : L'atteinte rénale est longtemps cliniquement asymptomatique nécessitant un dépistage systématique d'une micro albuminurie, d'une hyper filtration, d'une protéinurie et plus rarement d'une hypertension artérielle généralement modérée

Neurologiques centrales (jusqu'à 40% des cas) : Des accidents vasculaires cérébraux ischémiques surtout vertébro-basilaires. L'électroencéphalogramme (EEG), le liquide céphalorachidien (LCR), sont normaux.

2.2.3-Traitement

En l'état actuel des connaissances il n'est pas justifié de traiter les enfants asymptomatiques ; Un suivi médical annuel en particulier rénal ; cardiaque et auditif est recommandé. Un traitement par enzymothérapie substitutive ne va être envisagé que dans certaines situations cliniques en rapport avec la maladie :

- grandes crises douloureuses réfractaires à un traitement antalgique bien conduit (carbamazépine, diphénylhydantoïne, gabapentine, amitryptiline) ;
- atteinte rénale organique débutante ; atteinte cardiaque ; atteinte cochléo-vestibulaire (hypoacousie objectivée par l'audiogramme, accident vasculaire cérébral ischémique.

Il est recommandé d'utiliser les posologies initialement utilisées dans les essais cliniques, soit : Pour Fabrazyme® : 1 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les deux semaines par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure) afin de minimiser l'éventualité de la survenue de réactions liées à la perfusion

2.3-La maladie de Niemann Pick de type C

C'est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive, cette maladie reste mal connue de la plupart des praticiens. Elle est caractérisée par une altération du transport intracellulaire des lipides, et par l'accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes péri nucléaires[56].

2.3.1-Diagnostic clinique

C'est maladie pluri systémique, dont trois formes cliniques ont été individualisées en fonction de l'âge de survenue. Les signes neurologiques, quels qu'ils soient peuvent se rencontrer à tous les âges.

-Formes périnatales et de la petite enfance

Elles peuvent être révélées par un hydramnios, ou des signes d'organomégalie (hépatomégalie) parfois déjà détectés pendant la grossesse.

Les signes neurologiques sont variables, mais des troubles de l'équilibre et des troubles des acquisitions psychomotrices ou de l'apprentissage sont constants : retard de langage, difficultés scolaires. Des signes pyramidaux et une tétra parésie s'installent rapidement dans les formes les plus précoces.

Au-delà de deux ans, sont rapportés une ataxie cérébelleuse, une dysarthrie, des troubles de la motricité bucco linguale et de la déglutition, une épilepsie sévère (30 à 50 % des enfants) souvent pharmaco résistante.

Une dystonie présente initialement uniquement lors du mouvement et/ou des mouvements choréiques, des accès cataplexiques.

-Formes de l'adolescent

Les formes de l'adolescent débutent entre six et 15 ans et représentent environ 30 % des cas. Les modes de révélation les plus fréquents sont une ataxie cérébelleuse, la régression des performances scolaires ou dans quelques cas des troubles psychiatriques.

Différents mouvements anormaux ont été rapportés : une dystonie, des mouvements choréiques, mais surtout un tremblement d'action ou dans certains cas myoclonique.

Les troubles cognitifs : des difficultés de concentration avec une diminution des performances scolaires, qui s'aggravent progressivement.

Les troubles psychiatriques : un syndrome dépressif à des troubles bipolaires, des troubles du comportement (agressivité, isolement), voire à une véritable psychose (délire, schizophrénie...).

La paralysie de la verticalité du regard, dès qu'elle est présente, doit orienter vers ce diagnostic. Le fond d'œil est en revanche normal, et il n'y a pas d'anomalie rétinienne décrite dans cette maladie.

L'épilepsie est décrite dans les formes infantiles et juvéniles, elle est le plus souvent généralisée, mais toutes les formes sont possibles.

La cataplexie : les chutes étant en général attribuées aux troubles de la marche et à l'ataxie cérébelleuse, le plus souvent présentes au cours de la maladie.

Une splénomégalie ou une hépatomégalie.

L'évolution est plus lente dans les formes de l'adolescent, mais le pronostic y reste redoutable avec un décès avant l'âge de 30 ans.

2.3.2 - Examens complémentaires

Les examens complémentaires, en dehors du test à la Filippine, apportent peu d'éléments orientant vers le diagnostic.

Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale, et en particulier l'IRM, est au début normale, ne montrant en particulier pas d'atrophie, ou de lésion de la substance blanche.

Échographie abdominale

L'échographie abdominale peut dans certains cas révéler une hépatomégalie ou une splénomégalie

Biopsie osseuse

La réalisation d'une biopsie osseuse pour mettre en évidence la présence inconstante d'histiocytes bleus (sea blue histiocytes).

Test à la Filippine

Elle consiste à observer la fluorescence produite sur des fibroblastes cultivés dans un milieu riche en LDL, puis fixés et marqués par la Filippine. Il permet de révéler la présence de vésicules péri nucléaires remplies de cholestérol.

2.3.3- Traitement

Le traitement repose sur des mesures symptomatiques, et actuellement sur l'administration per os de miglustat qui est un inhibiteur de la glucosylceramidase synthase. La posologie habituelle est de 200 mg, trois fois par jour dans les formes juvéniles et adultes. Dans les formes de l'enfant, la posologie est adaptée à la surface corporelle. La qualité de vie des patients, ainsi que leur espérance de vie, sont améliorées par une prise en charge symptomatique et palliative : antiépileptiques adaptés en cas d'épilepsie, tricycliques en cas de catalepsie, anticholinergiques en cas de dystonie,

La kinésithérapie respiratoire cas de troubles de la déglutition, voire aux stades tardifs de la maladie, discussion d'une gastrostomie.

2.4 - La leucodystrophie métachromatique

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un enfant de 5 ans et demi, ayant comme antécédents une notion de consanguinité, une régression psychomotrice, vers l'âge de 3 ans et demi. L'examen clinique trouve un enfant conscient, apyrétique, avec une marche ataxique, des traits autistiques et un syndrome pyramidal.

TDM : une dilatation kystique du V4 associé à une atrophie modérée vermienne inférieure avec un discret élargissement des carrefours ventriculaires.

IRM : Hypersignal Flair et T2 de la substance blanche profonde périventriculaire pouvant rentrer dans le cadre d'une leucodystrophie avec une légère atrophie des hémisphères cérébelleux et du vermis d'allure séquellaire.

EEG : Exploration électromyographique en faveur d'un processus démyélinisant intéressant les membres inférieurs.

En se basant sur les données cliniques et de l'imagerie un diagnostic de leucodystrophie a été fortement suspecter.

Le dosage de l'arylsulfatase A était très bas.

Six autres cas de leucodystrophie ont été suspecté : cliniquement sur une la notion de régression psychomotrice a l'âge de 14-16 mois et sur l'existence des signes neurologiques type syndrome pyramidal et cérébelleux, et neuropathies périphériques et sur le plan radiologique présence d'une

leucodystrophie. Deux cas seulement ont été confirmé par le dosage de l'arylsulfatase A.

2.4.1 - Introduction

La leucodystrophie métachromatique (LDM) est une neurolipidose rare de transmission autosomique récessive. Elle est en rapport avec un trouble du métabolisme de la myéline dû à un déficit en l'enzyme impliquée dans la dégradation des sulfatides, l'arylsulfatase A (ASA) [60] [61].

On distingue trois formes cliniques selon l'âge de début ; la forme infantileLa (maladie de Scholz-Greenfield) qu'est la plus fréquente et concerne 60 à 80 % de cas, la forme juvénile et de l'adulte [62].

2.4.2 - Signes cliniques

Le développement psychomoteur est normal dans la première année ; la régression motrice se fait généralement par étapes, atteignant successivement la position debout, la position assise et le port de la tête[58], [59]

- Initialement, trois tableaux cliniques peuvent se voir :

- Une paralysie flasque avec hypotonie et abolition des réflexes ostéotendineux.
- Une combinaison de signes pyramidaux avec abolition des réflexes ostéotendineux, qui est le tableau le plus fréquent.
- Une paraplégie spastique avec des réflexes vifs.

À un stade avancé, on observe des signes pseudobulbaires, une rigidité de décérébration et/ou des postures de décortication avec des spasmes toniques, favorisés par des stimulations. Les crises d'épilepsie sont exceptionnelles.

par des stimulations. Les crises d'épilepsie sont exceptionnelles.

Au cours de la LDM, l'accumulation de sulfatides ne se produit pas seulement dans le système nerveux central, mais aussi dans d'autres tissus, dont le système nerveux périphérique d'où la survenue de signes neurologiques périphériques. L'association de ces signes à une atteinte pyramidale constitue un élément très évocateur du diagnostic [63].

La normalité de l'imagerie cérébrale, notamment au stade précoce, ne doit pas récuser le diagnostic de LDM et doit faire pratiquer le dosage de l'ASA et l'analyse de sulfatides dans les urines surtout devant un tableau de neuropathie périphérique démyélinisante chez un jeune enfant.

Cependant, le plus souvent l'IRM encéphalique met en évidence une démyélinisation diffuse bilatérale et souvent symétrique qui peut dans certains cas être limitée à la région péri ventriculaire.

2.4.3. - traitement

-Thérapeutiques symptomatiques

Ce sont souvent les seules possibilités d'apporter un confort relatif à l'enfant et à entourage. L'évolution souvent inexorable de ces maladies mérite une prise en charge active. Les troubles de l'alimentation, avec les troubles de la déglutition, de l'appétit, les complications du reflux gastro-œsophagien nécessitent souvent d'avoir recours à la pose d'un bouton de gastrostomie et parfois au traitement chirurgical du reflux dans le même temps chirurgical. Les troubles du transit (constipation opiniâtre) et les complications respiratoires sont quasi constants dès que l'atteinte neurologique retentit sur l'autonomie motrice de l'enfant. Le traitement de la spasticité, des mouvements anormaux, de l'épilepsie doit être régulièrement adapté à l'aggravation de l'état de l'enfant. Souvent, la spasticité ou les mouvements anormaux sont cause de douleurs

chroniques qu'il faut tenter de limiter par une physiothérapie adaptée, par le traitement des complications (œsophagite) et par des antalgiques.

-Grefe de moelle

Elle permet d'apporter des cellules saines qui prendront en charge l'épuration de la surcharge due au déficit enzymatique de l'hôte.

2.5 -La maladie de Farber

Cas clinique

Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin âgé de 1 mois né de parents consanguins de 1er degré, admis dans notre formation pour fièvre prolongée. La grossesse et l'accouchement se sont bien déroulés. La période néonatale est sans incidents. Le poids de naissance est de 3kg100. Le début de la symptomatologie remonte à J10 de vie par l'installation d'une tuméfaction douloureuse des articulations associée à une fièvre et des vomissements. L'examen clinique trouve un poids à 4kg100, une taille à 56cm, un périmètre crânien à 35cm. Le bébé a un bon contact, une bonne poursuite oculaire, une hypotonie axiale, une raideur articulaire (image1) et des nodules sous cutanés intéressant l'occiput, les 2 coudes, les talons des pieds et aussi les interphalangiennes proximales mesurant 1 à 2cm(image2). L'examen neurologique est difficile vu l'atteinte articulaire.

Les examens biologiques de routine: NFS, VS, CRP, glycémie, urée, créatinine, bilan hépatique, EPP, TP étaient normaux à l'exception d'une anémie à 9g/dl. Les hémocultures, la ponction lombaire et l'examen cyto bactériologique des urines sont normaux. Les sérologies TORCH sont négatives. La radiographie du squelette, l'échographie abdominale et l'échographie transfontanellaire étaient normaux. Le dosage spécifique de la céramidase acide est diminué. Le bébé est perdu de vue.

Image 1



image 2



2.5.1-Introduction

La maladie de Farber a été identifiée pour la première fois en 1952 par le pédiatre Sidney Farber. C'est une enzymopathie lysosomale de transmission autosomique récessive due à une mutation du gène ASAH (N- acylsphingosine amidohydrolase) qui code la céramidase acide [63] ; [64].

2.5.2-Signes cliniques

Les signes cliniques apparaissent dès les 1ères semaines de vie caractérisés par une polyarthrite intéressant les grosses et les petites articulations avec raideur et déformation articulaire, des nodules sous cutanées localisés en péri-articulaire et au niveau de certains points d'appui, un enrouement progressif de la voix, un retard psychomoteur, une stagnation pondérale et une insuffisance respiratoire qui conditionne le pronostic vital.

Sept sous-groupes ont été identifiés, ils diffèrent par l'âge de début, la sévérité des symptômes et les organes atteints.

Le type 1 est caractérisé par une atteinte du SNC et des nerfs périphériques. Le décès survient souvent avant l'âge de 2 ans.

Les types 2 et 3 n'exposent à aucune atteinte du SNC mais ils sont caractérisés par la sévérité des nodules sous cutanés, la douleur, la raideur articulaire, la raucité de la voix et l'insuffisance respiratoire.

Le type 4 comprend une atteinte neurologique sévère et une hépatosplénomégalie importante dès la naissance. Il est caractérisé par une infiltration granulomateuse de divers organes: le foie, la rate, le poumon, le thymus et le tissu lymphoïde.

Le type 5 est caractérisé par une régression psychomotrice progressive

Le type 6 a été décrit chez un seul patient, il associe la maladie de Farber à la maladie de Sandhoff (maladie lysosomale de surcharge due à un déficit en hexasaminidase A et B). Il est caractérisé par une raucité de la voix, un stridor, des nodules sous cutanés dispersés au niveau du corps, une tuméfaction douloureuse des poignets et des chevilles et à l'examen ophtalmologique une tache rouge cerise au niveau de la macula.

Le type 7 a été décrit également chez un seul patient, il est dû à une mutation du gène prosaposine (cofacteur protéique impliqué dans la dégradation de la céramide), par conséquent ce patient a regroupé un déficit en glucocérébrosidase, glucocérébrosidase et en céramidase.

Le diagnostic de confirmation se base sur la mesure de l'activité de la céramidase acide des fibroblastes de peau cultivée, des cellules sanguines ou des amniocytes en culture pour un diagnostic prénatal.

2.5.3-Traitement

Il n'existe aucun traitement curatif de la maladie de Farber et la majorité des patients décèdent à un âge très jeune. Le traitement reste essentiellement palliatif basé sur la corticothérapie pour lutter contre la douleur, une trachéotomie en cas de difficulté respiratoire et la chirurgie pour réséquer les nodosités sous cutanés. Cependant, la greffe allo génique de la moelle osseuse réalisée chez des patients atteints du type 2/3 de la maladie de Farber a donné de bons résultats, chez les patients type 1 les résultats étaient médiocres.

2.6 - La maladie de Wolman

un cas clinique

Il s'agit d'un nouveau né âgé de 26 jours, issu d'un mariage consanguin 1^{er} degré. Admis au service pour prise en charge d'un syndrome œdémateux avec perte de poids. Ayant dans ses antécédents deux décès dans la fratrie : deux prématurés

Sa symptomatologie remonte à la naissance par la découverte d'une ambiguïté sexuelle, le nouveau-né était adressé en consultation endocrinologie mais l'aggravation de son état clinique et l'apparition d'un syndrome œdémateux avec refus de tétée et des diarrhées a motivé l'hospitalisation en néonatalogie.

L'examen clinique trouve un poids à 3800kg pour une taille à 45cm (-0.5DS), PC=35cm

L'examen abdominal : abdomen distendu avec une hépatomégalie à 10 cm, avec une matité à la percussion. L'examen des organes génitaux externes : bourse vide hypoplasiques, micro pénis.

Le reste de l'examen somatique : sans anomalie.

Les examens complémentaires: TSH : 75.23ul/ml. Cholesterol: Total: 1.28g/l - Triglycerides: 1.95g/l, L'activité de la lipase acide est de 16.2nmol/h.mg

- Radiographie de rachis :
 - rachis lombaire sans anomalie.
 - Opacité de tonalité calcique bilatérale latéro rachidienne se projetant en regard des disques D11-D12.
- radiographie thoracique normale.
- Echographie abdominale : calcifications bilatérales surrénaliennes et ectopie testiculaires gauche le testicule droit est non vu.
- Sur le plan thérapeutique : Le nouveau-né a été déclarée sortant levothyrox : 6µg/kg/j après régression de ses œdèmes et une prise pondérale et adressé pour suivi en consultation de l'endocrinologie pédiatrique.

2.6.1 - Introduction

La maladie de Wolman correspond à la manifestation la plus sévère du déficit en lipase acide lysosomale, les phénotypes moins sévères étant regroupés sous le nom de maladie de surcharge en esters du cholestérol, elle se transmet sur le mode autosomique récessif.

La lipase acide est une enzyme qui joue un rôle essentiel dans l'hydrolyse lysosomale du cholestérol estérifié et des triglycérides d'origine lipoprotéinique.

Dans la maladie de Wolman, forme la plus rare, ces deux lipides sont accumulés de façon massive dans la plupart des tissus. Environ cinquante cas ont été rapportés dans la littérature.

2.6.2 - Signes cliniques

La maladie peut parfois s'exprimer dès la période fœtale (hépatomégalie, ascite, calcifications des surrénales). Plus classiquement, la maladie débute dans les premières semaines de vie par une distension abdominale avec hépatosplénomégalie majeure voire massive (pouvant survenir dans la période néonatale), et parfois une ascite.

La présence de calcifications des surrénales, révélées à la radiographie, est un signe quasi constant et très caractéristique.

Le myélogramme montre l'existence d'histiocytes spumeux, toutefois non spécifiques.

Les enfants présentent des troubles digestifs importants (vomissements et diarrhée avec stéatorrhée) conduisant à un arrêt rapide de la croissance pondérale, et une détérioration psychomotrice progressive sans signes neurologiques spécifiques.

Ultérieurement s'installent une anémie sévère et un état cachectique et la survie dépasse rarement un an.

Le déficit enzymatique est la conséquence de mutations sévères du gène de la lipase acide localisé en 10q24-q25.

Le diagnostic peut être rapidement confirmé par mesure de l'activité enzymatique dans des leucocytes (ou des fibroblastes), qui démontre un déficit quasi total.

Le diagnostic prénatal est possible par mesure de l'activité enzymatique ou étude mutationnelle dans des villosités chorales.

2.6.3 - traitement

Il n'y a actuellement pas de traitement spécifique pour la maladie de Wolman, néanmoins dans deux cas publiés la greffe très précoce de moelle ou de sang de cordon semble efficace avec un recul de 4 ans. Les résultats encourageants de l'enzymothérapie substitutive et de la thérapie génique rapportés chez le modèle murin avec invalidation du gène LAL ne sont pas nécessairement transposables à la maladie de Wolman

3-Glycogénose de type II : maladie de Pompe

La maladie de Pompe est volontairement traitée à part car c'est une glycogénose très particulière, le déficit enzymatique siégeant au niveau du lysosome. Elle est liée à un déficit en maltase acide, encore appelé - glucosidase acide.

3.1-Présentations cliniques et évolution

La maladie de Pompe est une glycogénose musculaire qui touche progressivement le muscle squelettique et chez les petits enfants le cœur.

La forme infantile, qui touche les nourrissons, atteint spécifiquement le muscle cardiaque. Cette maladie s'aggrave et, en l'absence de traitement, les enfants meurent habituellement vers la fin de la première année de vie, en raison d'une insuffisance cardiaque et d'une insuffisance respiratoire extrêmement sévère [62].

Chez les malades ayant une forme moins sévère de la maladie, des difficultés de la marche sont au premier plan, en rapport avec une atteinte des muscles de la hanche.

L'atteinte des muscles respiratoires peut s'associer à l'atteinte des muscles squelettiques, occasionnant des troubles respiratoires, nocturnes puis diurnes.

Cette atteinte respiratoire est à l'origine d'une fatigue prononcée, de maux de tête matinaux, de troubles du caractère et du comportement.

Des troubles digestifs peuvent également s'observer, à type de diarrhée chronique pouvant faire errer le diagnostic vers celui d'une malabsorption.

L'atteinte musculaire continue d'évoluer lentement durant des années, pouvant nécessiter le recours au fauteuil roulant. La ventilation assistée permet d'améliorer la qualité et l'espérance de vie.

3.2-Bases biochimiques et moléculaires

Le diagnostic de glycoséose de type II repose sur la mise en évidence du déficit de l'activité de l' α -glucosidase acide. En première intention, l'activité enzymatique est mesurée dans les leucocytes. Idéalement, le diagnostic doit être confirmé après biopsie de peau, par étude enzymatique sur cultures de fibroblastes. Une mutation prévalente est décrite au cours de la forme infantile de la maladie de Pompe.

Le diagnostic prénatal de la maladie est possible par étude enzymatique et/ou moléculaire sur biopsie de trophoblaste et/ou une amniocentèse.

3.3 - Traitement

Jusqu'à très récemment, les petits enfants atteints de forme infantile de maladie de Pompe mouraient tous avant l'âge de 1 an. À l'heure actuelle, on dispose de l'enzyme recombinante qui constitue une voie thérapeutique très prometteuse. Ce traitement, qui nécessite des perfusions d'enzyme tous les 15 jours, a montré une amélioration conséquente du fonctionnement cardiaque chez tous les enfants.

Enfin, un certain nombre d'équipes travaillent dans le monde sur des projets de thérapie génique de la maladie de Pompe. Dans le même ordre d'idées, l'utilisation de protéines chaperonnes, molécules capables de se fixer sur l'enzyme déficiente et, en modifiant sa structure, de parfois améliorer l'activité enzymatique, est potentiellement une voie d'avenir mais, à ce jour, aucun essai n'a encore été entrepris chez l'homme.

II - Maladies peroxysomales : syndrome de Zellweger

1 - Introduction

Les rôles biochimiques des peroxysomes sont très divers et incluent, par exemple, la biosynthèse du cholestérol.

Des erreurs dans la biogenèse des peroxysomes ou l'oxydation des acides gras à longue chaîne, ou dans le métabolisme de l'acide phytanique, induisent des états pathologiques graves tels que le syndrome de Zellweger ou la maladie de Refsum.

2 - Type de description le syndrome de Zellweger

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de sexe masculin issu d'un mariage non consanguin hospitalisé le jour de sa naissance pendant 24h pour une détresse respiratoire néonatale transitoire et qui a présenté après des accès de cyanose non expliquée. A 25ème jour de vie il a présenté des crises convulsives à type de spasme, l'examen clinique trouve un bébé très hypotonique avec une dysmorphie faciale, une hépatomégalie, une hyporeflexie et une fontanelle antérieure très large. L'EEG a trouvé une souffrance cérébrale diffuse. La TDM a objectivé une lissencephalie.

Le dosage de l'acide pipécolique et phytanique est revenu en faveur d'un syndrome de Zellweger, le bébé est décédé quelques mois après dans un tableau de détresse respiratoire.

Le syndrome de Zellweger est une maladie rare du métabolisme peroxysomal qui affecte un nouveau-né sur 50 000 ; cliniquement elle se manifeste par

- une dysmorphie faciale très caractéristique : un faciès aplati, une fontanelle antérieure large, des sutures écartées, un front proéminent et haut placé, un occiput plat, des fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, une arête nasale large, un épicanthus et des rebords supra-orbitaux hypoplasiques. Une macrocéphalie ou une microcéphalie, un palais ogival, une

protrusion linguale ou une micrognathie, et un excédent de plis cutanés au niveau du cou peuvent être présents

- une hypotonie sévère, des crises d'épilepsie.
- des dysfonctionnements hépatiques et rénaux : une hépatomégalie, un ictère, une hypertrophie pylorique et une hydronéphrose sévère sont fréquents.
- une cataracte, un glaucome, une rétinite pigmentaire, un nystagmus et une atrophie du nerf optique. Progressivement surviennent des troubles visuels puis la perte de la vision.
- Une surdité neurosensorielle peut être présente.
- Une cryptorchidie et un hypospadias (garçons), ou une clitoromégalie (filles) peuvent survenir.
- Les anomalies squelettiques sont fréquentes. Le système nerveux central est sévèrement affecté (hypotonie musculaire profonde, hyporéflexie ou aréflexie, déficit intellectuel sévère).

La cause la plus fréquente du syndrome de Zellweger est un défaut génétique au niveau du gène PEX1 (qui altère la fonction des peroxysomes et prévient la dégradation des acides gras à très longue chaîne, VLCFA). Il en résulte une accumulation de métabolites toxiques et des altérations dans le développement des cellules neurales. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif.

Le syndrome de Zellweger est souvent suspecté lors de l'examen clinique et il est définitivement confirmé par un examen biochimique. L'imagerie par résonance magnétique peut être utile pour révéler une polymicrogyrie. L'hydronéphrose peut être suspectée à l'échographie prénatale.

Les principaux diagnostics différentiels incluent l'adrénoleucodystrophie et la forme infantile de la maladie de Refsum ; les autres maladies à écarter sont le syndrome d'Usher et les maladies présentant une hypotonie sévère.

En cas de grossesse à risque, le dépistage prénatal des VLCFA et du déficit de synthèse des plasmalogènes peut être réalisé sur des amniocytes en culture ou des prélèvements de villosités chorales. Une équipe multidisciplinaire est nécessaire à la prise en charge symptomatique du nouveau-né et de sa famille. La plupart des enfants décèdent dans la première année de vie des suites d'une apnée progressive, d'une insuffisance respiratoire liée à une infection ou d'une épilepsie réfractaire.

Un conseil génétique permet aux parents de comprendre l'histoire naturelle et la progression de la maladie et de déterminer le risque pour de futures grossesses.

Chapitre 4 :
La présentation clinique et biochimique

I- Maladies métaboliques à révélation néonatale

1- Introduction

Le nouveau-né a un répertoire limité de réponses aux maladies graves et à première vue se présente toujours avec des symptômes non ou peu spécifiques comme une détresse respiratoire, une hypotonie, une mauvaise succion, des vomissements, une diarrhée, une mauvaise prise pondérale, une déshydratation, des convulsions. La consanguinité et la recherche de décès dans la fratrie et chez les germains doivent être précisément notées quelle qu'en soit la cause alléguée

2- les présentations cliniques chez le nouveau-né

2.1- Nouveau-né « neurologique »

Tableau 7: les manifestations neurologiques chez le nouveau-né

Les manifestations neurologiques		Les maladies à suspecter
Coma		- La majorité des maladies peroxysomales - Quelques maladies lysosomales
Troubles du tonus	Hypotonie	- les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale - les maladies peroxysomales. - les hyperammoniémies congénitales
	Hypotonie – hypertonie	- les acidémies organiques - la leucinose
	Hypertonie	- le déficit en dopa décarboxylase
Convulsions		- Le déficit en holocarboxylase synthétase - la maladie de Menkes. - glycogénose type I. - les maladies peroxysomales

2.2 -Nouveau-né « hépatique »

Tableau8 : les manifestations hépatiques chez le nouveau-né [8]

Les manifestations hépatiques	Les maladies à suspecter
Insuffisance hépatocellulaire	- La galactosémie. - une tyrosinémie de type I. - Les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale. - Les déficits de l'oxydation des acides gras.
Hépatomégalie	- Glycogénose de type I ou III
Hépto splénomégalie	- maladie de Landau, et - Niemann -Pick A et C - mucopolysaccharidose type VII
Ictère cholestatique	- le déficit en alfa 1anti trypsine. - les anomalies du métabolisme des acides biliaires. - les maladies peroxysomales. - la maladie de Niemann -Pick type C.

2.3 -Nouveau-né « cardiaque »

Tableau9 : les manifestations cardiaques chez le nouveau-né [9]

Les manifestations cardiaques	Les maladies à suspecter
Myocardiopathie	- La mucopolipidose de type II. - La maladie de Pompe. - Les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale - Les déficits de l'oxydation des acides gras à chaîne longue
Un trouble du rythme ou de la conduction	- un déficit de la bêta oxydation des acides gras [10].
La mort subite	- Les déficits de l'oxydation des acides gras à chaîne longue.

2.4 - Nouveau-né porteur d'une diarrhée sévère et/ou déshydraté

Tableau10 : les manifestations digestives chez le nouveau né

Les manifestations digestives	Les maladies à suspecter
Diarrhée aqueuse	- Le déficit en lactase. - Le déficit en sucrase-isomaltase.
Diarrhée chronique avec malabsorption des liposolubles	- Les anomalies du métabolisme des acides biliaires. - le syndrome CDG. - Certaines maladies peroxysomales.
Une mauvaise croissance et des difficultés d'alimentation	- Glycogénose type Ib. - L'intolérance aux dibasiques. - Le syndrome de Pearson. - La forme subaiguë de déficit du cycle de l' ou d'acidurie organique.

II - maladies métaboliques de l'enfant et de l'adolescent

Différentes maladies métaboliques pourront être évoquées en fonction de l'âge d'apparition des symptômes, et la présence ou non de signes neurologiques et/ou extra neurologiques associés [11].

1. Les manifestations hématologiques:

Tableau11:les manifestations hématologiques[12]

Les manifestations hématologiques	Les maladies à suspecter
Une anémie hémolytique	- Un défaut des enzymes glycolytiques. - Une maladie de Wilson
Une pancytopénie	- Une acidurie organique. - Une maladie lysosomale
Un syndrome d'activation macrophagique	- Une acidurie organique. - Une maladie lysosomale

2 - Les manifestations hépatiques

Tableau12 : les manifestations hépatiques [14]

Les manifestations hépatiques	Age	La maladie suspecte
La cirrhose	Moins de un an	Glycogénose type IV
		Galactosémie
		Tyrosinémie type 1
Hépatomégalie	Plus qu'un an	Le déficit en alfa 1 antitrypsine
	Moins de 3 mois	La maladie de wilson
		Les maladies lysosomales
		Glycogénose type I
		Déficit en néoglucogenèse
		Déficit d'oxydation des acides gras
Cholestase	3mois-2ans	Les maladies lysosomale
		Déficit d'oxydation des acides gras
		Le déficit en alfa 1 antitrypsine
		Les maladies lysosomales
		Déficit d'oxydation des acides gras
		Le déficit en alfa 1 antitrypsine
		Tyrosinémie type 1
		Niemann Pick type C
		Maladies peroxysomales
Insuffisance hépatocellulaire	Moins de 3 mois	Galactosémie
		Tyrosinémie type 1
		Déficit de cycle de l'urée
		Déficit de la chaine respiratoire
		Défaut d'oxydation des acides gras
		Niemen Pick type A, B
	3mois-2 ans	Fructosémie
		Tyrosinémie type 1
		Déficit de cycle de l'urée
		Déficit de la chaine respiratoire
		Défaut d'oxydation des acides gras
	2 ans	Le déficit en alfa 1 antitrypsine
		La maladie de wilson
		Défaut d'oxydation des acides gras

3 - Atteinte dysmorphique

Tableau13 : les manifestations dysmorphiques

Organe atteint	Les symptômes dysmorphiques	Maladies suspectes
Squelette	Nanisme	Maladies peroxysomales Mucopolysaccharidoses
	Atteinte dysplasique	Maladies de Refsum
	Dysostose multiple	Mucopolysaccharidoses
Les mains et les pieds	Syndactylie	Syndrome de Smith-Lesli-Opitz.
Face	Nez aplati, large, narines antéversées	Maladies peroxysomales Mucopolysaccharidoses Syndrome de Smith-Lemli-Opitz
	Anomalies auriculaires	Maladies peroxysomales Mucopolysaccharidoses
	Grand front	Syndrome de Zellwegger, maladie de Refsum infantile
Crane	occiput plat	Syndrome de Smith-LemliOpitz. Maladies peroxysomales
	Microcéphalie	Maladies peroxysomales
	macrocéphalie, scaphocéphalie	Mucopolysaccharidoses

4 -Les manifestations neurologiques

Tableau14: les manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques	Les maladies métaboliques à suspecter
Les encéphalopathies métaboliques [17].	- Les anomalies du cycle de l'urée. - Le déficit pyruvate déshydrogénase
Les leuco encéphalopathies	- La leucodystrophie métabolique.
Les para parésies	- La phénylcétonurie.
Les ataxies	- Un trouble du cycle de l'urée. - Déficit de la chaîne respiratoire.
Les troubles psychiatriques [19].	- Un trouble du cycle de l'urée. - Une porphyrie aiguë. - Une maladie de Wilson.
L'épilepsie [20].	- Un trouble de cycle de l'urée. - La maladie de Wilson. - Une maladie de Gaucher de type 3.
Retard de développement psychomoteur	- Les Mucopolysaccharidoses. - La leucodystrophie métachromatique - Le CDG syndrome. - Une acidurie organique

III -Symptômes biochimiques d'orientation

Lorsqu'une maladie héréditaire du métabolisme est suspectée, un traitement général symptomatique et une batterie d'examens de laboratoire doivent systématiquement et simultanément être mis en route.

En phase aiguë et avant tout traitement, le stockage d'échantillons de sang, d'urine et de liquide céphalorachidien (LCR) est un élément précieux pour le diagnostic ultérieur, dont l'utilisation sera programmée après avoir pris un avis métabolique spécialisé.

1 - Acidose métabolique

En absence d'un trou anionique associé l'acidose est hyperchlorémique avec pH urinaire alcalin, L'existence d'un trou anionique (acidose métabolique normochlorémique) signe l'accumulation dans l'organisme d'un composé acide qui peut être un acide organique « toxique » ou d'un composé « physiologique » en grande quantité comme les corps cétoniques (acétoacétate et 3-OHbutyrate) (Figure 6).

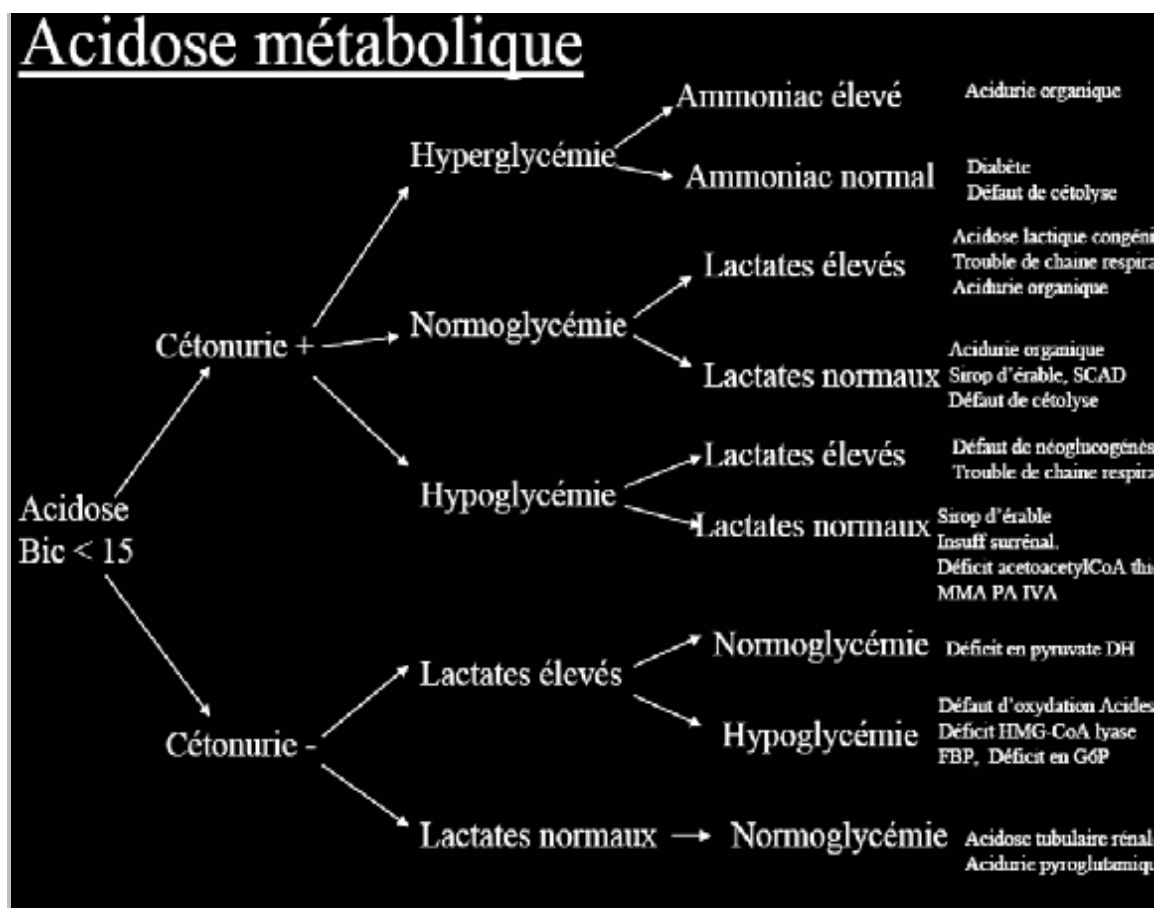


Figure n°6:acidose métabolique

2 - Hyperlactacidémies

Devant toute suspicion de maladie métabolique, surtout si le contexte est évocateur d'un déficit énergétique, il faut réaliser un dosage simultané de lactate, pyruvate, corps cétoniques, acides gras libres et glycémie (tableau 15).

Tableau n°15: les diagnostics à suspecter devant une Hyperlactatémie

Hyperlactatémie	Symptôme clinique	Diagnostic suspect
Hyperlactatémie post prandial	Hépatomégalie	Glycogénose type III
	Symptômes neurologique Ratio : lactate/pyruvate : normal	Déficit en pyruvate déshydrogénase
	Symptômes neurologiques Encéphalomyopathie Ratio : lactate/pyruvate : élevé	Déficit en pyruvate déshydrogénase Déficit de la chaîne respiratoire
Hyperlactatémie à jeun	Hépatomégalie, hypoglycémie	Glycogénose type I
	Hypoglycémie à jeun	Déficit en 1,6-biphosphatase fructose.
Hyperlactatémie permanente	Symptômes neurologiques Encéphalomyopathie Ratio : lactate/pyruvate : élevé	Déficit en pyruvate déshydrogénase Déficit de la chaîne respiratoire Déficit en pyruvate carboxylase
	Hyperammoniémie Cetoacidose transitoire	Acidurie organique
	Hyperammoniémie	Déficit du cycle de l'urée

3-Cétonurie

La présence de corps cétoniques dans les urines est toujours anormale chez l'enfant et signe presque à coup sûr et jusqu'à preuve du contraire, une maladie héréditaire du métabolisme intermédiaire. Soit cette cétose est découverte dans un contexte d' « intoxication endogène » (coma et anomalies du tonus survenant après un intervalle libre) et le diagnostic sera orienté vers une acidémie organique (acidose métabolique + hyperammoniémie) ou une leucinose (dinitrophénylhydrazine [DNPH], odeur de « curry » pas d'acidose), soit le contexte est celui d'un déficit énergétique avec hyperlactacidémie indiquant un déficit en pyruvate carboxylase ou un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale. Dans la glycogénose de type III et le déficit en glycogène synthase, l'hypoglycémie au jeûne court s'accompagne d'une hypercétonémie (hyperfonctionnement de la néoglucogénèse) (figure 7).

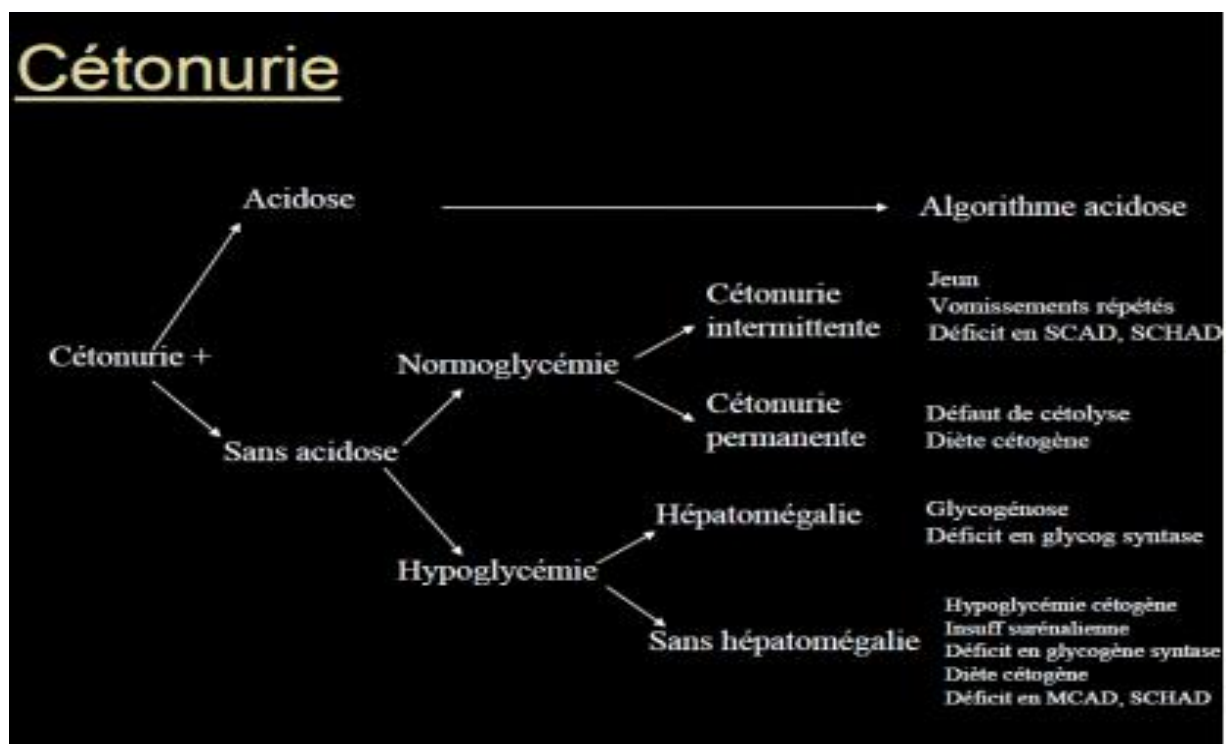


Figure n°7 : cétonurie

4 - Hypoglycémie

L'hypoglycémie peut survenir dans un contexte évocateur.

- Dans le cadre d'une insuffisance hépatocellulaire les diagnostics de galactosémie, tyrosinémie et déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale seront discutés (figure 8 et 9).

- L'hypoglycémie avec coma, acidocétose et déshydratation orientera vers une acidémie organique.

- L'association myocardiopathie, hypotonie, hépatomégalie, troubles du rythme et hypoglycémie fera rechercher un déficit de l'oxydation des acides gras.

- Lorsque l'hypoglycémie est le symptôme prédominant, deux diagnostics sont possibles et s'opposent.

Les glycogénoses type I et III où l'hépatomégalie peut être modérée au début, l'hypoglycémie survient avec une régularité de métronome 3 heures après les biberons, disparaît en alimentation continue, on recherchera une acidose lactique réversible à la correction de l'hypoglycémie (glycogénose type I), une neutropénie (glycogénose Ib) et une élévation des créatines kinases (glycogénose type III).

L'hyperinsulinisme néonatal ou l'hypoglycémie est permanente, sévère, rebelle, nécessitant des apports glucosés massifs. Le déficit en hormone de croissance peut se manifester par une hypoglycémie dès la période néonatale avant tout retentissement sur la croissance.

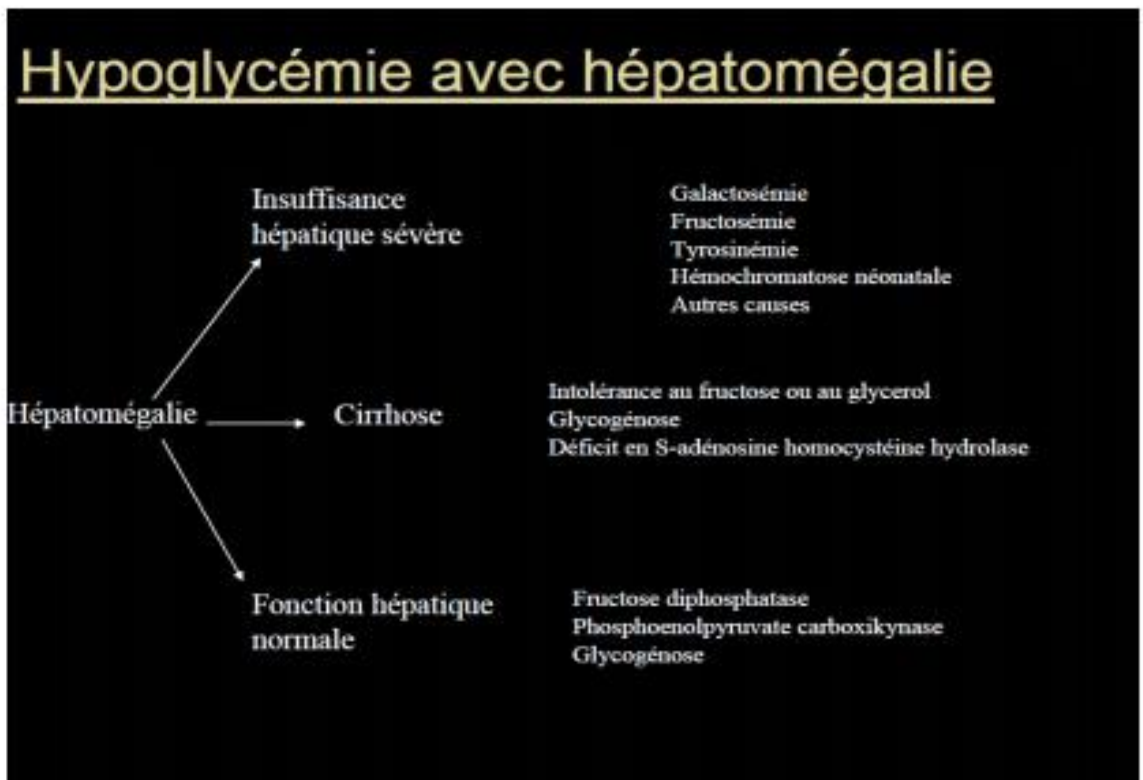


Figure °8 : les différentes maladies à suspecter devant l'hypoglycémie avec hépatomégalie

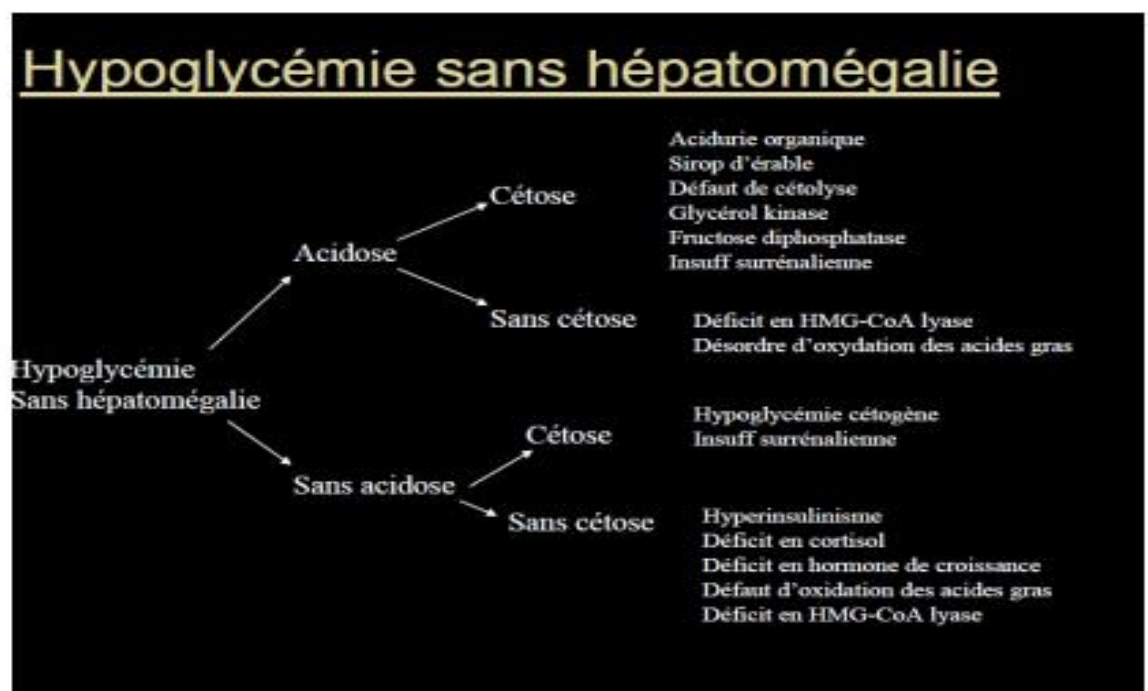


Figure 9 : les différentes maladies à suspecter devant l'hypoglycémie sans hépatomégalie

5 - Hyperammoniémie

L'ammoniémie est un dosage indispensable et qui doit être réalisé, transporté et utilisé avec beaucoup de précautions. Toutes les causes d'erreur technique majorent la valeur de l'ammoniémie dont la norme est inférieure ou égale à 40 $\mu\text{mol/L}$.

Les principales pathologies s'accompagnant de l'hyperammoniémie [22].sont (voir tableau16) :

- Le déficit de cycle de l'urée.
- Acidurie organique.
- Le déficit d'oxydation des acides gras.

Tableau 16 : les différents bilans permettant d'orienter le diagnostic lors d'une Hyperammoniémie

Bilan	Déficit de cycle de l'urée	Acidurie organique	Déficit d'oxydation des acides gras
Gazométrie	Alcalose respiratoire	Acidose métabolique	Acidose métabolique
Transaminases	Augmentés	Augmentés	Augmentés
Glycémie	Normale	Normale	Basse
Créatine kinase	Normale	Normale	Parfois élevée
Corps cétoniques	+ / -	Nombreux	Absents
Chromatographie des acides aminés	Parfois peut orienter le diagnostic	Profil non spécifique	Normal
Chromatographie des acides organiques	Normal	peut orienter le diagnostic	peut orienter le diagnostic

6-Tests urinaires du dépistage

Le clinicien doit analyser l'odeur des urines et reconnaître :

- l'odeur caractéristique de « pieds en sueur » dans l'acidémie isovalérique.

- l'odeur caractéristique de curry ou de sirop d'érable provenant dans la leucinose de l'excrétion des acides ramifiés qui peuvent être également identifiés au lit du malade par le test à la DNPH ;

- l'odeur d'urine de chat dans l'acidurie β -méthylcrotonique orientant vers un déficit multiple en carboxylases.

La recherche de corps cétoniques est faite au lit du malade par le comprimé Acétest. La glycosurie et protéinurie sont recherchées à la bandelette. Le pH urinaire est estimé par papier pH Merck ou mesuré au pH-mètre ou au laboratoire.

7-Signes hématologiques

La numération formule sanguine est une aide précieuse pour l'identification de certaines maladies héréditaires du métabolisme.

Les acidémies propionique, isovalérique et méthylmaloniques induisent une pancytopénie « toxique » qui peut être d'apparition retardée mais ne manque jamais.

De la même façon, dans la glycogénose de type Ib il existe une neutropénie qui peut cette fois être masquée lors des complications infectieuses.

La présence d'une anémie mégaloblastique non régénérative doit orienter vers les anomalies du métabolisme des folâtres et de la vitamine B12 et vers les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale, en particulier le syndrome de Pearson [12].

Conclusion

Réputées rares, les maladies héréditaires du métabolisme restent encore probablement dans de nombreux cas non diagnostiquées.

L'efficacité dans le diagnostic et le traitement de ces maladies nécessite à la fois une bonne orientation clinique et une capacité du laboratoire à répondre rapidement aux questions posées.

La complexité croissante des maladies et des investigations rend indispensable une collaboration étroite entre les pédiatres, les généticiens, les biochimistes et parfois les équipes de recherche.

Dans notre contexte de nombreux cas de maladies métaboliques suspectés cliniquement restent non confirmés du fait que la plupart des tests biochimiques et moléculaires restent difficiles à réaliser au Maroc d'où l'intérêt de développer ce genre d'investigations dans notre pays.

La prise en charge de ces maladies demeure problématique en raison d'une part de la non disponibilité des traitements au Maroc, de la majorité des maladies métaboliques traitables et d'autre part de leur coût onéreux.

Le dépistage néonatal doit être instauré de façon systématique, notamment pour les maladies traitables (exemple la phénylcétonurie) ce qui permettra une prise en charge précoce, efficace et moins coûteuse.

Résumé

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont des maladies génétiques, héréditaires et définitives. Le diagnostic et le suivi de ces maladies reposent essentiellement sur des méthodes biochimiques complexes ou des études moléculaires. Dans la plupart des cas, les traitements sont soit médicamenteux soit diététiques.

Individuellement elles constituent une cause rare des maladies chroniques de l'enfant et collectivement constitue une cause importante.

D'un point de vue physiopathologique, les maladies héréditaires du métabolisme se répartissent en trois groupes.

Les MHM responsables d'intoxication endogène : aminoacidopathies (phénylcétonurie, leucinose, homocystinurie), aciduries organiques (acidémies méthylmalonique, propionique, isovalérique), déficits du cycle de l'urée et autres.

Les MHM responsables de déficits énergétiques : glycogénoses hépatiques et musculaires, déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale, déficits d'oxydation des acides gras et autres.

Les MHM touchant le métabolisme des molécules complexes : maladies lysosomales, maladies peroxysomales et autres.

A travers ce travail nous avons essayé de rappeler les principales maladies métaboliques en illustrant certaines de ces maladies par des cas cliniques colligés à notre service, de mettre le point sur les difficultés rencontrés dans la prise en charge de ces patients, et de détailler les manifestations cliniques et biologiques pouvant orienter vers une telle ou telle pathologie.

Références bibliographiques

[1] Les maladies métaboliques de l'enfance à l'âge adulte : médecine interne 26(2009)606-609.

[2] Fernandez et al, inborn metabolic diseases springer medizin verling; berlin New York 4th Ed.

[3] G. Touati et al les maladies métaboliques a l'âge adulte de point de vue de pédiatrie: rev neuro Paris 2007 ; 163 ; 10 ; 879-882.

[4] Florence Poggi-Travert et al Maladies héréditaires du métabolisme à révélation néonatale ; Pédiatrie - Maladies infectieuses [4-049-K-30].

[5]Bankier A, Turner M, Hopkins IJ Pyridoxine dependent seizures.A wider clinical spectrum. Arch Dis Child 1983; 58 : 415-418.

[6]Tada K, Hayasaka K Non-ketotic hyperglycinemia : clinical and biochemical aspects. Eur J Pediatr 1987

[7]De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmetal delay. N Engl J Med 1991 ; 325 : 703-709 ; 146 : 221-227 .

[8] Cormier V, Rustin P, Bonnefont JP, Rambaud C, Vassault A, Rabier D , et al. Hepatic failure in disorders of oxidative phosphorylation with neonatal onset. J Pediatr 1991 ; 119 : 951-954

[9]Rustin P, Le Bidois J, Chretien D, Bourgeron T, Piechaud JF, Rotig A , et al. Endomyocardial biopsies for early detection of mitochondrial disorders in hypertrophic myocardiopathies. J Pediatr 1994 ; 124 : 224-228 [crossref]

[10]Saudubray JM, Mitchell G, Bonnefont JP, Schwartz G, Nuttin C, Munnich A et al. Approach to the patient with a fatty acid oxidation disorder. In

: Coates PM, Tanaka K eds. New developments in fatty acid oxidation. New York
: Wiley-Liss, 1992 : 271-288

[11] Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 4, Number 2, 90-7, Mars
- Avril 2001, Revue : quelques aspects des retards mentaux.

[12] P. de Lonlay¹, O. Fenneteau et al Manifestations hématologiques
dans les erreurs innées du métabolisme Archives de pédiatrie Volume 9,
numéro 8 pages 822-835 (août 2002).

[13] P. Broué*, J. Baruteau; Conduite à tenir devant une insuffisance
hépatique d'origine métabolique ; Archives de Pédiatrie 2009;16:640-642.

[14] Clayton PT. Diagnosis of inherited disorders of liver
metabolism. J. Inher Metab Dis 2003;26:
135-46.

[15] Poggi-Travert F, Martin D, Billette De Villemeur T, Bonnefont JP,
Vassault A et al. Metabolic intermediates in lactic acidosis : compounds,
samples and interpretation. J Inher Metab Dis 1997.

[16] F. Sedel et al les maladies métaboliques traitables en neurologie ; rev
neuro Paris 2007 ; 163 ; 10 ; 884-896.

[17] Filly CM et al 2001 toxic leukoencephalopathy N Engl J Med ; 345 ;
425-432.

[18] I. Desguerre et al ; les neuropathies révélatrices de maladies
métaboliques rev neuro Paris 2007 ; 163 ; 10 ; 1256-1259.

[19] M.-F. Le Heuzey Maladies métaboliques : le point de vue du
psychiatre ; Archives de pédiatrie Volume 17, numéro 6 pages 798-799 (juin
2010).

[20] N. Bahi-Buisson Épilepsies néonatales et erreurs innées du métabolisme
Archives de pédiatrie Volume 13, numéro 3 pages 284-292 (mars 2006).

[21] Poggi-Travert F, Martin D, Billette De Villemeur T, Bonnefont JP, Vassault A et al. Metabolic intermediates in lactic acidosis : compounds, samples and interpretation. J InherMetab Dis 1997

[22] C.Bonnmain et al Conduite à tenir devant une hyperammoniémie ; archives de pédiatrie; 2009 16 ;634-636.

[23]P.de Lonlay et al aminoacidopathies ;EMC pédiatrie 4-059-P-10,2008.

[24] François Feillet;phenylcétonurie ; la presse médicale 2006.

[25]Duran G.P., Rohr F.J., Slonim A., Güttler F., Levy H.L. Necessity of complete intake of phenylalanine-free amino acid mixture for metabolic control of phenylketonuria J. Am. Diet. Assoc. 1999 ; 99 : 1559-1563.

[26]Ris M.D., Williams S.E., Hunt M.M., Berry H.K., Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome J. Pediatr. 1994 ; 124 : 388-392.

[27]Holme E., Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) J. Inherit. Metab. Dis. 1998 ; 21 : 507-517.

[28]Chakrapani A., Holme E. Disorders of tyrosine metabolism. A clinical approach to inherited metabolic diseases Inborn metabolic diseases Berlin: Springer-Verlag (2006). 233-239

[29]Hatefi Y The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. Ann Rev Biochem 1985 ; 54 : 1015-1069.

[30] Pascale de Lonlay;Cytopathies mitochondriales ; Neurologie[17-162-C-10]. [31]Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gerard B, Rotig A, Saudubray JM, et al. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. ClinChimActa 1994; 228 : 35-51.

[32]Chabrol B, Mancini J, Chretien D, Rustin P, Munnich A, Pinsard. Cytochrome c oxidase defect, fatal hepatic failure and valproate : a case report. Eur J Pediatr 1994; 153 : 133-135

[33]. Chen Y.T. Glycogen storage diseases The metabolic and molecular bases of inherited disease New York: McGraw-Hill (2001). 1521-1551.

[34] Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP: Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr 2002;161(Suppl1):S20-S34.

[35]Coleman R., Winter H., Wolf B., Gilchrist J., Chen Y.T. Glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency): correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy Ann. Intern. Med. 1992 ; 116 : 896-900.

[36]Labrune P., Huguet P., Odièvre M. Cardiomyopathy in glycogen-storage disease type III: clinical and echographic study of 18 patients Pediatr. Cardiol.1991 ; 12 : 161-163.

[37]Hendrickx J., Willems P.J. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system Hum. Genet.1996 ; 97 : 551-556 [cross-ref]

[38] Grunfeld JP, Ganeval D, Chanard J, FardeauM, Dreyfus JC.Acute renal failure in McArdle's disease. Report of two cases. N Engl JMed1972 ; 286 : 1237-1241.

[39]P. Labrune; GlycogénosesPédiatrie - Maladies infectieuses[4-059-L-10].

[40]Tarui S., Okuno G., Ikura Y., Tanaka T., Suda M., Nishikiwa M. Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle. A new type of glycogenosisBiochem.Biophys. Res. Commun. 1965 ; 19 : 517-523

[41] Koolberg G., Tulinius M., Gilljam T., Östman-Smith I., Forsander G., , et al. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease O N. Engl. J. Med. 2007 ; 357 : 1507-1514.

[42] F. Feillet et al ; Mucopolysaccharidoses ; Pédiatrie - Maladies infectieuses [4-059-V-20].

[43] Masterson E.L., Murphy P.G., O'Meara A., Moore D.P., Dowling F.E., Fogarty E.E. Hip dysplasia in Hurler's syndrome: orthopaedic management after bone marrow transplantation J. Pediatr. Orthop. 1996; 16: 731-733.

[44] Haddad F.S., Jones D.H., Vellodi A., Kane N., Pitt M.C. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses J. Bone Joint Surg. Br. 1997 ; 79 : 576-582

[45] Tandon V., Williamson J.B., Cowie R.A., Wraith J.E. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) J. Bone Joint Surg. Br. 1996 ; 78 : 938-944.

[46] Allen J.L. Treatment of respiratory system (not just lung) abnormalities in mucopolysaccharidosis I J. Pediatr. 2004 ; 144 : 561-562.

[47] Gatzoulis M.A., Vellodi A., Redington A.N. Cardiac involvement in mucopolysaccharidoses: effects of allogeneic bone marrow transplantation Arch. Dis. Child. 1995 ; 73 : 259-260.

[48] Scheie H.G., Hambrick, Barness L.A. A newly recognized form of Hurler's Disease (gargoylism) Am. J. Ophthalmol. 1962 ; 53 : 753-769.

[49] Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J., Byrom N., Chambers D., Henry K. , et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation Lancet 1981 ; 2 : 709-712.

[50] Thierry Billette De Villemeur; Neurolipidoses ; Pédiatrie - Maladies infectieuses [4-059-U-20]

[51] Sandhoff K, Hager K, Fürst W. Sphingolipid activator proteins. In :Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease (7th ed). New York : McGraw-Hill, 1995 : 2427-2441.

[52]Wenger DA, Louie E Pseudodeficiencies of arylsulfatase A and galactosidase activities. DevNeurosci1991 ; 13 : 216-221.

[53] Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. A galactosidase A deficiency :Fabry disease. In :Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease (7th ed). New York : McGraw-Hill, 1995 : 2741-2784.

[54]Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In :Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease (7th ed). New York : McGraw-Hill, 1995 : 2641-2670.

[55]N.Guffon et al; maladie de Gaucher; presse médicale 2009;38;2524-2527.

[56] B.Héron et al Niemann Pick de type C : formes pédiatriques; les archives de pédiatrie 2010 ;17 ;S45-S49.

[57] Sandhoff K, Conzelmann E, Neufeld EF, Kaback MM, Suzuki K. The GM2 gangliosidoses.In :Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The metabolic basis of inherited disease (6th ed). New York : McGraw-Hill, 1989 : 1707-1839.

[58]Kolodny EH, Flukarty AL. Metachromatic leukodystrophy and multiple sulfatase deficiency : sulfatide lipidosis. In :Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease (7th ed). New York : McGraw-Hill, 1995 : 2693-2739.

[59] Maria B.L., Deidrick K.M., Moser H., Naidu S. Leukodystrophies: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions J Child Neurol 2003 ; 18 : 578-590.

[60] Maria B.L., Deidrick K.M., Moser H., Naidu S. Leukodystrophies: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions J Child Neurol 2003 ; 18 : 578-590.

[61] De Silva K.L., Pearce J. Neuropathy of metachromatic leucodystrophy J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973 ; 36 : 30-33.

[62] Tinsa F., Caillaud C., Vanier M.T., Bousnina D., Boussetta K., Bousnina S. An unusual homozygous arylsulfatase: a pseudodeficiency in a metachromatic leukodystrophy Tunisian patient J Child Neurol 2010 ; 25 : 82-86.

[63] Bindu P.S., Mahadevan A., Taly A.B., Christopher R., Gayathri N., Shankar S.K. Peripheral neuropathy in metachromatic leucodystrophy. A study of 40 cases from south India J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 ; 76 : 1698-1701.

[64] Ehlert K, Roth J, Frosch M, Fehse N, Zander N, Vormoor J. Farber's disease without central nervous system involvement: bone-marrow transplantation provides a promising new approach. Ann. Rheum. Dis. (2006). 65: 1665-1666.

[65] Ehlert K, Frosch M, Fehse N, Zander A, Roth J, Vormoor J.

Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. Pediatr. Rheumatol. Online J. (2007) 5: 15

[66] Nouvelles approches thérapeutiques des anomalies de la β -oxydation mitochondriale.