



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N°534

# Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B de l'hôpital Mère-Enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/12/2024

PAR

**Mr. ERRAQI Rachid**

Né le 05/02/2000 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Registre-Maladie-Métabolique- Surcharge- épidémiologie- clinique-traitement

JURY

**Mr. M. BOUSKRAOUI**

Professeur de pédiatrie

PRESIDENT

**Mme. I. AIT-SAB**

Professeur de pédiatrie

RAPPORTEUR

**Mr. N. RADA**

Professeur de pédiatrie

**Mme. H. NASSIH**

Professeur de pédiatrie

**Mme. N. FDIL**

Professeur de biochimie-chimie

JUGES





# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ  
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ  
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ  
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ}



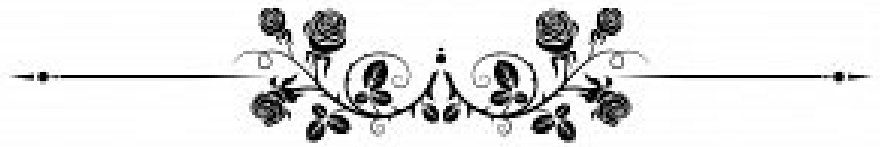


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ  
الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ





## *Serment d'Hippocrate*

***Au** moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

***Je** traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

***Je** pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

***Je** ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

***Je** maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

***Les** médecins seront mes frères.*

***Aucune** considération de religion, de nationalité, de race, aucune Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

***Je** maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

***Même** sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

***Je** m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





# **LISTE DES PROFESSEURS**





**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI  
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
03	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie



16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
36	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
37	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
39	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
41	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie



43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique

47	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
48	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
49	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
50	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
51	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
52	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
53	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
54	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
55	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
56	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
57	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
58	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
59	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
60	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
61	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
68	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie



70	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato–orthopédie
71	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
73	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
74	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
75	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
76	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
77	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo–phtisiologie

78	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
79	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
80	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
81	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
82	QAMOUISS Youssef	P.E.S	Anésthésie réanimation
83	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
84	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
85	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
86	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
87	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
88	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
89	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
90	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
91	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
92	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
93	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
94	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
95	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie



96	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
97	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
98	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
100	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
101	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
102	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
103	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
104	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
105	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
111	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
112	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
113	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
114	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
115	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
116	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
117	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
118	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
119	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
120	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
121	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
122	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie



123	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie–orthopédie
124	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
125	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
126	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
127	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
128	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
129	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
130	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
131	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
132	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
133	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie–réanimation
134	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
135	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
136	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
137	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
138	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie

139	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
140	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
141	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
142	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
143	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
144	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
145	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
146	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
147	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie–réanimation



148	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
149	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
150	ARSALANE Adil	P.E.S	Chirurgie thoracique
151	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
152	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
153	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
154	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
155	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
156	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
157	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
158	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
159	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
160	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
161	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
162	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
163	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
164	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
165	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
166	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
167	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
168	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie

169	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
170	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
171	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique



172	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
173	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
174	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
175	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
176	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
177	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
178	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
179	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
180	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
181	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
182	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
183	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
184	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
185	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
186	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
187	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
188	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
189	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
190	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
191	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
192	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
193	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
194	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
195	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
196	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
197	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
198	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie



199	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
200	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
201	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
202	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
203	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
204	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
205	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
207	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
208	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
209	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
210	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
211	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
212	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
215	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
216	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
218	WARDA Karima	MC	Microbiologie
219	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
220	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
221	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
222	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
224	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie



225	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
226	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
227	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
228	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
229	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
230	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie

231	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
232	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
233	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
234	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
235	SBAI Asma	MC	Informatique
236	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
237	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
238	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
240	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
241	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
242	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
243	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
244	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
245	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
246	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
247	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
248	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
249	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
250	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
251	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie



252	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
253	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
254	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
255	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
256	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
257	EL HAMDIOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
258	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
259	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
260	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
261	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie

262	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
263	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
264	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
265	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
266	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
267	AHMANN Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
268	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
269	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
270	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
271	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
272	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
273	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
274	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
275	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
276	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
277	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie



278	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
279	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
280	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
282	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
283	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
284	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
285	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
286	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
287	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
288	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
289	BENDAOUUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
290	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
291	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
292	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique

293	HOUMAIID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
294	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
295	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
296	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
297	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
298	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
299	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
300	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
301	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
302	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
303	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
304	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale



305	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
306	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
307	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
308	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
309	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
310	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
311	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
312	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
313	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
314	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
315	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
317	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
318	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
319	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
320	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
321	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
322	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
323	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie

324	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
325	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
326	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
327	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
328	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
329	JENDOUI Omar	Pr Ass	Urologie
330	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique



331	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
332	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
335	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
336	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
337	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
338	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
339	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
340	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
341	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
342	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique
343	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	Pr Ass	Chirurgie générale
344	MOURAFIQ Omar	Pr Ass	Traumato-orthopédie
345	HENDY Iliass	Pr Ass	Cardiologie
346	HATTAB Mohamed Salah Koussay	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

**LISTE ARRETEE LE 04/10/2024**





# DÉDICACES





*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...* 





## *Tout d'abord à Allah,*

*Tout d'abord, je remercie Allah,*

*Le bon dieu Tout puissant, le Très Miséricordieux, source de toute force et de toute inspiration. C'est par Sa grâce que j'ai pu surmonter les défis de ce parcours et mener à bien ce travail. Sa guidance m'a éclairé, Sa miséricorde m'a soutenu, et Sa sagesse m'a dirigé vers le meilleur chemin. À Lui reviennent mes louanges pour chaque réussite et chaque étape franchie.*

**"فَاللّٰهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ كُلُّهُ، وَلَكَ الشُّكْرُ كُلُّهُ، وَإِلَيْكَ يَرْجِعُ الْأَمْرُ كُلُّهُ عِلَانِيَّتِهِ وَسِرِّهِ، فَأَهْلُ  
أَنْتَ أَنْ تَحْمَدَ، وَأَهْلُ أَنْتَ أَنْ تَعْبُدَ، وَأَنْتَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ. اللّٰهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ حَتَّى  
تَرْضَى، وَلَكَ الْحَمْدُ إِذَا رَضِيتَ، وَلَكَ الْحَمْدُ بَعْدَ الرِّضَا. اللّٰهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ أَنْتَ نُورُ  
السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ، وَأَنْتَ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ."**

*Que ce travail soit un témoignage de ma reconnaissance pour Ses bienfaits infinis.*



*À ma très chère maman Zoubida,*

*À celle qui m'a donné la vie, qui m'a enveloppé(e) de son amour infini et de sa bienveillance, et qui m'a soutenu(e) à chaque étape de mon chemin.*

*À toi, qui as toujours cru en moi, même lorsque le doute m'habitait. Tes prières, tes encouragements et ta force ont été les piliers qui m'ont porté(e) jusqu'ici.*

*Pour toutes les peines et sacrifices que tu as endurés en silence, sans jamais te plaindre ni chercher de reconnaissance, et pour tout l'amour que tu m'as offert tout au long de ce parcours, ma gratitude n'a pas de limites.*

*En ce jour, j'espère pouvoir réaliser, chère maman, un de tes rêves, bien que je sache que rien de ce que je pourrais accomplir ne sera jamais à la hauteur de ce que tu m'as offert. Merci, du fond du cœur, pour chaque sourire, chaque conseil, chaque moment de réconfort.*

*À toi, Omii, je dédie ce travail, avec une reconnaissance et un amour qui resteront éternels.*

*Je t'aime*



*À mon très cher papa Moulay Abdeljalil,*

*Tu m'as appris le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en moi face aux épreuves de la vie. Tes précieux conseils ont toujours été un phare, me guidant vers la réussite. Par tes prières et ton soutien constant, j'ai pu surmonter chaque obstacle. Ta présence à mes côtés a été une source inépuisable de courage et de confiance. J'espère être à la hauteur de ta fierté, tout comme tu l'es à mes yeux.*

*Que Dieu Tout-Puissant te protège, t'accorde une santé de fer et une longue vie, afin que je puisse, à mon tour, te rendre un peu de ce que je te dois et continuer de suivre tes pas avec sérénité et affection.*

*Cher Papa, Je te dédie ce travail qui n'égale en rien tes sacrifices mais qui témoignera de mon grand amour et reconnaissance. J'espère que tu verras en lui le fruit de tes longues années de sacrifices pour mes études et mon éducation.*

*Je t'aime*



*À ma chère petite sœur Ibtissam,*

*Source de ma joie et de mon inspiration. Merci  
énormément pour ta présence toujours à mes côtés.  
Chaque instant passé avec toi est un véritable cadeau.  
Que ta vie soit aussi lumineuse et pleine de bonheur  
que ton sourire.*

*Sache, Ibtissam, que la vie est pleine de mystères, et il  
est impossible de prédire ce qu'elle nous réserve, entre  
défis et bonheurs. Mais il y a des certitudes sur  
lesquelles on peut toujours compter. Peu importe ce que  
la vie mettra sur notre chemin, je sais qu'il y aura  
toujours une place dans mon cœur pour toi, ma tendre  
sœur.*

*Ta présence rend tout plus beau, plus simple, et je suis  
tellement fier de toi. Merci d'être la sœur merveilleuse  
que tu es.*

*Je te dédie cette thèse en témoignage de l'amour que j'ai  
pour toi. Que Dieu te guide vers le bon chemin, te  
préserve de tout mal et te procure santé, bonheur et  
réussite.*

*Je t'aime*



*À mon cher petit frère Achraf,*

*Je t'écris ces mots avec toute la tendresse et l'amour que j'ai pour toi. Depuis le jour où tu es entré dans ma vie, tu l'as remplie de rires, de lumière et de cette merveilleuse spontanéité qui te rend unique. Tu es une source de bonheur, et chaque moment passé à tes côtés est une chance précieuse, un cadeau que j'apprécie de plus en plus avec le temps.*

*Peu importe les défis que la vie mettra sur ta route, sache que je serai toujours là pour toi, pour te soutenir, t'encourager, et être ton allié, quoi qu'il arrive.*

*Que Dieu te guide toujours sur le bon chemin, qu'il te protège de tout mal et t'accorde une vie pleine de santé, de bonheur, et de succès.*

*Reste toujours aussi spontané et authentique, car c'est cela qui fait de toi quelqu'un d'exceptionnel.*

*Je t'aime*

*Papa, Mama, Ibtissam, Achraf, grâce à vous, je deviens une meilleure personne.*



## ***A TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE PETITS ET GRANDS***

*Merci pour votre amour. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Vous avez toujours été à l'écoute. Petits et grands, veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon affection. Que dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus sincère.*

### ***A mes amis,***

*Écrire mes sentiments pour chacun de vous me demandera sûrement plusieurs thèses. Rarement les personnes que je considère comme des Frères et Sœurs, mais vous les amis, vous l'êtes. Le destin nous a réunis au moment le plus improbable, et a soudé notre amitié. Dieu m'a fait cadeau au moment où je l'espérais le moins, de meilleurs amis et de frères. Vous avez toujours été à mes côtés, dans les bons moments mais surtout dans les mauvais, me redonnant espoir en l'existence de personnes aussi pures, fidèles et aimantes que vous. Je vous serai à jamais reconnaissant pour votre soutien, Merci pour tout. Puisse Dieu faire perdurer notre amitié, dans ce bas monde et même dans l'au-delà.*

### ***A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.***

*Que cette thèse, qui vous est dédiée, soit le gage de mes profonds sentiments de respect, de remerciements et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.*

### ***Et finalement, à toi, Rachid Erraqi.***

*Rachid, qui vit en moi, je te félicite du fond du cœur. Je suis immensément fier de toi. Nous venons de franchir une étape importante, une parmi tant d'autres, mais une étape qui ouvre la voie à de nouvelles opportunités pour évoluer, grandir et prospérer. Le chemin qui s'étend devant nous est long, semé d'obstacles et de défis, mais je sais que nous avons la force d'y faire face. Reste fort, Rachid. Nous avançons lentement mais sûrement. Je crois en toi, je crois en moi, et surtout, je crois en nous.*





# REMERCIEMENTS





*À notre maître et président de thèse Professeur BOUSKRAOUI MOHAMMED, doyen honoraire de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de pédiatrie A au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et de présider ce travail de thèse, malgré vos nombreuses responsabilités et un emploi du temps certainement très chargé.*

*Je vous remercie pour le temps ainsi que les efforts que vous fournissez au quotidien aussi bien au service de pédiatrie qu'à la faculté de médecine pour le bien de vos étudiants. Votre écoute attentive, vos conseils éclairés et la bienveillance constante dont vous faites preuve ont marqué de nombreux esprits et inspiré plusieurs générations. En acceptant de consacrer votre temps et votre expertise à ce travail, vous lui conférez une valeur inestimable.*

*Nous souhaitons ici exprimer notre respect profond et notre admiration sincère pour vos qualités scientifiques et humaines remarquables. Ce travail représente pour nous une occasion précieuse de vous témoigner notre gratitude profonde.*

*Puisse Dieu, dans Sa grande bonté, vous accorder santé, prospérité et bonheur.*

*À notre maître et rapporteur de thèse madame la Professeure AIT-SAB IMANE, Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de pédiatrie B au CHU Mohammed VI de Marrakech*  
*Vous m'avez fait l'immense honneur de me confier la responsabilité de ce travail, et je vous en suis profondément reconnaissant. Je tiens à vous remercier sincèrement pour le temps précieux que vous avez consacré, parfois au détriment de vos propres obligations. Vos efforts inestimables, vos conseils éclairés, vos encouragements constants et les précieuses informations que vous avez partagées avec générosité ont été pour moi d'une aide inestimable.*

*Vos qualités humaines exceptionnelles, votre compétence exemplaire et votre dévouement sans faille sont une véritable source d'inspiration pour moi dans l'exercice de la profession médicale. J'espère avoir été à la hauteur de la confiance que vous avez placée en moi et des attentes que vous nourrissiez à mon égard. Veuillez recevoir, chère professeure, l'expression de ma gratitude sincère, ainsi que mes sentiments les plus respectueux et ma plus haute considération.*



*À notre maitre et juge de thèse Professeur NASSIH HOUDA,  
Professeur agrégé de pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*C'est avec une profonde gratitude et un immense respect que nous souhaitons vous adresser nos sincères remerciements. Votre confiance et votre soutien indéfectible ont été des piliers essentiels tout au long de la réalisation de ce travail. Nous sommes profondément reconnaissants pour la qualité exceptionnelle de votre formation, qui allie rigueur académique, compétence professionnelle et bienveillance exemplaire. Votre sérieux, votre disponibilité et votre humanité ont fait de cette expérience un véritable privilège. Travailler à vos côtés est non seulement un plaisir, mais aussi une source d'inspiration et d'apprentissage continu. Nous vous remercions du fond du cœur pour votre dévouement et vos encouragements, qui ont marqué une étape importante de notre parcours.*

*Avec toute notre gratitude et nos salutations les plus respectueuses.*


*À notre maitre et juge de thèse monsieur le Professeur RADA NOUREDDINE,  
Professeur de l'enseignement supérieur de pédiatrie*

*L'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de juger notre modeste travail nous a énormément touchés. Ainsi, c'est pour nous l'occasion de vous témoigner notre reconnaissance et notre gratitude pour votre aide lors de notre formation. Vos grandes qualités humaines et professionnelles sont connues de tous, et nous ont particulièrement touchées au cours de notre passage au service de Pédiatrie A. Pour votre sagesse, votre bienveillance et votre expertise, le terme حَكِيم est, à mon sens, celui qui vous décrit le mieux et reflète parfaitement l'admiration et le respect que vous inspirez. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre admiration et de nos sincères remerciements.*


*À notre maitre et juge de thèse madame la Professeure FDIL NAIMA  
professeure de biochimie-chimie*

*Nous souhaitons vous exprimer notre profonde gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre bienveillance et votre disponibilité nous touchent sincèrement. Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre admiration et notre reconnaissance pour votre précieuse contribution. Vos conseils avisés, votre expertise et l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé à chaque rencontre ont été d'un grand soutien dans la réalisation de ce projet. Veuillez agréer, chère Maître, l'assurance de mon estime la plus sincère et de mon profond respect.*





# **LISTE DES FIGURES & TABLEAUX**





## Liste des figures :

- **Figure 1** : Répartition des patientes selon le statut hormonal.
- **Figure 1** : Répartition selon le sexe des enfants atteints de la maladie de gaucher
- **Figure 2** : Répartition selon l'origine géographique des enfants atteints de la maladie de gaucher
- **Figure 3** : Le pourcentage des patients atteints de la maladie de gaucher ayant une couverture sanitaire
- **Figure 4** : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Figure 5** : Pourcentage des cas atteints de la maladie de gaucher selon les antécédents familiaux
- **Figure 6** : Données anthropométriques des cas atteints de la maladie de gaucher
- **Figure 7** : Hépatosplénomégalie avec abdomen distendu chez un enfant suivi pour maladie de Gaucher au service de pédiatrie B CHU MED VI
- **Figure 8** : Pourcentage des dosages réalisés et non réalisés chez les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Figure 9** : Pourcentage des études génétiques réalisées et non réalisées chez les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Figure 10** : Rapport de résultats enzymatiques confirmant la maladie de Gaucher chez un enfant suivi au service de pédiatrie B CHU MED VI
- **Figure 11** : Rapport d'une étude génétique confirmant la maladie de Gaucher chez un enfant suivi au service de pédiatrie B CHU MED VI
- **Figure 12** : Pourcentage des anomalies objectivées à l'échographie abdominale chez les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Figure 13** : Données anthropométriques et aspect général des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick
- **Figure 14** : Aspect d'un enfant atteint de la maladie de Niemann-Pick suivi au service de pédiatrie B CHU MED VI
- **Figure 15** : Rapport de résultats enzymatiques confirmant la maladie de Niemann-Pick chez un enfant suivi au service de pédiatrie B CHU MED VI
- **Figure 16** : Rapport de résultats enzymatiques confirmant la maladie de Fabry chez un enfant suivi au service de pédiatrie B
- **Figure 17** : Répartition selon le sexe des enfants atteints de MPS
- **Figure 18** : Répartition selon l'origine géographique des enfants atteints de MPS
- **Figure 19** : Le pourcentage des enfants atteints de MPS ayant une couverture sanitaire
- **Figure 20** : Les motifs de consultation objectivés chez les enfants atteints de MPS
- **Figure 21** : Pourcentage des enfants atteints de MPS selon les antécédents familiaux
- **Figure 22** : Données anthropométriques selon type de MPS
- **Figure 23** : Profil clinique d'une patiente suivie au service de pédiatrie B CHU MED VI pour une mucopolysaccharidose présentant des caractéristiques faciales dysmorphiques (faciès grossier, avec un aspect proéminent des lèvres et une hypoplasie du milieu facial), une hyperlordose, un abdomen distendu, et un retard de croissance apparent.
- **Figure 24** : Aspect de la dolichocéphalie



- **Figure 25** : Enfant suivi pour mucopolysaccharidose type 1 au service de pédiatrie B CHU MED VI présentant une dysmorphie faciale (hypertélorisme, nez plat, faciès grossier) et un retard statural compatible avec un nanisme.
- **Figure 26** : Pourcentage des patients ayant un souffle à l'auscultation selon le type de MPS
- **Figure 27** : Les différents foyers des souffles retrouvés à l'auscultation cardiaque des enfants atteints de MPS
- **Figure 28** : Aspect d'une hernie ombilicale chez un patient présentant la maladie de Hurler
- **Figure 29** : Rapport de résultats enzymatiques confirmant une MPS I chez un enfant suivi au service de pédiatrie B CHU
- **Figure 30** : Pourcentage des anomalies révélées par l'échocardiographie chez les enfants atteints de MPS
- **Figure 31** : Images d'échocardiographie réalisées chez un enfant atteint de mucopolysaccharidose, suivi au service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI, montrant un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associé à une atteinte pulmonaire sévère. Ces images révèlent également une infiltration de la valve mitrale avec un épaississement suspect, compatible avec les caractéristiques d'une mucopolysaccharidose (MPS).
- **Figure 32** : Aspect clinique d'un enfant ayant subi une intervention chirurgicale pour hernie ombilicale, présentant une déformation des membres inférieurs en genou valgum.
- **Figure 33** : Répartition selon le sexe des enfants atteints de la glycogénose
- **Figure 34** : Répartition selon l'origine géographique des enfants atteints de la glycogénose
- **Figure 35** : Le pourcentage des enfants atteints de la glycogénose ayant une couverture sanitaire
- **Figure 36** : Les motifs de consultation objectivés chez les enfants atteints de la glycogénose
- **Figure 37** : Pourcentage des cas atteints de la glycogénose selon les antécédents familiaux
- **Figure 38** : Données anthropométriques des cas atteints de la glycogénose
- **Figure 39** : Résultat de la ponction biopsie hépatique chez les enfants atteints de la glycogénose
- **Figure 40** : Pourcentage des anomalies objectivées à l'échographie abdominale chez les enfants atteints de la glycogénose
- **Figure 41** : Taux d'Amélioration des patients atteints de la glycogénose
- **Figure 42** : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints de tyrosinémie
- **Figure 43** : Symptômes rénaux des patients atteints d'hyperoxalurie primaire
- **Figure 44** : Pourcentage des anomalies objectivés à l'échographie de l'appareil urinaire des patients atteints d'hyperoxalurie primaire
- **Figure 45** : Répartition des enfants atteints de la maladie de Wilson selon la tranche d'âge
- **Figure 46** : Répartition selon le sexe des enfants atteints de la maladie de Wilson
- **Figure 47** : Répartition selon l'origine géographique des enfants des enfants atteints de la maladie de Wilson
- **Figure 48** : Le pourcentage des enfants atteints de la maladie de Wilson ayant une couverture sanitaire



- **Figure 49** : Les motifs de consultation objectivés chez les enfants atteints de la maladie de Wilson
- **Figure 50** : Pourcentage des enfants atteints de la maladie de Wilson selon les antécédents familiaux
- **Figure 51** : Pourcentage des enfants atteints de la maladie de Wilson décédés et non décédés
- **Figure 52** : Manifestations générales observés chez les enfants atteints de la maladie de Wilson
- **Figure 53** : Manifestations abdominales observées chez les enfants atteints de la maladie de Wilson
- **Figure 54** : Manifestations neurologiques observées chez les enfants atteints de la maladie de Wilson
- **Figure 55** : Nombre des enfants atteints de la maladie de Wilson présentant un Anneau Kayser–Fleisher
- **Figure 56** : Pourcentage des anomalies objectivées à l'échographie abdominale chez les patients atteints de la maladie de Wilson
- **Figure 57** : Archibald Edward Garrod.
- **Figure 58** : Complexité des protéines lysosomales et leurs fonctions
- **Figure 59** : Approches thérapeutiques dans les maladies de surcharge lysosomale (LSD)
- **Figure 60** : A : L'hydrolyse du glucosylcéramide (GlcCer) par la glucocérébrosidase (GCase) dans le lysosome/ B : Aspect en papier mâché de cellules de Gaucher
- **Figure 61** : Cellule de Gaucher avec un aspect en papier mâché
- **Figure 62** : Continuum clinique entre les phénotypes de la maladie de Gaucher en fonction des manifestations neurologiques, adapté de Sidransky et al.
- **Figure 63** : Imageries de patients atteints de maladie de Gaucher. a : radiographie du membre inférieur gauche de face montrant une déformation en flacon d'Erlenmeyer du tiers inférieur du fémur ; b : radiographie de la hanche gauche montrant une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche ; c : tomodensitométrie abdominale montrant une splénomégalie et des nodules spléniques au cours d'une maladie de Gaucher.
- **Figure 62** : Prise en charge de la maladie de Gaucher, adapté du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)/ MG : maladie de Gaucher/NFS : numération formule sanguine/ EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques/IEPP : immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques/ ES : enzymothérapie substitutive/ RS : réducteurs de substrat/ CETG : Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher.
- **Figure 63** : Angiokératomes : amas de lésions superficielles et palpables, rou violacées
- **Figure 64** : Images axiales et sagittales pondérées en T1 chez un enfant de 12 ans traité par chimioradiothérapie pour un médulloblastome. À noter l'hyperintensité symétrique du pulvinar (flèches) et de la partie postéro-médiale des noyaux lenticulaires
- **Figure 65** : « A » : Cornée verticillée (flèche : origine des pigments verticillés) chez une femme de 45 ans non traitée présentant un phénotype classique de la maladie de Fabry (FD) / « B et C » : Dépôts cornéens subtils (flèche) chez un homme de 36 ans avec un phénotype non classique de la FD
- **Figure 66** : Détection immunohistochimique du Gb3 dans la biopsie cutanée obtenue d'un patient atteint de la maladie de Fabry (A–C) et d'un sujet sain (D).



- Figure 67** : Vacuolisation et dépôts de glycosphingolipides dans la néphropathie de Fabry en microscopie optique. (A) Vacuolisation des podocytes, ondulation des membranes basales glomérulaires et fibrose périglomérulaire et interstitielle (periodic acid–Schiff, x400). (B) Dépôts étendus dans les podocytes, les cellules mésangiales et endothéliales et les cellules épithéliales pariétales (bleu de toluidine, x400). (C) Glomérule présentant de petits dépôts occasionnels dans les podocytes (bleu de toluidine, x400). (D) Dépôts importants dans les cellules tubulaires proximales et dans l'endothélium capillaire péri-tubulaire (bleu de toluidine, x1000). (E) Dépôts dans les tubules distaux proximaux (bleu de toluidine, x1000). (F) Dépôts dans les tubules et dans les capillaires péri-tubulaires et l'interstitium (bleu de toluidine, x200).
- Figure 68** : Maladie de Fabry en microscopie électronique. (A) et (B) Inclusions intralysosomales, osmiophiles, lamellaires et parfois concentriques dans le cytoplasme des podocytes ressemblant à des "corps zébrés". (C), (D) et (E) Podocytes présentent un gonflement cytoplasmique formant parfois des vacuoles optiquement vides et quelques effacements de processus de pied de podocyte. (F), (G) et (H) Dépôts de matériel lamellaire, lipidique, dense aux électrons, formant des corps concentriques, des "corps zébrés" dans le cytoplasme des podocytes et des cellules endothéliales dans les capillaires glomérulaires et péri-tubulaires.
- Figure 69** : Accumulation de Gb3 dans des biopsies endomyocardiques. (A) Biopsie endomyocardique de ventricule gauche montrant des myocardiocytes hypertrophiés contenant des vacuoles périnucléaires en microscopie optique. (B) Biopsie endomyocardique montrant des vacuoles périnucléaires en microscopie électronique.
- Figure 70**: Algorithme diagnostique de la maladie de Fabry chez l'homme et la femme.
- Figure 71** : Algorithme diagnostique pour les mucopolysaccharidoses (MPS) : Le diagnostic des MPS débute par un dépistage urinaire, suivi d'un dosage quantitatif des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires. Si possible, une évaluation qualitative des GAG accumulés peut être réalisée, ce qui permet d'orienter l'analyse enzymatique. Une fois le déficit enzymatique identifié, une analyse moléculaire est effectuée pour déterminer la variante génomique responsable. HS : héparane sulphate / DS : dermatane sulphate.
- Figure 72** : Cette image échographique montre un épaississement des feuillets de la valve mitrale chez un garçon de 11 ans atteint de MPS II.
- Figure 73** : Voie de dégradation de la tyrosine. Étapes enzymatiques de la voie catabolique de la tyrosine. Chaque enzyme est abrégée, et la maladie métabolique héréditaire (IEM) correspondante est indiquée près du symbole d'interdiction ("no"). La conversion du 4-maleylacétoacétate (MAA) et du 4-fumarylacétoacétate (FAA) en succinylacétoacétate (SAA), puis en succinylacétone (SA), est illustrée, ainsi que l'effet inhibiteur de la SA sur l'ALAD. Le site d'action de la NTBC est également indiqué. Abréviations : TAT : tyrosine aminotransférase/ HPD : p-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase/ HGO : homogentisate oxydase/MAAI : maleylacétoacétate isomérase/FAH : fumarylacétoacétate hydrolase/ Cycle TCA : cycle de l'acide tricarboxylique/ALAD : δ-aminolévulinique acide déshydratase.
- Figure 74** : Diagnostic de la tyrosinémie héréditaire : Cet algorithme peut être utilisé pour différencier les différents types de tyrosinémie. Une augmentation du succinylacétone dans le sang ou les urines permet de diagnostiquer la tyrosinémie



de type I. Les types II et III sont diagnostiqués par une élévation des 4-OH-phénylpyruvate, 4-OH-phénylacétate et 4-OH-phényllactate, qui ne s'accompagne pas d'une augmentation du succinylacétone dans l'analyse des acides organiques urinaires. Il est généralement facile de différencier les types II et III en fonction de leurs manifestations cliniques. En cas de difficulté à les distinguer, il est recommandé de mesurer l'activité enzymatique ou d'effectuer une analyse génétique. Si une autre pathologie que la tyrosinémie héréditaire est suspectée, il est nécessaire de la différencier de la cholestase intra-hépatique néonatale causée par une déficience en citrine (NICCD). Le diagnostic de la NICCD repose sur l'analyse du gène SLC25A. MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

- **Figure 75** : Le métabolisme de l'homocystéine (Hcy) : L'homocystéine est reméthylée en méthionine (Met) par la méthionine synthase (MS) en présence de vitamine B12 et de folates. La transsulfuration, réalisée par la cystathionine- $\beta$ -synthase (C $\beta$ S), dont le cofacteur est la vitamine B6, permet de transformer l'homocystéine en cystéine (Cy), puis en sulfate. MTHF-R : réductase de la méthylène-tétrahydrofolate.
- **Figure 76** : Catégories d'hyperhomocystéinémie (légère, modérée et sévère) basées sur les niveaux plasmatiques d'homocystéine.
- **Figure 77** : Algorithme diagnostique pour l'hyperhomocystéinémie avec un seuil de 30  $\mu$ mol/L. Cbl : Cobalamine/MMA : Acidurie méthylmalonique/CBS : Déficit en cystathionine  $\beta$ -synthase/MTHF-R : Méthyl-tétrahydrofolate réductase.
- **Figure 78** : Le cycle de l'urée hépatique : ARG1 : arginase/ASL : argininosuccinate lyase/ ASS1 : argininosuccinate synthase/ATP : adénosine triphosphate/CoA : coenzyme A/ CPS1 : carbamyl-phosphate synthétase 1/NAGS : N-acétylglutamate synthase/ ORNT1 : transporteur mitochondrial de l'ornithine 1/OTC : ornithine transcarbamylase.
- **Figure 79** : Métabolisme du glyoxylate dans l'hépatocyte.
- **Figure 80** : Schéma de la physiopathologie du métabolisme du cuivre dans la maladie de Wilson
- **Figure 81** : A. La biomicroscopie à la lampe à fente a révélé la présence de l'anneau de Kayser-Fleischer dans la cornée périphérique d'un enfant de 10 ans atteint de la maladie de Wilson. / B. Un examen du cristallin avec pupille dilatée a mis en évidence une cataracte en "tournesol" classique
- **FIGURE 82** : Images par résonance magnétique d'une femme de 32 ans atteinte de la maladie de Wilson. /(A) Image FLAIR du mésencéphale montrant le "signe de la face du panda géant" (flèche). /(B) Image T2 montrant des lésions thalamiques (flèche).



# Liste des tableaux

- **Tableau 1** : La fourchette d'âge des patients atteints de la maladie de gaucher et leur âge moyen
- **Tableau 2** : Le niveau socioéconomique chez les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Tableau 3** : Répartition des cas atteints de la maladie de gaucher selon les antécédents personnels
- **Tableau 4** : Pourcentage des différentes atteintes organiques chez les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Tableau 5** : Les manifestations retrouvés dans l'atteinte abdominale chez les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Tableau 6** : Pourcentage des anomalies biologiques chez les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Tableau 7** : Les traitements symptomatiques reçus par les patients atteints de la maladie de gaucher
- **Tableau 8** : Répartition épidémiologique des patients atteints de la Maladie de Niemann–Pick
- **Tableau 9** : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints de la maladie de Niemann–Pick
- **Tableau 10** : Répartition selon les antécédents personnels chez les patients atteints de la maladie de Niemann–Pick
- **Tableau 11** : Répartition des atteintes organiques chez les patients atteints de la maladie de Niemann–Pick
- **Tableau 12** : Répartition des atteintes organiques et symptômes associés chez les patients atteints de la maladie de Niemann–Pick
- **Tableau 13** : Pourcentage des anomalies biologiques objectivées chez les patients atteints de la maladie de Niemann–Pick
- **Tableau 14** : Répartition épidémiologique des patients atteints de la maladie de Fabry
- **Tableau 15** : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints de la maladie de Fabry
- **Tableau 16** : Récapitulatif des antécédents familiaux des deux patients atteints de la maladie de Fabry



- **Tableau 17** : Évaluation clinique des manifestations de la maladie de Fabry chez deux patients
- **Tableau 18** : Manifestations biologiques chez les patients atteints de la maladie de Fabry
- **Tableau 19** : La fourchette d'âge des enfants atteints de MPS et leur âge moyen selon le type de MPS
- **Tableau 20** : Le niveau socioéconomique chez les enfants atteints de MPS
- **Tableau 21** : Pourcentage des motifs de consultations selon chaque type de MPS
- **Tableau 22** : Répartition des enfants atteints de MPS selon les antécédents personnels
- **Tableau 23** : Les différents traits notés chez les enfants atteints de MPS
- **Tableau 24** : Les différents symptômes de l'atteinte pleuropulmonaire selon le type de MPS
- **Tableau 25** : Les anomalies retrouvées au cours de l'examen abdomino-pelvien selon le type de MPS
- **Tableau 26** : Les anomalies retrouvées au cours de l'examen abdomino-pelvien selon le type de MPS
- **Tableau 27** : Les anomalies trouvées à l'échographie cardiaque selon le type de MPS
- **Tableau 28** : Les anomalies trouvées à l'échographie abdominale selon le type de MPS
- **Tableau 29** : Les traitements symptomatiques attribués aux patients selon le type de MPS
- **Tableau 30** : Le niveau socioéconomique des enfants atteints de la glycogénose
- **Tableau 31** : Répartition des cas atteints de la glycogénose selon les antécédents personnels
- **Tableau 32** : Pourcentage des différentes atteintes organiques chez les enfants atteints de la glycogénose
- **Tableau 33** : Les symptômes retrouvés dans l'atteinte abdominale chez les enfants atteints de la glycogénose
- **Tableau 34** : Les anomalies retrouvés biologiquement chez les enfants atteints de la glycogénose
- **Tableau 35** : Pourcentage de patients atteints de la glycogénose ayant bénéficiés de différents traitements



- **Tableau 36** : Répartition selon les antécédents personnels chez les patients atteints de tyrosinémie
- **Tableau 37** : Répartition des atteintes organiques chez les patients atteints de tyrosinémie
- **Tableau 38** : Répartition des atteintes organiques et symptômes associés chez les patients atteints de tyrosinémie
- **Tableau 39** : Pourcentage des anomalies biologiques chez les patients atteints de tyrosinémie
- **Tableau 40** : Répartition des anomalies objectivées à l'échographie abdominale chez les patients atteints de tyrosinémie
- **Tableau 41** : Les traitements symptomatiques reçus par les patients atteints de tyrosinémie
- **Tableau 42** : Résultats des bilans chez un patient avec hyperhomocystéinémie
- **Tableau 43** : Répartition épidémiologique des patients atteints du déficit en cycle de l'urée
- **Tableau 44** : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints du déficit en cycle de l'urée
- **Tableau 45** : Répartition des cas atteints du déficit en cycle de l'urée selon les antécédents personnels
- **Tableau 46** : Répartition des atteintes organiques chez les patients atteints du déficit en cycle de l'urée
- **Tableau 47** : Répartition des atteintes organiques et symptômes associés chez les patients atteints du déficit en cycle de l'urée
- **Tableau 48** : Pourcentage des anomalies objectivés chez les patients atteints du déficit en cycle de l'urée par type de bilan
- **Tableau 49** : Répartition épidémiologique des patients atteints d'hyperoxalurie primaire
- **Tableau 50** : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints d'hyperoxalurie primaire
- **Tableau 51** : Antécédents personnels des enfants atteints d'hyperoxalurie primaire
- **Tableau 52** : Paramètres urinaires des enfants atteints d'hyperoxalurie primaire
- **Tableau 53** : Anomalies observées dans l'ionogramme des enfants atteints d'hyperoxalurie primaire
- **Tableau 54** : Le niveau socioéconomique chez les patients atteints de la maladie de Wilson



- **Tableau 55** : Répartition des enfants atteints de la maladie de Wilson selon les antécédents.
- **Tableau 56** : Pourcentage de malades présentant des perturbations du métabolisme du cuivre
- **Tableau 57** : les anomalies hématologiques chez les patients atteints de la maladie de Wilson
- **Tableau 58** : les anomalies hématologiques chez les patients atteints de la maladie de Wilson
- **Tableau 59** : Résultats du bilan hépatique chez les patients atteints de la maladie de Wilson
- **Tableau 60** : Les traitements adjuvants reçus par les patients atteints de la maladie de Wilson
- **Tableau 61** : Protéines défectueuses et substrats stockés dans les sphingolipidoses et mucopolysaccharidoses.
- **Tableau 62** : Présentation clinique et thérapies approuvées des sphingolipidoses et mucopolysaccharidoses.
- **Tableau 63** : L'âge moyen d'apparition des symptômes et l'âge moyen de consultation selon différentes séries.
- **Tableau 64** : Le taux de mortalité et les causes de décès selon différentes séries.
- **Tableau 65** : récapitulatif des formes cliniques de la maladie de Gaucher et leurs caractéristiques principales.
- **Tableau 66** : Comparaison entre nos résultats et les données de la littérature.
- **Tableau 67** : Signes cliniques et symptômes caractéristiques de la maladie NP C en fonction de l'âge.
- **Tableau 68** : Récapitulatif des caractéristiques cliniques, pronostiques et complications des types de la maladie de Niemann–Pick.
- **Tableau 69** : Comparaison des données cliniques entre les résultats des 4 patients et la littérature.
- **Tableau 70** : Les motifs de consultation dans notre contexte comparés à la littérature.
- **Tableau 71** : Aperçu global des maladies de stockage du glycogène
- **Tableau 72** : Les paramètres biologiques du diagnostic positif de la maladie de Wilson
- **Tableau 73** : Le score de Leipzig développé à la 8ème conférence internationale sur la maladie de Wilson 2001.
- **Tableau 74** : Médicaments, leurs mécanismes d'action, leurs dosages et leurs effets secondaires





# PLAN





<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>4</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>7</b>
I.    Partie 1 : Maladies de surcharge lysosomale :	9
•    Maladie de Gaucher	10
•    Maladie de Niemann–Pick	26
•    Maladie de Fabry	36
•    Mucopolysaccharidoses	43
II.   Partie 2 : Maladie liée à un déficit énergétique :	71
•    La glycogénose	72
III.  Partie 3 : Maladies liées à une intoxication endogène :	84
•    Tyrosinémie	85
•    Hyperhomocystéinémie	94
•    Déficit en cycle de l'urée	99
•    Hyperoxalurie primaire	109
•    Maladie de Wilson	119
<b>DISCUSSION</b>	<b>134</b>
I.    Introduction aux maladies métaboliques et de surcharge	135
II.   Partie 1 : Maladies de surcharge lysosomale :	139
•    Maladie de Gaucher	150
•    Maladie de Niemann–Pick	168
•    Maladie de Fabry	183
•    Mucopolysaccharidoses	207
III.  Partie 2 : Maladie liée à un déficit énergétique :	235
•    La glycogénose	236
IV.   Partie 3 : Maladies liées à une intoxication endogène :	252
•    Tyrosinémie	253
•    Hyperhomocystéinémie	270
•    Déficit en cycle de l'urée	280
•    Hyperoxalurie primaire	293
•    Maladie de Wilson	307
<b>CONCLUSION</b>	<b>341</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b>	<b>343</b>
<b>REFLEXES DIAGNOSTIQUES</b>	<b>346</b>
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>348</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>352</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>395</b>





# INTRODUCTION





Les maladies métaboliques et de surcharge constituent un groupe de pathologies rares et souvent graves, liées à des anomalies du métabolisme des glucides, des lipides, des protéines ou des minéraux. Ces affections, généralement d'origine génétique, sont particulièrement préoccupantes en pédiatrie en raison de leur diagnostic souvent tardif et de leurs répercussions importantes sur la croissance et le développement de l'enfant. Bien que chacune de ces maladies soit rare, leur prévalence collective est loin d'être négligeable, et elles représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans la population pédiatrique.[1]

Le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate de ces pathologies sont essentiels pour prévenir l'apparition de complications irréversibles, améliorer la qualité de vie des patients, et dans certains cas, prolonger significativement leur espérance de vie. Pourtant, le caractère rare et complexe de ces maladies représente un défi considérable pour les professionnels de santé. Le manque de données épidémiologiques et cliniques consolidées sur ces pathologies rares freine souvent les progrès en termes de diagnostic et de traitement.[2]

Dans ce contexte, l'établissement d'un registre des maladies métaboliques et de surcharge en pédiatrie revêt une importance capitale. Un tel registre permet non seulement de documenter et d'analyser systématiquement les cas rencontrés dans un cadre clinique, mais il constitue également une ressource précieuse pour améliorer les protocoles thérapeutiques et favoriser la recherche clinique. En centralisant les données cliniques, génétiques et biochimiques des patients, ce registre renforce la collaboration multidisciplinaire entre pédiatres, généticiens, biochimistes et autres spécialistes, tout en ouvrant la voie à des avancées scientifiques sur ces pathologies complexes.

Dans notre étude menée au sein du service de pédiatrie B de l'hôpital Mère-Enfant, CHU Mohammed VI de Marrakech, nous avons inclus uniquement les maladies métaboliques et de surcharge effectivement diagnostiquées dans ce service. Parmi celles-ci figurent 4 maladies de surcharge lysosomale : la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick, la maladie de Fabry et les mucopolysaccharidoses. Nous abordons également 5 maladies par intoxication

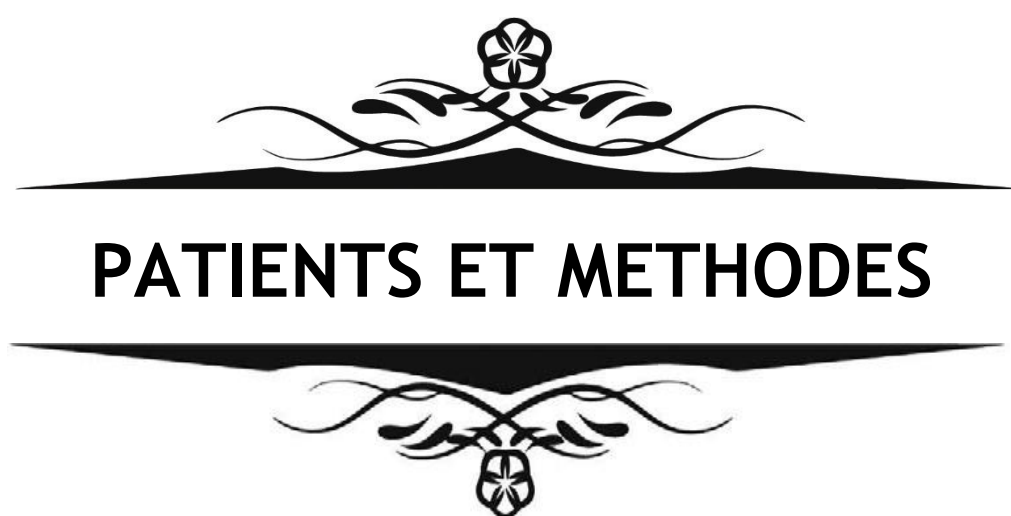


endogène : la tyrosinémie, l'hyperhomocystéinémie, le déficit en cycle de l'urée, l'hyperoxalurie primaire et la maladie de Wilson. Enfin, une maladie liée à un déficit énergétique, la glycogénose, est également étudiée.

L'objectif de cette thèse est de :

- Établir un registre de toutes les maladies métaboliques et de surcharge prises en charge au service de pédiatrie B, hôpital Mère-enfant, CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Favoriser une meilleure connaissance des particularités épidémiologiques, cliniques, génétiques et des approches thérapeutiques liées à ces maladies métaboliques et de surcharge.
- Élaborer des recommandations pour une prise en charge optimale de ces maladies métaboliques et de surcharge dans notre contexte.







## **I. Patients :**

Notre étude est une étude descriptive rétrospective portant sur 115 cas de maladies métaboliques et de surcharge, sur une période de 17 ans, entre janvier 2006 et décembre 2023, au service de pédiatrie B de l'hôpital mère-enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech. Ces patients sont répartis en 10 maladies : 31 cas de maladie de Wilson, 29 cas de mucopolysaccharidoses, 19 cas de glycogénose, 14 cas de maladie de gaucher, 6 cas de tyrosinémie, 4 cas de maladie de Niemann-Pick, 4 cas de maladie de déficit du cycle de l'urée, 5 cas de l'hyperoxalurie primaire, 2 cas de maladie de Fabry et 1 cas de l'hyperhomocystéinémie.

## **II. Méthodes :**

La collecte des données des patients a été établie en consultant les dossiers médicaux au sein du service de pédiatrie B, celle-ci a été affinée en contactant les familles des malades.

Nous avons regroupé les différents paramètres cliniques, paracliniques, et thérapeutiques des malades répondant aux critères d'inclusion sous forme de 10 fiches d'exploitation chacune dédiée à une maladie spécifique. (Voir annexe)

## **III. Critères d'inclusion :**

Les critères d'inclusion des maladies comprennent tous les enfants présentant un profil clinique très fortement évocateur de la maladie, ainsi que ceux dont le diagnostic a été confirmé et qui ont été suivis au sein du service de pédiatrie B de l'hôpital mère-enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech.

## **IV. Critères d'exclusion :**

Les patients ayant des dossiers médicaux incomplets et qui étaient injoignables par téléphone.

Les patients dont la date de consultation est en dehors de notre période d'étude, allant de janvier 2006 à décembre 2023.



#### V. Analyse statistique :

L'exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel© 2024.

#### VI. Considération éthique :

La considération éthique était respectée à savoir l'anonymat et la confidentialité des informations notées sur les dossiers des malades.







**Registre de toutes les maladies métaboliques et de surcharge prises en charge au service de pédiatrie B, hôpital Mère–Enfant, CHU Mohammed VI de Marrakech.**

Maladie	Nombre de cas
Maladie de Wilson	31
Mucopolysaccharidoses	29
Glycogénose	19
Maladie de Gaucher	14
Tyrosinémie	6
Hyperoxalurie primaire	5
Déficit en cycle de l'urée	4
Maladie de Niemann–Pick	4
Maladie de Fabry	2
Hyperhomocystéinémie	1
Total	115



---

## Partie 1 :

# Maladies de surcharge lysosomale

---



## La maladie de gaucher

### I. Profil épidémiologique :

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 14 patients suivis au service de pédiatrie B au CHU Med VI de Marrakech depuis janvier 2006 au décembre 2023.

#### 1. La répartition des patients selon l'âge :

Tableau 1 : La fourchette d'âge des patients atteints de la maladie de gaucher et leur âge moyen

Age	La fourchette d'âge des patients	La moyenne d'âge des patients
Age d'apparition des symptômes	7 mois à 10 ans	3 ans et 3 mois
Age de consultation	9 mois à 13 ans	4 ans et 5 mois

Les patients de notre série avaient un âge d'apparition des symptômes compris entre 7 mois et 10 ans, avec une moyenne d'âge de 3 ans et 3 mois. L'âge de consultation était de 9 mois à 13 ans avec une moyenne d'âge de 4 ans et 5 mois.

#### 2. La répartition selon le sexe des patients :

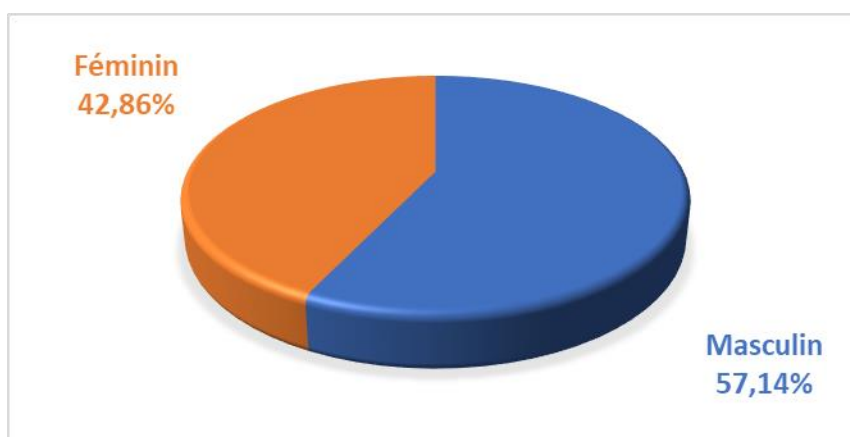


Figure 1 : Répartition selon le sexe des enfants atteints de la maladie de gaucher



On notait une prédominance masculine avec 8 garçons (57.14%) contre 6 filles (42.86%) soit un sexe-ratio (G/F) de 1,33.

### 3. La répartition des patients selon l'origine géographique :

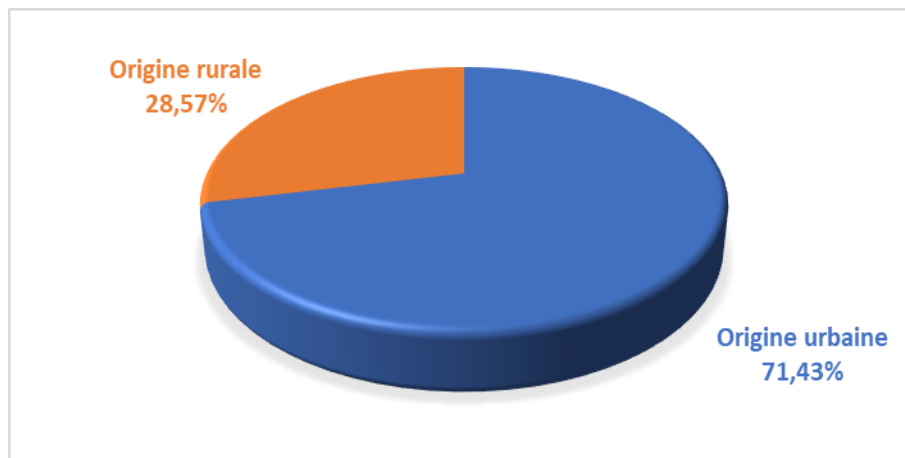


Figure 2 : Répartition selon l'origine géographique des enfants atteints de la maladie de gaucher

Les pourcentages montrent une forte majorité d'origine urbaine.

### 4. La répartition selon le niveau socioéconomique :

Tableau 2 : Le niveau socioéconomique chez les patients atteints de la maladie de gaucher

Niveau socioéconomique	Nombre des enfants	Pourcentage des enfants
Bas	11	78.57%
Moyen	3	21.43%
Élevé	0	0%

11 parents avaient un statut socioéconomique bas représentant la majorité de notre étude (78.57 %), tandis que 3 parents avaient un revenu moyen, représentant 21.43% de l'ensemble.



## 5. La répartition des patients selon la couverture sanitaire :

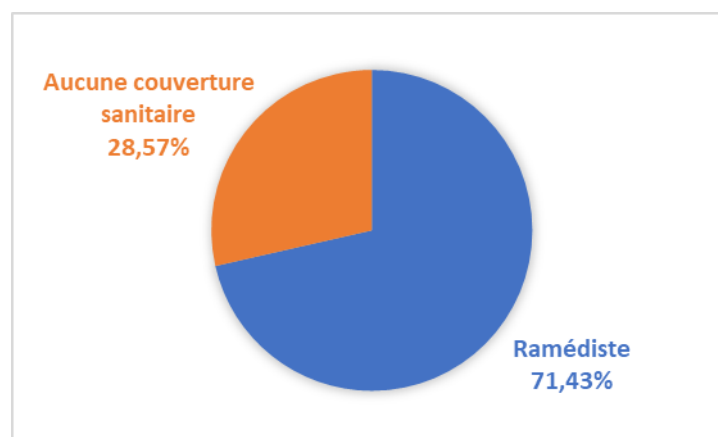


Figure 3 : Le pourcentage des patients atteints de la maladie de gaucher ayant une couverture sanitaire

La majorité des patients (71.43%) étaient couverts par le Ramed, tandis que 4 enfants (28.57%) n'ont bénéficié d'aucune couverture sanitaire.

## 6. Les motifs de consultations :

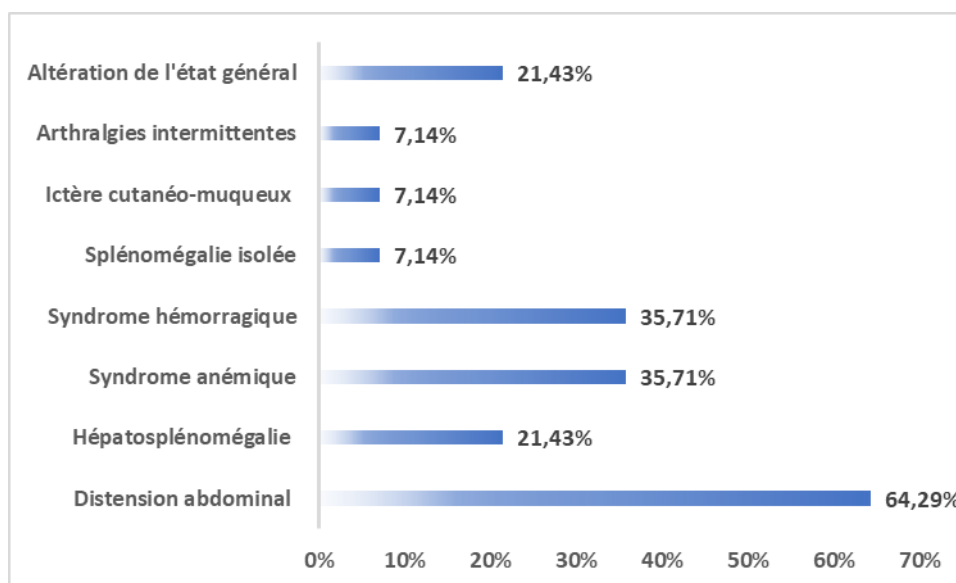


Figure 4 : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints de la maladie de gaucher



La distension abdominale était le motif de consultation le plus fréquent, rencontré chez 9 malades (64.29%), suivi du syndrome anémique et le syndrome hémorragique qui sont été retrouvés chez 5 malades (35.71%). L'hépatosplénomégalie et l'altération de l'état général étaient observés chez 3 enfants. La splénomégalie isolée, l'ictère cutanéomuqueux et les arthralgies étaient moins fréquents (1 cas).

## 7. Les antécédents personnels

Tableau 3 : Répartition des cas atteints de la maladie de gaucher selon les antécédents personnels

Antécédents personnels		Nombre des enfants		Pourcentage des enfants	
Médicaux	Grossesse bien suivie	Oui	Non	Oui	Non
		10	4	71.43%	28.57%
	Vaccinations selon le PNI	Oui	Non	Oui	Non
		14	0	100,00%	0,00%
	Syndrome anémique traité	2		14.29%	
	Infections pulmonaires	1		7,14%	
	Ictère néonatale	1		7,14%	
	Hépatosplénomégalie	1		7,14%	
Chirurgicaux		4		30,77%	

En regroupant les différents antécédents médicaux des patients, nous avons noté que la totalité de ces derniers ont été vaccinés selon le programme national d'immunisation et la majorité ont eu une grossesse bien suivie.

Les principaux antécédents médicaux rapportés chez les patients ont été le syndrome anémique, les infections pulmonaires, l'ictère néonatale et l'hépatosplénomégalie.



4 patients avaient des antécédents chirurgicaux à type de splénectomie (2 enfants), ligature des varices œsophagiennes (1 cas) et une opération pour hernie hiatale chez un seul enfant.

### 8. Les antécédents familiaux :

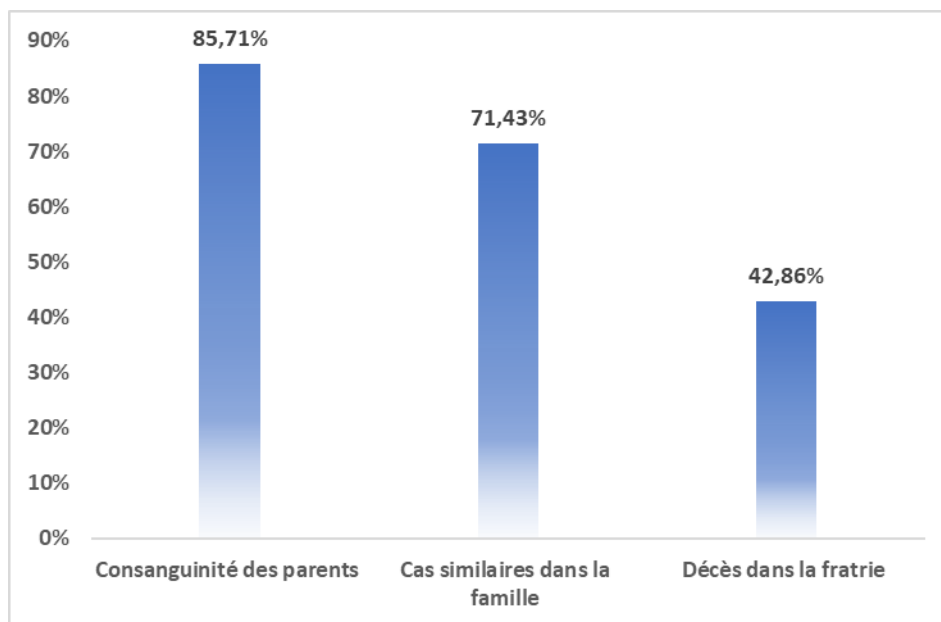


Figure 5 : Pourcentage des cas atteints de la maladie de gaucher selon les antécédents familiaux

- Consanguinité : 6 enfants étaient issus d'une consanguinité du 1er degré, 5 patients avaient des parents avec une consanguinité 2ème degré. La consanguinité du 3ème degré était retrouvée chez un enfant.
- 10 enfants (71.43%) avaient un cas similaire dans leur famille, avec en moyenne 1,4 cas.
- 6 patients ont rapporté des cas de décès au sein de leur fratrie, ces derniers représentent 42.86% des cas. La moyenne d'âge de décès dans la fratrie était de 18 mois. Une patiente est décédée suite à un tableau d'insuffisance hépatocellulaire. La cause du décès des autres cas était inconnue.



## 9. Décès :

2 patients ont été décédés : Un patient était décédé à l'âge de 13 ans à cause d'une hémorragie digestive. Le 2<sup>ème</sup> patient est décédé à l'âge de 12 ans à cause d'une neutropénie fébrile.

## II. Etude clinique :

### 1. Les données anthropométriques :

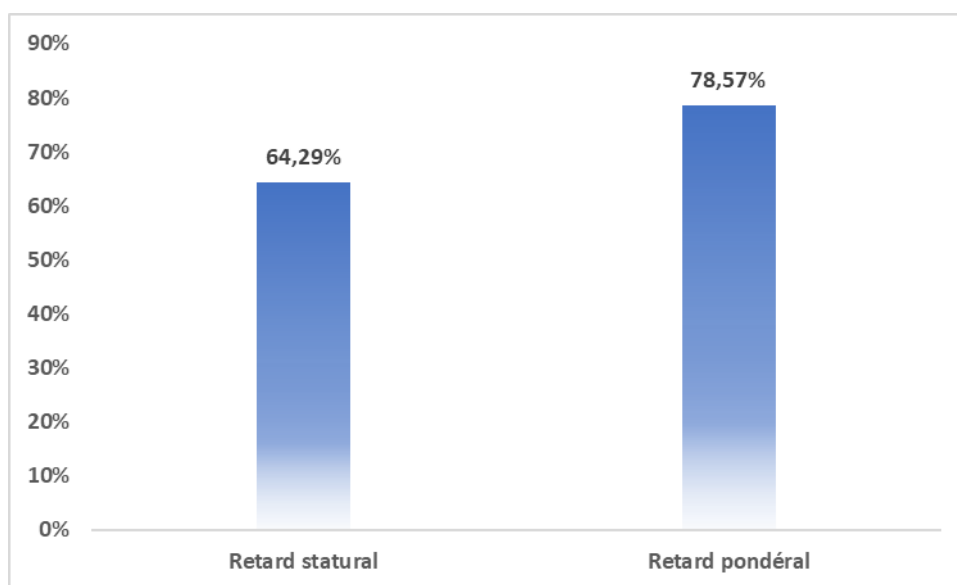


Figure 6 : Données anthropométriques des cas atteints de la maladie de gaucher

Un retard de la croissance statural était présent chez 9 enfants (64.29%), tandis que le retard pondéral était observé chez 11 cas (78.57%).

### 2. Aspect général :

Un enfant avait une dysmorphie faciale à type de faciès grossier, alors que 13 patients (92.86%) avaient un aspect général normal.



### 3. Les atteintes organiques :

Le tableau ci-dessous représente le pourcentage des atteintes les plus fréquents chez les patients atteints de la maladie de Gaucher :

Tableau 4 : Pourcentage des différentes atteintes organiques chez les patients atteints de la maladie de Gaucher

Atteinte Organique	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Atteinte abdominale	100%	14
Atteinte ostéoarticulaire	21,43%	3
Atteinte cardiaque	14,29%	2
Atteinte pulmonaire	14,29%	2
Atteinte oculaire	7,14%	1
Atteinte neurologique	0,00%	0

#### a) L'atteinte abdominale :

Tous les patients avaient une atteinte abdominale, le tableau 5 résume tous les symptômes.



Tableau 5 : Les manifestations retrouvés dans l'atteinte abdominale chez les patients atteints de la maladie de Gaucher

Symptômes	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Splénomégalie	92,86%	13
Distension abdominale	92,86%	13
Hépatomégalie	78,57%	11
Cirrhose hépatique	7,14%	1
Circulation Veineuse collatérale	7,14%	1
Varices œsophagiennes	7,14%	1
Fibrose hépatique	0,00%	0



Figure 7 : Hépatosplénomégalie avec abdomen distendu chez un enfant suivi pour maladie de Gaucher au service de pédiatrie B CHU MED VI



**b) L'atteinte ostéoarticulaire :**

3 patients présentaient une atteinte ostéoarticulaire dont les symptômes étaient les suivants :

- Cyphose dorsolombaire chez 2 patients soit 14,29% du total des patients.
- Genou varum chez 1 patient soit 7.14%.

La moyenne d'âge des patients atteints était 5 ans et 2 mois.

**c) L'atteinte cardiaque :**

L'examen cardiaque était normal chez tous les patients, sauf 2 enfants avec une moyenne d'âge de 11 ans qui présentaient un souffle au foyer pulmonaire et un souffle systolique au foyer mitral.

**d) L'atteinte pulmonaire :**

La moyenne d'âge des patients atteints était 8 ans et demi.

Les 2 patients présentaient un thorax globuleux et une hypertension pulmonaire modérée.

**e) L'atteinte oculaire**

L'examen ophtalmologique a objectivé des dépôts des cellules de gaucher sur la rétine chez un enfant âgé de 10 mois.

**f) L'atteinte neurologique**

Tous les patients de notre série avaient un examen neurologique normal.



### III. Etude paraclinique :

#### 1. Diagnostic de certitude :

##### a) Dosage de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase

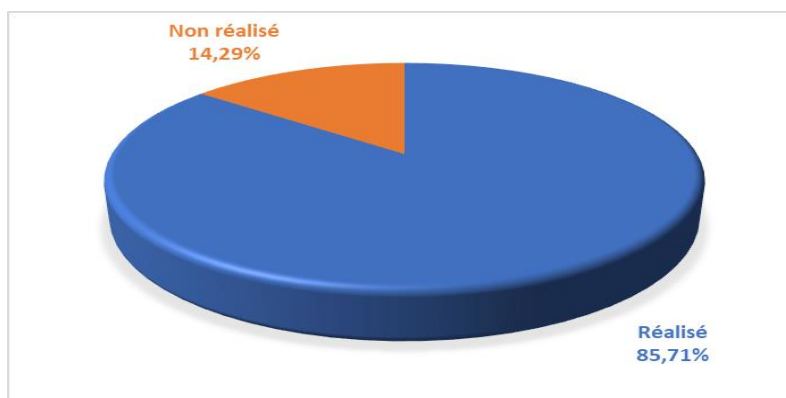


Figure 8 : Pourcentage des dosages réalisés et non réalisés chez les patients atteints de la maladie de Gaucher

Le dosage de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase a été réalisé dans 85.71% des cas. Tous les résultats ont objectivé une activité enzymatique effondrée ( $< 1.5$ ) qui était en faveur de la maladie de Gaucher.

##### b) Etude génétique

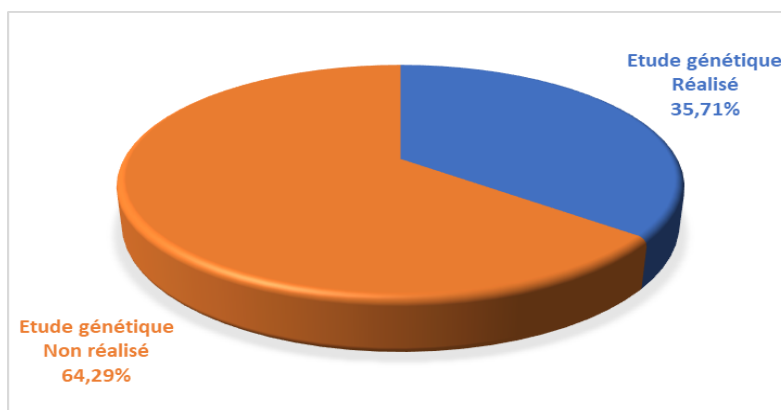



Figure 9 : Pourcentage des études génétiques réalisées et non réalisées chez les patients atteints de la maladie de Gaucher



L'étude génétique a été faite chez 35.71% des cas :

- Dans 80% des enfants, elle a objectivé la présence d'une mutation génique c1448T>C.
- Dans 20% aucune mutation n'a été détecté.

**ARCHIMED**life  
Your Partner for Clinical Diagnostics



**Prof. IMANE AIT SAB**  
**CHU Mohammed VI de Marrakech - Service PB hôpital**  
**mère et enfant**  
**Pédiatrie**  
**Avenue Ibn Sina, Amerchich**  
**40080 Marrakech**

**MEDICAL REPORT**

Patient Name: [REDACTED]	Date of report: 23.01.2023
DBS ID: [REDACTED]	Sample received: 20.01.2023
Date of Birth: [REDACTED]	Date of sampling: 19.12.2022
Gender: F	LAB-ID: [REDACTED]

**Indication:** Gaucher, Niemann-Pick A/B (ASMD) disease

**Methods:** Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot.

**Result:**

	Result	Unit	Cut-off value
β-Glucocerebrosidase	0.2	μmol/L/h	> 1.5
acid Sphingomyelinase	4.2	μmol/L/h	> 1.2

**Interpretation:**  
**β-Glucocerebrosidase activity demonstrated a low activity** (below the cut-off value). Therefore, Gaucher disease cannot be excluded in your patient.  
Report of genetic testing follows.


acid Sphingomyelinase activity of your patient is above the cut-off value. Therefore, Niemann-Pick A/B disease is unlikely in your patient.

**Authorized by:** Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel  
[Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

Report was electronically signed and approved.

**MEDICAL CONSULTANT - CONTACT DETAILS**  
Univ. Prof. Dr. Berthold STREUBEL, MD  
E-Mail: info@generations.at  
Tel.: +43 664 4923 706  
Fax: +43 1 253 30 33

**MEDICAL LABORATORY**  
ARCHIMED Life Science GmbH  
Leberstrasse 20/2  
1110 Vienna, Austria  
Europe  
E-Mail: info@archimedlife.com  
www.archimedlife.com

  
**SYSTEM CERTIFIED**  
ISO 9001:2015 No.14335/0  
EN ISO 13485:2016 No.00233/0


1 / 1

**Figure 10 : Rapport de résultats enzymatiques confirmant la maladie de Gaucher chez un enfant suivi au service de pédiatrie B CHU MED VI**





**ARCHIMEDlife**  
Your Partner for Clinical Diagnostics




---

**Prof. IMANE AIT SAB**  
**CHU Mohammed VI de Marrakech - Service PB hôpital**  
**mère et enfant**  
**Pédiatrie**  
**Avenue Ibn Sina, Amerchich**  
**40080 Marrakech**

**MEDICAL REPORT**

Patient Name: [REDACTED]	Date of report: 01.02.2023
DBS ID: [REDACTED]	Sample received: 18.01.2023
Date of Birth: [REDACTED]	Date of sampling: 18.01.2023
Gender: F	LAB-ID: [REDACTED]

**Indication:** Gaucher disease

**Methods:** Official symbol: GBA; Gene ID: 2629  
 Reference sequence: NM\_000157.3 (ENST00000368373)  
 DNA extraction from Dried Blood Spot; PCR amplification and sequencing of all coding exons and flanking intronic regions.

**Result:**  
 Following mutations were detected in heterozygous state:

c.1226A>G (p.(Asn409Ser))  
 c.1448T>C (p.(Leu483Pro))

**Interpretation:**  
 Two frequent pathogenic missense mutations were detected (Tsuiji et al 1988). The detection of two mutations confirms Gaucher disease.

Please note: Variants are described using the HGVS nomenclature. Common benign variants in the gene may have been identified but have not been included in this report. Because of their complexity and their potential implications for other family members, all genetic tests should be accompanied by genetic counselling in accordance with local legislation. In case of compound heterozygosity, testing of parents may be indicated to confirm trans position.

**Authorized by:** Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel  
 [Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

Report was electronically signed and approved.

---

<b>MEDICAL CONSULTANT - CONTACT DETAILS</b> Univ. Prof. Dr. Berthold STREUBEL, MD E-Mail: info@generations.at Tel.: +43 664 4923 706 Fax: +43 1 253 30 33	<b>MEDICAL LABORATORY</b> ARCHIMED Life Science GmbH Leberstrasse 20/2 1110 Vienna, Austria Europe E-Mail: info@archimedlife.com www.archimedlife.com	 <b>qualityaustria</b> <b>SYSTEM CERTIFIED</b> ISO 9001:2015 No.14335/0 EN ISO 13485:2016 No.00233/0
---	---	---

1 / 1

**Figure 11 : Rapport d'étude génétique confirmant la maladie de Gaucher chez un enfant suivi au service de pédiatrie B CHU MED VI**



c) Cytologie

Un seul patient a bénéficié d'une cytologie hépatique, qui a mis en évidence la présence de cellules évocatrices d'une maladie de surcharge.

d) Myélogramme

Le myélogramme a été réalisé dans 57.14% des cas :

- Chez 87.50% des enfants, il a objectivé la présence de cellules histiocytaires compatible avec la maladie de gaucher.
- Chez 12.50% des cas le myélogramme a été normal.

e) Ponction Biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique n'a été faite chez aucun patient.

## 2. Anomalies biologiques :

Tableau 6 : Pourcentage des anomalies biologiques chez les patients atteints de la maladie de gaucher

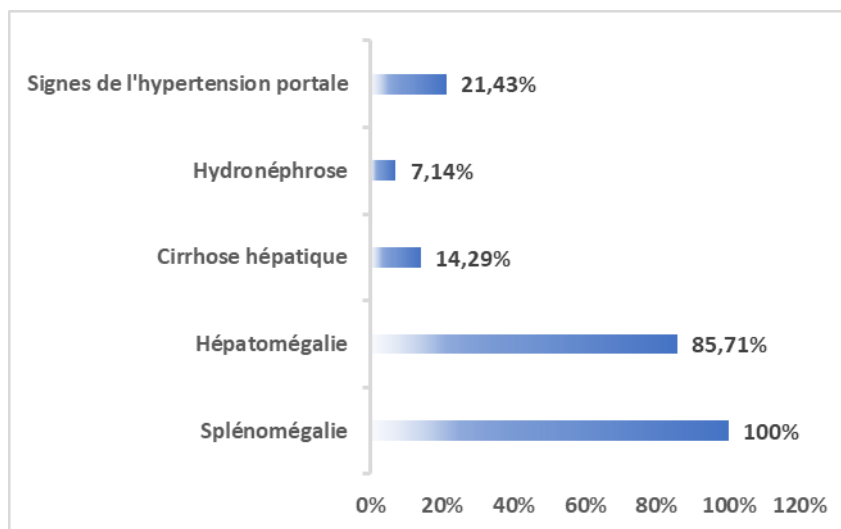
Type de bilan	Pourcentage des anomalies
Numération formule sanguine	Anémie : 100%
	Thrombopénie : 92,86%
	Leuco neutropénie : 50%
Bilan hépatique	(ALAT, ASAT) élevées : 64.29%
	(GGT, PAL) élevées : 28.57%
Bilan d'hémostase	TP allongé : 50%
Bilan rénal	(Urée, créatinine) diminuées : 14.29%

Tous les patients avaient des anomalies biologiques avec une fréquence différée. Le tableau ci-dessus permet une lecture rapide et claire des anomalies observées dans chaque type de bilan.



### 3. Examens radiologiques :

#### a) Echographie abdominale



**Figure 12 : Pourcentage des anomalies objectivées à l'échographie abdominale chez les patients atteints de la maladie de Gaucher**

Tous les patients présentaient une splénomégalie d'un pourcentage de 100%. L'hépatomégalie était fréquente chez la majorité des enfants (85.71%). Des signes de l'hypertension étaient objectivés chez 3 enfants soit 21.43% de la totalité des cas. Les anomalies moins observées étaient la cirrhose hépatique (2 cas) et l'hydronéphrose (1 cas).

#### b) Echographie cardiaque

Dans notre série, 28.57 % des patients avaient une échographie cardiaque montrant dans 20% des cas une cardiomyopathie hypertrophique surtout du ventricule gauche avec sténose de la valve pulmonaire.

#### c) Radiographie standard

2 radiographies standards ont été demandées chez 2 patients :

- Radiographie standard du bassin qui a montré une fracture du col fémoral négligée chez un patient âgé de 13 ans.



- Radiographie du rachis dorsolombaire qui a objectivé une cyphose dorsale exagérée chez un patient âgé de 10 mois.

#### IV. Traitements proposés :

##### 1. Traitement symptomatique :

Dans notre série, 100 % des patients ont reçu un traitement symptomatique qui consiste en les mesures représentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Les traitements symptomatiques reçus par les patients atteints de la maladie de gaucher

Traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Splénectomie	4	28.57%
Traitement orthopédiques	0	0,00%
Ligature des varices œsophagiennes	1	7,14%
Traitement martial	2	14,29%
Transfusion de culot globulaire	8	57,14%
Transfusion de culot plaquettaire	3	21.43%
Transfusion de plasma frais congelé	1	7,14%
Antibiothérapie	1	7,14%
Antalgique	10	71.43%
Diurétiques	1	7.14%
Transplantation hépatique	0	0%

##### 2. Traitement spécifique :

###### a) Enzymothérapie substitutive :

8 patients ont bénéficié d'un traitement substitutif, Imiglucérase (CEREZYME®), avec une dose de 60 unités/kg/j, le mode d'administration du traitement était par voie intraveineuse lente.



L'âge de début du traitement allait de 13 mois à 15 ans avec un âge moyen de 8ans et 3mois.

L'observance du traitement était bonne pour 7 patients, 1 cas a interrompu le traitement pour des raisons économiques.

**b) Grefe de la moelle osseuse**

Aucun patient n'a bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

**c) Thérapie génique**

Aucun patient n'a eu accès à une thérapie génique.

**V. Le conseil génétique :**

Aucun patient n'a eu un conseil génétique, même s'il a été recommandé à tous les patients.

**VI. Evolution :**

➤ **Patients ayant reçu le traitement par enzymothérapie substitutive :**

75 % (6 patients sur 8) ont montré une amélioration clinique significative avec régression des signes cliniques, incluant la distension abdominale, l'hépatomégalie et la splénomégalie. En revanche, 25 % (2 patients) sont décédés, l'un à cause d'une hémorragie digestive et l'autre en raison d'une neutropénie fébrile.

➤ **Patients n'ayant pas reçu le traitement substitutif :**

83,3 % (5 patients sur 6) ont eu une évolution stationnaire, tandis que 16,7 % (1 patient) ont développé une maladie de Gaucher compliquée d'une cirrhose hépatique avec hypertension portale.



## La maladie de Niemann–Pick

### I. Profil épidémiologique :

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 4 patients suivis au service de pédiatrie B au CHU Med VI de Marrakech depuis janvier 2006 au décembre 2023.

#### 1. La répartition épidémiologique :

Le tableau ci-dessous résume les données épidémiologiques de notre série de patients atteints de la maladie de Niemann–Pick :

Tableau 8 : Répartition épidémiologique des patients atteints de la Maladie de Niemann–Pick

Répartition selon	Détails
Le sexe	Une prédominance féminine avec 3 patientes contre un seul patient de sexe masculin.
L'origine géographique	Égalité entre origine urbaine (50%) et origine rurale (50%)
La couverture sanitaire	1 était bénéficiaires du RAMED, 1 était affilié à une mutuelle, tandis que 2 patients ne disposaient d'aucune couverture sanitaire
Le niveau socioéconomique	100% des patients avaient un niveau socioéconomique bas
L'âge	Age moyen d'apparition des symptômes : 3 ans et 2 semaines
	Age moyen de consultation : 3 ans et 3 semaines



## 2. Les motifs de consultations :

Le tableau ci-dessous présente les raisons de consultation pour chaque patient de notre étude.

**Tableau 9 : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick**

Patient	Motifs de consultation
Patient 1	Hépatosplénomégalie
Patient 2	Dyspnée + épisodes d'hémoptysie + pâleur cutanéomuqueuse + fièvre + altération de l'état générale
Patient 3	Ictère généralisé permanent d'allure cholestatique
Patient 4	Distension abdominale + toux + fièvre

## 3. Les antécédents personnels :

**Tableau 10 : Répartition selon les antécédents personnels chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick**

Antécédents personnels		Nombre des enfants		Pourcentage des enfants	
Médicaux	Grossesse bien suivie	Oui	Non	Oui	Non
		1	3	25%	75%
	Vaccination selon le PNI	Complète	Incomplète	Complète	Incomplète
		2	2	50%	50%
	Infections pulmonaires à répétition	2		50%	
	Ictère néonatale	1		25%	
	Syndrome anémique	1		25%	
	Retard staturopondéral	1		25%	
	Hypothyroïdie traitée par Levothyrox 25	1		25%	
Chirurgicaux		0		0	



À noter qu'un patient était suivi pour une trisomie sans documentation.

#### **4. Les antécédents familiaux :**

- Consanguinité : 3 enfants provenaient d'une union consanguine, dont 2 étaient issus d'une consanguinité de 2<sup>ème</sup> degré et un d'une consanguinité de 1<sup>ère</sup> degré.
- 2 enfants (50%) avaient un cas similaire dans leur famille.
  - Patient 1 : Un cousin et sœur.
  - Patient 2 : une sœur.
- 2 patients ont rapporté des cas de décès au sein de leur fratrie par un tableau d'insuffisance hépatocellulaire :
  - Patient 1 : Cousin et sœur à l'âge de 1 an et 2 mois.
  - Patient 2 : Sœur à l'âge de 16 mois.

#### **5. Décès :**

50% des patients (2 cas) ont été décédé d'un âge moyen de 19 mois à cause d'un tableau d'insuffisance hépatocellulaire (1 cas) et une décompensation de la maladie par pneumonie (1 cas).



## II. Etude clinique :

### 1. Les données anthropométriques :

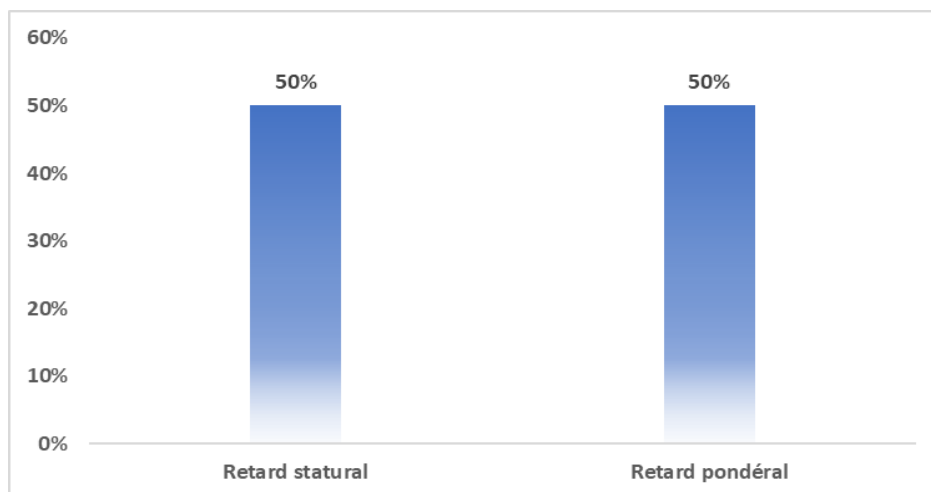


Figure 13 : Données anthropométriques et aspect général des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick

Un retard de croissance statural était présent chez 50 % des enfants.

Un retard pondéral était également observé chez 50 % des cas.

### 2. Aspect général des patients :

La dysmorphie faciale, caractérisée par un hypertélorisme et une racine de nez plate, était observée chez 50 % des enfants (2 cas). Les autres malades avaient un aspect général normal.





[Figure 14 : Aspect d'un enfant atteint de la maladie de Niemann-Pick suivi au service de pédiatrie B CHU MED VI](#)

### 3. Les atteintes organiques :

[Tableau 11 : Répartition des atteintes organiques chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick](#)

Atteinte Organique	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Atteinte abdominale	75%	3
Atteinte neurologique	75%	3
Atteinte pulmonaire	75%	3
Atteinte dermatologique	50%	2
Atteinte cardiaque	25%	1



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

---

Le tableau indique que les atteintes abdominales, neurologiques et pulmonaires sont fréquentes chez 75 % des patients, tandis que les atteintes dermatologiques et cardiaques sont moins courantes, avec 50 % et 25 % respectivement. Chaque atteinte organique a été détaillée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 12 : Répartition des atteintes organiques et symptômes associés chez les patients atteints de la maladie de Niemann–Pick

Atteinte Organique	Symptômes	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Atteinte abdominale	Hépatomégalie	75%	3
	Splénomégalie	75%	3
	Distension abdominale	50%	2
Atteinte pulmonaire	Tachypnée	75%	3
	Tirage sous et intercostal	25%	1
	Hypoxémie	25%	1
	Râles crépitants/ronflants	75%	3
	Pneumopathie interstitielle	25%	1
Atteinte dermatologique	Xéroses cutanées	50%	2
	Dermite séborrhéique	25%	1
Atteinte cardiaque	Souffle cardiaque	25%	1



### III. Etude paraclinique :

#### 1. Examens biologiques :

##### A. Diagnostic de certitude

###### a. Dosage enzymatique de la sphingomyélinase acide

Le dosage de l'activité de la sphingomyélinase acide a été réalisé dans 50% des cas. Tous les résultats ont objectivé une activité enzymatique effondrée ( $< 1.2$ ).

###### b. Myélogramme

Un myélogramme a été réalisé dans 50 % des cas, révélant une infiltration macrophagique avec un aspect vacuolé des histiocytes, évocateur de la maladie de Niemann–Pick.

###### c. Etude génétique

Les deux autres patients ont bénéficié d'une étude génétique, qui a révélé la présence des mutations c.(1624C>T) et p.(Arg542Ter), suggérant un diagnostic de maladie de Niemann–Pick.

###### d. Ponction biopsie hépatique

Une biopsie hépatique a été réalisée chez 50 % des patients, montrant un aspect morphologique compatible avec une maladie de surcharge, suggérant en premier une maladie de Niemann–Pick.



## B. Anomalies biologiques

Tableau 13 : Pourcentage des anomalies biologiques objectivées chez les patients atteints de la maladie de Niemann–Pick

Type de bilan	Pourcentage des anomalies
Numération formule sanguine	Anémie : 75%
	Thrombopénie : 50%
	Hyperleucocytose : 25%
Bilan hépatique	ASAT élevée : 75%
	ALAT élevée : 75%
	(GGT, PAL) élevées : 50%
Bilan d'hémostase	TP allongé : 50%
Bilan lipidique athérogène	Cholestérol total élevée : 25%
	HDL diminuée : 50%
	Triglycérides élevés : 50%
	LDL élevée : 0%

Le bilan révèle des anomalies hématologiques significatives, notamment une anémie (75 %) et une thrombopénie (50 %). Les tests hépatiques montrent des élévations des ASAT et ALAT chez 75 % des patients, suggérant une atteinte hépatique. De plus, 50 % des patients présentent un allongement du temps de prothrombine. Concernant le bilan lipidique, on observe une diminution de la HDL (50 %) et des triglycérides élevés (50 %), sans élévation du LDL.

## 2. Examens radiologiques :

### a) Echographie abdominale

Dans notre étude, 100 % des patients ont réalisé une échographie abdominale, qui a mis en évidence une hépatomégalie et une splénomégalie chez 75 % des patients. Par ailleurs, une hydronéphrose gauche a été constatée dans 25 % des cas.



b) Radiographie thoracique

Une radiographie thoracique a été réalisée pour deux patients, révélant des opacités réticulonodulaires chez les deux.



**ARCHIMEDlife**  
Your Partner for Clinical Diagnostics



**Prof. IMANE AIT SAB**  
**CHU Mohammed VI de Marrakech - Service PB hôpital**  
**mère et enfant**  
**Pédiatrie**  
**Avenue Ibn Sina, Amerchich**  
**40080 Marrakech**

**MEDICAL REPORT**

Patient Name: [REDACTED]	Date of report: 26.05.2021
DBS ID: [REDACTED]	Sample received: 12.05.2021
Date of Birth: [REDACTED]	Date of sampling: 19.03.2021
Gender: F	LAB-ID: [REDACTED]

**Indication:** Gaucher, Niemann-Pick A/B (ASMD) disease

**Methods:** Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot.

**Result:**

	Result	Unit	Cut-off value
β-Glucocerebrosidase	17.4	μmol/L/h	> 1.5
acid Sphingomyelinase	0.1	μmol/L/h	> 1.2

**Interpretation:**  
**acid Sphingomyelinase activity demonstrated a low activity** (below the cut-off value). Therefore, Niemann-Pick A/B (ASMD) disease cannot be excluded in your patient. Results of the genetic testing will follow separately.

β-Glucocerebrosidase activity of your patient is above the cut-off value. Therefore, Gaucher disease is unlikely in your patient.

**Authorized by:** Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel  
 [Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

Report was electronically signed and approved.

**MEDICAL CONSULTANT - CONTACT DETAILS**  
 Univ. Prof. Dr. Berthold STREUBEL, MD  
 E-Mail: info@generations.at  
 Tel.: +43 664 4623 706  
 Fax: +43 1 253 30 33

**MEDICAL LABORATORY**  
 ARCHIMED Life Science GmbH  
 Leberstrasse 20/2  
 1110 Vienna, Austria  
 Europe  
 E-Mail: info@archimedlife.com  
 www.archimedlife.com



**qualityaustria**  
**SYSTEM CERTIFIED**  
 ISO 9001:2015 No.14335/0  
 EN ISO 13485:2016 No.00233/0

1 / 1

Figure15 : Rapport de résultats enzymatiques confirmant la maladie de Niemann-Pick chez un enfant suivi au service de pédiatrie B CHU MED VI



#### **IV. Traitements :**

##### **1. Traitement symptomatique :**

Dans notre série, l'ensemble des patients (100 %) a bénéficié d'un traitement symptomatique comprenant l'administration d'antibiotiques lors des épisodes infectieux, associée à des antipyrétiques et des antalgiques pour la gestion de la fièvre et de la douleur.

##### **2. Traitement spécifique :**

Aucun patient n'a reçu de traitement spécifique, qu'il s'agisse d'une enzymothérapie substitutive, d'une thérapie génique ou d'une greffe de moelle osseuse.

#### **V. Evolution :**

La pathologie reste bien tolérée chez 2 patients sous traitement symptomatique. En revanche, les 2 autres patients sont décédés à un âge moyen de 18 mois, l'un à la suite d'une insuffisance hépatocellulaire, et l'autre en raison d'une décompensation de la maladie compliquée par une pneumonie.



## Maladie de Fabry

### I. Profil épidémiologique :

Notre étude repose sur l'analyse rétrospective de 2 patients pris en charge au service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI de Marrakech, suivis de janvier 2006 à décembre 2023.

#### 1. La répartition épidémiologique :

Voici un aperçu des données épidémiologiques relatives aux deux patients atteints de la maladie de Fabry, présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 14 : Répartition épidémiologique des patients atteints de la maladie de Fabry

Répartition selon	Détails	
	Patient 1	Patient 2
Le sexe	Masculin	Masculin
L'origine géographique	Urbaine	Rurale
La couverture sanitaire	Sans couverture	Ramédiste
Le niveau socioéconomique	Bas	Bas
L'âge d'apparition des symptômes	9 ans	6 ans
L'âge de consultation	13 ans	6 ans

#### 2. Les motifs de consultations :

Tableau 15 : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints de la maladie de Fabry

Patient	Motifs de consultation
Patient 1	Hépatosplénomégalie + pâleur cutanéomuqueuse + retard staturopondéral + hypohydrose + photosensibilité
Patient 2	Acroparesthésies des mains et pieds aggravés par la chaleur



### 3. Les antécédents :

- **Personnels**

Les deux patients ont bénéficié d'une grossesse bien suivie et ont reçu une vaccination complète conformément au Programme National d'Immunisation (PNI). Aucun antécédent médical ou chirurgical notable n'a été enregistré chez nos patients, notamment pas de douleurs neuropathiques, pas de manifestations cutanées comme les angiokératomes.

- **Familiaux**

Nous avons regroupé les antécédents familiaux des 2 patients sous forme d'un tableau :

Tableau 16 : Récapitulatif des antécédents familiaux des deux patients atteints de la maladie de Fabry

Antécédents familiaux	Patient	
	Patient 1	Patient 2
Consanguinité des parents	Non	Non disponible
Cas similaires dans la famille	Frère suivi pour maladie de Fabry en 2005 mais perdu de vue	Frère suivi pour maladie de Fabry au stade d'insuffisance rénale chronique terminale
Décès dans la fratrie	Non	Non



## II. Etude clinique :

Concernant les manifestations cliniques, l'évaluation des deux patients a révélé différentes expressions de la maladie de Fabry :

Le Patient 1 présentait des signes plus prononcés de malnutrition et des anomalies générales, tels que le retard staturopondéral, la cachexie et l'hippocratisme digital.

Le Patient 2 présentait principalement des atteintes cutanées, avec des angiokératomes et des acroparesthésies, ainsi que des manifestations abdominales similaires à celles observées chez le Patient 1.

Tous deux montrent également des atteintes ophtalmologiques notables, comprenant une baisse de l'acuité visuelle, des cataractes polaires postérieures et des opacités cornéennes sus épithéliales. Nous avons résumé toutes les manifestations cliniques qu'a présentées les deux patients dans le tableau ci-dessous :



Tableau 17 : Évaluation clinique des manifestations de la maladie de Fabry chez deux patients

Etude clinique	Patient	
	Patient 1	Patient 2
<b>Examen général</b>	Retard staturopondéral +cachexie + nanisme + hippocratisme digital	Retard staturopondéral
<b>Atteinte cutané</b>	Anhidrose + angiokératomes au niveau para ombilical	Angiokératomes au niveau du tronc et membres inférieurs + acroparesthésies des mains et pieds aggravés par la chaleur.
<b>Atteinte neurologique</b>	–	–
<b>Atteinte abdominale</b>	Hépatomégalie + splénomégalie + circulation veineuse collatérale	Hépatomégalie + splénomégalie
<b>Atteinte cardiaque</b>	–	–
<b>Atteinte rénale</b>	Syndrome polyuro-polydipsique + hématurie	Hématurie
<b>Atteinte ophtalmologique</b>	Baisse de l'acuité visuelle + cataracte polaire postérieure + opacités cornéennes sus épithéliale	Baisse de l'acuité visuelle + cataracte polaire postérieure + opacités cornéennes sus épithéliale
<b>Atteinte oto-rhino- laryngologique</b>	–	–



### III. Etude paraclinique :

#### 1. Examens biologiques :

Le tableau 5 présente l'ensemble des manifestations biologiques observées chez les deux patients :

Tableau 18 : Manifestations biologiques chez les patients atteints de la maladie de Fabry

Etude paraclinique	Patient	
	Patient 1	Patient 2
Dosage de l'alpha Galactosidase A	Non fait	Effondré (0,7 $\mu\text{mol/L}$ )
Biopsie ostéomédullaire	Moelle osseuse pauvre avec aspect de myélofibrose localisée	Non faite
Myélogramme	Moelle hypoplasique	Non fait
Etude génétique	Confirme la maladie de Fabry	Confirme la maladie de Fabry
Numération formule sanguine	Anémie hémolytique + thrombopénie + Leucopénie	Anémie hémolytique + thrombopénie
Bilan rénale	(Urée, créatinine) élevées + insuffisance rénale (DFG = 22 ml/min)	(Urée, créatinine) élevées + Protéinurie augmentée

**Patient 1** présentait une insuffisance rénale sévère (DFG = 22 ml/min), accompagnée d'une pancytopénie (anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie). Le bilan médullaire a montré une moelle osseuse pauvre avec une myélofibrose localisée et une moelle hypoplasique au myélogramme.

**Patient 2** avait un dosage effondré de l'alpha Galactosidase A, confirmant le diagnostic de Fabry, et présente une insuffisance rénale avec une protéinurie marquée. Le profil hématologique montre une anémie hémolytique et une thrombopénie, mais il n'a pas encore bénéficié d'une exploration médullaire complète (biopsie ou myélogramme).





**ARCHIMEDlife**  
Your Partner for Clinical Diagnostics




---

**Prof. IMANE AIT SAB**  
**CHU Mohammed VI de Marrakech - Service PB hôpital**  
**mère et enfant**  
**Pédiatrie**  
**Avenue Ibn Sina, Amerchich**  
**40080 Marrakech**

**MEDICAL REPORT**

Patient Name: [REDACTED]	Date of report: 13.12.2021
DBS ID: [REDACTED]	Sample received: 09.12.2021
Date of Birth: [REDACTED]	Date of sampling: 28.10.2021
Gender: M	LAB-ID: [REDACTED]

**Indication:** a-Galactosidase (Fabry disease)

**Methods:** Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot.

**Result:**

	Lysosomal enzyme activity	Unit	Cut-off value
alpha-Galactosidase	0.9	μmol/L/h	> 2.8

**Interpretation:**  
**alpha-Galactosidase enzyme activity demonstrated a low activity** (below the cut-off value).  
 Therefore, **Fabry disease cannot be excluded in your patient.**  
 Results of the genetic testing will follow separately.

**Authorized by:** Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel  
 [Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

Report was electronically signed and approved.

---

<b>MEDICAL CONSULTANT - CONTACT DETAILS</b> Univ. Prof. Dr. Berthold STREUBEL, MD E-Mail: info@generations.at Tel.: +43 664 4923 706 Fax: +43 1 253 30 33	<b>MEDICAL LABORATORY</b> ARCHIMED Life Science GmbH Leberstrasse 20/2 1110 Vienna, Austria Europe E-Mail: info@archimedlife.com www.archimedlife.com	 <p><b>qualityaustria</b>  <b>SYSTEM CERTIFIED</b>                  ISO 9001:2015 No.14335/0                  EN ISO 13485:2016 No.00233/0</p>
---	---	---

1 / 1

Figure 16 : Rapport de résultats enzymatiques confirmant la maladie de Fabry chez un enfant suivi au service de pédiatrie B



## 2. Examens radiologiques :

Le seul examen radiologique fait chez nos patients était l'échographie abdominale.

Dans notre étude, les 2 patients ont réalisé une échographie abdominale, qui a mis en évidence une hépatomégalie, une splénomégalie et une hydronéphrose minime dans 100% des cas.

## IV. Traitements proposés :

### 1. Traitement symptomatique :

Les deux patients suivis pour la maladie de Fabry ont bénéficié d'un traitement symptomatique. En cas d'infection, ils ont reçu des antipyrétiques et des antibiotiques. Pour soulager la douleur, des antalgiques ont été administrés. L'anémie a été traitée par l'administration de traitement martial. De plus, des transfusions de globules rouges (CG) et de concentrés plaquettaires (CP) ont été effectuées pour répondre à leurs besoins hématologiques. Un patient présentait une insuffisance rénale et a bénéficié de 7 séances d'hémodialyse, avec une évolution favorable.

### 2. Traitement spécifique :

Un seul patient a reçu un traitement substitutif par Agalsidase bêta (Fabrazyme®) à l'âge de 6 ans, avec une dose de 0,2 mg/kg/j, administré par voie intraveineuse lente. L'observance du traitement était bonne.

Aucun patient n'a bénéficié d'une thérapie génique ou d'une greffe de moelle osseuse.

## V. Evolution :

Parmi les deux patients atteints de la maladie de Fabry, l'un a bénéficié d'un traitement substitutif, ce qui a conduit à une amélioration clinico-biologique. L'autre patient, n'ayant pas reçu de traitement substitutif, présente une évolution stationnaire sous traitement symptomatique.



## Mucopolysaccharidoses

### I. Profil épidémiologique :

Notre série porte sur l'analyse rétrospective d'un nombre total de patients atteints de MPS : 29 enfants suivis au service de pédiatrie B au CHU Med VI de Marrakech.

- 18 patients avec un type de MPS confirmé : 14 cas de MPS I, 2 cas de MPS IV A, 1 cas de MPS VI et 1 cas de MPS II.
- 11 patients avec profil clinique évocateur de MPS, sans type confirmé.

#### 1. La répartition des patients selon l'âge :

Tableau 19 : La fourchette d'âge des enfants atteints de MPS et leur âge moyen selon le type de MPS

Age	Types de MPS	La fourchette d'âge des patients	La moyenne d'âge des patients
Age d'apparition des symptômes	MPS I	De la naissance à 14 ans	4 ans et 6 mois
	MPS sans type confirmé	De la naissance à 15 ans	3 ans et 6 mois
	MPS IV A	Patient 1 : 4 ans Patient 2 : 2 ans	3 ans
	MPS VI	Âge de 18 mois	–
	MPS II	Âge de 1 an	–
Age de consultation	MPS I	1 an à 15 ans	8 ans et 3 mois
	MPS sans type confirmé	2 ans et demi à 15 ans	6 ans et 10 mois
	MPS IV A	Patient 1 : 4 ans Patient 2 : 7 ans	5 ans et demi
	MPS VI	Âge de 5 ans	–
	MPS II	Âge de 6 ans	–

- Les âges d'apparition des symptômes varient principalement entre la naissance et 4 ans, avec des moyennes qui montrent que les symptômes apparaissent généralement entre 1 et 4,5 ans.



- Les âges de consultation s'étendent de 1 an à 15 ans, avec des moyennes plus élevées, indiquant que les patients consultent souvent entre 5 et 8,25 ans.

## 2. La répartition selon le sexe des patients :

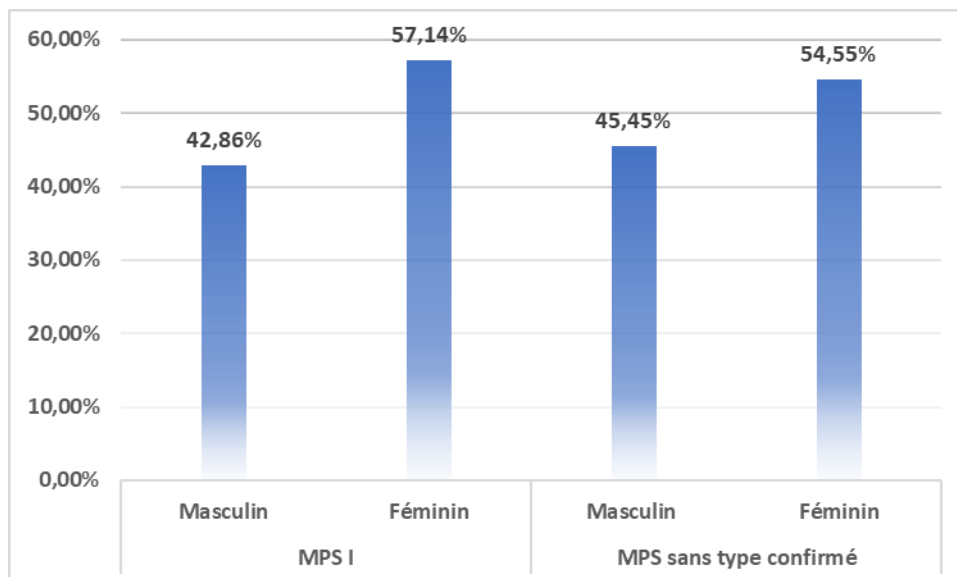


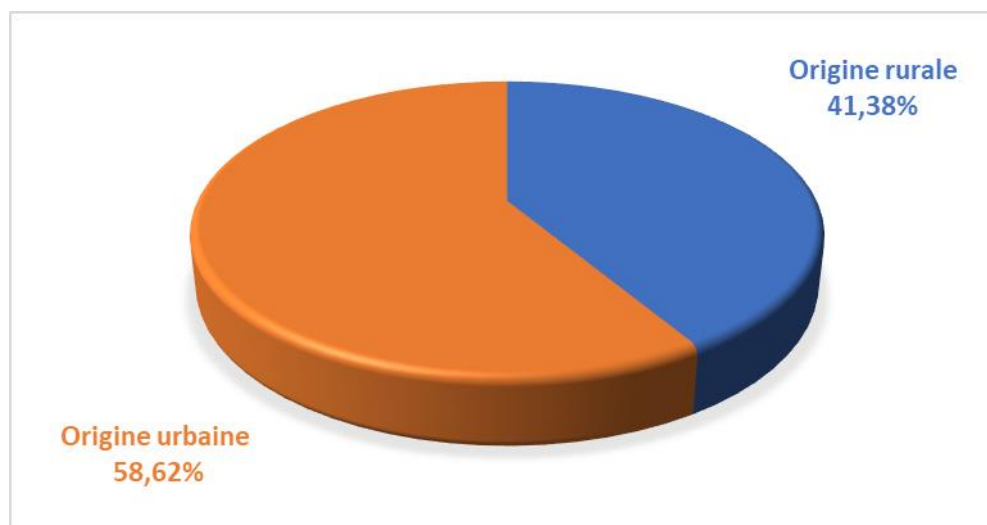
Figure 17 : Répartition selon le sexe des enfants atteints de MPS

Notre série comporte un total de 29 patients avec 14 garçons (48.28%) contre 15 filles (51.72%) soit un sexe-ratio (G/F) de 0,93.

- MPS I : On note une prédominance féminine de 57.14% (8 filles) contre 6 garçons (42.86%).
- MPS sans type confirmé : Une prédominance féminine avec 6 filles (54.55%) contre 5 garçons (45.45%).
- MPS IV A : Les 2 patients avaient un sexe masculin.
- Nous avons noté un sexe féminin pour l'enfant ayant une MPS VI et un sexe masculin pour le patient ayant une MPS II.



### 3. La répartition des patients selon l'origine géographique :



**Figure 18 : Répartition selon l'origine géographique des enfants atteints de MPS**

La majorité des patients était d'origine urbaine, représentant 58.62% de l'ensemble avec 17 cas. Les 12 patients restants étaient d'origine rurale, soit 41.38%.

### 4. La répartition selon le niveau socioéconomique :

**Tableau 20 : Le niveau socioéconomique chez les enfants atteints de MPS**

Niveau socioéconomique	Nombre des enfants	Pourcentage des enfants
Bas	22	75,86%
Moyen	7	24,14%
Élevé	0	0,00%

22 parents sur 29 avaient un statut socio-économique bas représentant la majorité de notre étude (75.86%), tandis que 7 parents avaient un revenu moyen, représentant 24.14% de l'ensemble.



## 5. La répartition des patients selon la couverture sanitaire :

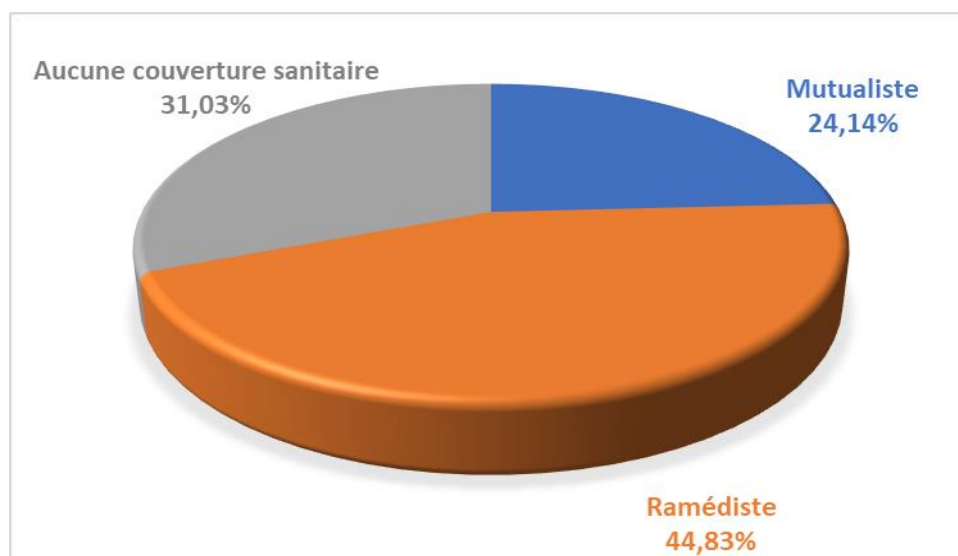


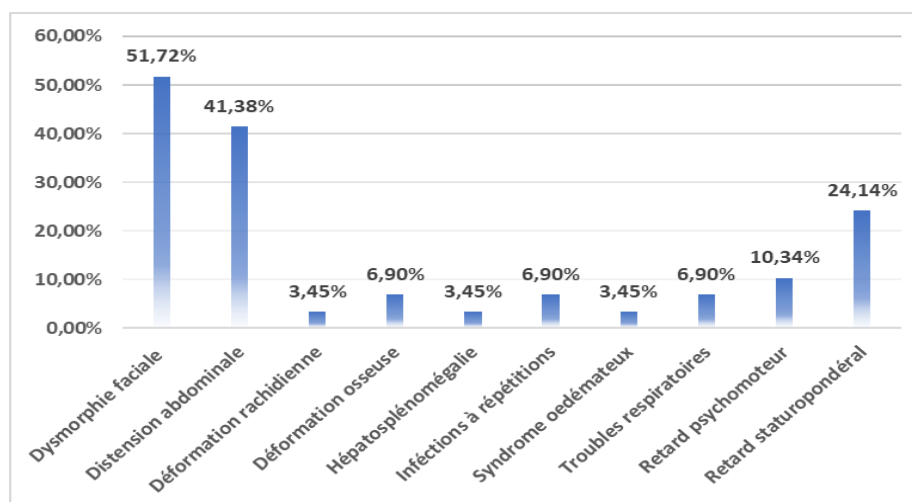
Figure 19 : Le pourcentage des enfants atteints de MPS ayant une couverture sanitaire

13 patients étaient couverts par le Ramed, soit 44.83% de la totalité des cas. 7 patients étaient mutualistes, soit 24.14% de l'ensemble, et 9 patients n'ont bénéficié d'aucune couverture sanitaire, représentant 31.03%

## 6. Les motifs de consultations :

Les motifs les plus fréquents pour lesquels les patients avec une MPS tout type confondu se présentaient en consultation étaient la dysmorphie faciale (51.72%), la distension abdominale (41.38%) et le retard staturopondéral (24.14%).





**Figure 20 : Les motifs de consultation objectivés chez les enfants atteints de MPS**

Nous avons également regroupé les motifs de consultation spécifiques à chaque type de MPS dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 21 : Pourcentage des motifs de consultations selon chaque type de MPS**

Motifs de consultation	MPS sans type confirmé	MPS I	MPS II	MPS IV A	MPS VI
Distension abdominale	45,45%	42,86%	100,00%	–	–
Dysmorphie faciale	36,36%	71,43%	100,00%	–	100,00%
Infections à répétitions	9,09%	–	–	–	–
Troubles respiratoires	18,18%	–	–	–	–
Retard staturopondéral	36,36%	14,29%	–	50,00%	–
Retard psychomoteur	18,18%	7,14%	–	–	–
Déformation osseuse	9,09%	7,14%	–	50,00%	–
Syndrome œdémateux	9,09%	–	–	–	–
Hépatosplénomégalie	9,09%	–	–	–	–



## 7. Les antécédents personnels :

Tableau 22 : Répartition des enfants atteints de MPS selon les antécédents personnels

Antécédents personnels		Nombre des enfants		Pourcentage des enfants	
Médicaux	Grossesse bien suivie	Oui	Non	Oui	Non
		16	13	55,17%	44,83%
	Vaccinations selon le PNI	Oui	Non	Oui	Non
		27	2	93,10%	6,90%
	Infections pulmonaires à répétition	9	20	31,03%	68,97%
	Otites à répétition	4	25	13,79%	86,21%
	Sinusites à répétition	3	26	10,34%	89,66%
	Angines à répétition	1	28	3,45%	96,55%
	Épilepsie tonico-clonique généralisée	1	28	3,45%	96,55%
	Chirurgicaux	8	21	27,59%	72,41%

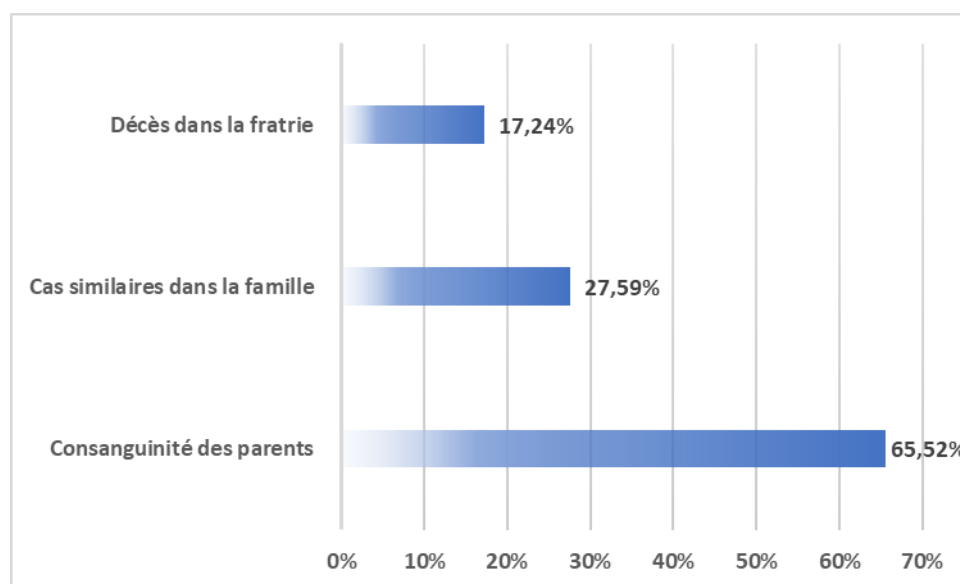
Nous avons observé que la grande majorité des enfants (93,10 %) ont été vaccinés conformément au Programme National de Vaccination (PNI). Par ailleurs, plus de la moitié des grossesses (55,17 %) ont bénéficié d'un suivi adéquat, dont lors de l'une d'elles, une amniocentèse a été réalisée à 14 semaines d'aménorrhée pour une étude génétique, qui a suggéré la maladie de Hurler.

Les principaux antécédents rapportés chez les patients ont été des infections pulmonaires récurrents (31.03%), les otites à répétition (13.79%) et les sinusites à répétition (10.34%).



En termes d'antécédents chirurgicaux, 27,59% des enfants ont subi une intervention. Parmi eux, 87,50% ont été opérés pour une hernie ombilicale, tandis que 12,50% ont subi une amygdalectomie.

### 8. Les antécédents familiaux :



**Figure 21 : Pourcentage des enfants atteints de MPS selon les antécédents familiaux**

- 19 enfants de la totalité des patients étaient issus d'un mariage apparenté (65.52%), 15 cas d'entre eux étaient consanguins 1er degré (78.95%), 1 patient consanguin 2ème degré (5.26%) et 3 enfants consanguins 3ème degré (15.79%). 10 patients sont issus d'un mariage non apparenté, ils représentent 34.38%.
- 8 enfants (27.59%) avaient un cas similaire dans leur famille avec en moyenne 1,3 cas similaire.
- 5 patients (17.24%) ont rapporté des cas de décès au sein de leur fratrie. La moyenne d'âge de décès dans la fratrie était de 4ans et demi. Une patiente est décédée à la suite de complications post-chirurgicales liées à une hernie inguinale. La cause du décès des autres cas était inconnue.

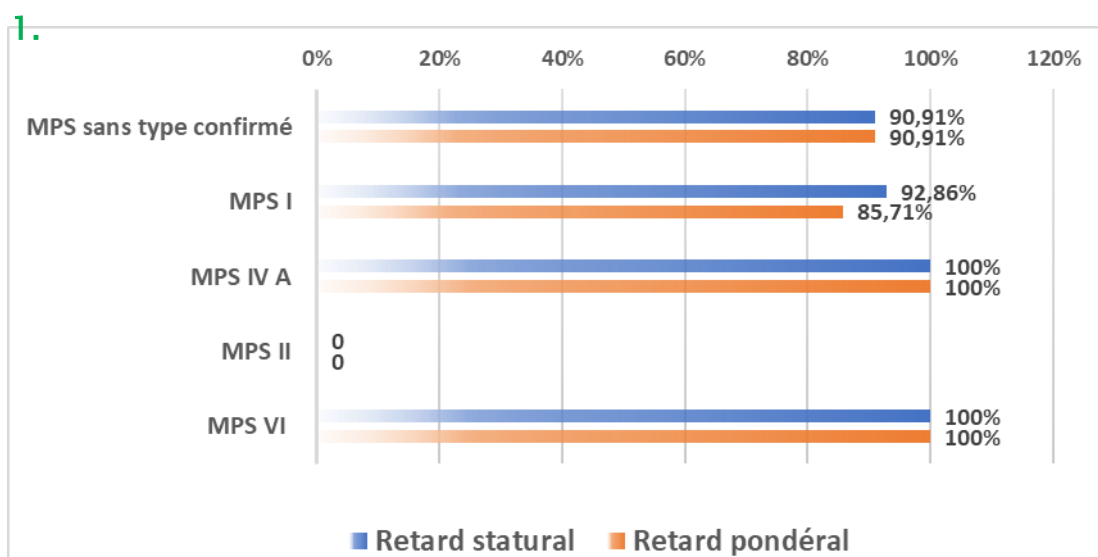


## 9. Décès :

Deux patients, âgés en moyenne de 14 ans, sont décédés en raison de complications liées à la MPS 1, suite à l'interruption de leur traitement par manque de moyens.

## II. Etude clinique :

### 1. Les données anthropométriques des patients :



**Figure 22 : Données anthropométriques selon type de MPS**

En ce qui concerne les cas de MPS sans type confirmé :

- 10 patients avaient un retard staturopondéral, soit 90.91%.
- Le retard staturopondéral a varié en moyenne de -3 DS.
- 2 patients ont présenté une dolichocéphalie, soit 18.18%.

Concernant les MPS I :

- 13 enfants ont présenté un retard statural, soit 92.86%.
- 12 patients avaient un retard pondéral, soit 85.71%.
- Le retard staturopondéral avait une moyenne de -2.5 DS.

Concernant la MPS II :



- Le patient avait un poids et une taille dans les normes, mais il a présenté une macrocraînie.

Concernant les MPS IV A :

- Les 2 patients ont un retard staturopondéral soit 100% qui a varié en moyenne de -3.5 DS.

Concernant la MPS VI :

- La patiente a présenté un retard statural et pondéral de -4 DS.

## **2. L'aspect général des patients :**

Les particularités de l'aspect des patients sont représentées sur le tableau suivant :

**Tableau 23 : Les différents traits notés chez les enfants atteints de MPS**

	<b>MPS sans type confirmé</b>	<b>MPS I</b>
<b>Une bosse frontale</b>	36,36%	78,57%
<b>Un hypertélorisme</b>	36,36%	78,57%
<b>Une ensellure nasale avec un retroussement de l'extrémité du nez</b>	63,64%	85,71%
<b>Une macroglossie</b>	45,45%	57,14%
<b>Une hypertrophie gingivale</b>	36,36%	57,14%
<b>Une lèvre inférieure épaisse et éversée vers l'extérieur</b>	63,64%	64,29%
<b>Un petit front</b>	18,18%	7,14%
<b>Un faciès grossier</b>	73,73%	92,86%
<b>Un philtrum saillant</b>	9,09%	14,29%
<b>Des anomalies dentaires</b>	9,09%	7,14%
<b>Un hirsutisme</b>	27,27%	28,57%
<b>Un cou court</b>	54,55%	14,29%
<b>Une dolichocéphalie</b>	18,18%	0,00%
<b>Une tâche mongoloïde</b>	0,00%	7,14%



- Concernant la MPS II :

Le patient a présenté une bosse frontale, un hypertélorisme, un faciès grossier, un hirsutisme et une ensellure nasale avec un retroussement de l'extrémité du nez.

- Concernant les MPS IV A :

Les 2 patients avaient une apparence générale normale, à l'exception d'un patient qui présentait un faciès grossier.

- Concernant la MPS VI :

La patiente avait une bosse frontale, un faciès grossier, un hirsutisme et une tâche mongoloïde.



Figure 23 : Profil clinique d'une patiente suivie au service de pédiatrie B CHU MED VI pour une mucopolysaccharidose présentant des caractéristiques faciales dysmorphiques (faciès grossier, avec un aspect proéminent des lèvres et une hypoplasie du milieu facial), une hyperlordose, un abdomen distendu, et un retard de croissance apparent.





Figure 24 : Aspect de la dolichocéphalie



Figure 25 : Enfant suivi pour mucopolysaccharidose type 1 au service de pédiatrie B CHU MED VI présentant une dysmorphie faciale (hypertélorisme, nez plat, faciès grossier) et un retard statural compatible avec un nanisme.



### 3. Comportement de l'enfant :

Les troubles du comportement ont été noté chez :

- 7.14 % des cas de MPS I, qui présentaient essentiellement des apnées du sommeil.
- Le cas de MPS II était hyperactif.
- Concernant les MPS sans type confirmé : 15.38% d'entre eux étaient hyperactifs et agressifs.
- Les cas de MPS IV A et MPS VI n'ont pas présentés de trouble de comportement.

### 4. Le développement psychomoteur :

- Les patients avec une MPS II, MPS IV A et MPS VI avaient un développement psychomoteur normal. Tandis que les enfants avec une MPS I avaient un développement psychomoteur anormal dans 7.14% des cas (une atteinte du langage était observée chez 7.14% des cas).
- Les cas avec une MPS sans type confirmé avaient un développement psychomoteur normal, sauf un enfant qui présentait un retard d'acquisition du langage.
- Les données sont indisponibles chez 6.90% des patients.

### 5. L'atteinte neurologique :

L'examen neurologique était sans particularité chez tous les patients sauf un cas avec une MPS sans type confirmé qui présentait une marche anormale.

### 6. L'atteinte cardiovasculaire :

Un souffle à l'auscultation a été objectivé chez 10 patients soit 34.48% de la totalité des enfants. Le graphe ci-dessous représente le pourcentage des patients ayant un souffle à l'auscultation selon le type de MPS :



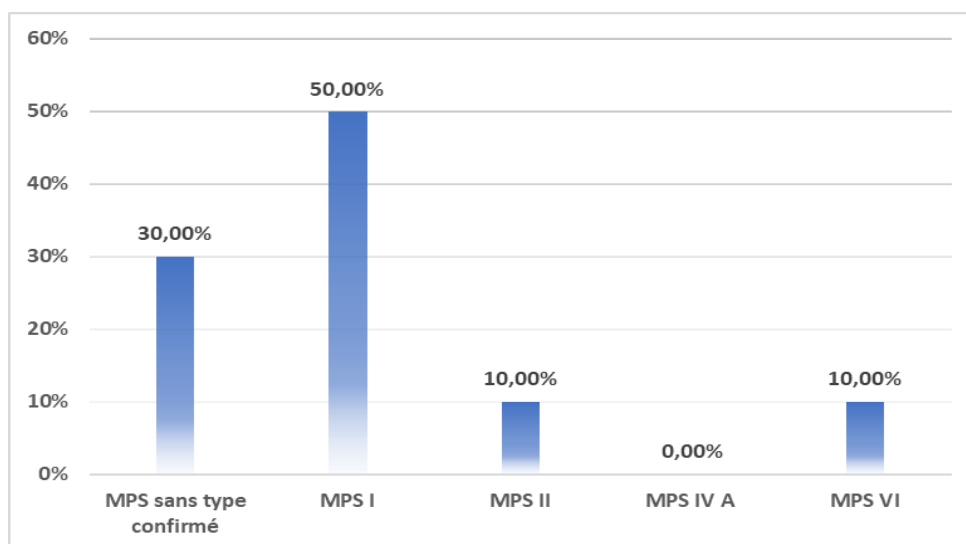


Figure 26 : Pourcentage des patients ayant un souffle à l'auscultation selon le type de MPS

Les foyers des souffles retrouvés lors de l'auscultation sont représentés sur le graphe ci-dessous :

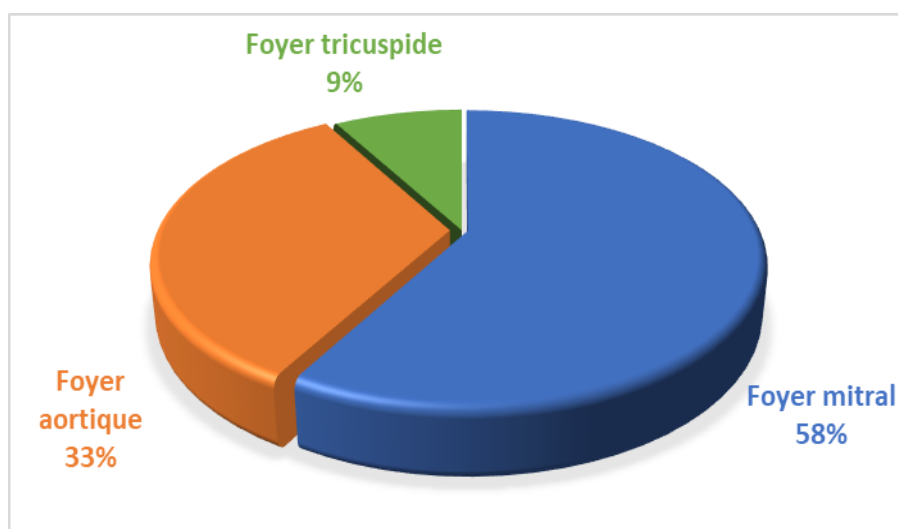


Figure 27 : Les différents foyers des souffles retrouvés à l'auscultation cardiaque des enfants atteints de MPS



L'examen clinique a également mis en évidence la présence d'une cardiomégalie chez un cas avec MPS sans type confirmé et une insuffisance cardiovasculaire chez 2 patients (1 cas avec une MPS I et 1 enfant avec MPS sans type confirmé) et cardiomégalie chez un cas avec MPS sans type confirmé.

### **7. L'atteinte pleuropulmonaire :**

Les symptômes sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 24 : Les différentes symptômes de l'atteinte pleuropulmonaire selon le type de MPS

	MPS sans type confirmé	MPS I
Déformation thoracique	18,18%	28,57%
Infection pulmonaire	9,09%	28,57%
Obstructions des voies aériennes supérieures	9,09%	7,14%
Apnée du sommeil	0,00%	21,43%
Râles crépitants/ronflants	9,09%	14,29%
Hypoxémie	9,09%	7,14%

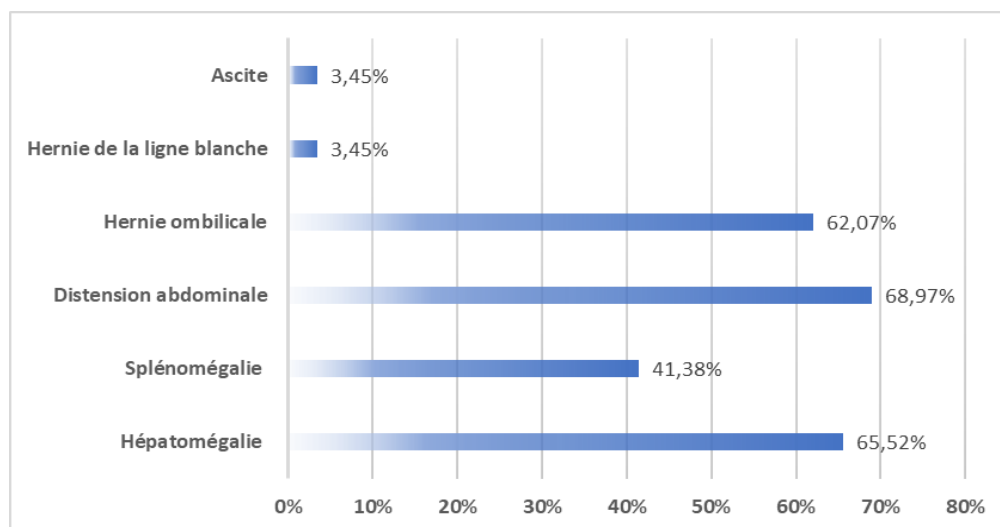
3 enfants présentaient une déformation thoracique, 2 patients avec une MPS IV A et un cas avec une MPS VI.

L'enfant avec une MPS II a présenté une infection pulmonaire.

### **8. L'atteinte abdomino-pelvienne :**

Les symptômes les plus fréquents retrouvés chez les patients étaient la distension abdominale (68.97%), l'hépatomégalie (65.52%), la hernie ombilicale (62.07%) et la splénomégalie (41.38%).





**Figure 19 : Les symptômes retrouvés dans l'atteinte abdominale chez les patients atteints de MPS**

On a également calculé la prévalence de ces symptômes selon chaque type de MPS sur le tableau ci-dessous :

**Tableau 25 : Les anomalies retrouvées au cours de l'examen abdomino-pelvien selon le type de MPS**

	MPS sans type confirmé	MPS 1	MPS II	MPS IV A	MPS VI
<b>Hépatomégalie</b>	63,64% (N=7 cas)	78,57% (N=11 cas)	1 cas	0	0
<b>Splénomégalie</b>	54,55% (N=6 cas)	45,45% (N=5 cas)	1 cas	0	0
<b>Distension abdominale</b>	72,73% (N=8 cas)	78,57% (N=11 cas)	1 cas	0	0
<b>Hernie ombilicale</b>	36,36% (N=4 cas)	85,71% (N=12 cas)	1 cas	0	1 cas
<b>Hernie de la ligne blanche</b>	9,09% (N=1 cas)	0	0	0	0
<b>Ascite</b>	9,09% (N=1 cas)	0	0	0	0

N : Nombre de cas

Enfin, on a aussi noté une hydrocèle bilatérale chez un patient atteint de MPS I





Figure 28 : Aspect d'une hernie ombilicale chez un patient présentant la maladie de Hurler

### **9. L'atteinte ostéoarticulaire :**

Les anomalies ostéoarticulaires les plus fréquents que nous avons pu chez nos patients étaient la raideur articulaire (55.17%), la cyphose (24.14%), la scoliose (20.69%) et les mains en griffes (20.69%). Nous avons également regroupé le pourcentage et le nombre (N) des patients qui ont présenté ces anomalies selon chaque type de MPS dans le tableau suivant :



**Tableau 26 : Les anomalies retrouvées au cours de l'examen abdomino-pelvien selon le type de MPS**

Anomalies	MPS sans type confirmé	MPS I	MPS II	MPS IV A	MPS VI
Raideur articulaire	45,45% (N=5 cas)	57,14% (N=8 cas)	1 cas	50% (N=1 cas)	1 cas
Contracture	0%	21,43% (N=3 cas)	0	0%	0
Scoliose	9,09% (N=1 cas)	21,43% (N=3 cas)	1 cas	50% (N=1 cas)	0
Cyphose	9,09% (N=1 cas)	21,43% (N=3 cas)	1 cas	100% (N=2 cas)	0
Mains en griffe	18,18% (N=2 cas)	14,29% (N=2 cas)	0	100% (N=2 cas)	0
Brachydactylie	0%	0%	1 cas	0	0
Genou Varum	9,09% (N=1 cas)	7,14% (N=1 cas)	0	50% (N=1 cas)	0
Genou valgum	0%	7,14% (N=1 cas)	0	50% (N=1 cas)	0
Flessum des coudes et genoux	0%	14,29% (N=2 cas)	1 cas	50% (N=1 cas)	0
Pieds plats	9,09% (N=1 cas)	0%	0	50% (N=1 cas)	0
Coxa Vara	0%	0%	0	50% (N=1 cas)	0

N : Nombre de cas.

## 10. L'atteinte ophtalmologique :

- Concernant les MPS sans type confirmé :

On a noté un trouble de la cornée chez 7 patients (soit 63.64% des cas), une baisse de l'acuité visuelle chez 3 patients (soit 27.27 % des cas) et un glaucome par fermeture de l'angle (GFA) chez 1 patient (soit 9.09% des cas).

- Concernant les MPS I :

7 patients avaient un trouble de la cornée soit 50% des cas. Une baisse d'acuité visuelle a été noté chez 21.43% des cas (3 cas).



Un enfant présentait un nystagmus associé à une exophtalmie.

- Concernant la MPS VI :

Une opacité cornéenne a été objectivée chez la patiente.

L'examen ophtalmologique était normal chez les patients avec une MPS IV A et une MPS II.

### 11. L'atteinte oto-rhino-laryngologique :

- MPS sans type confirmé :

Les patients ont présenté un écoulement nasal épais dans 9.09% des cas.

- MPS I :

Une surdité a été objectivée dans 14.29% des cas. De plus, 7,14 % des enfants présentaient des otites et une hypertrophie des végétations adénoïdes.

- MPS II :

Le patient présentait une surdité.

- MPS IV A et MPS VI :

L'examen oto-rhino-laryngologique était normal.

## **III. Etude paraclinique :**

### 1. Examens biologiques :

En 2016, une plateforme dédiée au dépistage des maladies héréditaires a été créée à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech. Ce laboratoire offre aux patients un dépistage gratuit, suite à une suspicion clinique formulée par les médecins du CHU Med VI. Il dispose d'équipements tels que :

- Un spectrofluoromètre
- Un spectrophotomètre
- Une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)
- Une chromatographie en phase gazeuse (CPG)
- Un spectromètre d'absorption atomique.



a. Le dosage des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires

75.86% des patients ont bénéficié du dosage des GAG urinaires.

Le dosage urinaire des glycosaminoglycanes (GAG) a révélé des valeurs élevées chez tous les patients ayant bénéficié de cet examen, avec une moyenne de

- 51.05 mg/mmol créatinine chez les cas de MPS sans type confirmé.
- 72.83 mg/mmol créatinine chez les cas de MPS I.
- 57 mg/mmol créatinine chez le cas de MPS II.
- 30.05mg/mmol créatinine chez les cas de MPS IV A.
- 35.95 mg/mmol créatinine chez le cas de MPS VI.


b. Activité enzymatique et type de MPS

37.93% n'ont pas bénéficié du dosage de l'activité enzymatique.



L'activité enzymatique était effondrée chez tous les patients ayant bénéficié du test :

- Le taux d'alpha iduronidase est inférieur à 0,1 chez les enfants avec une MPS I.
- On a retrouvé un déficit en iduronate-2-sulfatase, confirmant la MPS II, chez 1 patient.
- 2 cas avait un déficit en Galactose-6-sulfatase, confirmant ainsi la MPS IV A.
- Le taux de l'aryl sulfatase B était effondré chez le cas de MPS VI.





**ARCHIMEDlife**  
Your Partner for Clinical Diagnostics

---

**Prof. IMANE AIT SAB**  
**CHU Mohammed VI de Marrakech - Service PB hôpital**  
**mère et enfant**  
**Pédiatrie**  
**Avenue Ibn Sina, Amerchich**  
**40080 Marrakech**

**MEDICAL REPORT**

Patient Name: [REDACTED]	Date of report: 28.12.2022
DBS ID: [REDACTED]	Sample received: 16.12.2022
Date of Birth: [REDACTED]	Date of sampling: 24.11.2022
Gender: M	LAB-ID: [REDACTED]

**Indication:** MPS Type I, II, IIIB, IVA, VI and VII

**Methods:** Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot.

**Result:**

	Enzyme activities	Unit	Cut-off value
alpha-L-Iduronidase	0.1	μmol/L/h	> 1.5
Iduronat-2-sulfatase	7.8	μmol/L/h	> 2.5
N-acetyl-a-glucosaminidase	6.6	μmol/L/h	> 0.5
N-Acetylgalactosamin-6-s.	2.2	μmol/L/h	> 0.2
Arylsulfatase B	9.3	μmol/L/h	> 1.0
beta-glucuronidase	14.7	μmol/L/h	> 5.0

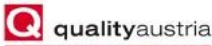
**Interpretation:**

Decreased enzyme activity was detected for MPSI. Genetic report follows.  
 Other enzyme activities were normal.

Please note: Inconspicuous biochemical results cannot exclude Mucopolysaccharidosis with certainty. We recommend genetic testing if clinical symptoms suggest any type of Mucopolysaccharidosis.

**Authorized by:** Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel  
 [Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

---

<b>MEDICAL CONSULTANT - CONTACT DETAILS</b> Univ. Prof. Dr. Berthold STREUBEL, MD E-Mail: info@generations.at Tel.: +43 864 4923 706 Fax: +43 1 253 30 33	<b>MEDICAL LABORATORY</b> ARCHIMED Life Science GmbH Leberstrasse 20/2 1110 Vienna, Austria Europe E-Mail: info@archimedlife.com www.archimedlife.com	 <b>SYSTEM CERTIFIED</b> ISO 9001:2015 No.14335/0 EN ISO 13485:2016 No.00233/0
---	---	--

1 / 2

**Figure 29 : Rapport de résultats enzymatiques confirmant une MPS I chez un enfant suivi au service de pédiatrie B CHU**



c. Etude génétique

Un patient issu d'une grossesse suivie au cours de laquelle une amniocentèse a été réalisée à la 14<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée pour une étude génétique ayant évoquée la maladie de Hurler.

2. Examens radiologiques :

a. Echographie cardiaque

26 patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque soit 89.66% des cas.

Les particularités de l'atteinte cardiovasculaire retrouvées sur les 26 échographies se présentent comme suit :

Dans 38.46% des cas, l'échographie cardiaque est revenue normale, sans anomalie structurelle ni fonctionnelle.

Dans 61,54 % des cas, l'échocardiographie révèle des anomalies, résumées dans le graphe ci-dessous :

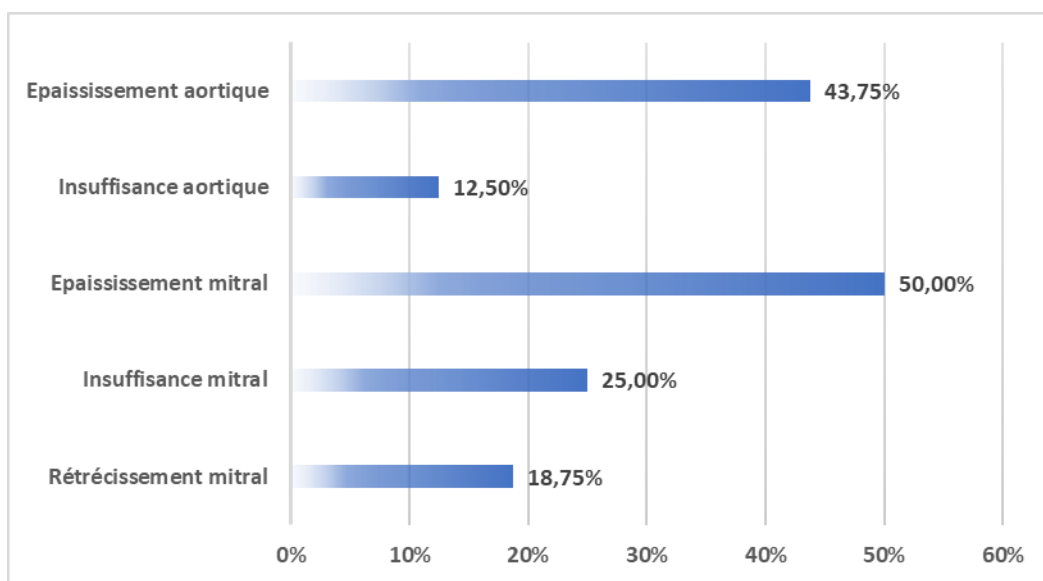


Figure 30 : Pourcentage des anomalies révélées par l'échocardiographie chez les enfants atteints de MPS



Nous avons également déterminé le pourcentage de ces anomalies pour chaque type de MPS. Les résultats sont les suivants :

Tableau 27 : Les anomalies trouvées à l'échographie cardiaque selon le type de MPS

	MPS sans type confirmé	MPS I	MPS II	MPS VI
Rétrécissement mitral	20,00%	11,11%	–	6,00%
Insuffisance mitral	20,00%	33,33%	–	
Epaississement mitral	40,00%	21,43%	100% (N=1 cas)	100% (N=1 cas)
Insuffisance aortique	20,00%	11,11%	–	
Epaississement aortique	20,00%	44,44%	100% (N=1 cas)	100% (N=1 cas)

Enfin, nous avons identifié un cas de persistance du canal artériel sans retentissement hémodynamique chez un enfant atteint de MPS I, ainsi qu'un cas de dilatation du ventricule gauche chez un enfant atteint de MPS sans type confirmé.



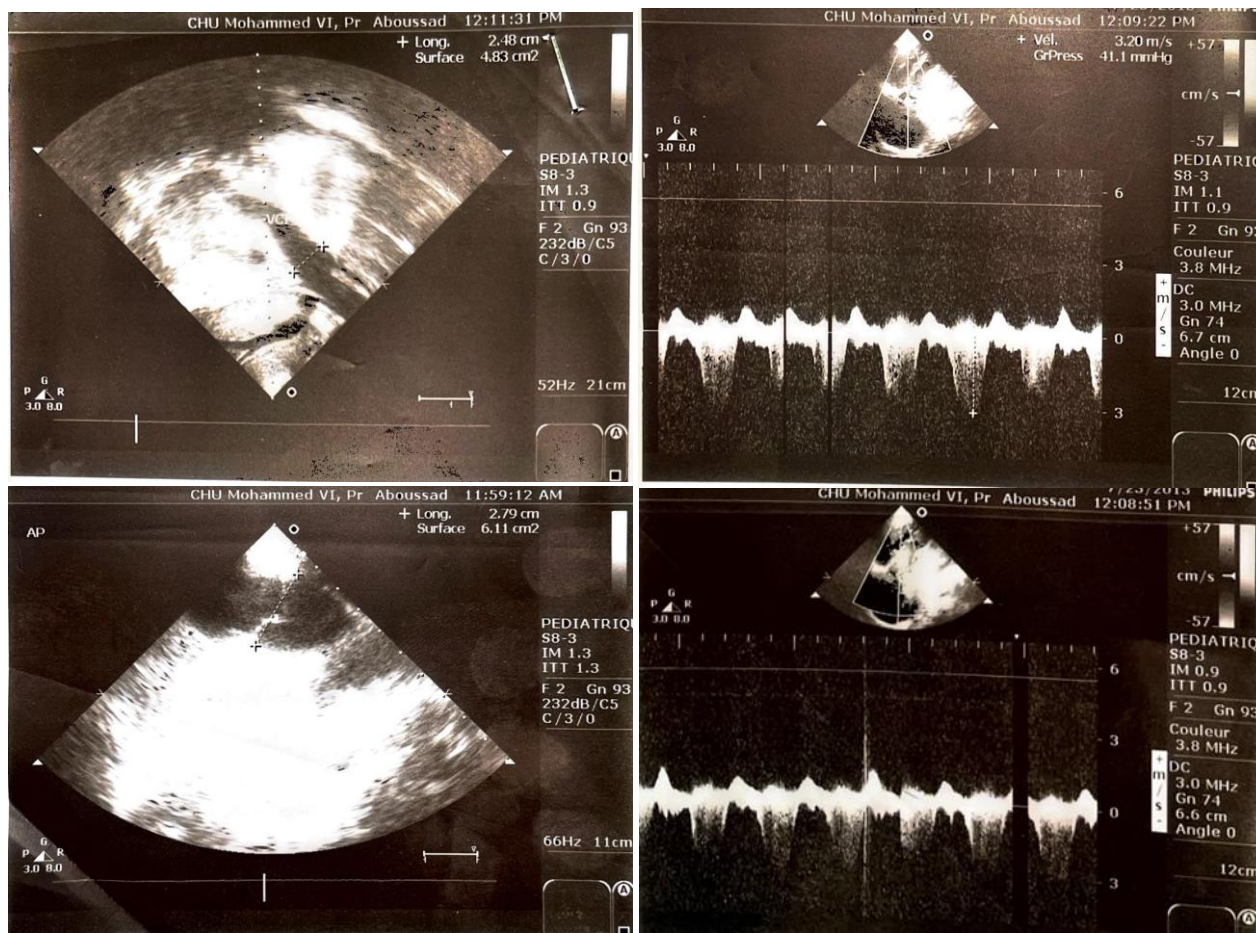


Figure 31 : Images d'échocardiographie réalisées chez un enfant atteint de mucopolysaccharidose, suivi au service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI, montrant un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associé à une atteinte pulmonaire sévère. Ces images révèlent également une infiltration de la valve mitrale avec un épaississement suspect, compatible avec les caractéristiques d'une mucopolysaccharidose (MPS).



**b. Echographie abdominale**

24 des cas de MPS (soit 6 patients avec une MPS sans type confirmé, 14 patients avec une MPS I, 1 enfant avec MPS II, 2 cas de MPS IV A et 1 patient avec une MPS VI) ont bénéficié d'une échographie abdominale.

Cet examen a objectivé soit une hépatomégalie (82.35%), une splénomégalie (52.94%), ou une hernie ombilicale et/ou inguinale (11.76%).

Les résultats des patients avec MPS IV A et MPS VI étaient normaux.

Le tableau suivant résume les anomalies trouvées selon chaque type de MPS :

**Tableau 28 : Les anomalies trouvées à l'échographie abdominale selon le type de MPS**

	<b>MPS sans type confirmé</b>	<b>MPS I</b>	<b>MPS II</b>
<b>Hépatomégalie</b>	45,45%	57,14%	100% (N=1 cas)
<b>Splénomégalie</b>	36,36%	28,57%	100% (N=1 cas)
<b>Hernie ombilicale/inguinale</b>	–	21,43%	–

**c. Radiographie standard**

Dans 89,66 % des cas, une radiographie standard a été réalisée. Les principaux clichés radiologiques demandés dans notre série incluent la radiographie du thorax (53,85 %), du rachis dorsal et lombaire (26,92 %), du genou (19,23 %), de l'avant-bras (11,54 %), du bassin (3.85%) et du cavum (3,85 %).

Les anomalies radiologiques les plus fréquemment observées sont :

- Hypertrophie des végétations adénoïdes
- Cardiomégalie sur la radiographie thoracique
- Déformation rachidienne de type scoliose ou cyphose
- Hypoplasie vertébrale



- Luxation de la hanche avec une déformation en coxa valga
- Déformation des membres inférieurs avec genou varum ou valgum.

#### d. Imagerie cérébrale

Une tomodensitométrie cérébrale a été effectuée chez un patient atteint de MPS I, révélant une légère atrophie cortico-sous-corticale.

## IV. Traitements proposés :

### 1. Traitement symptomatique :

Les principaux traitements symptomatiques attribués aux patients atteints de MPS sont répartis comme suit :

Tableau 29 : Les traitements symptomatiques attribués aux patients selon le type de MPS

	MPS sans type confirmé	MPS I
Amygdalectomie	9,09%	7,14%
Verres de correction	–	21,43%
Orthophonie	–	7,14%
Kinésithérapie motrice	9,09%	61,54%
Cure de la hernie ombilicale et/ou inguinale	9,09%	38,54%

Les patients ont également bénéficié d'un traitement chirurgical orthopédique. Cependant, l'absence de documentation précise concernant ces interventions ne nous a pas permis de connaître les détails spécifiques de la prise en charge attribuée à ces derniers.

Les patients ont également reçu des antibiotiques pendant leurs épisodes d'otites ou d'infections respiratoires. Parmi eux, certains ont été traités pour l'épilepsie avec un traitement à base de Dépakine (valproate de sodium).



De plus, un traitement symptomatique pour les douleurs articulaires a été instauré, incluant l'utilisation de paracétamol ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.



Figure 32 : Aspect clinique d'un enfant ayant subi une intervention chirurgicale pour hernie ombilicale, présentant une déformation des membres inférieurs en genou valgum.



## 2. Traitement spécifique :

- Concernant les MPS sans type confirmé :

Aucun patient n'a bénéficié de traitement, principalement en raison de contraintes financières, ainsi que du refus de suivi médical chez une majorité d'entre eux.

- Concernant les MPS I :

57.14% des cas de MPS I ont bénéficié d'un traitement spécifique, à base d'enzymothérapie substitutive, l'iaronidase, avec une dose de 100 unités/kg/semaine, le mode d'administration du traitement était par voie intraveineuse.

L'observance du traitement était bonne pour 75% des cas, 25% des enfants ont interrompu le traitement pour des raisons économiques.

Parmi ces patients un cas a bénéficié d'un don de la part de la société mère productrice du traitement, dans le cadre de son programme humanitaire, offrant au patient un traitement enzymatique (Aldurazyme®) pour une durée de 6mois.

- Concernant la MPS II, la MPS VI et les 2 patients avec MPS IV A : Les patients n'ont pas bénéficié d'un traitement spécifique.

Aucun patient n'a bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

## V. Le conseil génétique :

Aucun cas n'a eu un conseil génétique, même s'il a été recommandé à tous les patients.



## VI. Evolution :

- Concernant les 8 patients avec MPS I sous enzymothérapie substitutive :

Nous avons observé une amélioration clinique significative chez 5 patients (62,50 % des cas), avec une régression des signes cliniques, notamment la distension abdominale, l'hépatomégalie et la splénomégalie, ainsi qu'une réduction des douleurs articulaires.

En revanche, dans 25 % des cas, l'évolution a été marquée par l'apparition d'une cataracte bilatérale (1 cas), des déformations des membres (1 cas) et, malheureusement, des décès (1 cas).

- Concernant la MPS VI : la patiente a été perdue de vue.

Pour le reste des patients qui ne sont pas sous traitement spécifique, l'évolution est marquée par une aggravation progressive des symptômes ostéologiques et articulaires, à type de raideur articulaire ou de déformation osseuse, l'apparition de signes neurologiques à types d'hypotonie axiale et périphériques et surtout par l'altération de leur qualité de vie.

## VII. Le suivi :

Le service de pédiatrie B propose un suivi trimestriel pour les patients atteints d'une MPS. Le contrôle de l'atteinte cardiovasculaire par échographie cardiaque est assuré chaque semestre au minimum, et en fonction de l'atteinte cardiaque.



---

## Partie 2 :

# Maladie liée à un déficit énergétique

---



## Glycogénose

### I. Profil épidémiologique :

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 19 patients qui sont en cours de diagnostic de glycogénose et suivis au service de pédiatrie B au CHU Med VI de Marrakech.

#### 1. La répartition des patients selon l'âge :

##### Age d'apparition des symptômes

Les symptômes apparaissent entre la naissance et l'âge de 4 ans, avec un âge moyen d'apparition de 11 mois.

##### Age de consultation

L'âge de consultation varie de 3 mois à 15 ans et 6 mois, avec un âge moyen de 3 ans et 7 mois.

#### 2. La répartition selon le sexe des patients :

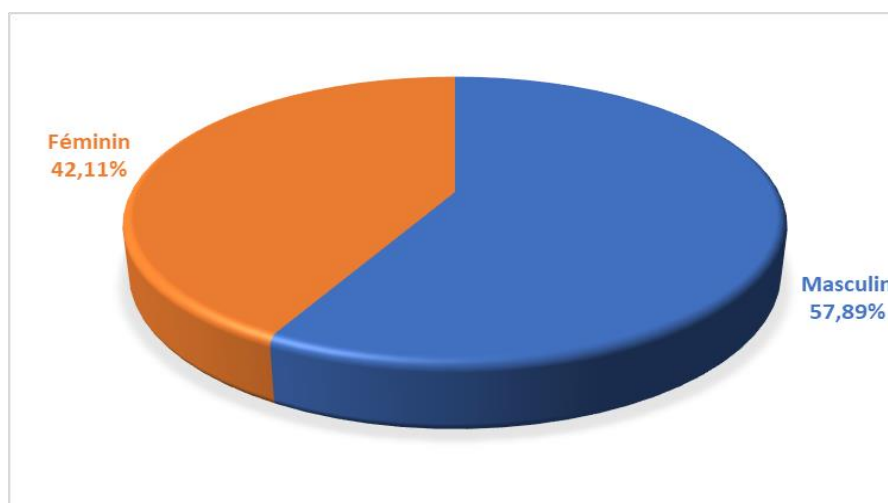


Figure 33 : Répartition selon le sexe des enfants atteints de la glycogénose

Sur l'ensemble des patients, on notait une prédominance masculine, avec 11 garçons (57.89%) contre 8 filles (42.11%), soit un sexe-ratio (G/F) de 1,37.



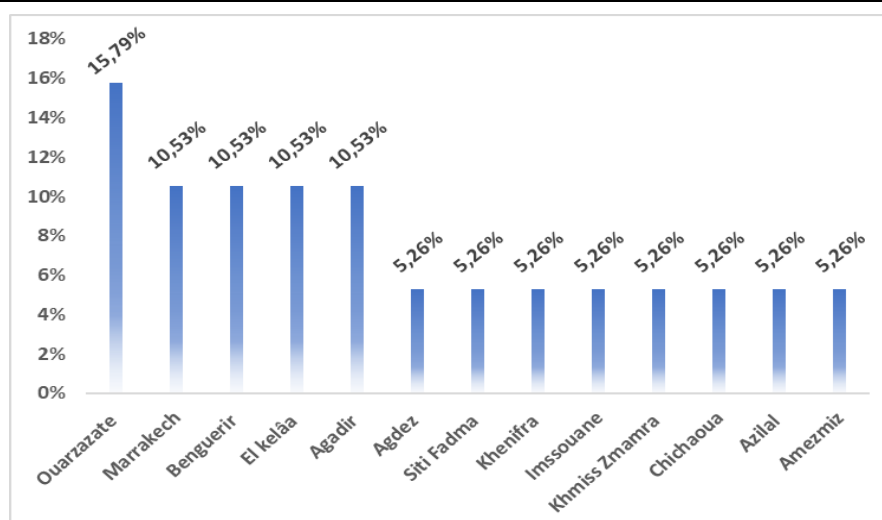


Figure 34 : Répartition selon l'origine géographique des enfants atteints de la glycogénose

### 3. La répartition des patients selon l'origine géographique :

Une prédominance notable (3 cas) de la région de Ouarzazate, qui représente 15,79 % du total. Marrakech, Benguerir, Agadir et El Kelaâ suivent de près (2 cas), avec chacun un taux de 10,53 %, tandis que plusieurs autres régions, telles qu'Agdez, Siti Fadma, Khenifra, Imssouane, Khmiss Zmamra, Chichaoua, Azilal et Amez Miz, partagent un pourcentage identique de 5,26% soit 1 cas.

### 4. La répartition selon le niveau socioéconomique :

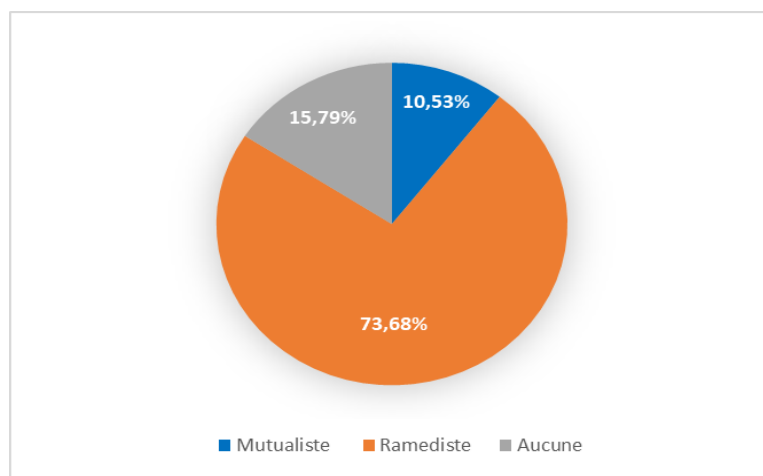
Tableau 30 : Le niveau socioéconomique des enfants atteints de la glycogénose

Niveau socioéconomique	Nombre des enfants	Pourcentage des enfants
<b>Bas</b>	<b>16</b>	<b>84,21%</b>
<b>Moyen</b>	<b>3</b>	<b>15,79%</b>
<b>Élevé</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>

16 parents sur 19 avaient un statut socioéconomique bas représentant la majorité de notre étude (84.21%), tandis que 3 parents avaient un revenu moyen, représentant 15.79% de l'ensemble.



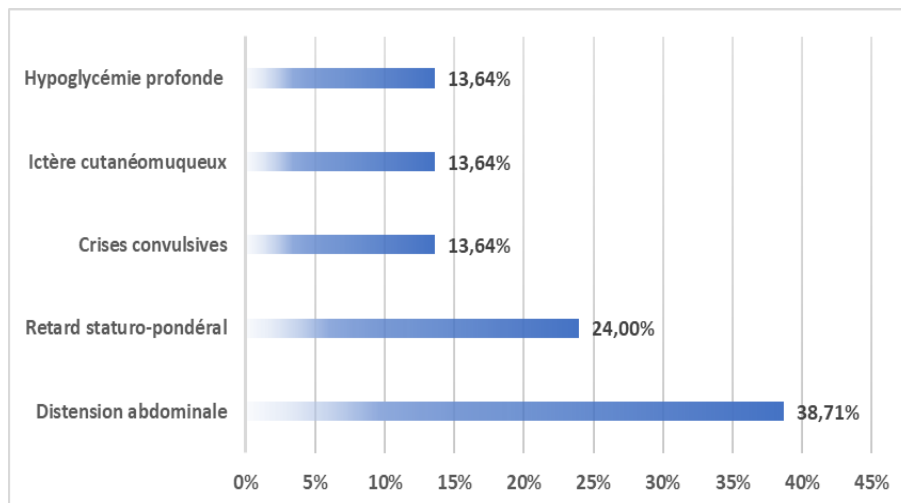
## 5. La répartition des patients selon la couverture sanitaire :



**Figure 35 : Le pourcentage des enfants atteints de la glycogénose ayant une couverture sanitaire**

14 patients étaient couverts par le Ramed, soit 73.68% de la totalité des cas, 2 patients étaient mutualistes, soit 10.53% de l'ensemble et 13 patients n'ont bénéficié d'aucune couverture sanitaire, représentant 15.79%.

## 6. Les motifs de consultations :



**Figure 36 : Les motifs de consultation objectivés chez les enfants atteints de la glycogénose**



Le motif de consultation principal était la distension abdominale, rencontré chez 12 malades (38.71%), suivi du retard staturo-pondéral qui est retrouvé chez 6 malades (24%). Les crises convulsives (13,64%) étaient présentes chez 3 enfants à type crises convulsives tonico-cloniques généralisées. L'ictère cutanéomuqueux et l'hypoglycémie profonde étaient également observés chez 3 enfants (13,64%).

## 7. Les antécédents personnels :

Nous avons regroupé les antécédents personnels dans le tableau ci-dessous :

Tableau 31 : Répartition des cas atteints de la glycogénose selon les antécédents personnels

Antécédents personnels		Nombre des enfants		Pourcentage des enfants	
Médicaux	Grossesse bien suivie	Oui	Non	Oui	Non
		14	5	73,68%	26,32%
	Vaccinations selon le PNI	Oui	Non	Oui	Non
		18	1	94,74%	5,26%
	Retard staturopondéral	14		73,68%	
	Crises d'hypoglycémie	11		57,89%	
	Épisodes d'asthénie	10		52,63%	
	Hypotonie musculaire	6		31,58%	
	Difficulté de succion à la naissance	1		5,26%	
Chirurgicaux		0		0,00%	



## 8. Les antécédents familiaux :

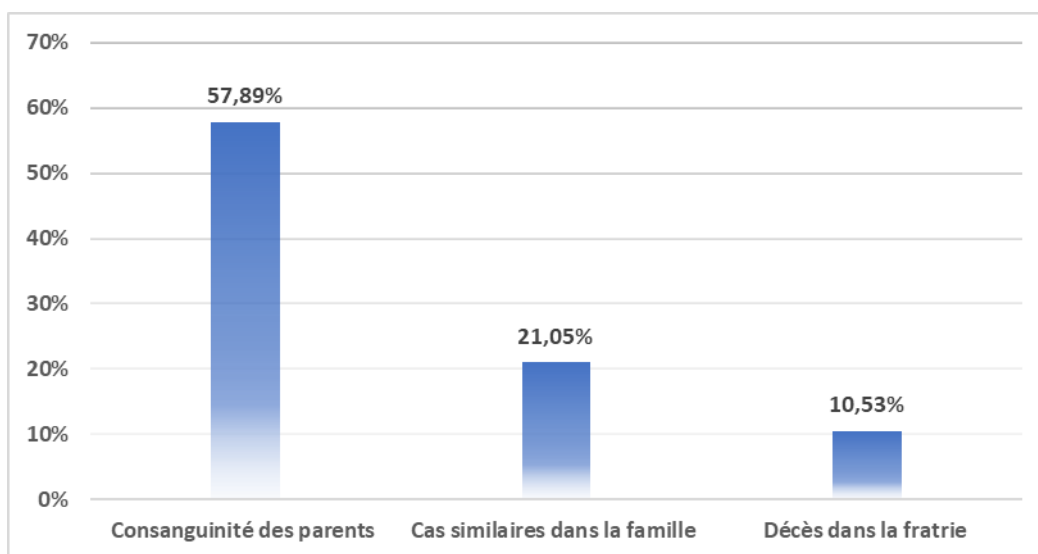


Figure 37 : Pourcentage des cas atteints de la glycogénose selon les antécédents familiaux

- La consanguinité était retrouvée chez 11 patients soit 57.89 % des cas : 9 d'entre eux avaient une consanguinité du 1<sup>er</sup> degré et 2 cas avaient une consanguinité du 2<sup>ème</sup> degré. Aucune consanguinité n'a été retrouvée chez 8 patients (42.11%).
- 4 cas similaires ont été retrouvés chez 19 patients soit 21.05% : 1 frère et 3 sœurs.
- 2 décès dans la fratrie (2 sœurs) ont été notés chez 19 patients soit 10.53%.

## 9. Décès :

Il n'a été enregistré aucun décès.



## II. Etude clinique :

### 1. Les données anthropométriques :

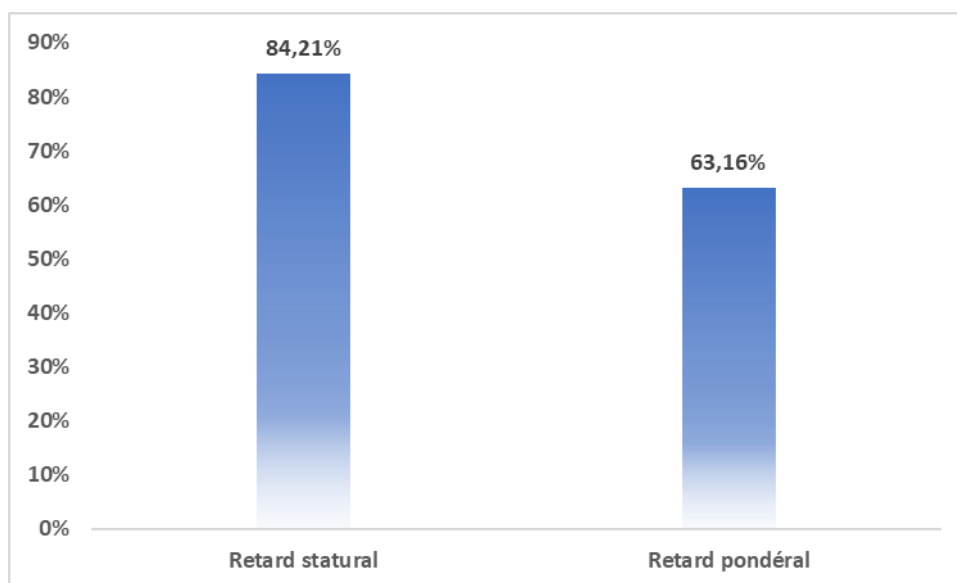


Figure 38 : Données anthropométriques des cas atteints de la glycogénose

- 16 patients avaient un retard statural, soit 84.21%.
- 12 patients avaient un retard pondéral, soit 63.16%.
- Une moyenne de 2.5DS était notée dans le retard statural et pondéral avec des extrêmes de -1 DS et 4DS.

### 2. Aspect général des patients :

La majorité des patients présentaient un aspect général normal, tandis qu'une dysmorphie faciale était observée chez 5 patients, soit 26,32 %.



### 3. Les atteintes organiques :

Tableau 32 : Pourcentage des différentes atteintes organiques chez les enfants atteints de la glycogénose

	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Atteinte abdominale	100%	19
Atteinte neurologique	10,53%	2
Atteinte musculaire	5,26%	1
Atteinte pulmonaire	5,26%	1
Atteinte cardiaque	0	0

#### a) L'atteinte abdominale :

Tous les patients avaient une atteinte abdominale, le tableau 3 résume tous les symptômes.

Tableau 33 : Les symptômes retrouvés dans l'atteinte abdominale chez les enfants atteints de la glycogénose

Symptômes	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Distension abdominale	100%	19
Hépatomégalie	100%	19
Douleurs abdominales	42,11%	8
Splénomégalie	31,58%	6
Diarrhée	26,32%	5
Circulation Veineuse collatérale	21,05%	4
Constipation	15,79%	3
Vomissement	10,53%	2



**b) L'atteinte neurologique :**

2 patients présentaient une atteinte neurologique à type de retard moteur, marche dandinante et un nystagmus bilatéral.

**c) L'atteinte musculaire :**

Une rhabdomyolyse a été objectivée chez un enfant âgé de 4 ans.

**d) L'atteinte pulmonaire :**

L'examen pleuropulmonaire a révélé des râles ronflants basithoraciques chez un patient âgé de 10 ans.

**e) L'atteinte cardiaque :**

L'examen cardiovasculaire était normal chez tous les enfants.

### **III. Etude paraclinique :**

#### **1. Examens biologiques :**

Tableau 34 : Les anomalies retrouvés biologiquement chez les enfants atteints de la glycogénose

	Anormale	Normale	Non disponible
Numération formule sanguine	Anémie : 68,42%	26,32%	5,26%
Transaminases hépatiques (ALAT, ASAT)	Élevée : 94,74%	5,26%	0,00%
Lactatémie	Hyperlactatémie : 52,63%	36,84%	10,53%
Glycémie à jeun	Hypoglycémie : 42,11%	36,84%	21,05%

- La numération formule sanguine (NFS) a objectivé une anémie chez 13 enfants soit 68.42%.
- Les transaminases étaient très élevées (4\*Normale) chez 18 patients tandis qu'un seul enfant avait des ASAT, ALAT normales.



- L'hyperlactatémie était présente chez plus de la moitié des patients (10cas). 7 patients (36.84%) avaient une lactatémie normale. Les résultats des 2 autres cas n'étaient pas disponibles.
- L'hypoglycémie (42,11%) était présente dans un nombre important de cas (8 enfants).

## 2. Histologie :

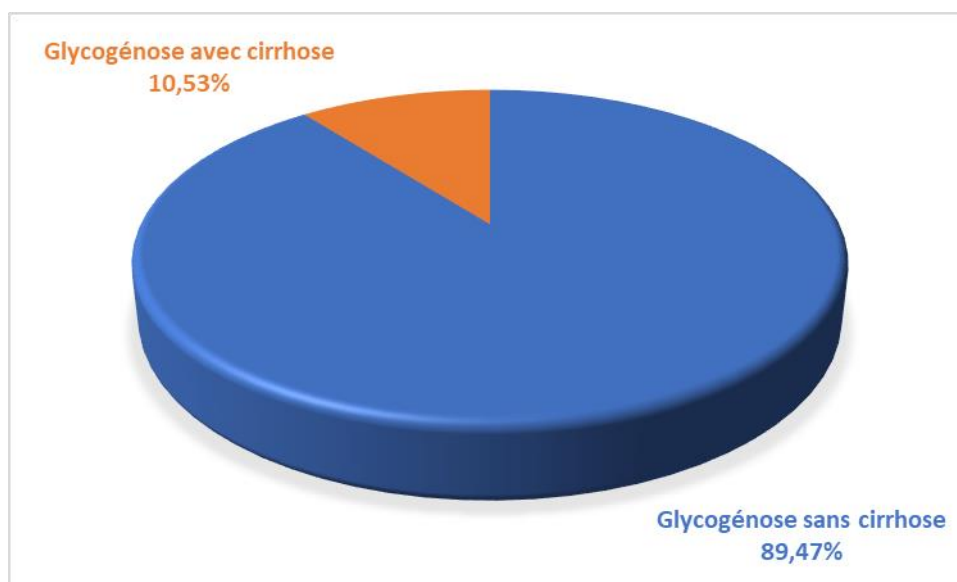


Figure 39 : Résultat de la ponction biopsie hépatique chez les enfants atteints de la glycogénose

- 19 patients ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique dont 17 enfants (89.47%) avaient un aspect évocateur d'une glycogénose sans cirrhose, tandis que 2 enfants (10.53%) avaient un aspect en faveur d'une glycogénose avec cirrhose constituée.
- La biopsie musculaire n'a été faite chez aucun patient.



### 3. Examens radiologiques :

#### a) Echographie abdominale

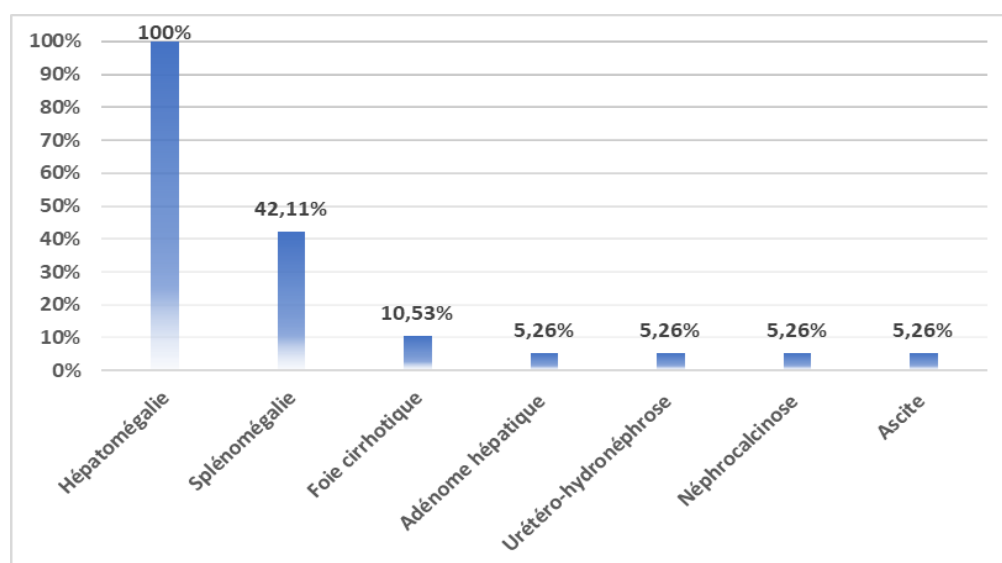


Figure 40 : Pourcentage des anomalies objectivées à l'échographie abdominale chez les enfants atteints de la glycogénose

L'anomalie la plus fréquente était l'hépatomégalie, observée chez tous les 19 patients (100%), suivie de la splénomégalie qui est objectivée chez 8 patients (42.11%). La cirrhose hépatique était présente chez 2 patients (10.53%). Une urétérohydronéphrose modérée bilatérale accompagnée d'une ascite ont été observé chez un patient âgé de 9 mois. La néphrocalcinose était bilatérale grade 1 chez un enfant de 4 ans.

#### b) Echocardiographie

Un enfant de 3 ans a bénéficié d'une échocardiographie qui a objectivé un léger épaissement de la paroi du ventricule gauche.



#### 4. Tests enzymatiques :

Aucun patient n'a bénéficié des tests enzymatiques.

#### 5. Etude génétique :

Il convient de noter que les patients inclus dans cette étude n'ont pas subi d'analyse génétique.

### IV. Traitements proposés :

#### 1. Régime diététique :

Tous nos patients étaient mis sous régime hyperglucidique, un régime riche en glucides complexes à absorption lente, avec une fréquence de repas de 2h.

19 enfants ont bénéficié d'un régime hypo lipidique

#### 2. Autres traitements :

##### a) Transplantation d'organe

2 patients avaient une indication de transplantation hépatique mais elle n'a pas été faite.

##### b) Thérapie génique

Aucun patient n'a bénéficié d'une thérapie génique.



## V. Evolution :

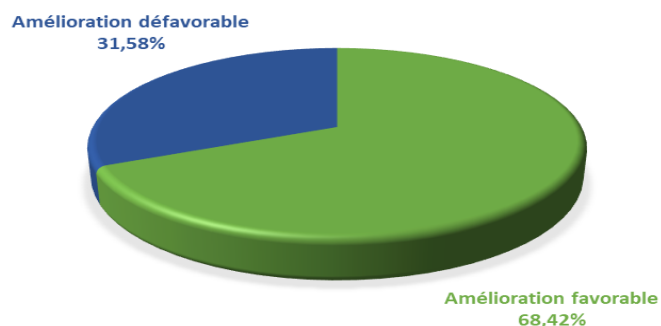


Figure 41 : Taux d'Amélioration des patients atteints de la glycogénose

Nous avons noté une nette amélioration clinico-biologique chez 13 patients (68.42%) par la régression des hypoglycémies et de l'hépatomégalie grâce à une diététique adaptée. Cependant on note une évolution défavorable chez 6 enfants (31.58%) marquée par l'évolution vers une hépatopathie au stage de cirrhose (10.53% des patients), l'évolution vers un carcinome hépatocellulaire (5.26%), l'aggravation de l'atteinte musculaire (5.26%) et la mal tolérance de l'anémie (5.26%).



---

## Partie 3 :

# Maladies liées à une intoxication endogène

---



## Tyrosinémie

### **I. Profil épidémiologique :**

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 6 patients suivis au service de pédiatrie B au CHU Med VI de Marrakech depuis janvier 2006 au décembre 2023.

#### **1. La répartition des patients selon l'âge :**

L'âge d'apparition des symptômes variait de la naissance à 15 mois, avec une moyenne d'âge de 7,7 mois.

L'âge de consultation se situait entre 2 mois et 24 mois, avec une moyenne de 11,3 mois.

#### **2. La répartition selon le sexe des patients :**

Parmi les 6 cas de tyrosinémie, une égalité entre les sexes a été observée, avec 3 patients de sexe féminin et 3 patients de sexe masculin.

#### **3. La répartition des patients selon l'origine géographique :**

Sur les 6 patients atteints de tyrosinémie, 3 proviennent de zones rurales (El Kelâa et Sidi Bouathmane) et 3 de zones urbaines (Agadir et Ouarzazate), illustrant une distribution équilibrée entre les milieux rural et urbain.

#### **4. La répartition selon le niveau socioéconomique :**

Tous les patients atteints de tyrosinémie présentaient un niveau socioéconomique bas.

#### **5. La répartition des patients selon la couverture sanitaire :**

Concernant la couverture sanitaire des 6 patients, 3 étaient bénéficiaires du RAMED, 1 était affilié à une mutuelle, tandis que 2 patients ne disposaient d'aucune couverture sanitaire.



## 6. Les motifs de consultations :

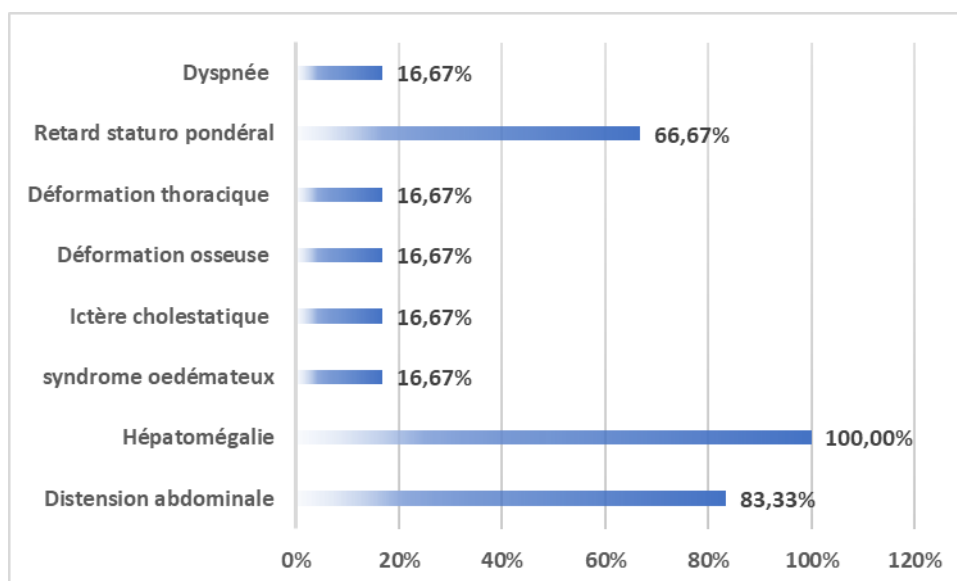


Figure 42 : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints de tyrosinémie

L'hépatomégalie était le motif de consultation le plus fréquent, rencontré chez 6 malades, suivi de la distension abdominale qui est été retrouvée chez 5 malades. Le retard staturopondéral était rencontré chez 4 patients. La déformation thoracique, l'ictère cholestatique, le syndrome œdémateux, la déformation osseuse et la dyspnée étaient moins fréquents (1 cas).



## 7. Les antécédents personnels :

Tableau 36 : Répartition selon les antécédents personnels chez les patients atteints de tyrosinémie

Antécédents personnels		Nombre des enfants		Pourcentage des enfants	
Médicaux	Grossesse bien suivie	Oui	Non	Oui	Non
		6	0	100%	0%
	Vaccinations selon le PNI	Oui	Non	Oui	Non
		6	0	100%	0%
	Retard staturopondéral	1		16,67%	
	Hypotonie	2		33,33%	
Chirurgicaux		0		0	

Tous les 6 enfants inclus dans l'étude (100%) ont bénéficié d'une grossesse bien suivie, de plus, la couverture vaccinale est également complète, avec 100% des enfants à jour selon le Programme National d'Immunisation (PNI).

Les antécédents médicaux rapportés chez les patients étaient l'hypotonie et le retard staturopondéral.

Aucun des enfants n'avait d'antécédents chirurgicaux.

## 8. Les antécédents familiaux :

- Consanguinité : 4 enfants étaient issus d'une consanguinité du 1er degré. 2 enfants n'étaient pas issus de unions consanguines.
- Aucun des enfants n'avait un cas similaire dans sa famille.
- 1 patients a rapporté 1 cas de décès au sein de sa fratrie d'un âge de décès de 2mois par une hépatopathie.



## 9. Décès

Un patient était décédé à l'âge de 15 mois à cause d'un syndrome œdémateux généralisé associé à une infection urinaire.

## II. Etude clinique :

### 1. Les données anthropométriques :

Un retard staturopondéral a été observé chez 83,33 % des cas, soit 5 patients. Ce retard était compris entre -2 écarts types (DS) et -4 écarts types (DS).

### 2. Les atteintes organiques :

Tableau 37 : Répartition des atteintes organiques chez les patients atteints de tyrosinémie

Atteinte Organique	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Atteinte abdominale	100%	6
Atteinte ostéoarticulaire	33,33%	2
Atteinte neurologique	16,67%	1

On note une atteinte abdominale chez 100 % des patients, tandis que les atteintes ostéoarticulaires et neurologiques concernent respectivement 33,33 % et 16,67 % des cas. Ces résultats soulignent la prévalence de l'atteinte abdominale dans cette population. On a même détaillé chaque atteinte organique dans le tableau ci-dessous :



Tableau 38 : Répartition des atteintes organiques et symptômes associés chez les patients atteints de tyrosinémie

Atteinte Organique	Symptômes	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Atteinte abdominale	Hépatomégalie	100%	6
	Splénomégalie	50%	3
	Distension abdominale	83,33%	5
	Ictère	16,63%	1
	Ascite	50%	3
	Néphromégalie	33,33%	2
	Circulation collatérale	33,33%	2
Atteinte ostéoarticulaire	Déformation osseuse (Genou varum)	16,63%	1
	Arthralgie	16,63%	1
	Raideur articulaire	16,63%	1
	Rachitisme	33,33%	2
Atteinte neurologique	Paresthésie douloureuse	16,63%	1
	Ataxie	16,63%	1
	Station debout impossible	16,63%	1



### III. Etude paraclinique :

#### 1. Diagnostic de certitude :

##### a. Dosage des acides aminés plasmatiques

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage sanguin des deux acides aminés : la tyrosine et la phénylalanine, soit 100%.

L'augmentation du taux de la tyrosine a été noté chez 5 patients (83.33%).

L'augmentation du taux de la phénylalanine a été noté chez 2 patients (33.33%).

Un dosage plasmatique de la leucine a été réalisé chez 3 patients, avec un taux élevé chez un seul patient.

##### b. Dosage de métabolites spécifiques

Tous les patients ont bénéficié d'un dosage de la succinylacétoacétate. Une élévation de cette enzyme a été détectée chez 5 patients, représentant 83,33 % des cas, confirmant ainsi un diagnostic de tyrosinémie de type 1.

##### c. Etude génétique

L'étude génétique n'a été réalisée chez aucun des patients.

#### 2. Anomalies biologiques :

Le tableau ci-dessous résume les anomalies retrouvées dans les bilans, avec une prévalence marquée des atteintes hépatiques et des troubles de la coagulation.



Tableau 39 : Pourcentage des anomalies biologiques chez les patients atteints de tyrosinémie

Type de bilan	Pourcentage des anomalies
Numération formule sanguine	Anémie : 66,67%
	Thrombopénie : 50%
Bilan hépatique	ASAT élevée : 100%
	ALAT élevée : 50%
	(GGT, PAL) élevées : 100%
	Alpha foeto–protéine élevée : 83,33%
Bilan rénal	Urée élevée : 16,67%
	Glycosurie : 16,67%
	Bilirubine élevée : 16,67%
	Albumine diminuée : 16,67%
Bilan d'hémostase	TP allongé : 83,33%
Phosphatémie	Diminuée : 33,33%

### 3. Examens radiologiques :

#### a. Echographie abdominale

Tableau 40 : Répartition des anomalies objectivées à l'échographie abdominale chez les patients atteints de tyrosinémie

Anomalies	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Hépatomégalie multinodulaire	100%	6
Splénomégalie	33,33%	2
Néphromégalie	50%	3
Foie cirrhotique	33,33%	2

L'échographie abdominale a été réalisée chez 6 patients (100%) et a montré :

Une hépatomégalie chez tous les patients, une néphromégalie chez 50% des cas, alors que la splénomégalie et le foie cirrhotique ne sont observées que chez 2 patients (33.33%).



#### b. TDM abdominopelvienne

La TDM abdominopelvienne a été réalisée chez 2 patients, le compte rendu rapportait :

- Une hépatopathie chronique avec des nodules intra péritonéaux de régénération.
- Une hépatomégalie multihétéronodulaire associée à une néphromégalie bilatérale.

### IV. Traitements proposés :

#### 1. Traitement symptomatique :

Dans notre série, 100 % des patients ont reçu un traitement symptomatique qui consiste en les mesures représentées dans le tableau 6.

Tableau 41 : Les traitements symptomatiques reçus par les patients atteints de tyrosinémie

Traitement symptomatique	Pourcentage des cas	Nombre de cas
Transfusion de culot globulaire	50%	3
Transfusion de plasma frais congelé	17%	1
Transfusion d'albumine	17%	1
Supplémentation en phosphore	17%	1
Administration de la vitamine K	50%	3

#### 2. Traitement spécifique :

- Régime alimentaire :

100% des patients avaient un régime alimentaire pauvre en tyrosine (TYR) et en phénylalanine (PHE).

- Traitement médicamenteux NTBC :

33.33% des patients (2 cas) ont bénéficié d'un traitement par Nitisinone (Orfandin®) avec une dose de 0.5 mg/kg/j.



L'observance thérapeutique a été insuffisante chez les deux enfants. Le premier patient a présenté une intolérance au traitement avec l'apparition de diarrhées et d'une déshydratation, tandis que le second patient a développé un syndrome œdémateux.

- **Transplantation hépatique :**

Aucun patient n'a bénéficié d'une transplantation hépatique.

### **V. Evolution :**

Dans le cadre du suivi des patients atteints de tyrosinémie, trois d'entre eux ont montré une nette amélioration clinico-biologique.

En revanche, deux patients sous traitement par NTBC ont présenté des évolutions plus graves : l'un est décédé suite à l'apparition d'un syndrome œdémateux généralisé, accompagné de pneumopathie, d'éruption cutanée et de signes de rachitisme ; l'autre a évolué vers une tyrosinémie de type 1 au stade de cirrhose, compliquée par une hypertension portale et un syndrome œdémateux généralisé marqué par des œdèmes des membres inférieurs et une ascite de grande abondance.

Enfin, un dernier patient a été hospitalisé en 2023 pour dénutrition sévère et déshydratation, avant d'être transféré au centre des maladies métaboliques de Casablanca pour une prise en charge spécialisée.



## Hyperhomocystéinémie

### A PROPOS D'UN SEUL CAS D'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

#### **I. Identité :**

Il s'agit de l'enfant O.A, âgé de 4 ans issu d'un mariage consanguin de premier degré benjamin d'une fratrie de 3, originaire résident à Guelmim, mutualiste.

#### **II. Motif d'hospitalisation :**

Suspicion de maladie métabolique (homocystéine élevée)

#### **III. Antécédents :**

- Grossesse bien suivie
- Accouchement en milieu hospitalier
- Non connu diabétique ni porteur d'une endocrinopathie
- Pas de néphropathie ni de cardiopathie
- Pas de contage tuberculeux
- Pas d'allergie médicamenteuse
- Pas de cas similaires dans la famille

#### **IV. Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie semble remonter à 2 mois par l'installation d'un trouble de réfraction sans autres signes associés, le patient a été hospitalisé initialement au service d'ophtalmologie le 02/11/2017 pour une subluxation cristallinienne bilatérale (ectopie de l'œil droit, cristallin dans la chambre antérieure de l'œil gauche) devant cette symptomatologie un bilan systématique a été demandé ayant révélé un taux d'homocystéine élevé : 233.19mol/L. Le patient était adressé au service de pédiatrie B pour un complément de prise en charge.



## **V. Examen général :**

Patient conscient SG=15/15 stable sur plan HD et respiratoire

Pas d'œdème des membres inférieurs

Rougeur conjonctivale bilatérale

Pas de retard statural ou pondéral

Pas de pâleur cutanéomuqueuse

Pas d'aspect marfanoïde ni de signes d'altération de l'état général

Fréquence cardiaque : 85 b/min

Fréquence respiratoire : 23 c/min

Tension artérielle : 110/80 mmhg

Température : 37°C

Poids : 19 kg (+1 DS)

Taille : 105 cm (+1 DS)

Bandelette urinaire : négative

## **VI. Examen abdominal :**

Abdomen souple, pas de sensibilité ni de contracture.

Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

Pas de masse palpable

## **VII. Examen pleuropulmonaire :**

Thorax symétrique

Pas de râles à l'auscultation.

## **VIII. Examen cardiovasculaire :**

B1 et B2 bien perçu

Pas de souffle.



Pouls périphériques présents et symétrique.

### **IX. Examen ORL :**

Tympan d'aspect normal

Gorge propre

### **X. Examen neurologique :**

Aucun signe neurologique détecté.

### **XI. Examen ostéoarticulaire :**

Pas de déformations ni arthralgies.

Pas de fractures.

Pas d'ostéoporose.

### **XII. Examen des aires ganglionnaires :**

Les aires ganglionnaires

Le reste de l'examen sans particularité.

### **XIII. Conclusion :**

Enfant âgé de 4 ans issu d'un mariage apparenté du premier degré, sans antécédents pathologiques particuliers hospitalisé au service d'ophtalmologie le 02/11/2017 pour une subluxation cristallinienne bilatérale (ectopie dans l'œil droit, cristallin dans la chambre antérieure de l'œil gauche) devant cette symptomatologie un bilan systématique a été demandé ayant révélé un taux d'homocystéine élevé : 233.19  $\mu\text{mol/l}$ . Le patient est adressé au service de pédiatrie B pour un complément de prise en charge.

Chez qui l'examen clinique ne trouve aucune anomalie hormis une rougeur conjonctivale bilatérale.

A noter que le patient a bénéficié d'une écho-cœur qui n'a pas révélée d'anomalie.



## XIV. Examens paracliniques :

Tableau 42 : Résultats des bilans chez un patient avec hyperhomocystéinémie

Type de bilan	Résultat
Dosage de l'homocystéine plasmatique	Hyperhomocystéinémie sévère avec un taux de 233,19 $\mu\text{mol/L}$ .
Numération formule sanguine	Pas d'anémie, Pas de thrombopénie ni de leucopénie
Bilan d'hémostase	TP > 70% et INR normal
Bilan hépatique	ASAT modérément élevés (2*la normale)
	ALAT modérément élevés (2*la normale)
	(GGT, PAL, albumine) normaux
Bilan rénal	Urée, créatinine, protéinurie et débit de filtration glomérulaire normaux
Bilan lipidique athérogène	Cholestérol total normal
	HDL normal
	Triglycérides normal
	LDL normal
Échographie abdominale	Normale
Échocardiographie	Normale
Radio thorax	Normale
Radio des mains	Normale



Le patient présente une hyperhomocystéinémie sévère, mais les autres bilans sont majoritairement normaux.

Seules les enzymes hépatiques ASAT et ALAT sont modérément élevées.

Les examens d'imagerie ne révèlent pas d'anomalies.

## **XV. Traitement :**

Le patient a été mis sous un régime alimentaire adapté, riche en vitamines B6 et, avec une réduction de l'apport en produits riches en méthionine (viandes rouges, produits laitiers).

Il a reçu une supplémentation en acide folique (vitamine B9) et en pyridoxine (vitamine B6).

La vitamine B12 n'a pas été incluse dans le traitement.

## **XVI. Évolution :**

L'évolution clinique était stationnaire, sans amélioration ni aggravation notable. Un suivi régulier était maintenu pour évaluer l'efficacité du régime et des suppléments vitaminés.



## Déficit en cycle de l'urée

### I. Profil épidémiologique :

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 4 patients suivis au service de pédiatrie B au CHU Med VI de Marrakech depuis janvier 2006 au décembre 2023.

#### 1. La répartition épidémiologique :

Le tableau ci-dessous résume les données épidémiologiques de notre série de patients atteints du déficit en cycle de l'urée :

Tableau 43 : Répartition épidémiologique des patients atteints du déficit en cycle de l'urée

Répartition selon	Détails
Le sexe	Une prédominance féminine avec 3 patientes contre un seul patient de sexe masculin.
L'origine géographique	La totalité des patients atteints de déficit du cycle de l'urée sont d'origine urbaine
La couverture sanitaire	3 patients étaient bénéficiaires du RAMED, 1 était affilié à une mutuelle
Le niveau socioéconomique	100% des patients avaient un niveau socioéconomique bas
L'âge	Age moyen d'apparition des symptômes : 2 ans et 8 mois
	Age moyen de consultation : 4 ans et 6 mois

#### 2. Les motifs de consultations :

Les motifs de consultation pour ces patients varient principalement autour de troubles digestifs et neurologiques. Le tableau ci-dessous en offre un récapitulatif pour chaque patient de notre étude :



Tableau 44 : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints du déficit en cycle de l'urée

Patient	Motifs de consultation
Patient 1	Refus de téter + vomissement + diarrhée liquidienne
Patient 2	Épisodes de perte de connaissance
Patient 3	Vomissements incoercibles
Patient 4	Vomissements incoercibles

### 3. Les antécédents personnels :

Tous les enfants ont bénéficié d'une grossesse bien suivie et d'une vaccination complète selon le Programme National d'Immunisation (PNI). On note une intolérance aux protéines chez 50 % des enfants, ainsi que des épisodes de vomissements fréquents dans 75 % des cas. Certains enfants présentent des conditions spécifiques telles que l'ictère néonatal, le retard staturopondéral, et une pancréatite stade A traitée. Le tableau ci-dessous récapitule ces antécédents :



Tableau 45 : Répartition des cas atteints du déficit en cycle de l'urée selon les antécédents personnels

Antécédents personnels		Nombre des enfants		Pourcentage des enfants	
Médicaux	Grossesse bien suivie	Oui	Non	Oui	Non
		4	0	100%	0%
	Vaccination selon le PNI	Complète	Incomplète	Complète	Incomplète
		4	0	100%	0%
	Intolérance aux protéines	2		50%	
	Ictère néonatale	1		25%	
	Épisodes de vomissements	3		75%	
	Retard staturopondéral	1		25%	
	Pancréatite stade A traité	1		25%	
Chirurgicaux		0		0	

Il convient de mentionner qu'un patient avait un antécédent néonatal de cholécystite lithiasique, compliquée par un abcès hépatique.

#### 4. Les antécédents familiaux :

- Consanguinité : 3 enfants provenaient d'une union consanguine de 1<sup>ère</sup> degré.
- 2 enfants (50%) avaient un cas similaire dans leur famille.
  - Patient 1 : Un frère et sœur.
  - Patient 2 : 2 sœurs.
- 2 patients ont rapporté des cas de décès au sein de leur fratrie par un tableau de vomissements incoercibles et déshydratation :
  - Patient 1 : Sœur à l'âge de 4 ans.
  - Patient 2 : Sœur à l'âge de 6 mois.



## 5. Décès :

Un enfant est décédé à l'âge de 14 ans d'un arrêt cardiorespiratoire suite à une encéphalopathie hépatique.

## II. Etude clinique :

### 1. Les données anthropométriques et aspect général des patients :

Les données anthropométriques de nos patients révèlent des retards de croissance et de poids notables. Deux enfants présentent un retard statural avec des écarts-types de -2 et -1, tandis qu'un autre montre un retard pondéral de -2. Les signes cliniques associés se répartissent comme suit :

#### ➤ **Symptômes généraux :**

- Pâleur cutanéomuqueuse : Observée chez 3 enfants
- Altération de l'état général : faite d'amaigrissement et d'asthénie, observée chez 3 enfants.

#### ➤ **Manifestations spécifiques :**

- Patient 1 : Présence d'œdèmes généralisés.
- Patient 2 : Purpura infiltré localisé au niveau des membres inférieurs, de la ceinture pelvienne, des avant-bras, des coudes et du visage, accompagné d'urticaire faciale, ainsi que d'arthralgies touchant les genoux, les chevilles, les poignets et les coudes.



## 2. Les atteintes organiques :

Tableau 46 : Répartition des atteintes organiques chez les patients atteints du déficit en cycle de l'urée

Atteinte Organique	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Atteinte abdominale	100%	4
Atteinte neurologique	50%	2
Atteinte pulmonaire	25%	1
Atteinte dermatologique	25%	1
Atteinte cardiaque	0%	0

Le tableau ci-dessus présente la répartition des atteintes organiques observées chez les patients.

On note que **100%** des patients présentent des atteintes abdominales, ce qui souligne l'importance des manifestations gastro-intestinales dans cette population.

Les atteintes neurologiques, observées chez **50%** des patients, indiquent également un impact significatif sur le système nerveux. En revanche, les atteintes pulmonaires et dermatologiques sont moins fréquentes, avec seulement **25%** de patients affectés par chacune de ces conditions. Il est à noter qu'aucun patient n'a présenté d'atteinte cardiaque. Chaque atteinte organique a été détaillée dans le tableau ci-dessous :



Tableau 47 : Répartition des atteintes organiques et symptômes associés chez les patients atteints du déficit en cycle de l'urée

Atteinte Organique	Symptômes	Pourcentage de patients	Nombre de patients
Atteinte abdominale	Vomissement	100%	4
	Anorexie	75%	3
	Douleurs abdominales	25%	1
	Intolérance aux protéines	50%	2
	Diarrhée	25%	1
	Distension abdominale	25%	1
	Hépatosplénomégalie	0%	0
Atteinte neurologique	Hypotonie axiale et périphérique	50%	2
	Déficit cognitif	25%	1
	Hypersomnie	50%	2
	ROT vifs	25%	1
Atteinte pulmonaire	Râles ronflants	25%	1
Atteinte dermatologique	Purpura infiltré	25%	1
	Urticaire facial	25%	1



### III. Etude paraclinique :

#### 1. Examens biologiques :

##### a. Ammoniémie

Tous les 4 patients ont bénéficié d'un dosage de l'ammoniac plasmatique.

Parmi les quatre patients, trois présentaient une hyperammoniémie ( $>100 \mu\text{mol/L}$ ), tandis que le dernier avait une ammoniémie normale.

##### b. Lactatémie

Les quatre patients ont tous bénéficié d'un dosage de lactatémie, révélant une hyperlactatémie ( $>2 \text{ mmol/L}$ ) chez l'ensemble des patients.

##### c. Dosage de la glycémie

Une hypoglycémie a été objectivée chez 3 patients, tandis qu'un patient avait une glycémie normale.

##### d. Chromatographie des acides aminés et organiques sanguins et urinaires

La chromatographie des acides aminés et organiques, sanguins et urinaires, a été réalisée chez trois patients, avec les résultats suivants :

- Patient 1 : Résultats normaux.
- Patient 2 : Taux de glutamine élevé.
- Patient 3 : Taux de glutamine élevé et taux d'arginine bas.

Le quatrième patient a bénéficié d'un dosage des acides organiques, révélant une présence d'acide orotique et d'uracile, accompagnée d'une élévation de l'acide lactique. Compte tenu de l'hyperammoniémie, ce profil est fortement suggestif d'un déficit dans le cycle de l'urée.

Cette répartition des résultats permet d'observer des variations spécifiques, notamment des élévations de la glutamine chez deux patients, un déficit en arginine chez l'un d'eux, ainsi que des marqueurs supplémentaires d'acidose métabolique chez le quatrième patient, orientant vers des déséquilibres métaboliques typiques des déficits du cycle de l'urée.



e. Autre bilan

Le tableau 6 résume les anomalies détectées dans les différents bilans réalisés sur les patients. On observe plusieurs points notables :

Tableau 48 : Pourcentage des anomalies objectivées chez les patients atteints du déficit en cycle de l'urée par type de bilan

Type de bilan	Anomalies	Pourcentage des anomalies
Numération formule sanguine	Anémie hémolytique	75%
	Thrombopénie	25%
Bilan hépatique	ASAT très élevée (>4*N)	50%
	ALAT très élevée (>4*N)	50%
	(GGT, PAL) élevées	50%
Bilan d'hémostase	TP allongé (< 50%)	50%
Bilan rénal	Urée élevée	50%
	Créatinine diminuée	100%
Ionogramme	Bicarbonates diminuées	50%
	Chlorure diminuée	25%
Gazométrie	Acidose métabolique	0%

f. Etude génétique

Aucune étude génétique n'a été réalisée chez les patients.



## 2. Examens radiologiques :

### a. Echographie abdominale

L'échographie a été réalisée chez les quatre patients, mettant en évidence un épanchement péritonéal chez l'un d'eux et une ascite de moyenne abondance chez un autre.

Les résultats des deux autres enfants étaient normaux.

### b. TDM cérébral

Trois patients ont réalisé une tomodensitométrie (TDM) cérébrale : deux d'entre eux ont présenté des résultats normaux, tandis qu'un patient a montré un effacement des sillons corticaux, suggérant un œdème cérébral.

## IV. Traitements proposés

### 1. Gestion diététique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un régime hypoprotidique et normocalorique.

### 2. Traitements médicamenteux :

Chez nos patients, deux médicaments ont été administrés :

- L-Arginine : prescrite à une dose de 1 g/j pour un patient.
- L-carnitine : prescrite à une dose de 250 mg/j pour trois autres patients.

### 3. Prévention du catabolisme : Administration du glucose en IV :

Tous les patients atteints de déficit en cycle de l'urée ont bénéficié d'une perfusion de glucose à 10 % par voie intraveineuse. Un patient a reçu une dose de 8 mg/kg/min, tandis que trois autres patients ont été traités à une dose de 6 mg/kg/min.

### 4. Supplémentation en vitamines :

Un patient a bénéficié d'une supplémentation vitaminique comprenant la pyridoxine (vitamine B6), la biotine (vitamine B8), l'acide folique (vitamine B9) et la cobalamine (vitamine B12).



### 5. La dialyse péritonéale :

La dialyse péritonéale n'a été recommandé chez aucun patient.

### 6. Autre :

Un patient atteint de déficit en cycle de l'urée a reçu un traitement comprenant de la N-acétylcystéine administrée à une dose de 100 mg par jour, ainsi que du bicarbonate de soude à une posologie de 10 mmol par kilogramme et par jour.

## V. Evolution :

Une amélioration clinico-biologique a été observée chez trois patients, caractérisée par une diminution de l'ammoniémie, une réduction de la somnolence, et, pour l'un des patients, une récupération de la capacité de succion.

Par contre, chez un enfant, l'évolution a été défavorable, marquée par la non amélioration du tableau digestif avec apparition d'épisodes de troubles de conscience et décès à l'âge de 14 ans par arrêt cardiorespiratoire suite à une encéphalopathie hépatique.



## Hyperoxalurie primaire

### I. Profil épidémiologique :

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 5 patients suivis au service de pédiatrie B au CHU Med VI de Marrakech depuis janvier 2006 au décembre 2023.

#### 1. La répartition épidémiologique :

Le tableau ci-dessous résume les données épidémiologiques de notre série de patients atteints de l'hyperoxalurie primaire :

Tableau 49 : Répartition épidémiologique des patients atteints d'hyperoxalurie primaire

Répartition selon	Détails
Le sexe	Une prédominance masculine avec 4 patientes contre un seul patient de sexe féminin.
L'origine géographique	La majorité des patients ont été d'origine rurale, tandis qu'un seul patient était d'origine urbaine
La couverture sanitaire	1 patient était bénéficiaire du RAMED, 1 était affilié à une mutuelle et 3 patients ne disposaient d'aucune couverture sanitaire
Le niveau socioéconomique	Dans 80 % des cas, les patients présentaient un niveau socioéconomique bas, tandis qu'un seul patient avait un niveau socioéconomique moyen
L'âge	Age moyen d'apparition des symptômes : 5 ans et 7 mois
	Age moyen de consultation : 5 ans et 7 mois



## 2. Les motifs de consultations :

Le tableau ci-dessous en offre un récapitulatif pour chaque patient de notre étude :

**Tableau 50 : Les motifs de consultation objectivés chez les patients atteints d'hyperoxalurie primaire**

Patient	Motifs de consultation
Patient 1	Rétention aigue d'urine
Patient 2	Rétention aigue d'urine
Patient 3	Oligurie évoluant vers une anurie
Patient 4	Énurésie primaire
Patient 5	Lombalgie bilatérale + brûlures mictionnelles

## 3. Les antécédents Personnels :

**Tableau 51 : Antécédents personnels des enfants atteints d'hyperoxalurie primaire**

Antécédents personnels		Nombre des enfants		Pourcentage des enfants	
Médicaux	Grossesse bien suivie	Oui	Non	Oui	Non
		5	0	100%	0
	Vaccination selon le PNI	Complète	Incomplète	Complète	Incomplète
		5	0	100%	0
	ATCDS de lithiases rénales	4		80%	
	Infections urinaires	2		40%	
	Notion d'émission de calcul	2		40%	
	Hématurie	1		20%	
	Anurie spontanément résolutive	1		20%	
Chirurgicaux		0		0%	



Les antécédents des enfants atteints d'hyperoxalurie primaire révèlent un suivi global de santé adéquat, avec 100 % des grossesses bien suivies et des vaccinations complètes selon le PNI.

Cependant, des antécédents spécifiques aux complications rénales sont fréquents : 80 % des enfants ont un historique de lithiases rénales, 40 % ont eu des infections urinaires et une notion d'émission de calculs. L'hématurie et les épisodes d'anurie spontanément résolutive sont moins fréquents, observés chez 20 % des enfants.

Aucun antécédent chirurgical n'est rapporté.

#### 4. Les antécédents familiaux :

- Consanguinité à 100% : 3 enfants provenaient d'une union consanguine de 1<sup>ère</sup> degré et 2 patients d'une consanguinité de 2<sup>ème</sup> degré.
- Aucun enfant n'avait de cas similaires dans leur famille, ni de décès survenus dans la fratrie.

## **II. Etude clinique**

### 1. Les données anthropométriques :

Deux de ces enfants atteints d'hyperoxalurie primaire, un garçon de 6 ans et un garçon de 4 ans, présentent un retard staturo-pondéral notable : un retard statural (respectivement -2 DS et -1 DS) et un retard pondéral (respectivement -2 DS et -1 DS).

### 2. Aspect général des patients :

Trois patients présentaient un aspect général normal, tandis que deux patients montraient une pâleur cutanéomuqueuse associée à une altération de l'état général, caractérisée par une asthénie et un amaigrissement.

### 3. Manifestations cliniques :

Les cinq patients atteints d'hyperoxalurie primaire présentent principalement une atteinte rénale, avec une sévérité et des manifestations variables présentés dans le graphe ci-dessous :



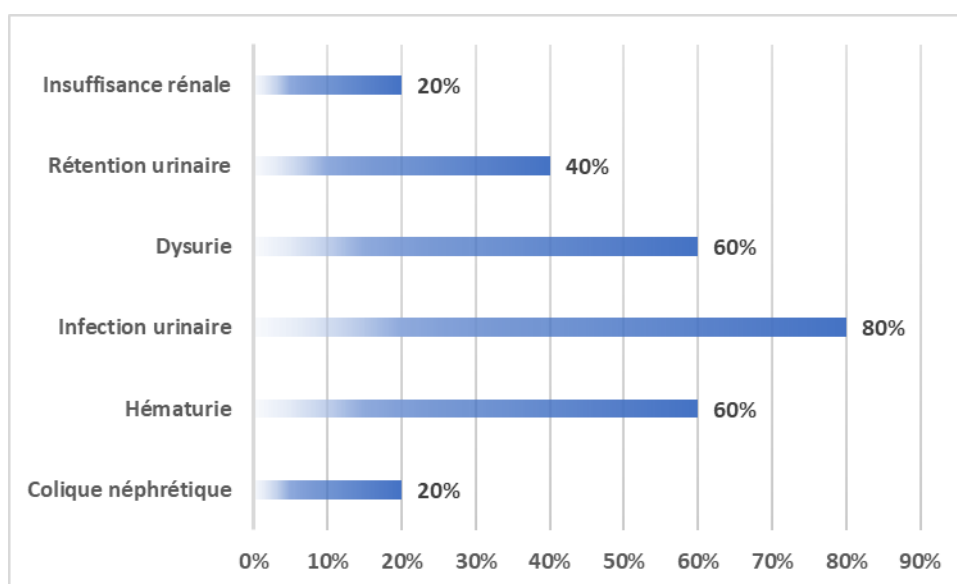


Figure 43 : Symptômes rénaux des patients atteints d'hyperoxalurie primaire

La diurèse a été conservée chez tous les patients atteints d'hyperoxalurie primaire, à l'exception d'un cas où l'atteinte rénale était suffisamment sévère pour nécessiter la mise en place d'un cathéter sus-pubien afin de maintenir une diurèse adéquate.

Les analyses par bandelette urinaire révèlent des anomalies rénales détectées chez deux patients avec une leucocyturie à 3x, une hématurie à 3x et une protéinurie à 1x.

Aucune atteinte musculosquelettique, cardiaque, ou neurologique n'a été rapportée dans ce groupe de patients. Cependant, un patient montre une atteinte ophtalmologique sous la forme d'une conjonctivite virale associée à une hyperhémie conjonctivale, sans signe d'atteinte oculaire liée à l'oxalose.



### III. Etude paraclinique :

#### 1. Examens biologiques :

##### a. Bilan rénal

###### ➤ **Urée :**

- Valeurs normales : 0,15–0,50 g/L.
- Les résultats montrent des niveaux d'urée élevés chez deux patients : +0,24 g/L et 0,4 g/L, ce qui suggère une fonction rénale altérée dans ces cas.

###### ➤ **Créatinine :**

- Valeurs normales : 7–12 mg/L.
- Trois cas de créatinine élevée sont notés, avec des valeurs allant jusqu'à 46,6 mg/L, ce qui indique une réduction de la fonction rénale ou une insuffisance rénale potentielle.

###### ➤ **Protéinurie :**

- Limite normale : <0,15 g/24h.
- Des niveaux de protéinurie élevés sont observés chez deux patients (0,28 g/L et 0,18 g/L), ce qui suggère des dommages glomérulaires ou une filtration rénale compromise.

###### ➤ **Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) :**

- Des valeurs de DFG diminuées sont observées : 81 ml/min pour un patient et 16,9 ml/min pour un autre, indiquant une insuffisance rénale.

##### b. Dosage de l'oxalate urinaire :

Cet examen a été fait pour 2 patients.

Les résultats du dosage de l'oxalurie montrent une élévation significative de l'oxalate urinaire, confirmant un diagnostic d'hyperoxalurie :

- Critère de confirmation de l'hyperoxalurie : Oxalate urinaire > 0,5 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/24 h.
- Résultats obtenus :
  - ✓ 2,91 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/24 h : largement au-dessus du seuil de 0,5 mmol, confirmant l'hyperoxalurie.



- ✓ 1033  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ , 898  $\mu\text{mol}/\text{L}$  et 93  $\text{mg}/24\text{ h}$  : ces valeurs indiquent également une concentration élevée d'oxalates dans les urines.

**c. Dosage de l'oxalate plasmatique**

Aucun patient n'a bénéficié de cet examen.

**d. Exploration biochimique de la lithiase urinaire**

4 patients ont bénéficié de cette exploration.

Le tableau ci-dessous présente un bilan biochimique détaillé des paramètres urinaires de ces 4 patients. Les résultats sont comparés aux valeurs de référence, permettant une interprétation rapide de l'état de chaque paramètre :

**Tableau 52 : Paramètres urinaires des enfants atteints d'hyperoxalurie primaire**

Paramètre	Résultats
<b>Sodium</b> (38–170 $\text{mmol}/\text{L}$ )	Toutes les valeurs sont dans la norme.
<b>Calcium</b> (1,5–6 $\text{mmol}/\text{L}$ )	100% diminuées
<b>Phosphore</b> (12–38 $\text{mmol}/\text{L}$ )	3 patients avaient des valeurs diminuées avec une moyenne de 6,1 $\text{mmol}/\text{L}$ . Un patient a une valeur de phosphore de 12,54 $\text{mmol}/\text{L}$ (normale).
<b>Magnésium</b> (1,6–4,8 $\text{mmol}/\text{L}$ )	Toutes les valeurs sont dans la norme.
<b>Acide urique</b> (1,2–3,6 $\text{mmol}/\text{L}$ )	Toutes les valeurs sont dans la norme.
<b>Oxalates</b> (0,07–0,35 $\text{mmol}/\text{L}$ )	Les niveaux d'oxalate sont élevés chez tous les patients, indiquant un risque important de formation de cristaux d'oxalate.
<b>Citrates</b> (1,4–4,6 $\text{mmol}/\text{L}$ )	100% diminuées
<b>Protéines</b> (<0,15 $\text{g}/\text{L}$ )	Présence de protéines élevée chez 4 patients ce qui peut refléter une atteinte rénale.



La mesure du pH urinaire chez ces quatre patients révèle un risque accru de formation de calculs lorsque le pH est inférieur à 5,3 (favorisant les calculs d'urate) ou supérieur à 6,8 (favorisant les calculs de phosphate).

Pour trois patients, le pH était dans une plage normale, au-dessus de 5,3 (5,8 ; 5,9 ; 5,7), limitant ainsi le risque de calculs liés au pH. Cependant, pour un patient, le pH dépassait 6,8 (7,83), ce qui augmente le risque de formation de calculs de phosphate.

**e. Analyse des calculs urinaires :**

L'analyse des calculs urinaires, réalisée chez 4 patients, a révélé la présence de cristaux de whewellite chez 3 d'entre eux, tandis qu'aucun cristal n'a été détecté chez le 4<sup>e</sup> patient.

**f. Ionogramme plasmatique**

Les 5 patients présentaient un ionogramme avec des anomalies fréquentes, parmi lesquelles l'hyponatrémie, l'hypochlorémie, l'hyperphosphorémie et un taux de bicarbonates bas, chacune touchant 40 % des patients. Le tableau ci-dessous récapitule le pourcentage de chaque anomalie observée :

**Tableau 53 : Anomalies observées dans l'ionogramme des enfants atteints d'hyperoxalurie primaire**

Anomalie	Nombre de patients	Pourcentage
Hyponatrémie	2	40%
Hyperkaliémie	1	20%
Hypochlorémie	2	40%
Hyperphosphorémie	2	40%
Bicarbonates bas	2	40%
Hypocalcémie	0	0%



**g. Dosage de la Parathormone PTH**

Le dosage de la parathormone a été réalisé chez 3 patients. Les résultats ont montré des valeurs normales chez 2 d'entre eux, avec une moyenne de 41,9 pg/ml, tandis qu'un patient a présenté une valeur élevée de 85,3 pg/ml.

**h. Dosage de la vitamine D totale**

Le dosage de la vitamine D totale a été effectué chez 4 patients. Les résultats ont indiqué des valeurs normales pour 3 d'entre eux, avec une moyenne de 43,75 ng/ml, tandis qu'un patient a montré une valeur inférieure de 23 ng/ml.

**i. Etude génétique**

Aucune étude génétique n'a été réalisée chez ces patients.

**2. Examens radiologiques :**

**a. Appareil urinaire sans préparation (AUSP)**

L'appareil urinaire sans préparation (AUSP) réalisée chez 5 patients a révélé plusieurs anomalies significatives, mettant en évidence des lithiases urinaires avec diverses associations :

- Lithiases urinaires bilatérales sans néphrocalcinose : 40 %.
- Lithiase rénale calicelle bilatérale + lithiase pyélique gauche + lithiases urétérales bilatérales avec urétérohydronéphrose modérée : 40 %.
- Lithiase rénale droite + lithiase se projetant au niveau vésical lit urétral : 20 %.

**b. Echographie de l'appareil urinaire**

Les 5 patients ont fait une échographie de l'appareil urinaire dont les résultats étaient :

- Urétérohydronéphrose bilatérale : C'est la condition la plus fréquente, observée dans 60% des cas, indiquant une dilatation des cavités rénales due à une obstruction.
- Reins multilithiasiques et Néphrocalcinose : Chacune de ces conditions est présente dans 40% des cas, suggérant des complications associées à la formation de calculs et à des dépôts calcaires dans les reins.
- Globe vésical : Présent dans 20% des cas, indiquant une rétention urinaire.



Voici un graphe qui résume les résultats de l'échographie de l'appareil urinaire pour les 5 patients :

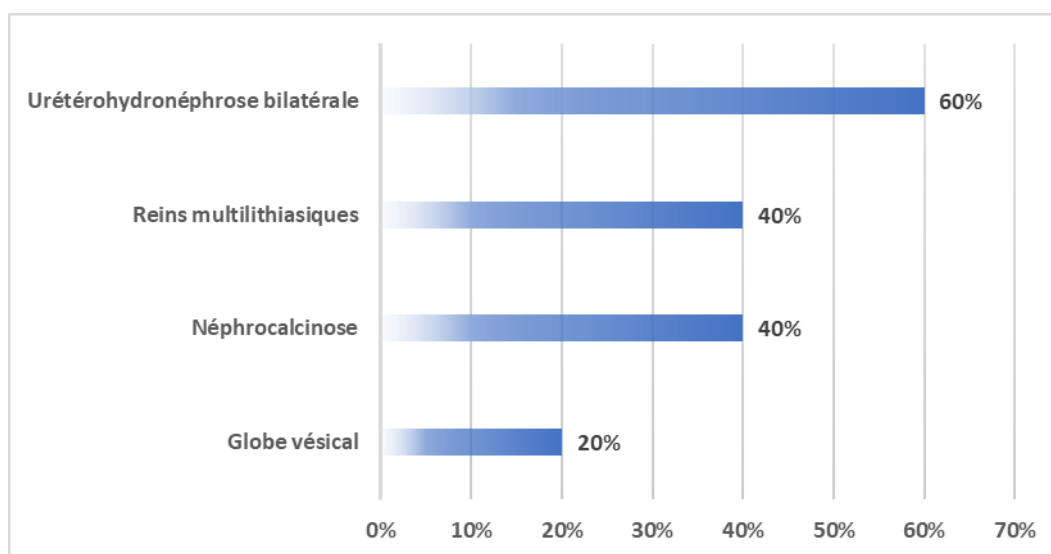


Figure 44 : Pourcentage des anomalies objectivées à l'échographie de l'appareil urinaire des patients atteints d'hyperoxalurie primaire.

#### **IV. Traitements proposés :**

##### **➤ Hydratation abondante**

Tous les patients ont été mis sous une hydratation abondante de 2 à 3 l/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

##### **➤ Restriction en oxalate alimentaire**

Tous les enfants ont suivi un régime alimentaire destiné à restreindre l'apport en oxalates. Ce régime exclut les aliments riches en oxalates, tels que les épinards, les noix, le chocolat et certains types de thé.

##### **➤ Alcalinisation des urines : Citrate de potassium (0,1 à 0,15 mg/kg)**

Tous les patients ont reçu un traitement à base de citrate de potassium, Lithosolv, à une dose de 1 mg/kg/jour.



➤ **Pyridoxine (vitamine B6)**

4 patients ont été traité par pyridoxine, avec une dose initiale de 5 mg/kg de poids corporel administrée par paliers de 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à une dose finale de 20 mg/kg par jour.

➤ **Lithotripsie extracorporelle (LEC)**

Deux patients ont bénéficié d'une lithotripsie extracorporelle (LEC).

Aucun des patients n'a été soumis à une dialyse ni à une transplantation d'organe.

**V. Evolution :**

L'évolution des patients a été globalement positive, avec tous les cas montrant des améliorations significatives, incluant la normalisation de la taille des reins, l'absence de déformations osseuses et une amélioration clinico-biologique.



## Maladie de Wilson

### I. Profil épidémiologique :

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 31 patients suivis au service de pédiatrie B au CHU Med VI de Marrakech.

#### 1. La répartition des patients selon l'âge :

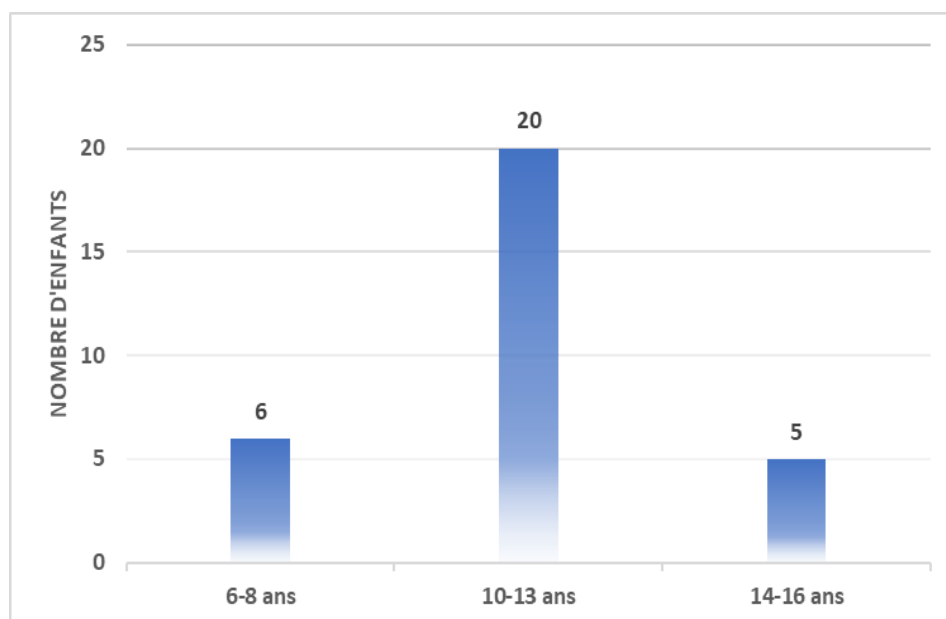


Figure 45 : Répartition des enfants atteints de la maladie de Wilson selon la tranche d'âge

La moyenne d'âge de découverte de la maladie de Wilson dans notre série était 11 ans, avec des extrêmes de 6 et 16 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle de 10 à 13 ans.



## 2. La répartition selon le sexe des patients :

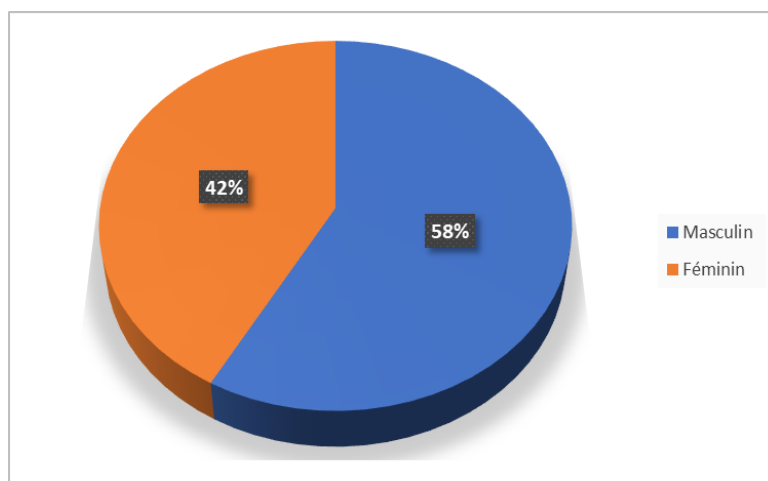


Figure 46 : Répartition selon le sexe des enfants atteints de la maladie de Wilson

Sur l'ensemble des patients, on notait une prédominance masculine, avec 18 garçons (58%) contre 13 filles (42%), soit un sexe-ratio(G/F) de 1,38.

## 3. La répartition des patients selon l'origine géographique :

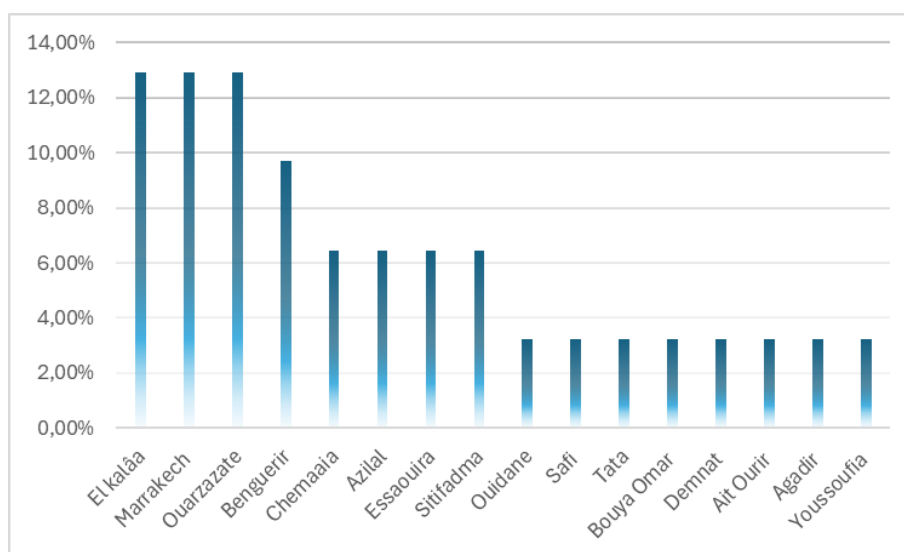


Figure 47 : Répartition selon l'origine géographique des enfants des enfants atteints de la maladie de Wilson



Un pourcentage plus élevé (12.9%) d'enfants a été noté dans les régions d'El Kelaâ, Marrakech et Ouarzazate (environ 4 enfants chacune), une baisse progressive dans les villes comme Benguerir (3 enfants soit 9.68%), Chemaïa, Azilal, Essaouira et Sitifadma (2 enfants soit 6.45%) avec une représentation nettement plus faible dans Agadir, Youssoufia, Aït Ourir, Tata, Safi, Ouidane, Bouya Omar et Demnat où le nombre d'enfants est de 1 chacune soit 3.23%.

#### 4. La répartition selon le niveau socioéconomique :

Tableau 54 : Le niveau socioéconomique chez les patients atteints de la maladie de Wilson

Niveau socioéconomique	Nombre des enfants	Pourcentage des enfants
Bas	27	87,10%
Moyen	4	12,90%
Élevé	0	0,00%

27 parents sur 31 avaient un statut socioéconomique bas représentant la majorité de notre étude (87.10%), tandis que 4 parents avaient un revenu moyen, représentant 12.9% de l'ensemble.

#### 5. La répartition des patients selon la couverture sanitaire :

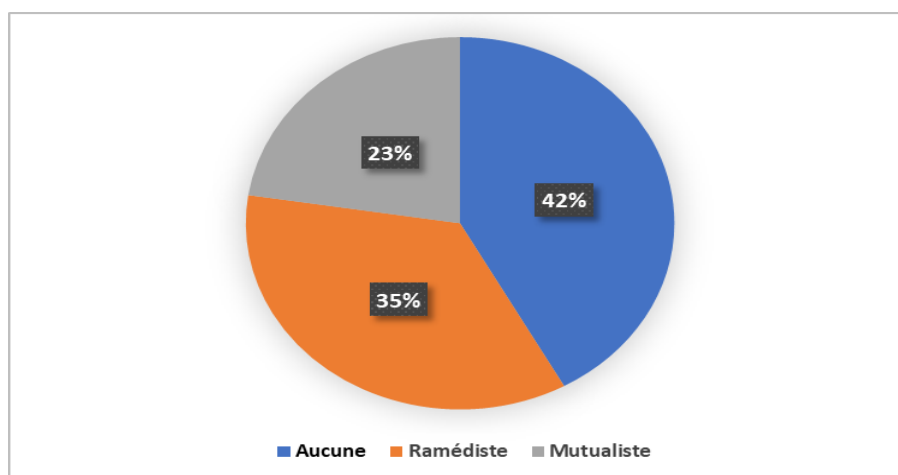


Figure 48 : Le pourcentage des enfants atteints de la maladie de Wilson ayant une couverture sanitaire



11 patients étaient couverts par le Ramed, soit 35% de la totalité des cas, 7 patients étaient mutualistes, soit 23% de l'ensemble, et 13 patients n'ont bénéficié d'aucune couverture sanitaire, représentant 42%.

## 6. Les motifs de consultations :

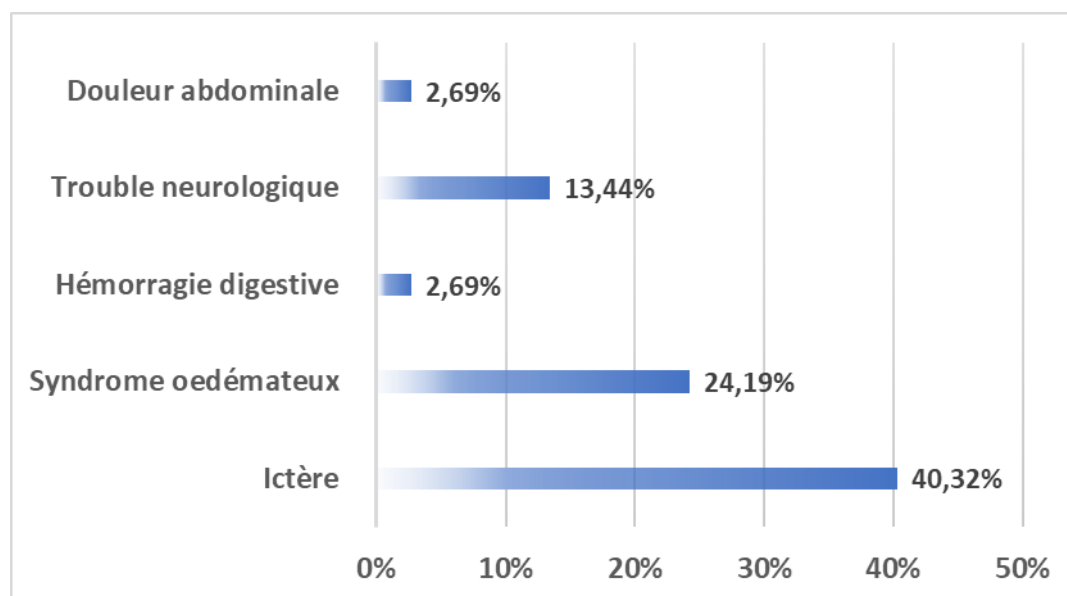


Figure 49 : Les motifs de consultation objectivés chez les enfants atteints de la maladie de Wilson

Le motif de consultation principal était l'ictère, rencontré chez 15 malades (40.32%), suivi du syndrome œdémateux, fait d'œdèmes des deux membres inférieurs et d'ascite, qui est retrouvé chez 9 malades (24.19%). Les troubles neurologiques (13,44%) sont présents chez 5 enfants à type de trouble de conscience (3cas), céphalée (1 cas), tremblements des membres supérieurs associés à une myoclonie faciale (1 cas). L'hémorragie digestive à type d'hématémèse était retrouvée chez 1 malade (2.69%) et une douleur abdominale chez 1 enfant également (2.69%).



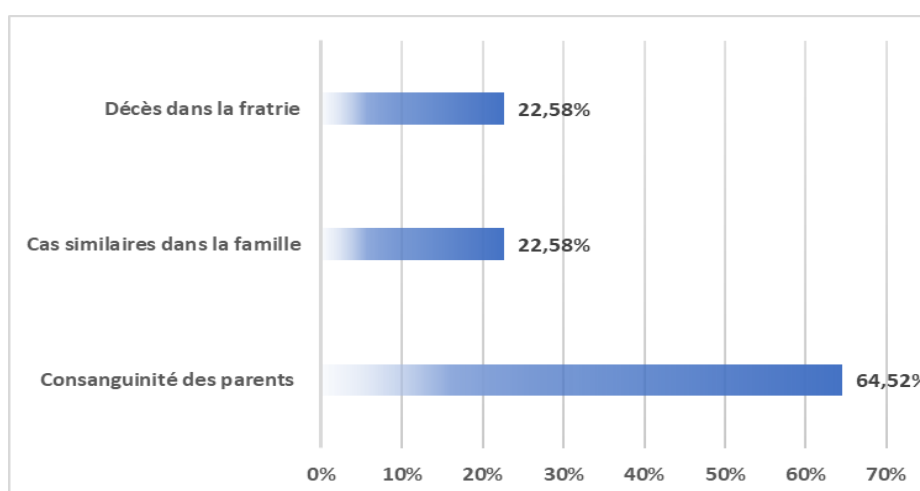
## 7. Les antécédents Personnels :

Les antécédents personnels retrouvés chez nos patients sont énumérés dans le tableau 2 :

**Tableau 55 : Répartition des enfants atteints de la maladie de Wilson selon les antécédents.**

Antécédents personnels		Nombre des enfants		Pourcentage des enfants	
Médicaux	Grossesse bien suivie	Oui	Non	Oui	Non
		14	17	45,16%	54,84%
	Vaccinations selon le PNI	Oui	Non	Oui	Non
		23	8	74,19%	25,81%
	Œdème généralisé	2		6,45%	
	Ictère néonatale	1		3,23%	
	Anémie	1		3,23%	
	Épisodes d'hématémèse	1		3,23%	
Chirurgicaux	Hernie inguinale	1		3,23%	

## 8. Les antécédents familiaux :

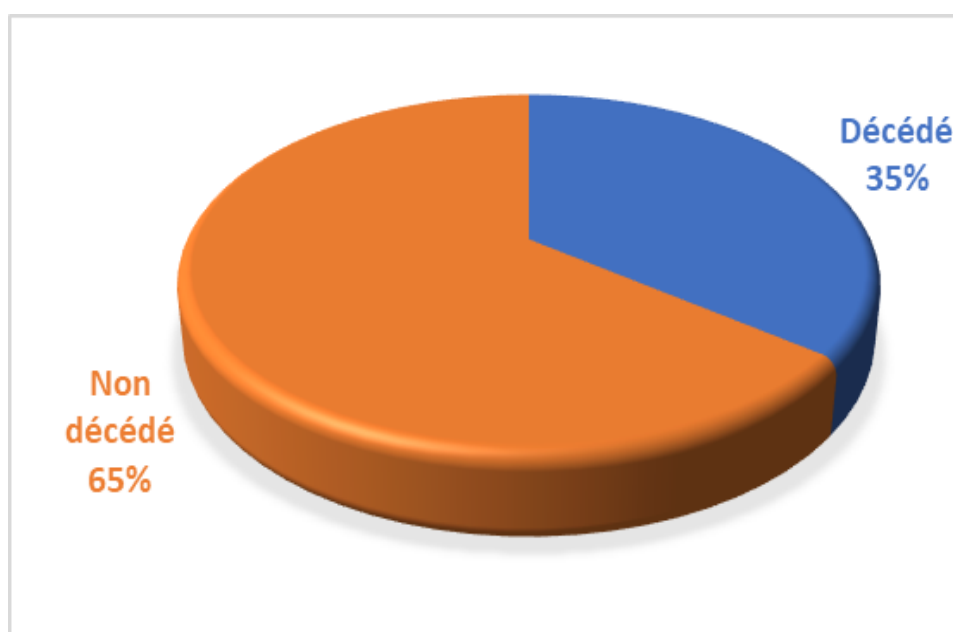


**Figure 50 : Pourcentage des enfants atteints de la maladie de Wilson selon les antécédents familiaux**



- La consanguinité était retrouvée chez 20 patients soit 64.52 % des cas : 16 d'entre eux avaient une consanguinité du premier degré, 3 cas avaient une consanguinité du deuxième degré et 1 seul cas avait une consanguinité de troisième degré. Aucune consanguinité n'a été retrouvée chez 11 patients (35.48 %).
- 7 enfants (22.58%) avaient un cas similaire dans leur famille, avec en moyenne 2.5 cas.
- 7 patients ont rapporté des cas de décès au sein de leur fratrie, ces derniers représentent 22.58% des cas. La moyenne d'âge de décès dans la fratrie était de 9 ans mois.

### 9. Décès :



**Figure 51 : Pourcentage des enfants atteints de la maladie de Wilson décédés et non décédés**

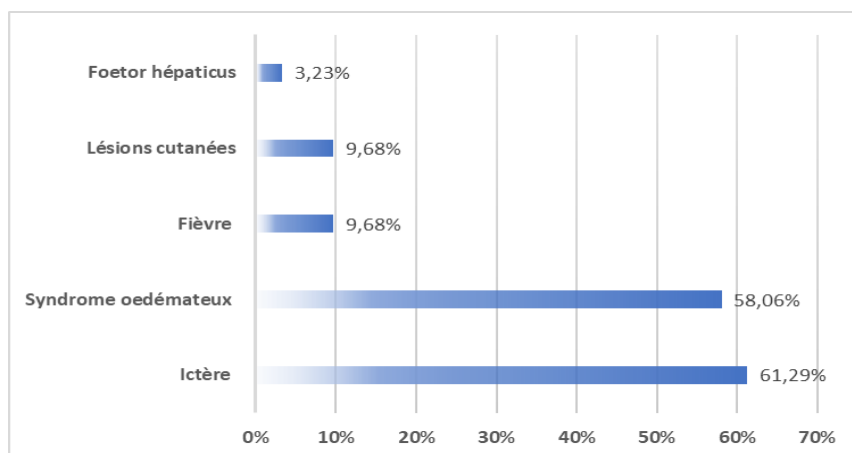
11 patients ont été décédés d'un âge moyen de 11,81 ans.

Les 2 causes principales étaient l'encéphalopathie hépatique (4 cas) et le syndrome œdémateux généralisé (4 cas). Les 3 autres causes incluent le Sepsis (1 cas), neurowilson (1 cas) et l'insuffisance hépatocellulaire sévère (1 cas).



## II. Etude clinique :

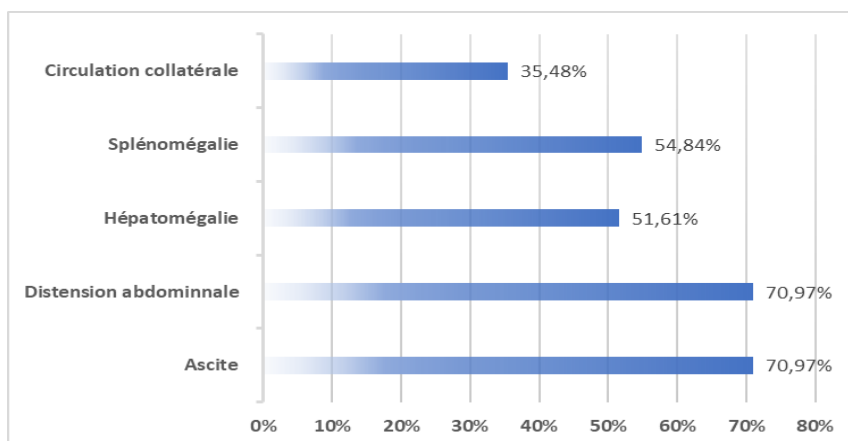
### 1. L'aspect général des patients :



**Figure 52 : Manifestations générales observés chez les enfants atteints de la maladie de Wilson**

Les symptômes les plus fréquents étaient l'ictère (19 cas) et le syndrome œdémateux (18cas). Les symptômes les moins courants étaient la fièvre (3cas) et les lésions cutanées (3cas) à types d'ecchymoses diffuses (1 cas) et d'angiomes stellaires au niveau du visage (1 cas). Le foetor hépaticus a été observé chez 1 malade (3.23%).

### 2. L'atteinte abdominale :

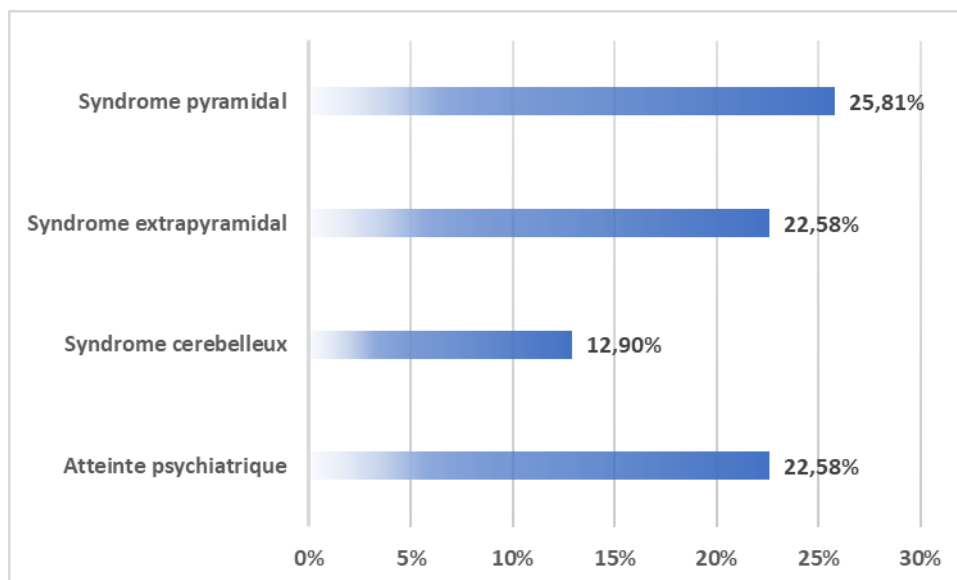


**Figure 53 : Manifestations abdominales observées chez les enfants atteints de la maladie de Wilson**



L'examen abdominal a révélé une hépatomégalie chez 16 patients, soit 51.61% de la totalité des cas, une splénomégalie chez 17 patients (soit 54.84%), une distension abdominale chez 22 cas (soit 70.97%), une ascite chez 22 cas également (soit 70.97%) et une circulation veineuse collatérale chez 11 patients (soit 35.48%).

### 3. L'atteinte neurologique :



**Figure 54 : Manifestations neurologiques observées chez les enfants atteints de la maladie de Wilson**

Une atteinte neurologique a été observée chez 9 enfants : 3 d'entre eux avaient entre 5 et 10 ans, et 7 avaient plus de 10 ans.

L'examen neurologique a révélé un syndrome pyramidal chez 8 enfants (25,81 %), un syndrome extrapyramidal chez 7 enfants (22,58 %), un syndrome cérébelleux chez 4 patients (12,90 %), ainsi que des troubles psychiatriques de type syndrome dépressif chez 7 patients (22,58 %).



#### 4. L'atteinte ophtalmologique :

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente avait mis en évidence la présence de l'anneau de Kayser–Fleischer chez 16 malades soit 51.61 % des cas, dont 14 enfants étaient âgés de plus de 8 ans.

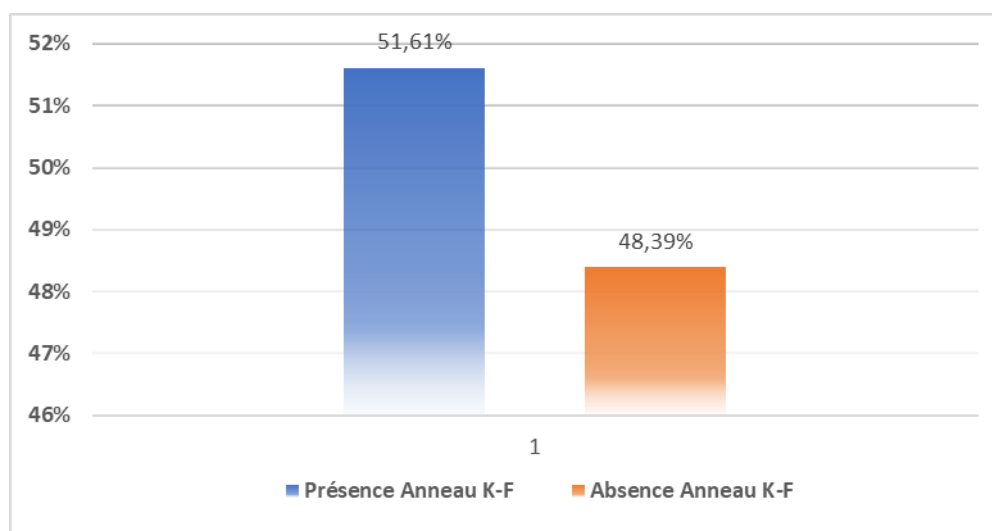


Figure 55 : Nombre des enfants atteints de la maladie de Wilson présentant un Anneau Kayser–Fleisher

#### 5. L'atteinte cardiaque :

L'examen cardiaque a révélé un souffle au foyer aortique et mitral chez deux enfants, âgés de 8 et 10 ans.

Un souffle au foyer tricuspide a également été observé chez un enfant de 10 ans.



### III. Etude paraclinique :

#### 1. Examens biologiques :

##### a. Bilan cuprique

Tableau 56 : Pourcentage de malades présentant des perturbations du métabolisme du cuivre

	Effondrée	Normale	Elevée
Céruleoplasmine	70,97%	29,03%	–
Cuprémie	87,10%	12,90%	–
Cuprurie	–	6,45%	93,55%

- ✓ La céruleoplasmine était abaissée (<0.2 g/l) chez 22 malades, soit 70.97 % et normale chez les 9 autres.
- ✓ La cuprémie était abaissée (<0.7 mg/l) chez 27 malades, représentant 87.10 %, tandis qu'elle était normale chez les 4 autres.
- ✓ La cuprurie était élevée (>100 µg/24h) chez 29 patients soit 93.55 % et normale chez 2 autres.

##### b. La numération formule sanguine

Tableau 57 : les anomalies hématologiques chez les patients atteints de la maladie de Wilson

Type de bilan	Pourcentage des anomalies
Numération formule sanguine	Anémie hémolytique : 70,97%
	Thrombopénie : 80,65%
	Leucopénie : 38,71%

Le tableau synthétise les anomalies hématologiques importantes que l'on a retrouvé chez nos patients atteints de la maladie de Wilson.



c. Bilan d'hémostase

Tableau 58 : les anomalies hématologiques chez les patients atteints de la maladie de Wilson

Type de bilan	Pourcentage des anomalies	
Bilan d'hémostase	TP allongé : 96,77%	(TP < 50%) : 83,33%
		(50% < TP < 70%) : 16,67%
	TP normal (> 70%) : 3,23%	

Le tableau ci-dessus résume les résultats du bilan d'hémostase chez les patients atteints de la maladie de Wilson.

d. Bilan hépatique

Tableau 59 : Résultats du bilan hépatique chez les patients atteints de la maladie de Wilson

Type de bilan			Pourcentage des anomalies
Bilan hépatique	ASAT	Normal	12,90%
		Modérément élevé (2-4*N)	45,16%
		Très élevé (>4*N)	41,94%
	ALAT	Normal	22,58%
		Modérément élevé (2-4*N)	45,16%
		Très élevé (>4*N)	32,26%
	GGT	Normal	38,71%
		Elevé	61,29%
	PAL	Normal	25,81
		Elevé	74,19
	Albumine	Effondré	76,19%
		Normal	23,81%



- ✓ **ASAT** : 12,90% des patients ont des niveaux normaux, tandis que 87,10% présentent des élévations, dont 41,94% avec des niveaux très élevés.
- ✓ **ALAT** : Seulement 22,58% des patients ont des résultats normaux, et 77,42% montrent des élévations.
- ✓ **GGT** : 61,29% des patients ont des niveaux élevés, indiquant une atteinte hépatique.
- ✓ **PAL** : 74,19% présentent des niveaux élevés, suggérant des troubles cholestatiques.
- ✓ **Albumine** : 76,19% des patients ont des niveaux d'albumine effondrés.

e. Bilan rénal

Une collecte de protéinurie sur 24 heures a été réalisée chez 14 patients.

Parmi eux, **8 patients** ont présenté une protéinurie élevée, tandis que **6 patients** ont montré des résultats normaux.

## 2. Examens radiologiques :

a. Echographie abdominale

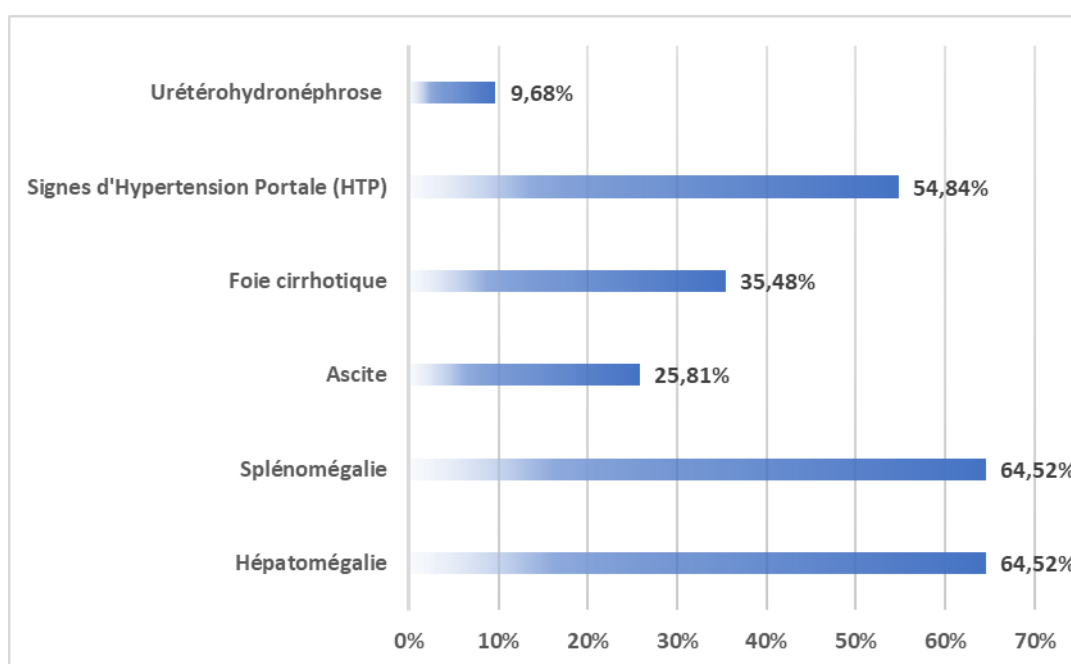


Figure 56 : Pourcentage des anomalies objectivées à l'échographie abdominale chez les patients atteints de la maladie de Wilson



Le graphe ci-dessus présente la prévalence des signes échographiques associés à l'hypertension portale chez les patients étudiés.

L'hépatomégalie et la splénomégalie sont les signes les plus fréquents, chacun affectant 64,52% des patients. 25,81% des patients présentent une ascite. 35,48% des patients montrent des signes de foie cirrhotique, tandis que 54,84% présentent des signes d'hypertension portale (HTP).

### **b. Fibroscopie digestive**

Réalisée chez 5 malades montrait des varices œsophagiennes chez 5 d'entre eux : stade 1 chez 1 cas, stade 2-3 chez 3 cas, stade 4 chez 1 seul cas.

Lors de la fibroscopie, un cas de gastropathie œdémateuse fundique minime sans présence d'*Helicobacter pylori* et un cas de gastrite érosive liée à l'hypertension portale (HTP) ont été observés chez deux patients.

La FOGD était référée pour les autres malades vu l'atteinte hépatique sévère avec un TP bas.

### **c. Imagerie par Résonance Magnétique Cérébrale (IRM) :**

Cette imagerie était réalisée chez 8 malades.

Chez 3 malades, l'IRM cérébrale avait montré des anomalies de signal dont un patient avait une atteinte bilatérale et symétrique des noyaux gris centraux.

Les 5 autres enfants avaient des résultats normaux.



## IV. Prise en charge :

### 1. Traitement :

#### ➤ D-Pénicillamine

93.55% de nos malades (29 cas) ont été traités initialement par la D-Pénicillamine à une dose de 150 mg/j (1/2 cp de TROLOVOL®) pendant 15 jours, puis 300 mg/j pendant les 15 jours suivants, puis 600 mg/j pendant 15 jours, pour atteindre finalement la pleine dose de 1200 à 1500 mg/j, puis remplacé par une dose plus faible de 900 à 1200 mg/j pour maintenir un bilan cuprique normal.

La D-Pénicillamine doit être pris à jeun, répartie en 2 à 3 prises par jour, une demi-heure avant les repas ou deux heures après car l'alimentation diminue son absorption.

#### ➤ Acétate de Zinc

16.13 % des malades (5 cas) ont bénéficié d'un changement thérapeutique vers l'Acétate de Zinc :

- Devant une aggravation neurologique sous D-Pénicillamine chez 1 patient.
  - Devant la non disponibilité de la D-Pénicillamine sur le marché pharmacologique marocain chez les 4 autres, après avoir passé la phase initiale de la maladie de Wilson.

#### ➤ Transplantation hépatique

6 patients avaient une indication pour une transplantation hépatique, mais aucun n'a pu en bénéficier.

### 2. Traitement adjuvant :

Dans notre série, 100 % des patients ont reçu un traitement adjuvant qui consiste en les mesures représentées dans le tableau ci-dessous :



**Tableau 60 : Les traitements adjuvants reçus par les patients atteints de la maladie de Wilson**

Traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Ligature des varices œsophagiennes	3	9,68%
Diurétiques	9	29,03%
Rééducation motrice	4	12,90%
Régime diététique	31	100%
Transfusion de culot globulaire	1	3,23%
Transfusion de culot plaquettaire	1	3,23%
Transfusion d'albumine	1	3,23%
Vitamine k	11	35,48%
Ponction d'ascite	2	6,45%
Antibiothérapie	6	19,35%
Transplantation hépatique	0	0,00%

## V. Evolution :

L'évolution était favorable avec une bonne efficacité et tolérance clinico-biologique chez 18 : Ces enfants présentent une régression voire une disparition des signes cliniques, avec une croissance et scolarité normales, sans retard pubertaire, une normalisation du bilan cuprique et une nette réduction voire une absence de l'anneau de KF à l'examen à la lampe à fente.

L'évolution était défavorable chez 11 malades : 11 patients ont été décédés d'un âge moyen de 11,81 ans. Les 2 causes principales étaient l'encéphalopathie hépatique (4 cas) et le syndrome œdémateux généralisé (4 cas). Les 3 autres causes incluent le Sepsis (1 cas), neurowilson (1 cas) et l'insuffisance hépatocellulaire sévère (1 cas).

2 malades sont perdus de vue.







---

## Introduction

### aux maladies métaboliques et de surcharge

---



La notion de MHM a été introduite au début du XXe siècle par Archibald Garrod (1857–1936), un médecin anglais dont la découverte et l'observation de la nature et du mode de transmission de l'alcaptonurie lui ont permis de mettre en relation pour la première fois gène et enzyme dysfonctionnels, l'ayant conduit au concept d'« erreurs innées du métabolisme » (« inborn errors of metabolism »).[3]



[Figure 57 : Archibald Edward Garrod.](#) [4]

Le domaine des maladies métaboliques héréditaires (MHM) englobe un nombre croissant de maladies (ultra)rares, avec actuellement plus de 1 450 pathologies reconnues. Il s'agit de pathologies qui, prises individuellement, sont rares (maladies dites orphelines), mais comme elles sont très nombreuses, représentent collectivement un nombre significatif de patients.[2]

Nombre de ces maladies sont accessibles à des thérapies spécifiques, ce qui rend leur identification précoce cruciale. Un diagnostic et un traitement initiés à temps permettent potentiellement de prévenir des dommages irréversibles.[2]

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) représentent un vaste groupe de pathologies génétiques associées à des perturbations des voies métaboliques. Elles sont la conséquence d'un déficit d'une enzyme, d'un transporteur ou d'un cofacteur impliqué dans l'une des voies du



métabolisme. Le défaut de ces éléments va aboutir à une accumulation du substrat X associé ou non à une réduction ou arrêt de la production d'un produit Y et de l'accumulation parallèle d'un éventuel toxique. Cette accumulation peut être responsable d'un tableau fait d'une décompensation aiguë ou d'un tableau chronique. Certaines pathologies ne correspondent pas parfaitement à cette définition illustrant la complexité des processus métaboliques au cours de ces maladies.[5]

D'un point de vue physiopathologique, les erreurs innées du métabolisme (EIM) peuvent être classées en trois grandes catégories :

- **Maladies du métabolisme organellaire et des molécules complexes** : Ces affections sont souvent caractérisées par une surcharge tissulaire progressive liée à l'accumulation de substrats non dégradés. Exemples : maladies lysosomales (sphingolipidoses, mucopolysaccharidoses, oligosaccharidoses), maladies peroxysomales, etc.
- **Maladies du métabolisme énergétique** : Ces anomalies perturbent les mécanismes de production ou de stockage d'énergie, comme dans le cas des glycogénoses.
- **Maladies de type intoxication** : Ces dysfonctionnements affectent une voie catabolique, entraînant une accumulation progressive du substrat et provoquant une intoxication. Exemples : tyrosinémie, hyperhomocystéinémie, etc.[5]

Les MHM présentent des spécificités diagnostiques et de prise en charge. L'approche est souvent multidisciplinaire nécessitant parfois un avis spécialisé et un bilan spécifique. Elles sont également accessibles dans une partie non négligeable aux dépistage néonatal. La diététique prend une place considérable dans la prise en charge.[2]

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. Il faut noter que ces prélèvements doivent être précoces avant d'avoir une modification du profil métabolique par



des facteurs additionnels. Le diagnostic moléculaire a aussi une place importante pour confirmer le diagnostic et orienter le conseil génétique.[2]

Souvent considérées comme étant le côté compliqué de la médecine, les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) ou erreurs innées du métabolisme (EIM) sont mal connues et très occultées par les praticiens. Dans ce contexte, ce registre a été élaboré pour inclure uniquement les maladies métaboliques et de surcharge effectivement diagnostiquées au sein du service de pédiatrie B. Il propose une revue non exhaustive de la littérature, avec pour objectif de renforcer les connaissances des particularités épidémiologiques, cliniques, génétiques, ainsi que des approches thérapeutiques associées à ces pathologies.



---

Partie 1 :

Maladies de surcharge lysosomale

---



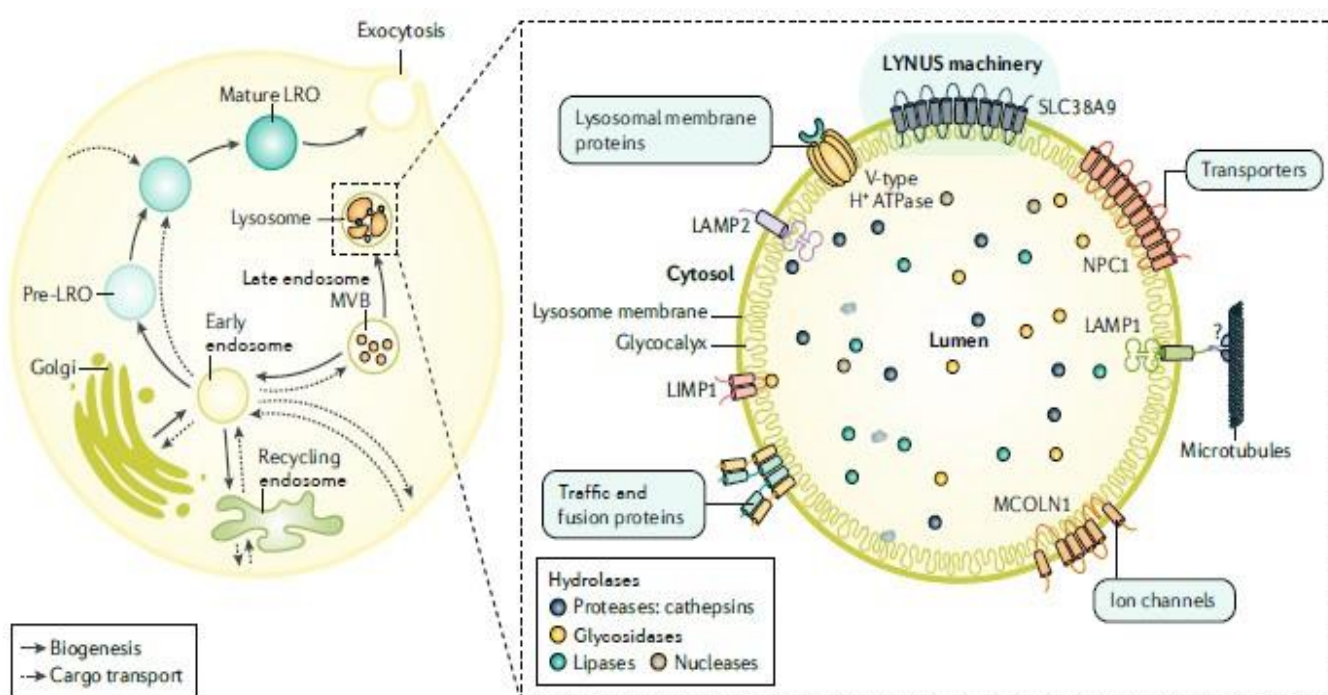
Pour aborder les maladies de surcharge lysosomale, il est d'abord essentiel de comprendre ce qu'est un lysosome et quels sont ses mécanismes d'action :

- **Le lysosome :**

Les lysosomes sont des organites cytoplasmiques membraneux contenant des enzymes hydrolytiques qui dégradent les macromolécules et les composants cellulaires.[6]

- **Les enzymes lysosomales :**

Également appelées hydrolases lysosomales, sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique et transportées à travers l'appareil de golgi à l'endolysosome, où se fait la digestion intracellulaire en présence d'un PH acide.[7]



**Figure 58 : Complexité des protéines lysosomales et leurs fonctions.**[7]

- **Fonction des lysosomes :**

Les lysosomes sont responsables de la dégradation et du recyclage de diverses macromolécules (glucides, lipides, acides nucléiques, protéines) et jouent un rôle central dans le métabolisme cellulaire, régulant la détection des nutriments, l'homéostasie des acides



aminés et des ions, et la signalisation calcique. Ils se trouvent en constante interaction avec d'autres structures cellulaires, tels que les autophagosomes, et forment des sites de contact fonctionnels avec des organites comme les mitochondries et le réticulum endoplasmique. Ces contacts permettent l'échange de métabolites et de lipides, crucial pour la fonction des organites connectés.

- **Pathologie des maladies de surcharge lysosomale (LSD)**

Les maladies de surcharge lysosomale (LSD) sont causées par des mutations dans les gènes codant pour des protéines et enzymes indispensables au bon fonctionnement des lysosomes. Ces mutations affectent la fonction de la protéine codée, ce qui entraîne un dysfonctionnement lysosomal et l'accumulation graduelle de substrats à l'intérieur du lysosome (c'est-à-dire un « stockage »), ce qui conduit finalement à un dysfonctionnement cellulaire et à la mort cellulaire.[7]

Ces troubles comprennent un groupe de 70 troubles monogéniques du catabolisme lysosomal, principalement hérités selon un mode autosomique récessif. Toutefois, trois sont liées au chromosome X : la maladie de Fabry, la mucopolysaccharidose de type II (syndrome de Hunter) et la maladie de Danon [7].

Les maladies de surcharge lysosomale (LSD) sont majoritairement des déficits enzymatiques qui conduisent à l'accumulation de matériel non dégradé dans les lysosomes, provoquant des atteintes progressives des cellules et tissus. Ces déficits enzymatiques se classent en sous-catégories selon le type de substance qui s'accumule :

- **Sphingolipidoses** : Accumulation de sphingolipides, comme dans la maladie de Fabry, la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann–Pick de types A et B.
- **Mucopolysaccharidoses** : Accumulation de mucopolysaccharides (glycosaminoglycanes).
- **Glycoprotéinoses** : Accumulation de glycoprotéines.[7]

Les LSD ont des signes cliniques qui se chevauchent avec d'autres maladies, rendant le diagnostic complexe. Les retards diagnostiques sont fréquents en raison de leur rareté[8]. Elles



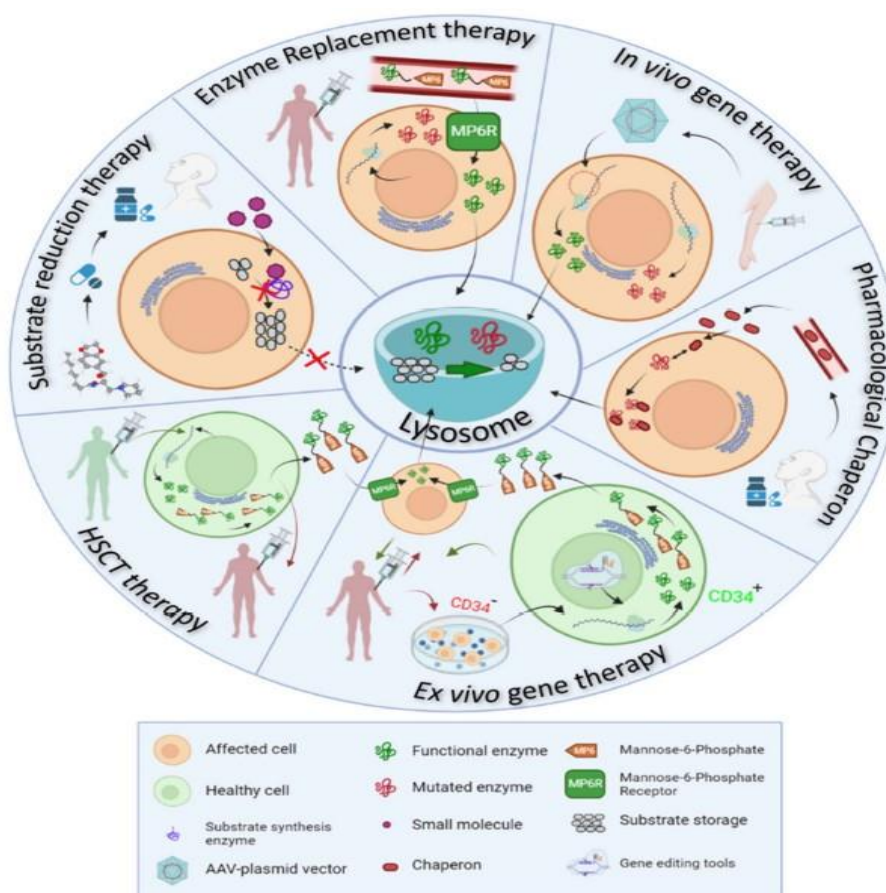
sont rares individuellement, mais collectivement, elles touchent une naissance vivante sur 5 000 [9].

Ces affections présentent une grande diversité génétique et clinique, mais apparaissent fréquemment sous forme de maladies neurodégénératives pédiatriques qui s'accompagnent souvent d'une viscéromégalie. La dysostose multiplexe, l'hépatosplénomégalie, les angiokératomes, les dimorphismes faciaux, les opacités cornéennes et les troubles de la vision, les déficits musculaires et les modifications squelettiques, les défauts immunitaires, les infections récurrentes, les convulsions, les troubles cardiovasculaires, le retard du développement psychomoteur et le déclin cognitif sont les manifestations cliniques les plus courantes des maladies de surcharge lysosomale qui peuvent avoir un impact dévastateur sur la qualité de vie des patients et de leurs familles.[9]

Les analyses urinaires (glycosaminoglycanes, oligosaccharides, acide sialique libre...) sont des tests initiaux pour détecter les macromolécules non dégradées. Cependant, ces dépistages peuvent présenter un risque de faux négatifs[8]. En cas de forte suspicion clinique malgré des résultats urinaires normaux, un dosage enzymatique, une étude génétique, ou les deux sont indispensables pour confirmer le diagnostic.[10]

La compréhension de la physiologie du lysosome constitue la base de toutes les stratégies thérapeutiques (fig.2) développées jusqu'à présent pour les maladies de surcharge lysosomale (LSD). Ces stratégies ciblent divers objectifs et approches, détaillés ci-dessous :





**Figure 59 : Approches thérapeutiques dans les maladies de surcharge lysosomale (LSD).**[11]

- **Thérapie de remplacement enzymatique (ERT) :**

Cette méthode consiste en l'administration intraveineuse d'une forme glycosylée et fonctionnelle de l'enzyme déficiente dans la maladie. Elle utilise le récepteur MP6R et les voies endocytiques endogènes pour transporter l'enzyme jusqu'aux lysosomes des cellules cibles.[12]

- **La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) :**

Elle permet aux cellules du donneur de produire des enzymes fonctionnelles et de migrer vers le cerveau, retardant ainsi la dégénérescence neurocognitive. HSCT est plus efficace



lorsqu'elle est réalisée tôt dans la maladie. Cependant, ses principales limitations sont la morbidité et la mortalité élevées dues au rejet et aux infections.[11]

- **Thérapie génique ex vivo :**

Elle vise à fournir une enzyme fonctionnelle par la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, modifiées génétiquement in vitro pour exprimer l'enzyme correcte.[11]

- **Thérapie génique in vivo :**

Cette approche consiste en l'injection directe de vecteurs viraux non réplicatifs et non dangereux, qui codent pour les enzymes fonctionnelles dans les cellules transduites.[11]

- **Chaperons pharmacologiques (PC) :**

Les chaperons stabilisent les enzymes mutées pour éviter leur dégradation dans le réticulum endoplasmique, facilitant ainsi leur transport vers le lysosome et la dégradation des substrats accumulés.[13]

- **Thérapie de réduction de substrat (SRT) et régulation de l'autophagie :**

Ces traitements visent les voies moléculaires impliquant la protéine mutée, cherchant à rétablir l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des substrats en ralentissant leur production, en accélérant leur dégradation ou en régulant le trafic des vésicules.[11]

Notre étude se concentrera sur quatre maladies de surcharge lysosomale : la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry, la maladie de Niemann–Pick et les mucopolysaccharidoses. Avant d'aborder chacune de ces maladies, nous avons d'abord présenté sur le tableau ci-dessous des exemples de maladies de surcharge lysosomale, en détaillant les protéines défectueuses et les substrats accumulés :



Tableau 61 : Protéines défectueuses et substrats stockés dans les sphingolipidoses et mucopolysaccharidoses.[7].[9]

Maladies	Protéine défectueuse (Gène)	Substrat(s) stocké(s)
<b>Sphingolipidoses</b>		
Maladie de Gaucher : type I, type II b, type III b et forme mortelle périnatale	$\beta$ -glucocérébrosidase, également connue sous le nom de $\beta$ -glucosidase (GBA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosylcéramide</li> <li>• Glucosylsphingosine</li> </ul>
Maladie de Fabry	$\alpha$ - Galactosidase A (GLA)	Globotriaosylcéramide
Maladie de Niemann–Pick type A et B	Sphingomyéline phosphodiesterase ou sphingomyélinase (SMPD1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sphingomyéline</li> <li>• Cholestérol</li> <li>• Glycosphingolipides</li> </ul>
<b>Mucopolysaccharidoses</b>		
MPS I : Syndrome de Hurler, syndrome de Hurler–Scheie (forme intermédiaire) et syndrome de Scheie (forme légère)	$\alpha$ -L-Iduronidase (IDUA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfate de dermatane</li> <li>• Sulfate d'héparane</li> </ul>
MPS II : Syndrome de Hunter	Iduronate 2-sulfatase (IDS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfate de dermatane</li> <li>• Sulfate d'héparane</li> </ul>
MPS IIIA : Syndrome de Sanfilippo A	N-sulfoglucosamine sulfohydrolase (SGSH)	Sulfate d'héparane
MPS IIIB : Syndrome de Sanfilippo B	N-Acetyl- $\alpha$ -glucosaminidase (NAGLU)	Sulfate d'héparane
MPS IIIC : Syndrome de Sanfilippo C	Héparane- $\alpha$ -glucosaminide-N-acétyltransférase (HGSNAT)	Sulfate d'héparane
MPS IIID : Syndrome de Sanfilippo D	N-acétylglucosamine-6-sulfatase (GNS)	Sulfate d'héparane
MPS IVA : Syndrome de Morquio A	N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfate de kératane</li> <li>• Sulfate de chondroïtine</li> </ul>



		6
<b>MPS IVB : Syndrome de Morquio B</b>	$\beta$ -galactosidase (GLB1)	Sulfate de kératane
<b>MPS VI : Syndrome de Maroteaux-Lamy</b>	Arylsulfatase B (ARSB)	Sulfate de dermatane
<b>MPS VII : Syndrome de Sly</b>	$\beta$ -Glucuronidase (GUSB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfate d'héparane</li> <li>• Sulfate de dermatane</li> <li>• Sulfate de chondroïtine 4</li> <li>• Sulfate de chondroïtine 6</li> </ul>
<b>MPS IX : Syndrome de Natowicz</b>	Hyaluronidase 1 (YAL 1)	Acide hyaluronique

MPS : Mucopolysaccharidose

Nous avons également précisé la présentation clinique et les traitements de ces sphingolipidoses et mucopolysaccharidoses dans le tableau ci-dessous : [7]



Tableau 62 : Présentation clinique et thérapies approuvées des sphingolipidoses et mucopolysaccharidoses.

Maladie	Début	Présentation des symptômes	Thérapies approuvées
<b>Sphingolipidoses</b>			
<b>Maladie de Gaucher : type I, type II b, type III b et forme mortelle périnatale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type I</b> : Forme juvénile à adulte</li> <li>• <b>Type II</b> : Infantile</li> <li>• <b>Type III</b> : Juvénile</li> <li>• <b>Forme mortelle périnatale</b> :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type I</b> : hépatosplénomégalie, pancytopénie, maladie osseuse, arthrite dégénérative et risque élevé de myélome multiple (peut également être asymptomatique)</li> <li>• <b>Type II</b> : développement psychomoteur limité, signes bulbaires incluant stridor et difficulté à avaler, posture opisthotonique, spasticité et trismus, épilepsie</li> <li>• <b>Type III</b> : apraxie oculomotrice, mouvements oculaires saccadés horizontaux anormaux et épilepsie myoclonique ou généralisée</li> <li>• <b>Forme létale périnatale</b> : hépatosplénomégalie, pancytopénie, anomalies cutanées et anasarque fœtale non immunitaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Types I, II et III</b> : ERT et SRT</li> <li>• <b>Forme létale périnatale</b> : Aucun</li> </ul>
<b>Maladie de Fabry</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Juvénile et adulte non classique</b> : Sujet masculin</li> <li>• <b>Adulte</b> : Sujet féminin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sujet masculin</b> : acroparesthésies, gastroentérite, néphropathie, angiokératomes en maillot de bain, maladie cérébrovasculaire, accident vasculaire cérébral, opacités cornéennes.</li> <li>• <b>Sujet féminin</b> : Verticillation cornéenne, acroparesthésies, maladie cérébrovasculaire et accident vasculaire cérébral.</li> <li>• <b>Sujet masculin et féminin</b> : Hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie et arythmie, protéinurie ou maladie rénale terminale sans autres symptômes classiques,</li> </ul>	ERT et CT



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

		maladie cérébrovasculaire avec accident vasculaire cérébral ou accidents ischémiques transitoires. L'hypertrophie ventriculaire gauche peut être la seule manifestation dans certains cas.	
<b>Maladie de Niemann–Pick type A et B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type A</b> : Infantile</li> <li>• <b>Type B</b> : Juvénile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infantile</b> : hépatosplénomégalie, retard de croissance, régression psychomotrice, maladie pulmonaire interstitielle et macula rouge cerise.</li> <li>• <b>Juvénile</b> : hépatosplénomégalie, infections pulmonaires récurrentes, thrombocytopénie, petite taille et troubles neurologiques.</li> </ul>	S/S
<b>Mucopolysaccharidoses</b>			
<b>MPS I : Syndrome de Hurler, syndrome de Hurler–Scheie (forme intermédiaire) et syndrome de Scheie (forme légère)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Syndrome de Hurler</b> : Infantile</li> <li>• <b>Syndrome de Hurler–Scheie</b> : Juvénile</li> <li>• <b>Syndrome de Scheie</b> : Juvénile</li> </ul>	Traits faciaux grossiers, hépatosplénomégalie, hernies, opacification cornéenne, otites moyennes fréquentes, déclin cognitif (sauf formes atténuées) et dysostose multiple.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Syndrome de Hurler</b> : HSCT</li> <li>• <b>Syndrome de Hurler–Scheie</b> : ERT</li> <li>• <b>Syndrome de Scheie</b> : ERT</li> </ul>
<b>MPS II : Syndrome de Hunter</b>	Infantile et juvénile	Traits grossiers du visage, hépatosplénomégalie, granulations dermiques, otites moyennes fréquentes, hernies, absence d'opacification cornéenne, sténose spinale et dysostose multiple.	ERT
<b>MPS IIIA : Syndrome de Sanfilippo A</b>	Infantile tardive	Troubles du comportement, troubles du sommeil, déficience intellectuelle progressive, traits du visage grossiers, macrocéphalie, hépatosplénomégalie, hernies et dysostose multiple légère.	S/S
<b>MPS IIIB : Syndrome de Sanfilippo B</b>	Juvénile	Similaire à MPS IIIA	S/S



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

<b>MPS IIIC : Syndrome de Sanfilippo C</b>	Juvénile	Similaire à MPS IIIA	S/S
<b>MPS IIID : Syndrome de Sanfilippo D</b>	Juvénile	Similaire à MPS IIIA	S/S
<b>MPS IVA : Syndrome de Morquio A</b>	Infantile tardive	Petite taille, dysplasie squelettique sévère, articulations hyperextensibles, hypoplasie odontoïde, opacification cornéenne et hernies.	ERT
<b>MPS IVB : Syndrome de Morquio B</b>	Infantile tardive et juvénile	Similaire à MPS IVA	S/S
<b>MPS VI : Syndrome de Maroteaux-Lamy</b>	Infantile tardive et juvénile	Dysplasie squelettique, petite taille, contractures, macrocéphalie, hernies, macroglossie, hépatosplénomégalie, apnée du sommeil et opacification cornéenne.	ERT
<b>MPS VII : Syndrome de Sly</b>	Infantile et infantile tardive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infantile</b> : hydropisie fœtale.</li> <li>• <b>Infantile tardif</b> : macrocéphalie, hydrocéphalie, traits grossiers du visage, macroglossie, hépatosplénomégalie, anomalies des valves cardiaques, hernies, opacification cornéenne, otite moyenne récurrente, déficience intellectuelle progressive mais pas chez tous les patients (infantile tardif).</li> </ul>	ERT
<b>MPS IX : Syndrome de Natowicz</b>	Juvénile	Masses des tissus mous périarticulaires, petite taille légère, érosion acétabulaire et otite moyenne récurrente.	S/S

S/S, thérapie symptomatique et de soutien/ CT : thérapie chaperonne/ERT : thérapie de remplacement enzymatique/ HSCT : transplantation de cellules souches hématopoïétiques/SRT : thérapie de réduction du substrat/ MPS : Mucopolysaccharidose



## Maladie de Gaucher

### **I. Définition de la maladie de Gaucher :**

La maladie de Gaucher (GD) est la sphingolipidose la plus courante. Décrite pour la première fois par Philippe Gaucher en 1882 chez un patient présentant une splénomégalie massive sans leucémie. La GD est une maladie génétique rare, transmise sur le mode autosomique récessif, et causée par des mutations du gène GBA1, situé sur le chromosome 1 (1q21).[14]

Ces mutations entraînent une diminution marquée de l'activité de l'enzyme lysosomale, chargée d'hydrolyser le glucosylcéramide en céramide et glucose (Figure 1A). Le phénotype de la maladie est variable, mais on distingue trois formes cliniques : le type 1, le plus fréquent, n'entraîne habituellement pas d'atteinte neurologique, tandis que les types 2 et 3 sont associés à des troubles neurologiques.[14]

### **II. Epidémiologie :**

La maladie de Gaucher est une maladie génétique rare, dont l'incidence varie entre 0,4 et 5,8 pour 100 000 habitants selon les pays[15].

Sa prévalence moyenne est estimée à environ 1 sur 60 000 dans la population générale, mais elle montre des variations significatives en fonction des populations, allant de 1 sur 136 000 en France à 1 sur 1 000 au sein de la population juive ashkénaze[15].

En France, en 2015, 502 patients atteints de cette maladie étaient recensés dans le Registre français de la maladie de Gaucher (dont 86,0 % de type 1, 0,2 % de type 2, 3,3 % de type 3, et le reste des formes indéterminées).[14]



## 1. La répartition selon le sexe des patients :

Une étude rétrospective menée sur 11 ans (2002–2013) auprès de 11 patients atteints de la maladie de Gaucher, suivis à l'Hôpital des Enfants de Rabat, a montré une légère prédominance masculine (55 % de garçons contre 45 % de filles).[16]

Une étude de Giraldo et al. a également noté une prédominance masculine, avec 48,4 % de garçons et 47,3 % de filles, tandis que 4,3 % des données étaient manquantes.[17]

Notre étude a confirmé cette tendance, avec 57,14 % de garçons et 42,86 % de filles, soit un sexe-ratio de 0,75.

## 2. La répartition des patients selon l'âge :

Les études sur la maladie de Gaucher montrent des différences dans l'âge de début et l'âge de consultation, selon les populations étudiées :

Tableau 63 : L'âge moyen d'apparition des symptômes et l'âge moyen de consultation selon différentes séries

Auteurs	Age moyen d'apparition des symptômes	Age moyen de consultation
Kauli et al. [18]	–	5,1 ± 2,2 ans
Essabar et al.[16]	3,41 ans	4 ans
Notre étude	3 ans et 3 mois	4 ans et 5 mois

Dans notre étude, l'âge moyen d'apparition des symptômes est légèrement plus tôt que dans l'étude d'Essabar et al. avec un âge moyen de consultation de 4 ans et 5 mois. Cela indique une détection relativement rapide des symptômes, mais aussi un délai de consultation encore significatif.

Ce délai pourrait être attribué à des facteurs tels que l'accès aux soins, les ressources médicales disponibles ou encore la reconnaissance des symptômes par les parents. Bien que notre moyenne d'âge au diagnostic soit proche de celle d'Essabar et al., le léger retard dans la



consultation suggère qu'il existe des obstacles dans le parcours de soin, qui pourraient être améliorés par des campagnes de sensibilisation et un meilleur dépistage.

### 3. Mortalité :

Tableau 64 : Le taux de mortalité et les causes de décès selon différentes séries

Auteurs	Taux de mortalité	Cause de décès
Stirnemann et al.[19]	10%	Lymphome, myélome, ostéosarcome, maladie de Parkinson et complications de l'anémie ou de la thrombocytopénie.
Giraldo et al.[17]	15%	Insuffisance hépatique, la maladie de Parkinson, les malignités et le sepsis.
Notre étude	14%	Hémorragie digestive et neutropénie fébrile

Les taux de mortalité varient entre les études, avec 10 % dans l'étude de Stirnemann et al., 15 % dans celle de Giraldo et al., et 14 % dans notre étude. Ces différences peuvent être expliquées par des variations dans la prise en charge, les comorbidités et les formes cliniques de la maladie de Gaucher.

### III. Physiopathologie :

Les mutations du gène GBA1 réduisent l'activité de la glucocérébrosidase (GCCase), une enzyme qui dégrade le glucosylcéramide (GlcCer) en céramide et glucose (fig.4).

Cette baisse d'activité entraîne une accumulation de GlcCer dans les lysosomes des macrophages[14], provoquant leur transformation en cellules de Gaucher (fig. 3 et 4).

En microscopie, ces cellules sont reconnaissables par leur grande taille, leur noyau excentré et un cytoplasme à l'aspect de papier mâché, caractéristique des dépôts de GlcCer.[20]



Ces cellules de Gaucher infiltrant le foie, la rate, la moelle osseuse et d'autres organes, entraînant organomégalie, fragilisation et lésion osseuse. L'expansion de ces cellules dans les os peut comprimer les vaisseaux intraosseux, altérer le microenvironnement médullaire et affecter les globules rouges, causant ainsi une ischémie osseuse et des infarctus ou ostéonécroses.[21]

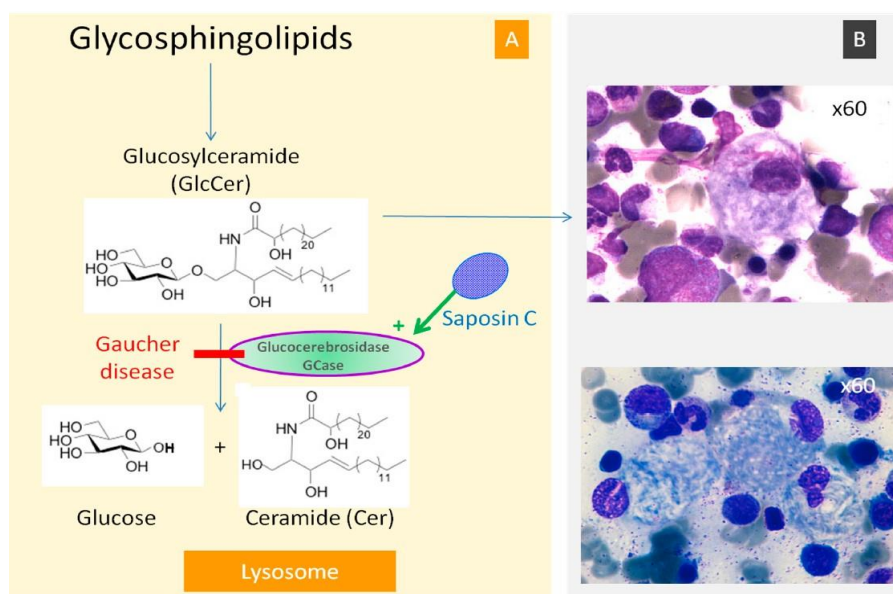


Figure 60 : A : L'hydrolyse du glucosylcéramide (GlcCer) par la glucocérébrosidase (GCase) dans le lysosome / B : Aspect en papier mâché de cellules de Gaucher.[14]

Le glucosylcéramide accumulé est également le substrat d'une voie différente, le transformant par déacétylation en glucosylsphingosine, encore appelé lysosphingosine, L-glucosylcéramide ou encore LysoGL1, métabolisée ensuite en sphingosine[22].

Cette augmentation de la sphingosine pourrait être responsable d'une atteinte directe des cellules hématopoïétiques et hépatocytaires, d'une hyperstimulation lymphocytaire parfois responsable d'une auto-immunité ainsi que d'une toxicité directe sur les cellules osseuses. La sphingosine pourrait également expliquer les atteintes du système nerveux central chez les patients ayant un phénotype neurologique, car les cellules de Gaucher ne s'accumulent pas dans le cerveau.[23]



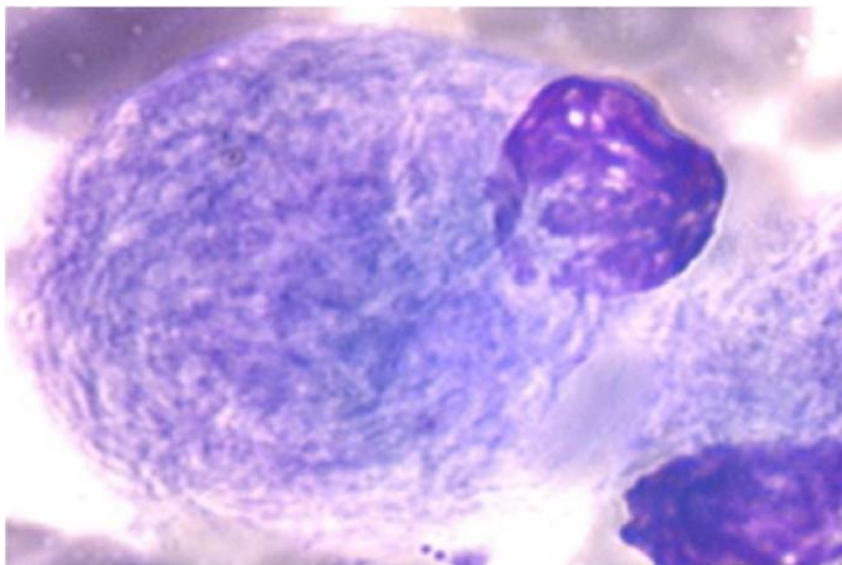
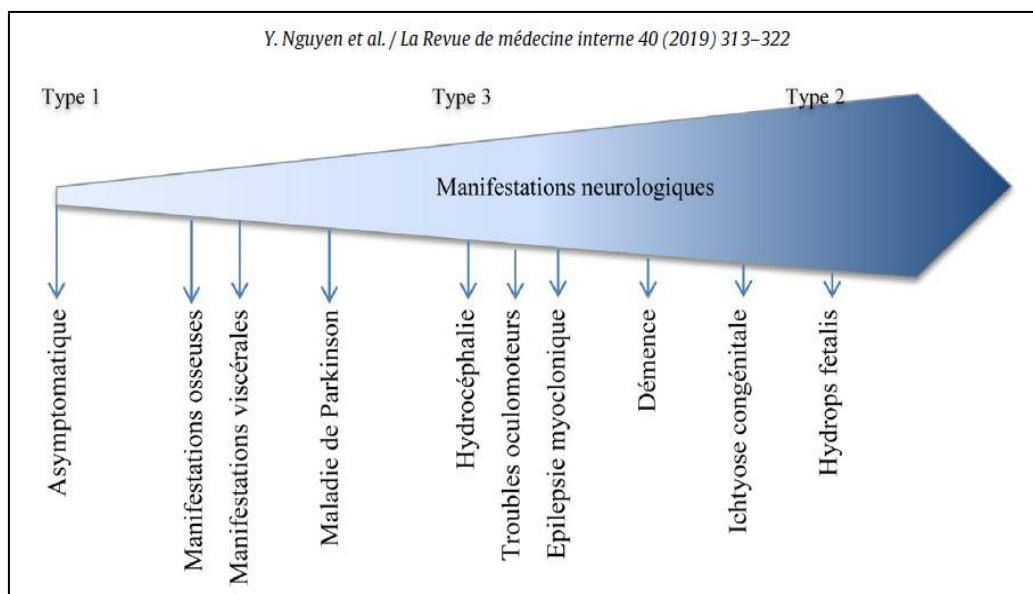


Figure 61 : Cellule de Gaucher avec un aspect en papier mâché.[20]

#### **IV. Forme clinique :**

La maladie de Gaucher (MG) présente une grande hétérogénéité clinique, pouvant varier d'une forme asymptomatique à une forme létale. On distingue classiquement trois phénotypes principaux ainsi qu'une forme fœtale. Toutefois, la corrélation entre le génotype et le phénotype reste parfois difficile à établir. Il semblerait plutôt exister un continuum entre ces différents phénotypes, déterminé par la présence et la gravité des manifestations neurologiques.[24]





**Figure 62 : Continuum clinique entre les phénotypes de la maladie de Gaucher en fonction des manifestations neurologiques, adapté de Sidransky et al.[24]**

### **1. MG Type 1 non neuropathique :**

La maladie de Gaucher de type 1 est la forme la plus courante de cette pathologie génétique rare, représentant environ 95 % des cas. Les principaux symptômes incluent :[20]

- Splénomégalie : Présente chez plus de 90 % des patients, elle peut être massive et symptomatique, provoquant des douleurs abdominales et un hypersplénisme responsable de thrombopénie et d'anémie.
- Cytopénies :
  - ✓ Thrombopénie : Fréquente et variable en intensité, elle peut entraîner des saignements tels que des épistaxis ou des hématomes.
  - ✓ Anémie : Observée dans environ 56 % des cas, généralement modérée.
- Hépatomégalie : Présente dans 60 à 80 % des cas, elle peut s'accompagner de douleurs et de perturbations hépatiques, parfois associée à des nodules appelés « gaucheromes ».



- Atteinte osseuse :
  - ✓ Douleurs osseuses : Touchant 80 % des patients, elles peuvent être aiguës ou chroniques.
  - ✓ Déformations osseuses : Comme la déformation en flacon d'Erlenmeyer du fémur (correspond à un élargissement métaphysodiaphysaire des os longs, par défaut de remodelage osseux et de tubulation métaphysaire.
  - ✓ Ostéonécroses et infarctus osseux : Résultant d'événements ischémiques, pouvant conduire à des fractures pathologiques.
  - ✓ Ostéoporose : Augmente le risque de fractures, même pour des traumatismes mineurs.





Figure 63 : Imageries de patients atteints de maladie de Gaucher. a : radiographie du membre inférieur gauche de face montrant une déformation en flacon d'Erlenmeyer du tiers inférieur du fémur ; b : radiographie de la hanche gauche montrant une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche ; c : tomodensitométrie abdominale montrant une splénomégalie et des nodules spléniques au cours d'une maladie de Gaucher.[20]



## 2. MG Type 2 aigu neuropathique :

La maladie de Gaucher de type 2 est une forme rare et sévère de la maladie, qui débute généralement chez les nourrissons entre 3 et 6 mois.[25]

Les signes cliniques incluent l'opisthotonos, une raideur de nuque, des troubles bulbaires tels que des difficultés de déglutition, et une paralysie oculomotrice horizontale. S'ajoutent un trismus, une hypertonie pyramidale, une rigidité extrapyramidale, des spasmes laryngés et des apnées, responsables de complications respiratoires. Ces manifestations s'accompagnent souvent d'un retard psychomoteur, d'épisodes d'épilepsie myoclonique et de spasmes sévères. [20]

## 3. MG type 3 :

La maladie de Gaucher type 3, représentant moins de 5 % des cas, est une forme chronique neuropathique. Elle débute généralement avant l'âge de 2 ans et se distingue par une hétérogénéité clinique importante, avec des manifestations neurologiques progressives accompagnant les symptômes systémiques typiques de la maladie de Gaucher.[20]

- Manifestations neurologiques :
  - ✓ Ophtalmoplégie horizontale supranucléaire
  - ✓ Syndrome cérébelleux
  - ✓ Encéphalopathie progressive (épilepsie myoclonique, myoclonies non épileptiques, spasticité)
  - ✓ Troubles cognitifs, comportementaux et une démence dans les formes avancées[26]
- Manifestations systémiques :
  - ✓ Infiltration pulmonaire interstitielle
  - ✓ Cyphose souvent invalidante
  - ✓ Adénopathies volumineuses (surtout abdominales)



- ✓ Calcifications valvulaires (aortiques et coronaires)
- ✓ Hydrocéphalie, caractéristique d'un génotype spécifique (mutation p.Asp448his).[27]

#### 4. Forme fœtale :

La forme fœtale (anasarque foetoplacentaire, ichtyose, arthrogrypose, etc.) de la MG est exceptionnelle, responsable d'un décès in utero ou juste après la naissance.[28]

Le tableau ci-dessous est un récapitulatif des formes cliniques de la maladie de Gaucher et leurs caractéristiques principales :



Tableau 65 : récapitulatif des formes cliniques de la maladie de Gaucher et leurs caractéristiques principales

Forme	Prévalence	Caractéristiques cliniques
<b>Type 1 Non neuropathique</b>	La plus fréquente (95% des cas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splénomégalie 90%</li> <li>• Hépatomégalie 80%</li> <li>• Atteinte osseuse 80% (déformation des fémurs en flacon d'Erlenmyer + ostéonécroses aseptiques)</li> <li>• Lithiases biliaires 12%</li> <li>• Cytopénies : thrombopénie, anémie</li> </ul>
<b>Type 2 Aigu neuropathique</b>  début chez nourrisson de 3 à 6 mois	Forme la plus rare et la plus sévère (survie médiane de 11,7 mois)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hépatosplénomégalie 100% des cas.</li> <li>➤ Symptômes neurologiques sévères : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisthotonos 80%</li> <li>• Signes bulbaires 60–80%</li> <li>• Paralyse oculomotrice horizontale 50%</li> <li>• Épilepsie myoclonique</li> </ul> </li> <li>➤ Rigidité extrapyramidale et hypertonie pyramidale.</li> </ul>
<b>Type 3</b>	Moins de 5% des cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Symptômes neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome cérébelleux</li> <li>• Encéphalopathie progressive</li> <li>• Ophtalmoplégie supranucléaire horizontale</li> </ul> </li> <li>➤ Symptômes systémiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration pulmonaire interstitielle.</li> <li>• Cyphose</li> <li>• Volumineuses adénopathies</li> <li>• Calcifications valvulaires aortiques et coronaires</li> <li>• Opacité de la cornée</li> <li>• Hydrocéphalie</li> </ul> </li> </ul>
<b>Forme fœtale</b>	Exceptionnelle	Début intra-utérin avec hydropsie fœtoplacentaire, ichtyose et arthrogrypose ; entraîne un décès intra-utérin ou néonatal immédiat.



Dans notre cohorte de 14 patients atteints de la maladie de Gaucher, tous les cas ont été classifiés comme étant de type 1 (forme non neuropathique). Cette classification repose sur l'absence d'atteinte neurologique :

Les caractéristiques principales observées incluent :

- Atteinte abdominale : présente chez 100 % des patients (splénomégalie, hépatomégalie fréquentes).
- Anomalies biologiques : anémie (100 %), thrombopénie (92,86 %), élévation des transaminases (64,29 %).
- Atteinte ostéoarticulaire : rapportée chez 21,43 % des patients (symptômes comme la cyphose dorsolombaire et le genou varum).

## V. Etude paraclinique :

### 1. Diagnostic de certitude :

#### a) Dosage de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase

Le diagnostic de MG doit être confirmé en mesurant l'activité de la glucocérébrosidase dans les leucocytes, les cellules mononuclées ou les fibroblastes. La mise en évidence d'un déficit enzymatique (10 à 15 % de l'activité normale) est le seul examen de certitude.[29]

Dans notre série, ce test a été effectué dans 85,71 % des cas, mettant en évidence une activité enzymatique effondrée ( $<1,5$  nmol/mg/h). Cela confirme la pertinence de cet examen comme diagnostic de certitude, notamment dans les formes non compliquées.

#### b) Etude génétique

Plus de 400 mutations ont été identifiées dans le gène **GBA1**, parmi lesquelles certaines sont plus fréquentes, notamment **c.1226A>G (N370S)**, **c.1448T>C (L444P)**, **c.84dup**, **c.115+1G>A (IVS2+1G>A)** et **RecNcil**.[30]

Dans notre étude, l'analyse génétique n'a été réalisée que chez 35,71 % des patients, principalement pour trois raisons : diagnostic déjà confirmé par dosage enzymatique ce qui



limite la nécessité d'une étude génétique systématique, le manque d'accès à des ressources spécialisées, et les contraintes financières liées au coût élevé de ces analyses.

**c) Myélogramme**

Le myélogramme oriente le diagnostic en mettant en évidence les cellules de Gaucher (Fig. 4), mais lorsque le diagnostic de la maladie de Gaucher est déjà établi ou fortement suspecté, le myélogramme n'est généralement pas indiqué, sauf en cas de suspicion d'une hémopathie associée compliquant la maladie.[20]

Dans notre étude, le myélogramme a été réalisé chez 57,14 % des patients, reflétant un usage ciblé de cet examen, principalement pour clarifier le diagnostic dans des situations où la présentation clinique et biologique était incertaine, telles qu'une thrombopénie ou une splénomégalie isolée.

**2. Anomalies biologiques :**

- **Thrombopénie**

Présente dans 90 % des cas, parfois sévère, liée à l'hypersplénisme et à l'infiltration médullaire par les cellules de Gaucher.[31]

Nos données (92,86%) sont cohérentes avec les données de la littérature, confirmant le rôle clé de l'hypersplénisme et de l'infiltration dans cette anomalie.

- **Anémie**

Anémie dans 56 % des cas, souvent modérée (Hb rarement <9 g/dL) due à l'infiltration médullaire et à l'impact direct du déficit enzymatique sur les cellules souches hématopoïétiques.[32]

La prévalence élevée dans nos cas (100%) suggère des stades avancés de la maladie.

- **Leucopénie**

Rare, mais possible dans le cadre de l'hypersplénisme ou de l'infiltration médullaire.[20]  
50% de nos patients présentaient une leucopénie, probablement liée à la survenue d'infections.



- **Troubles de l'hémostase**

Des perturbations de l'hémostase peuvent survenir, se manifestant par un allongement du temps de Quick (TQ) et/ou du temps de céphaline activée (TCA), souvent associé à un déficit en facteur X, facteur V ou thrombine. Chez les juifs ashkénazes, un déficit en facteur XI est fréquent, bien que généralement sans répercussions hémorragiques significatives.[20]

L'allongement du temps de Quick (50 %) chez nos patients reflète un déficit potentiel en facteurs de coagulation, cohérent avec les observations de la littérature.

- **Hypergammaglobulinémie et pics monoclonaux**

L'hypergammaglobulinémie est fréquente dans la maladie de Gaucher, avec une prévalence allant de 25 à 91 % selon les études[20], tandis que les pics monoclonaux sont observés dans 1 à 35 % des cas.[20]

- **CRP élevée + hyperferritinémie**

La C-reactive protein (CRP) peut être élevée, mais uniquement en cas d'infarctus osseux ou lors des complications infectieuses. Une hyperferritinémie est fréquemment retrouvée (>85 %), alors que le fer sérique et le coefficient de saturation de la transferrine restent normaux.[33]

### **3. Les biomarqueurs :**

Actuellement, les biomarqueurs les plus pertinents pour le suivi des patients atteints de la maladie de Gaucher sont la chitotriosidase, le CCL18, la glucosylsphingosine et la ferritine.[20]

La chitotriosidase, produite par les cellules de Gaucher, est généralement très élevée en l'absence de traitement et sert à évaluer l'efficacité thérapeutique et le pronostic.[33]

Le CCL18, principalement sécrété par les macrophages et les cellules dendritiques, suit une évolution similaire à celle de la chitotriosidase, avec des niveaux élevés associés à un pronostic plus défavorable.[34]

La glucosylsphingosine se distingue par une sensibilité et une spécificité supérieures, en faisant un marqueur particulièrement prometteur.[35]



L'hyperferritinémie est un indicateur prédictif de complications osseuses. Enfin, d'autres marqueurs historiquement utilisés, comme l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les phosphatases acides tartrates résistantes, ne sont plus recommandés en routine.[20]

### 4. Imagerie :

L'échographie abdominale est souvent utilisée en première intention en raison de sa facilité d'accès. Pour évaluer les dimensions et la morphologie de la rate et du foie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale est l'examen de référence[36]. Dans notre étude tous nos patients ont bénéficié d'une échographie abdominale car facilement disponible.

L'IRM est également l'examen de choix pour évaluer l'atteinte osseuse. Elle permet de quantifier le degré d'infiltration osseuse par les cellules de Gaucher (apparaissant en hyposignal T1), d'apprécier l'extension des lésions, leur caractère ancien ou aigu (avec la présence d'un œdème en cas d'infarctus récent) et également de suivre le degré d'infiltration au cours de la maladie[37].

Les radiographies osseuses jouent un rôle essentiel dans l'évaluation des localisations symptomatiques et le suivi des ostéonécroses. Les anomalies observées sont variées, incluant une déformation fémorale en flacon d'Erlenmeyer, des lésions lytiques, un amincissement cortical, des zones d'ostéocondensation, ainsi que des fractures, qu'elles soient vertébrales ou situées sur d'autres sites.[20]

L'ostéodensitométrie permet de détecter une ostéopénie ou une ostéoporose, fréquentes dans la MG. La sévérité de l'ostéopénie, définie par un T-score compris entre -1 et -2,5, est corrélée au génotype, et à l'hépatosplénomégalie.[38]

D'autres examens peuvent être indiqués selon le contexte clinique, tels que le scanner thoracique, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ou l'échographie cardiaque, ainsi que selon le phénotype, comme l'électroencéphalogramme ou l'électro-oculographie pour les maladies de Gaucher de type 2 ou 3.[20]



## **VI. Prise en charge :**

La prise en charge de la maladie de Gaucher repose principalement sur deux approches : l'enzymothérapie substitutive (ES) et la thérapie de réduction de substrat (TRS). Ces traitements sont adaptés en fonction des formes cliniques et de la gravité des symptômes.

### **1. Enzymothérapie substitutive (ES) :**

Les enzymes utilisées (Imiglucérase, vélaglucérase, ou taliglucérase) sont administrées par voie intraveineuse, à une dose initiale standard de 60 U/kg toutes les deux semaines [39]. Après l'atteinte des objectifs thérapeutiques[40], la dose peut être réduite à un minimum de 30 U/kg toutes les deux semaines (EOW) afin de prévenir l'aggravation des complications osseuses pendant la thérapie d'entretien à long terme.[39]

Dans notre étude, seulement 8 patients ont reçu un traitement par Imiglucérase (CEREZYME®). Cela s'explique surtout par des contraintes économiques, car le traitement est très coûteux et les budgets sont souvent limités. De plus, des problèmes d'approvisionnement peuvent rendre le médicament difficile à obtenir.

La majorité des patients traités présentaient une amélioration significative, confirmant l'importance d'un accès à ce traitement dans les formes symptomatiques de la maladie.

### **2. Thérapie de réduction de substrat (TRS) :**

Utilisée pour réduire la production de glucosylcéramide. Les molécules comme le miglustat et l'eliglustat, administrées par voie orale, sont principalement recommandées pour les patients non éligibles à l'ES ou en complément pour certaines situations.

Aucun patient n'a bénéficié de ces traitements car ils ne sont actuellement pas disponibles au Maroc.

### **3. Autres traitements spécifiques :**

L'allogreffe de cellules souches pourrait guérir la maladie de Gaucher, mais compte tenu de ses risques, elle n'est qu'exceptionnellement proposée.[41]



La thérapie génique, consistant à un transfert du gène GBA1 dans les cellules hématopoïétiques, s'est révélée décevante chez des patients atteints de MG de type 3.[42]

Les protéines chaperon sont de petites molécules permettant d'assister d'autres protéines dans leur configuration structurale et fonctionnelle. Elles pourraient ainsi restaurer l'activité de la GCase [43]. Encore au stade de développement, leur effet pourrait être intéressant comme le montrent les études préliminaires de l'ambroxol.[44,45]

#### **4. Traitements symptomatiques et surveillance :**

Les traitements symptomatiques couramment utilisés sont : la splénectomie en cas de splénomégalie massive, les interventions orthopédiques (mise en décharge, orthèses, arthrodèses, arthroplasties) et l'utilisation de biphosphonates pour l'ostéoporose fracturaire étaient.[20]

Globalement, nos résultats sont cohérents avec la littérature pour les traitements couramment utilisés, comme les splénectomies, les transfusions et les antalgiques.

On va finir cette partie par un graphe qui résume la prise en charge de la maladie de Gaucher, adapté du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) :



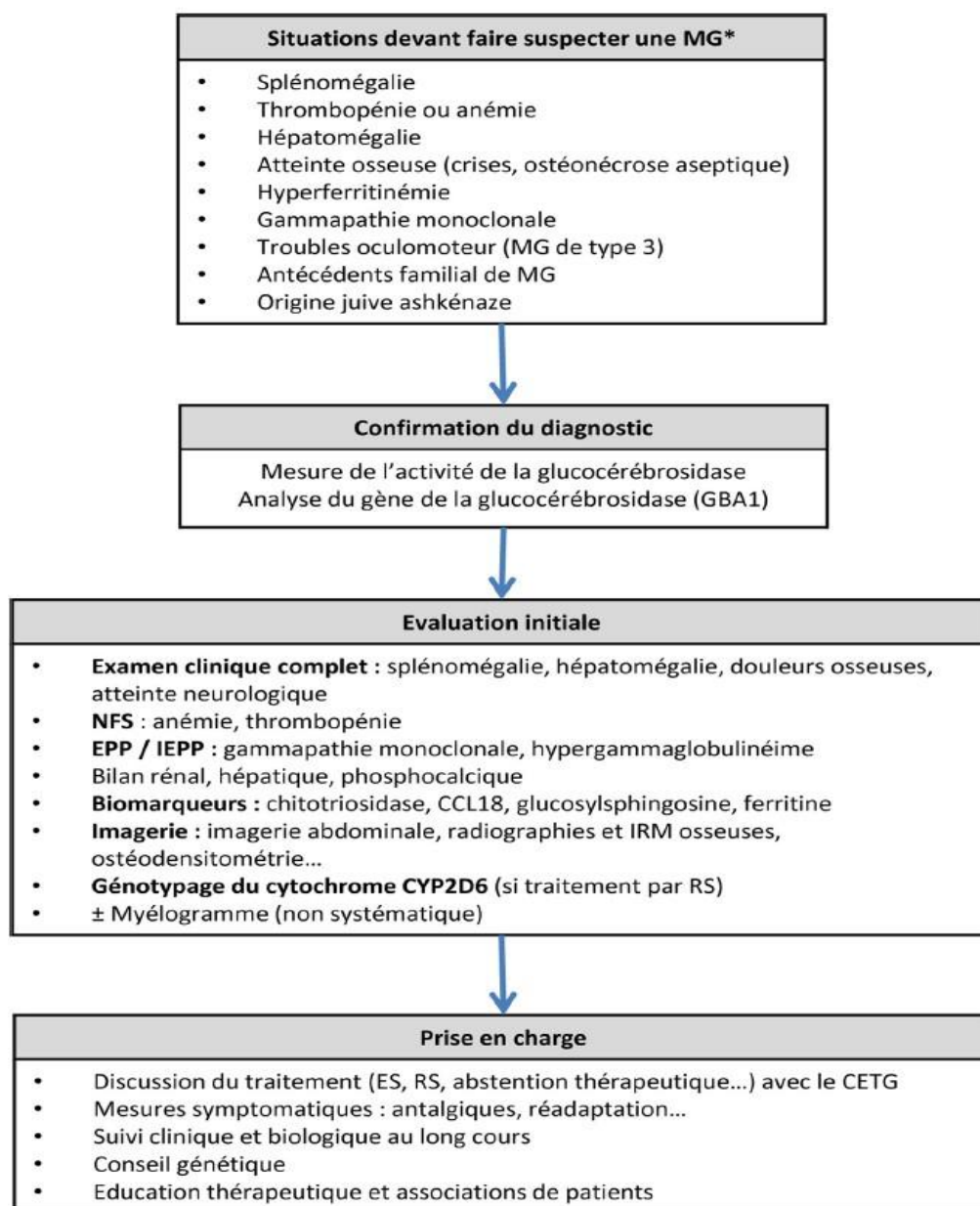


Figure 62 : Prise en charge de la maladie de Gaucher, adapté du Protocole français de diagnostic et de soins (PNDS)/ MG : maladie de Gaucher/NFS : numération formule sanguine/ EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques/IEPP : immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques/ ES : enzymothérapie substitutive/ RS : réducteurs de substrat/ CETG : Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher. [20]



## Maladie de Niemann–Pick

### **I. Définition :**

La maladie de Niemann–Pick est une maladie autosomique récessive de surcharge lysosomale touchant principalement les nourrissons. Elle se caractérise par un retard de croissance, une hépatosplénomégalie et des troubles neurodégénératifs. Elle est causée par un déficit enzymatique hérité en sphingomyélinase acide, entraînant une accumulation de sphingomyéline et de cholestérol dans les lysosomes des cellules réticuloendothéliales de divers organes tels que le foie, la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le cerveau, les nerfs et les reins.[46]

La maladie de Niemann–Pick est classée en deux grandes entités :

- Maladie de Niemann–Pick types A et B : Due à une déficience en sphingomyélinase acide qui résulte de mutations du gène SMPD1 (sphingomyéline phosphodiesterase 1).
- Maladie de Niemann–Pick types C et D : Résulte de mutations des gènes NPC1 (protéines Niemann–Pick C1) et NPC2 (protéines Niemann–Pick C2).[47]

### **II. Epidémiologie :**

L'incidence des types A et B dans la population générale est estimée à 1 sur 250 000, tandis que celle du type C est de 1 sur 150 000. Le type A est plus fréquent dans la population juive ashkénaze, avec une incidence estimée à 1 sur 40 000 et une fréquence des porteurs de 1 sur 90. Les deux sexes sont affectés de manière égale.[46,48]

Une revue de la littérature médicale en anglais rapporte environ 1 200 cas de maladie de Niemann–Pick types A et B dans le monde, avec une prédominance du type B ou d'une forme intermédiaire.[49]



Au Maroc, aucune enquête épidémiologique n'a encore évalué son incidence annuelle. Le peu de données disponibles dans la littérature sur cette pathologie au Maroc nous a amené à proposer ce travail de thèse.

Le tableau ci-dessous compare les données de la littérature avec nos résultats :

**Tableau 66 : Comparaison entre nos résultats et les données de la littérature**

<b>Nos résultats</b>	<b>Littérature</b>	<b>Discussion</b>
<b>Sexe</b> : Une prédominance féminine avec 3 patientes contre un seul patient de sexe masculin.	La littérature ne s'est pas intéressée au sexe ratio de la maladie NP. (45-47)	Même si nos résultats indiquent une prédominance féminine, il reste difficile de tirer une conclusion fiable en raison du faible effectif de notre échantillon.
<b>Consanguinité</b> : 3 enfants provenaient d'une union consanguine, dont 2 étaient issus d'une consanguinité de 2 <sup>ème</sup> degré et un d'une consanguinité de 1 <sup>er</sup> degré.	La consanguinité familiale est fréquente, ce qui confirme son caractère génétique. (48)	La consanguinité est un facteur clé dans la transmission de cette maladie génétique.
<b>Age moyen d'apparition des symptômes</b> : 3 ans et 2 semaines	Âge d'apparition : <b>Type A</b> : Très jeune âge (49,50). <b>Type B</b> : de 1 an jusqu'à 30 ans (51). <b>Type C</b> : variable (45).	L'âge moyen d'apparition dans nos résultats est compatible avec le spectre clinique des types B et C



### III. Etude clinique :

Les maladies Niemann–Pick présentent un spectre clinique très varié, allant de formes graves et précoces à des présentations chroniques et moins sévères, associant des atteintes viscérales, neurologiques et/ou psychiatriques selon le type.[50]

#### 1. Maladie de Niemann–Pick type A :

- **Période néonatale :** Souvent asymptomatique, suivie de vomissements ou de diarrhées apparaissant dans les premiers mois, amenant les parents à consulter. Une hépatosplénomégalie et une hypotrophie se développent généralement durant la première année.[51]
- **Manifestations cliniques :** Dysmorphie faciale mineure ou atteinte pulmonaire interstitielle chez certains patients [52,53]. L'état neurologique reste normal jusqu'à environ un an. Par la suite, on observe une détérioration intellectuelle, des taches rouge cerise rétinienne, convulsions, neuropathie périphérique, hypotonie, perte des fonctions motrices et signes extrapyramidaux.[54,55]
- **Caractéristiques biologiques :** Thrombocytopénie, hyperlipidémie, hypertriglycémie, hypercholestérolémie.[54–56]
- **Pronostic :** Très sombre, avec décès entre 2 et 3 ans en raison de la gravité des atteintes viscérales, neurologiques et pulmonaires.[57,58]

#### 2. Maladie de Niemann–Pick type B :

- **Présentation clinique :** Forme chronique et non neuropathique. L'âge de diagnostic est généralement l'enfance. Environ 80% des patients présentent une hépatosplénomégalie profonde, une splénomégalie ou une maladie hépatique associée à un retard de croissance[59]. Certains développent des troubles pulmonaires (dyspnée, insuffisance respiratoire).[53]



- **Signes associés** : Taches maculaires rouge cerise ou halo gris autour de la fovéa lors de l'examen ophtalmologique[60], thrombocytopénie et l'hyperlipidémie.[54]
- **Évolution** : La majorité des patients survivent jusqu'à l'âge adulte avec des anomalies hématologiques et lipidiques plasmatiques.[61,62]

### 3. Maladie de Niemann–Pick type C :

- **Variabilité clinique** : Évolue d'une forme néonatale rapidement létale à une maladie neurodégénérative chronique chez l'adulte[63]. Les formes sévères surviennent chez le nourrisson, alors que les formes tardives (adulte) sont moins graves.
- **Caractéristiques majeures** : Ataxie cérébelleuse, dysarthrie, paralysie du regard supra nucléaire vertical[63,64]. Des troubles viscéraux asymptomatiques et non évolutifs précèdent généralement les symptômes neurologiques et cognitifs.

La classification de la maladie de Niemann–Pick type C repose sur l'âge d'apparition des manifestations neurologiques, la rapidité de progression et l'espérance de vie. Une apparition précoce des symptômes est généralement associée à une détérioration rapide et à une mortalité prématurée[65,66]. Cette classification est illustrée dans le tableau ci-dessous :



Tableau 67 : Signes cliniques et symptômes caractéristiques de la maladie NP C en fonction de l'âge [63,65,67]

Age de début	Manifestations systémiques	Manifestations neurologiques
<b>Période pré-périnatale (≤3 mois)</b>	Hydrops fœtal Hépatosplénomégalie Ascite fœtale parfois persistante Cholestase prolongée (fréquent) Insuffisance respiratoire Insuffisance hépatique	Habituellement aucun
<b>Période infantile précoce (3 mois à &lt;2 ans)</b>	Hépatosplénomégalie isolée ou non	Retard des acquisitions motrices Hypotonie centrale Surdité PSVR du regard (souvent non détectée)
<b>Période infantile tardive (2 à 6 ans)</b>	Hépatosplénomégalie isolée ou non (habituellement présente)	Chutes fréquentes et Maladresse Ataxie progressive Dystonie, Dysphagie, Dysarthrie Hypotonie centrale Surdité Crises épileptiques (partielles ou généralisées) Cataplexie PSVR (habituellement présente)
<b>Juvénile (6-15 ans)</b>	Hépatosplénomégalie isolée ou non (inconstante)	Echec scolaire et difficultés d'apprentissage Troubles du comportement Chutes fréquentes, maladresse Ataxie Dysarthrie, Dystonie, Dysphagie Myoclonies Cataplexie Crises épileptiques (partielles et/ou généralisées)
<b>Adolescents et adultes (&gt;15 ans)</b>	Hépatosplénomégalie (inconstante) ou splénomégalie isolée chez l'adulte dans de très rares cas	Maladresse Cataplexie Signes psychiatriques (schizophrénie, dépression) Déclin cognitif et démence Difficultés d'apprentissage PSVR Progression lente des symptômes moteurs (ataxie, dystonie, dysarthrie, dysphagie) Myoclonies Crises épileptiques (partielles et/ou généralisées)

PSVR : paralysie supra-nucléaire verticale du regard



Ce tableau ci-dessous synthétise les caractéristiques spécifiques de chaque type de maladie de Niemann–Pick selon la littérature, incluant l'âge d'apparition, la présentation clinique, le pronostic, ainsi que les complications associées :

**Tableau 68 : Récapitulatif des caractéristiques cliniques, pronostiques et complications des types de la maladie de Niemann–Pick**

Type de la maladie NP	Age de début	La clinique	Pronostic	Complications
<b>Type A</b>	Période néonatale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatosplénomégalie</li> <li>• Splénomégalie</li> <li>• Hypotrophie</li> <li>• Dysmorphie faciale</li> <li>• Atteinte pulmonaire interstitielle</li> <li>• Tâches rétinienne rouge cerise</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Neuropathie périphérique</li> <li>• Perte progressive des fonctions motrices acquises</li> <li>• Signes extrapyramidaux</li> </ul>	Mauvais, décès avant l'âge de 5 ans.	Principalement neurologiques
<b>Type B</b>	De l'enfance à l'âge adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatosplénomégalie</li> <li>• Atteinte pulmonaire interstitielle</li> <li>• Insuffisance hépatique</li> <li>• Tâches maculaires rouges cerises</li> <li>• Pigmentation grise d'un halo autour de la fovéa</li> <li>• Retard de croissance</li> <li>• Douleurs ostéoarticulaires</li> <li>• Absence d'atteinte neurologique</li> </ul>	Favorable, survie jusqu'à l'âge adulte	Viscérales et respiratoires
<b>Type C</b>	Variable	Hépatosplénomégalie Trouble de coordination Troubles de la marche Dysarthrie, Dysphagie, Dystonie Mouvements anormaux Troubles de la déglutition Crises épileptiques Cataplexie Ataxie cérébelleuse Démence Troubles psychiatriques Anomalies des saccades oculaires Paralysie du regard supra nucléaire verticale	En fonction de l'âge de début des symptômes neurologiques	Neurologiques et viscérales



Les caractéristiques cliniques observées chez nos 4 patients correspondent globalement aux descriptions classiques des types B et C de la maladie de Niemann–Pick. Ces observations sont présentées en détail dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 69 : Comparaison des données cliniques entre les résultats des 4 patients et la littérature**

Critère clinique	Résultats de nos patients	Données de la littérature	Discussion
<b>Atteinte abdominale</b>	Hépatomégalie et splénomégalie présentes chez 75 % des patients, distension abdominale chez 50 %.	Hépatosplénomégalie fréquente dans les types A, B et C ; souvent associée à des atteintes hépatiques [57,65].	Les résultats confirment la prévalence de l'atteinte abdominale, concordant avec la littérature sur les types B et C.
<b>Atteinte neurologique</b>	Présente chez 75 % des patients.	Type A : Retard psychomoteur, convulsions, neuropathie périphérique [63]. Type C : Ataxie, troubles cognitifs.[66]	Les atteintes neurologiques observées pourraient être compatibles avec le type C ou des formes mixtes.
<b>Atteinte pulmonaire</b>	Tachypnée et râles crépitants chez 75 %, pneumopathie interstitielle chez 25 %.	Types A et B : Atteintes pulmonaires fréquentes, notamment interstitielles. [54]	L'association de troubles pulmonaires est cohérente avec le type B, bien qu'elle puisse survenir dans le type A.
<b>Atteinte dermatologique</b>	Xérose cutanée chez 50 %, dermite séborrhéique chez 25 %.	Peu mentionnée dans la littérature pour les types A et B ; rare dans le type C.[54,67]	Ces manifestations dermatologiques, bien que rares, pourraient refléter des formes atypiques ou non décrites.
<b>Atteinte cardiaque</b>	Souffle cardiaque rapporté chez 25 %.	Rarement mentionnée, sauf insuffisance cardiaque liée à l'atteinte viscérale.	Le souffle pourrait refléter une comorbidité ou une complication non spécifique.
<b>Retard staturo-pondéral</b>	Retard de croissance chez 50 % des patients.	Type B : Retard fréquent[54].	Résultat attendu et compatible avec les formes chroniques de la maladie.
<b>Dysmorphie faciale</b>	Observée chez 50 %, caractérisée par un hypertélorisme et une racine de nez plate.	Type A : Dysmorphie faciale fréquente.[52]	Résultat cohérent avec les formes sévères, probablement en lien avec le type A ou des formes mixtes.



## **IV. Etude paraclinique :**

### **1. Examens biologiques :**

#### **A. Diagnostic de certitude**

- **Maladie de NP A et B**

La maladie de NP A et B doit être confirmée par une faible activité de sphingomyélinase acide dans un dosage enzymatique ou par étude génétique qui reste le test le plus fiable. Un dosage enzymatique normal n'élimine pas le diagnostic devant un phénotype clinique très évocateur.[54]

Chez 50 % de nos patients, le dosage de l'activité de la sphingomyélinase acide a révélé une activité enzymatique effondrée ( $< 1,2$ ), en parfaite concordance avec les données de la littérature, confirmant ainsi le diagnostic de Niemann–Pick de type A ou B.

- **Maladie de NP type C :**

La maladie de Niemann–Pick de type C doit être confirmée par le dosage de biomarqueurs tels que les oxystérols, en raison de leur haute spécificité et sensibilité [68]. La confirmation repose ensuite sur une étude génétique, avec le test à la filipine en complément, bien qu'il ne soit plus considéré comme un examen de première intention [69]. Ce dernier demeure néanmoins particulièrement utile dans les cas où les analyses génétiques sont normales ou lorsque le séquençage génétique ne permet pas d'identifier des mutations ou de fournir des résultats concluants [50,70].

Aucun patient de notre série n'a pu bénéficier du dosage des oxystérols en raison de l'indisponibilité de ce test au Maroc. Par contre, deux patients ont bénéficié d'une étude génétique, qui a révélé la présence des mutations c.(1624C>T) et p.(Arg542Ter), suggérant un diagnostic de maladie de Niemann–Pick type C.[50]



## **B. Bilan d'orientation**

Le **myélogramme** est une méthode utile dans le diagnostic de la maladie de Niemann–Pick types A et B, montrant souvent la présence de cellules spumeuses riches en lipides, notamment de sphingomyéline et d'autres substances [54]. Dans notre série, il a été réalisé chez 50 % des cas, révélant une infiltration macrophagique caractérisée par des histiocytes vacuolés, ce qui est hautement évocateur de cette pathologie.

La **ponction–biopsie hépatique** constitue un outil clé dans l'évaluation des patients atteints de la maladie de Niemann–Pick type B, indiquant fréquemment des degrés variables de fibrose, allant de modifications minimales à une cirrhose avancée [54]. Dans notre étude, elle a été réalisée chez 50 % des patients, montrant un aspect morphologique typique des maladies de surcharge, suggérant en premier lieu une maladie de Niemann–Pick.

## **C. Anomalies biologiques**

- **Thrombocytopénie :**

L'anomalie hématologique la plus fréquente, observée chez 53 % des patients atteints de la maladie de NP B, souvent liée à la splénomégalie par séquestration plaquettaire, mais peut aussi survenir de manière isolée sans splénomégalie.

Nos résultats correspondent bien à la littérature. La thrombopénie est l'anomalie hématologique la plus fréquente, souvent un signe clé pour suspecter la NP B.

- **Leucopénie :**

Moins fréquente que la thrombopénie, rapportée chez 21 % des patients atteints de NP B et peut être associée à une infiltration du système réticulo–endothélial de la moelle osseuse par les cellules de Niemann–Pick. [71]

Un patient de notre série a présenté une hyperleucocytose ce qui est probablement liée à une infection.



- **Anémie :**

Relativement rare, observée dans 26 % des cas de NP B. Les taux d'hémoglobine restent souvent normaux grâce à une stimulation compensatoire de l'érythropoïèse.[71]

Dans notre série, l'anémie a été observée dans 75 % des cas. Cette anomalie pourrait être liée à un hypersplénisme, un mécanisme fréquemment rencontré dans la maladie de Niemann-Pick type B, en raison de la splénomégalie, qui constitue une caractéristique clinique majeure de cette pathologie.

- **Cas rares de pancytopenie :**

Observés dans des formes atypiques, notamment dans un cas de NP C chez une femme de 26 ans.

- **Bilan lipidique**

Les anomalies lipidiques sont caractéristiques de la maladie NP A et B, montrant des niveaux accrus de cholestérol total, LDL et de triglycérides, ainsi que des niveaux effondrés d'HDL cholestérol.[52,71,72]

Ces observations concordent avec nos résultats, où nous avons constaté une diminution du HDL (50 %) et une élévation des triglycérides (50 %), sans augmentation du LDL.

- **Bilan hépatique général :**

Souvent normal, bien que l'activité de l'ASAT puisse être temporairement élevée mais revenir à la normale avec le temps.[65]

Nos résultats surestiment les anomalies hépatiques. Ces élévations transitoires d'enzymes hépatiques peuvent être associées à une surcharge lipidique dans les cellules hépatiques.



## 2. Examens radiologiques

### A. Echographie abdominale

L'échographie est utilisée pour évaluer l'hépatosplénomégalie, une caractéristique fréquente de la maladie. Elle permet d'identifier des masses dans la rate, souvent décrites comme échogènes, et de mesurer les volumes des organes impliqués. Bien que non invasive et accessible, l'échographie est complémentaire à des techniques comme l'IRM et le scanner pour une évaluation plus précise, notamment pour détecter des calcifications ou des altérations subtiles dans le foie et la rate.[73]

Dans notre étude, l'échographie abdominale a révélé une hépatomégalie et une splénomégalie chez 75 % des patients, résultats concordant avec la littérature qui décrit ces anomalies comme des caractéristiques majeures de la maladie de Niemann–Pick type B.

Par ailleurs, une hydronéphrose gauche a été constatée dans 25 % des cas, une observation qui, bien qu'inattendue, pourrait refléter une complication spécifique.

### B. Radiographie standard

La radiographie thoracique est une technique utile pour évaluer les manifestations pulmonaires dans la maladie de Niemann–Pick (NP). Les anomalies pulmonaires typiques incluent :

- Motif réticulonodulaire, fréquemment observé.
- Épaississement septal interlobulaire accompagné d'opacités en verre dépoli, parfois associé à un aspect dit "crazy-paving", caractérisé par un épaississement septal interstitiel combiné à des opacités alvéolaires en verre dépoli, tel qu'observé au scanner.
- Ces anomalies traduisent une accumulation de macrophages riches en lipides dans les structures pulmonaires, notamment les cloisons alvéolaires, les parois bronchiques, et la plèvre.

Ces anomalies sont détectées par radiographie et mieux caractérisées par tomodensitométrie (CT) pour évaluer leur étendue et leur répartition.



Dans notre étude, la radiographie thoracique réalisée chez deux patients a révélé des opacités réticulonodulaires, en accord avec la littérature qui décrit ce motif comme une manifestation pulmonaire fréquente dans la maladie de Niemann–Pick type B.

### **V. Traitement :**

Actuellement, la prise en charge de la maladie de Niemann–Pick reste principalement symptomatique et nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle. Elle repose sur des mesures d'accompagnement et des traitements symptomatiques, dont l'efficacité peut varier, visant à améliorer la qualité de vie des patients, à soulager les symptômes et à compenser les handicaps [74]. Un diagnostic précoce est crucial pour permettre une prise en charge adaptée et proposer un conseil génétique aux membres de la famille. Chez l'enfant, une prise en charge pédopsychiatrique et des séances de kinésithérapie, incluant la rééducation de la marche et des membres, sont souvent nécessaires pour prévenir les rétractions.[75–77]

#### **1. Traitement symptomatique :**

Les traitements symptomatiques incluent des antidépresseurs tricycliques à faible dose, tels que la clomipramine ou l'imipramine, ainsi que des stimulants du système nerveux central pour gérer la cataplexie [65]. L'épilepsie est prise en charge par des anticonvulsivants classiques.

La dystonie, fréquente dans les formes juvéniles, peut être focale ou généralisée et est traitée par des anticholinergiques ou, en cas de gêne importante, par des injections de toxine botulique. [65]

Les troubles du sommeil peuvent être efficacement atténués avec de la mélatonine.[65]

En cas de dysphagie, une alimentation mixée ou épaissie est souvent nécessaire, et la pose d'une sonde de gastrostomie peut être envisagée pour prévenir la dénutrition, la déshydratation, et surtout le risque de pneumopathie d'inhalation, qui constitue une



complication grave[65]. Une hypersalivation accompagnée de bavage peut être traitée par des injections de toxine botulique dans les glandes salivaires ou, dans certains cas, par l'atropine.

Sur le plan pulmonaire, l'antibiothérapie prophylactique peut réduire le risque d'infections causées par des fausses routes alimentaires ou salivaires.

Les hypocholestérolémiants peuvent réduire significativement les taux de cholestérol plasmatique et hépatique, bien qu'ils n'aient pas d'effet démontré sur l'évolution des troubles neurologiques. [65]

La greffe de moelle osseuse a été tentée chez plusieurs patients atteints de NP A et B, mais elle a entraîné de nombreuses complications sévères [78]. Ce traitement n'a pas montré d'efficacité dans les symptômes neurologiques liés aux mutations du gène NPC1, contrairement aux mutations NPC2. Néanmoins, la greffe de moelle osseuse ou de foie peut partiellement normaliser le stockage tissulaire de cholestérol et de sphingomyéline[65]. Les essais de ces traitements restent toutefois très limités.

Enfin, la splénectomie, bien qu'envisageable, devrait être utilisée en dernier recours, car elle peut aggraver l'évolution de la maladie[58].

Dans notre série, les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique comprenant l'administration d'antibiotiques lors des épisodes infectieux, associée à des antipyrétiques et des antalgiques pour la gestion de la fièvre et de la douleur.

## **2. Traitement spécifique de la NP A et B :**

L'Olipudase alfa, une thérapie de remplacement enzymatique utilisant une sphingomyélinase acide humaine recombinante (rhASM) [79], a démontré des améliorations cliniques et une meilleure qualité de vie chez les patients, mais sans impact sur la progression des atteintes neurologiques.

Actuellement, l'Olipudase alfa est principalement utilisée pour traiter les manifestations non neurologiques de la maladie de Niemann–Pick type B. Elle représente la première et unique enzymothérapie substitutive expérimentale ayant atteint un stade avancé de développement



pour cette pathologie. À ce jour, aucun traitement n'a été approuvé pour le déficit en sphingomyélinase acide [80]. Cette thérapie, qui n'a pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché, est disponible sous forme de poudre à diluer pour perfusion.

### 3. Traitement spécifique de la NP C :

Le miglustat est le premier traitement efficace contre la maladie de Niemann–Pick type C. Il protège contre les anomalies neurologiques et réduit l'accumulation potentiellement neurotoxique de gangliosides GM2 et GM3, de lactosylcéramide et de glucosylcéramide [81,82]. Des études suggèrent que le miglustat atténue les anomalies neuropathologiques, ralentit globalement la progression de la maladie chez les patients à un stade peu avancé, et diminue la fréquence des symptômes psychiatriques associés [83].

Commercialisé sous le nom de **Zavesca®** (gélules de 100 mg, boîte de 84), son prix est d'environ 80 euros et il n'est pas remboursé par la sécurité sociale. La dose recommandée varie selon la surface corporelle chez les enfants, les adolescents et les adultes. Une posologie standard de 200 mg trois fois par jour est généralement préconisée. Les effets secondaires les plus fréquents incluent des troubles intestinaux, des tremblements des extrémités et une thrombopénie modérée. Ce traitement doit être instauré rapidement chez les patients présentant une atteinte neurologique, avec une surveillance individualisée [81,83,84].

### Autres approches thérapeutiques pour la NP–C :

- **2–Hydroxypropyl–beta–cyclodextrine (HPB–CD) :**

Ce traitement, qui agit comme un chélateur de cholestérol et d'autres composants lipidiques [77], ralentit l'évolution de la maladie. Il a été rapporté qu'il prolonge la durée de vie, retarde la progression des symptômes neurologiques et prévient la dégénérescence des cellules de Purkinje [83,85,86].

Plusieurs modes d'administration sont décrits pour cibler le système nerveux central : injections intrathécales, intraveineuses, ou une combinaison des deux [87].



Les premières données cliniques indiquent que des doses plus élevées administrées précocement permettent de ralentir la progression de la maladie [77].

- **Arimoclomol :**

Petit amplificateur moléculaire des protéines de choc thermique, l'arimoclomol aide à lutter contre le stress cellulaire. Bien qu'il ne soit pas spécifique à la NP-C, il peut être utilisé dans d'autres maladies neurodégénératives [88].

L'espoir pour nos patients réside dans le fait que leur pathologie reste relativement bien tolérée, en attendant l'introduction d'un traitement spécifique. Actuellement, l'Olipudase alpha, une thérapie de remplacement enzymatique prometteuse, est en phase expérimentale pour le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type B et fait encore l'objet d'essais cliniques. Malheureusement, deux patients sont décédés des suites de complications liées à cette maladie, soulignant l'urgence de développer des thérapies efficaces pour améliorer leur prise en charge et leur pronostic.



## Maladie de Fabry

### **I. Définition de la maladie de Fabry :**

La maladie de Fabry (MF), également appelée maladie d'Anderson-Fabry, est la maladie de surcharge lysosomale la plus fréquente après la maladie de Gaucher [89]. Il s'agit d'une sphingolipidose liée au chromosome X, caractérisée par un déficit enzymatique en alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal). Cette maladie rare et systémique présente des difficultés diagnostiques, notamment chez les femmes, qui peuvent être symptomatiques et non seulement vectrices.[90]

On distingue deux formes cliniques principales :

- Les formes classiques, apparaissant dès l'enfance ou l'adolescence, associées à des crises douloureuses (acroparesthésies), des angiokératomes, une cornée verticillée et des complications multiviscérales (atteintes cardiaques, rénales et cérébrovasculaires).
- Les formes non classiques ou tardives, survenant à un âge avancé, souvent limitées à l'atteinte d'un seul organe.

Sans traitement, l'espérance de vie des patients présentant une forme classique est réduite de 20 ans chez les hommes et de 15 ans chez les femmes. La précocité du diagnostic est essentielle, car des traitements spécifiques, plus efficaces lorsqu'ils sont instaurés tôt, peuvent améliorer significativement le pronostic.[91,92]

### **II. Epidémiologie :**

La maladie de Fabry (MF) est peu connue, ce qui contribue probablement à un sous-diagnostic. À l'inverse, les méthodes de dépistage génétique néonatal peuvent surestimer sa prévalence en identifiant des variants non pathogènes (polymorphismes) ou de signification indéterminée.[93]



Les données récentes estiment une prévalence comprise entre 1/3000 et 1/22 000[93–96]. Dans une étude italienne de dépistage néonatal, le ratio entre les formes classiques et non classiques était de 1 pour 7 [94]. La MF touche toutes les ethnies et régions géographiques, mais sa fréquence est plus élevée en Asie. À Taiwan, par exemple, une prévalence de 1/1250 a été rapportée, principalement liée à la mutation IVS4+919G>A, associée à un phénotype non classique[95].

Actuellement, il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques concernant la prévalence ou l'incidence de la maladie de Fabry au Maroc. Cette absence de données peut être attribuée à plusieurs facteurs :

- Sous-diagnostic : Les symptômes variés et parfois non spécifiques de la maladie de Fabry peuvent conduire à des diagnostics erronés ou tardifs.
- Manque de sensibilisation : Une connaissance limitée de la maladie parmi les professionnels de santé et le grand public peut contribuer à une identification insuffisante des cas.
- Ressources limitées : L'accès restreint aux tests diagnostiques spécialisés et aux centres de référence peut entraver la détection et le suivi des patients.

### III. Physiopathologie :

La maladie de Fabry est causée par un déficit en alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal), entraînant une accumulation de glycolipides, principalement le globotriaosylcéramide (Gb3) et sa forme déacétylée, le lyso-Gb3. Ces dépôts s'accumulent dans les lysosomes et sur les membranes plasmiques, déclenchant des manifestations cliniques lorsque l'activité enzymatique résiduelle tombe en dessous de 30 % de la normale.[97]

Le Gb3 s'accumule surtout dans les vaisseaux sanguins (endothélium vasculaire et cellules musculaires lisses), provoquant des occlusions vasculaires et des phénomènes



d'ischémie, mais aussi dans les ganglions spinaux, les reins, le cœur, la peau et la cornée. L'étendue de ces dépôts est inversement proportionnelle à l'activité enzymatique restante.[98]

Les symptômes sont dus à la fois à cette accumulation et à des effets toxiques : inflammation, fibrose et augmentation du stress oxydatif.[98,99]

#### **IV. Etude clinique :**

La maladie de Fabry peut être suspectée chez des patients présentant un tableau clinique systémique ou une atteinte isolée d'un organe. Les causes de décès les plus fréquentes sont d'origine cardiaque (50 %), cérébrovasculaire (12 %) et rénale (10 %), avec un âge médian au décès de 55 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes[100]. Les infections représentent également une cause significative de mortalité.

##### **1. Histoire familiale :**

L'exploration des antécédents médicaux familiaux constitue une étape cruciale en cas de suspicion de maladie de Fabry. Le médecin doit rechercher des antécédents tels qu'un accident vasculaire cérébral, une mort subite, un décès précoce, une cardiomyopathie (notamment hypertrophique), une maladie rénale chronique ou une dialyse, des douleurs des extrémités, une intolérance à l'effort, une fièvre inexpliquée ou des symptômes digestifs sans cause apparente.[101]

Aucun antécédent médical ou chirurgical notable n'a été enregistré chez nos patients, notamment pas de douleurs neuropathiques, pas de manifestations cutanées comme les angiokératomes.

L'établissement d'un arbre généalogique est indispensable. Il permet d'orienter le diagnostic vers une transmission liée à l'X ou de l'exclure. La transmission peut également apparaître comme pseudo-dominante, les femmes pouvant être symptomatiques. Par ailleurs, il convient de rester vigilant face à des situations de fausse paternité ou de mosaïcisme génétique.



## 2. Manifestations cliniques :

Les principales atteintes sont les suivantes :

**Neuropathie des petites fibres** : Les acroparesthésies survenant dès l'enfance ou l'adolescence, associées à des troubles de la sudation (anhidrose, hypohidrose) et à une intolérance à l'effort.[102-104]

**Manifestations cutanées** : L'angiokératome est l'atteinte la plus visible de la maladie de Fabry (lésions papuleuses rouge-violacé). On peut aussi trouver des télangiectasies, et parfois des lymphœdèmes.[104-106]

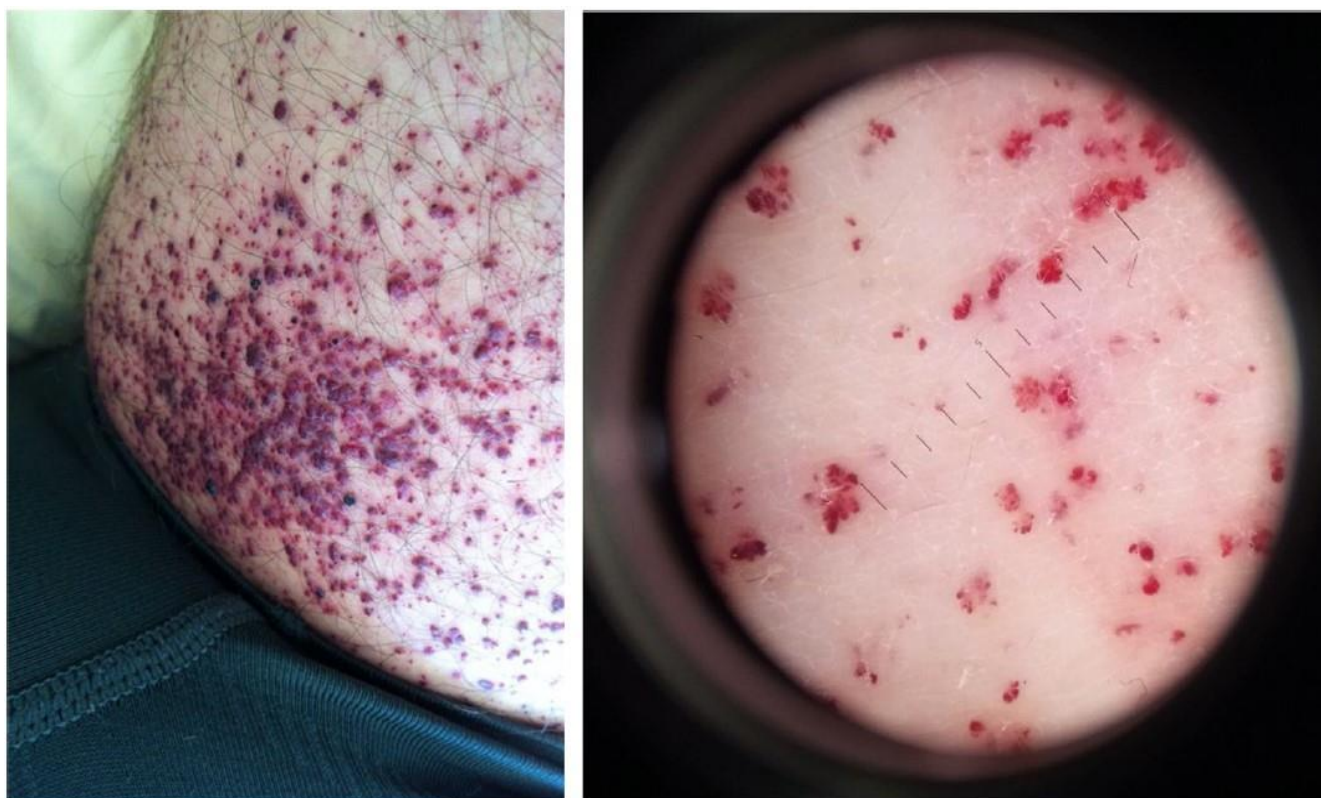


Figure 63 : Angiokératomes : amas de lésions superficielles et palpables, rou violacées.[101]



**Atteinte cardiaque** : hypertrophie ventriculaire gauche, fibrose myocardique, troubles de la conduction et troubles du rythme (PR court, bradycardie, tachyarythmies supraventriculaire ou ventriculaire), pouvant conduire à une insuffisance cardiaque ou à une mort subite.[107,108] L'échocardiographie constitue un examen de dépistage efficace pour la maladie de Fabry. Cependant, l'IRM cardiaque, notamment avec cartographie T1, est essentielle pour détecter une cardiopathie infiltrative et une fibrose myocardique, même en l'absence d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), particulièrement chez les femmes. La distribution classique des anomalies est inféro-latérale, mais toutes les localisations sont possibles.[109,110]

**Atteinte rénale** : L'évolution naturelle de l'atteinte rénale dans la maladie de Fabry débute généralement par une hyperfiltration glomérulaire ( $\text{DFG} > 125 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) et une podocyture, suivies de l'apparition d'une albuminurie, puis d'une macroprotéinurie. Bien que rares, des cas d'hématurie microscopique ou de syndrome néphrotique ont également été rapportés. La survenue d'une atteinte rénale est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. En l'absence de traitement, la maladie peut conduire à une dialyse. [111]

**Atteinte cérébrovasculaire** : Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) précoces (souvent ischémiques), la dolicho-ectasie du tronc basilaire (caractérisée par un tronc élargi et tortueux), les anomalies de la substance blanche sous formes d'hypersignaux en séquence T2, la présence d'un « signe du pulvinar » (hypersignal T1 des 2 thalami secondaire aux dépôts de glycolipides, l'altération cognitive, l'anxiété et la dépression).[112-119]



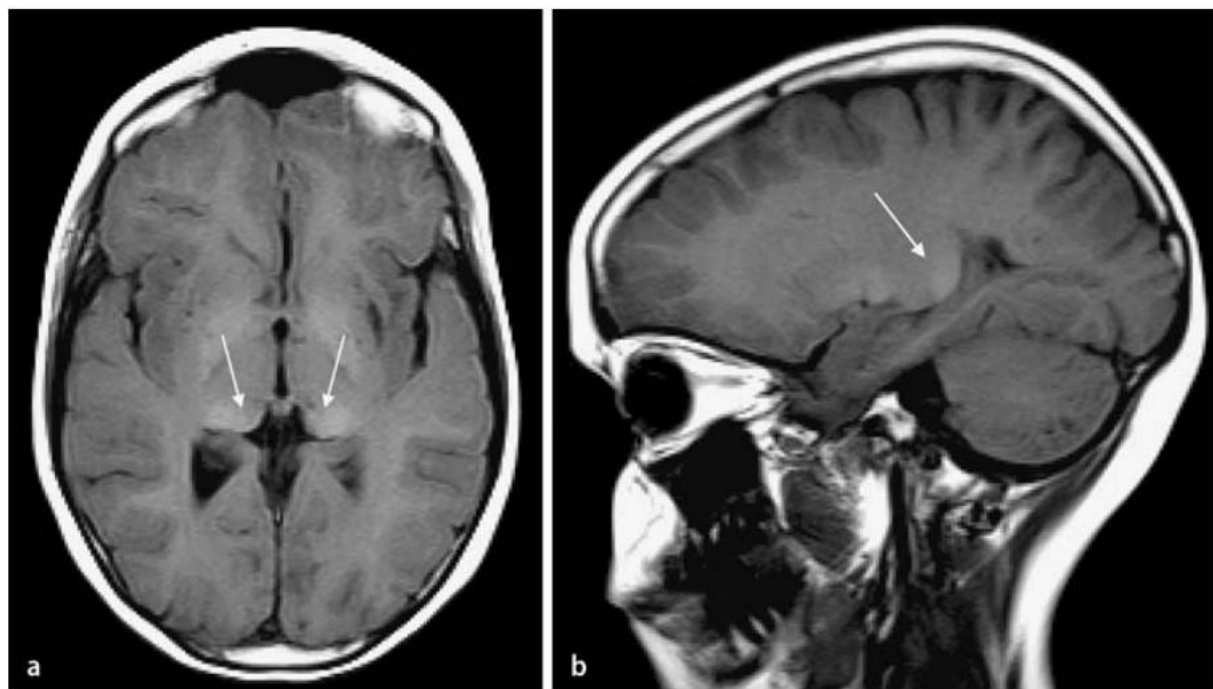


Figure 64 : Images axiales et sagittales pondérées en T1 chez un enfant de 12 ans traité par chimioradiothérapie pour un médulloblastome. À noter l'hyperintensité symétrique du pulvinar (flèches) et de la partie postéro-médiale des noyaux lenticulaires.[118]

**Manifestations gastro-intestinales** : Débutent dès l'enfance ou l'adolescence et se manifestent par douleurs abdominales, diarrhées, constipation et nausées ou pseudo obstruction intestinale chronique.[120]

**Atteinte ORL** : perte auditive, acouphènes, vertiges, atteignant jusqu'à 55 % des patients.[121]

**Atteinte ophtalmologique** : cornée dite verticillée en moustache de chat (signe évocateur mais non pathognomonique), vaisseaux tortueux, cataracte capsulaire postérieure et des lymphangiectasies conjonctivales.[122]



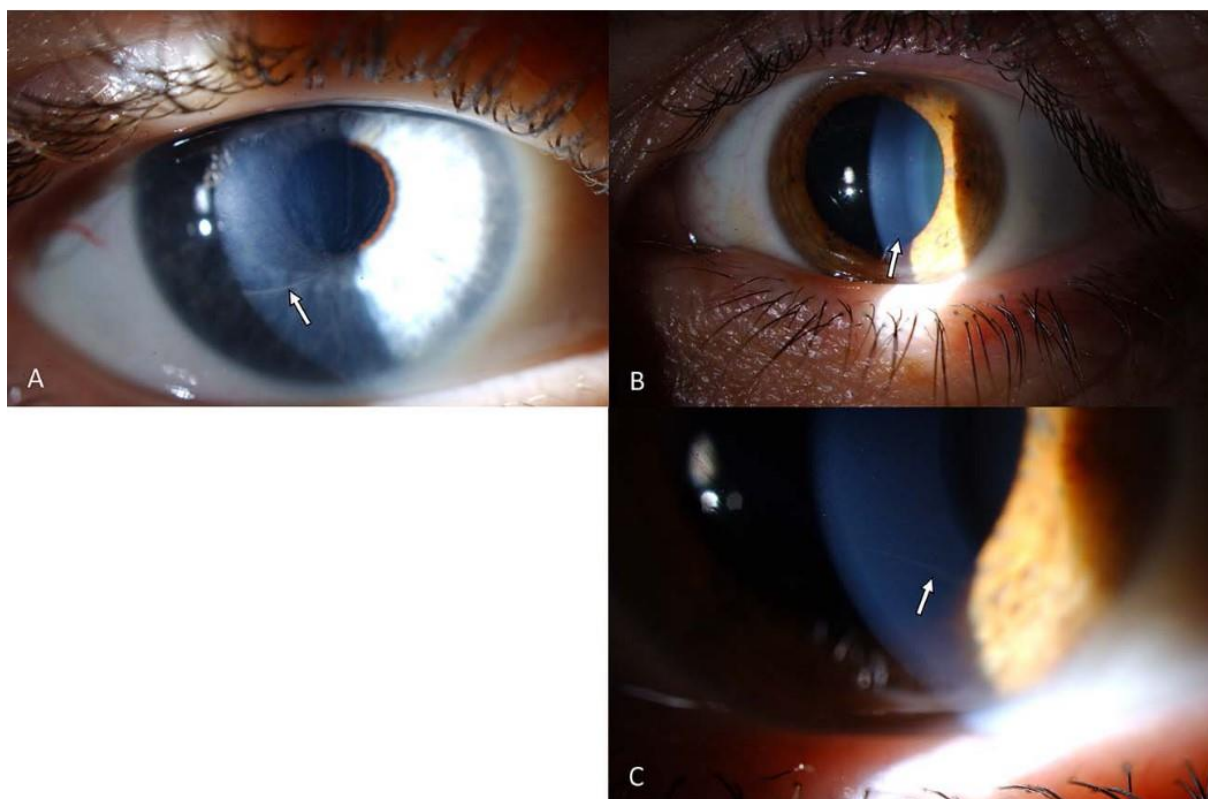


Figure 65 : « A » : Cornée verticillée (flèche : origine des pigments verticillés) chez une femme de 45 ans non traitée présentant un phénotype classique de la maladie de Fabry (FD)  
« B et C » : Dépôts cornéens subtils (flèche) chez un homme de 36 ans avec un phénotype non classique de la FD.[122]

**Manifestations osseuses** : La maladie de Fabry est une cause peu connue d'ostéopénie et d'ostéoporose précoce (50 à 87% des patients).[123]

**Manifestations respiratoires** : Les patients rapportent fréquemment des signes pulmonaires notamment une dyspnée d'effort, une toux chronique ou un wheezing.[124]

### **3. Les formes de la maladie de Fabry :**

#### **a) Forme classique :**

- Débute précocement (enfance ou adolescence), surtout chez les hommes.
- Activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) quasi nulle (<3 %).
- Manifestations typiques : acroparesthésies, cornée verticillée, angiokératomes.



- Évolue vers des complications sévères : cardiopathie hypertrophique, atteinte rénale progressive, événements neurovasculaires.
- Les femmes présentent également des formes sévères, mais avec un décalage de 10 à 20 ans.
- Espérance de vie sans traitement spécifique : environ 50 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes. [101]

### **b) Formes non classiques (tardives) :**

- Phénotype plus modéré avec un début plus tardif.
- Atteinte souvent isolée à un organe, notamment cardiaque (ex. : cardiomyopathie hypertrophique inexpliquée).
- Diagnostic fréquent dans des populations ciblées (patients avec AVC, insuffisance rénale, CMH).
- Activité enzymatique résiduelle plus élevée, mais inférieure à 30 % chez les hommes.
- Accumulation moindre de Gb3 urinaire et de lyso-Gb3 plasmatique par rapport à la forme classique.
- Ces formes sont un piège diagnostique en raison de leur présentation restreinte et moins systémique.[101]

## **4. Discussion de nos résultats cliniques :**

L'analyse des deux cas cliniques de la maladie de Fabry suivis dans notre service met en lumière plusieurs éléments clés en comparaison avec les données de la littérature. Nos patients présentent des caractéristiques cliniques majoritairement compatibles avec les formes classiques de la maladie, bien qu'avec certaines spécificités individuelles. Voici les points principaux à retenir :



### a) Caractéristiques générales

La **présentation clinique** de nos patients reflète des atteintes multisystémiques typiques des formes classiques décrites dans la littérature, notamment les angiokératomes, les acroparesthésies (patient 2) et les atteintes ophtalmologiques (cornée verticillée, cataractes). Les atteintes rénales observées, marquées par une insuffisance rénale progressive et une protéinurie, sont également fréquentes et cohérentes avec les complications évolutives de la maladie décrites dans les articles scientifiques.

La **variabilité phénotypique** est évidente : le patient 1 présente une forme plus sévère et systémique, caractérisée par un retard staturopondéral, une cachexie et des signes digestifs (hépatosplénomégalie), tandis que le patient 2 présente des manifestations neurologiques et cutanées plus marquées.

### b) Points de divergence

L'absence d'atteintes cardiaques ou neurologiques majeures (AVC, troubles du rythme cardiaque) chez nos patients est notable. Cela peut s'expliquer par un diagnostic relativement précoce (avant 15 ans), alors que ces complications apparaissent souvent à des stades plus avancés ou à un âge adulte dans les formes classiques.

Les manifestations générales sévères du patient 1 (cachexie, nanisme, hippocratisme digital) ne sont pas fréquemment signalées dans la littérature comme des caractéristiques classiques de la maladie de Fabry. Elles pourraient être le reflet d'un retard diagnostique ou d'une atteinte sévère multisystémique spécifique à ce cas.



## V. Diagnostic :

Le retard diagnostique demeure une problématique significative, avec un délai moyen d'au moins 3 ans entre l'apparition des premiers symptômes et l'établissement du diagnostic de la maladie de Fabry[125]. Ce constat souligne l'importance cruciale de suspecter et de diagnostiquer précocement cette pathologie. Les angiokératomes sont toujours le signe d'un phénotype de maladie de Fabry classique (mais leur absence de l'élimine pas).

### 1. Marqueurs biologiques :

La mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) constitue une étape essentielle pour établir le diagnostic de la maladie de Fabry. Elle peut être réalisée facilement à partir de leucocytes ou d'un échantillon de sang séché sur papier buvard.

- Chez l'homme, une activité enzymatique effondrée ( $< 3 \%$ ) ou nulle confirme généralement le diagnostic de forme classique.
- Chez les femmes atteintes de la forme classique, le dosage peut être normal dans environ 50 % des cas, en raison de l'effet de la lyonisation du chromosome X.
- Pour les formes tardives, l'activité enzymatique résiduelle chez l'homme se situe entre 1 et 30 %.

Comme dans de nombreuses pathologies de surcharge lysosomale, il est également crucial de mesurer les substrats accumulés[126]. Dans le cas de la maladie de Fabry, le dosage urinaire du globotriaosylcéramide (Gb3) a été remplacé par la mesure plasmatique du lyso-Gb3, qui est à la fois plus sensible et plus spécifique[127].

La concentration plasmatique de lyso-Gb3 est étroitement liée à la sévérité du phénotype[128]. Une concentration élevée est évocatrice d'une forme classique, tandis qu'elle reste normale chez les porteurs d'un polymorphisme ou d'un variant non pathogène du gène GLA.[129]



Chez les femmes, le lyso-Gb3 n'est augmenté que dans 40 à 60 % des cas, et cette proportion inclut également des enfants. En effet, les concentrations de lyso-Gb3 sont généralement dans les valeurs physiologiques pendant l'enfance, avec une augmentation progressive avec l'âge. Chez l'adulte, des recherches récentes indiquent qu'une évaluation combinée de l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -Gal A et des concentrations plasmatiques de lyso-Gb3 améliore la précision diagnostique chez les femmes symptomatiques[130]. Cependant, dans certaines situations, notamment pour les variants cardiaques associés à la mutation N215S chez les femmes, les concentrations de lyso-Gb3 peuvent demeurer normales.[131]

### 2. Biopsie :

Le recours à la biopsie est de moins en moins fréquent et doit être envisagé uniquement dans des situations spécifiques, comme en cas de discordance entre les données cliniques et biologiques. Cela est particulièrement pertinent pour les phénotypes tardifs avec une atteinte d'organe isolée, une mutation de signification indéterminée, ou une concentration de lyso-Gb3 plasmatique non concluante. L'analyse anatomopathologique met en évidence des dépôts de glycolipides (Gb3).

La biopsie cutanée peut mettre en évidence des dépôts glycolipidiques caractéristiques comme montré dans la figure ci-dessous [132] :



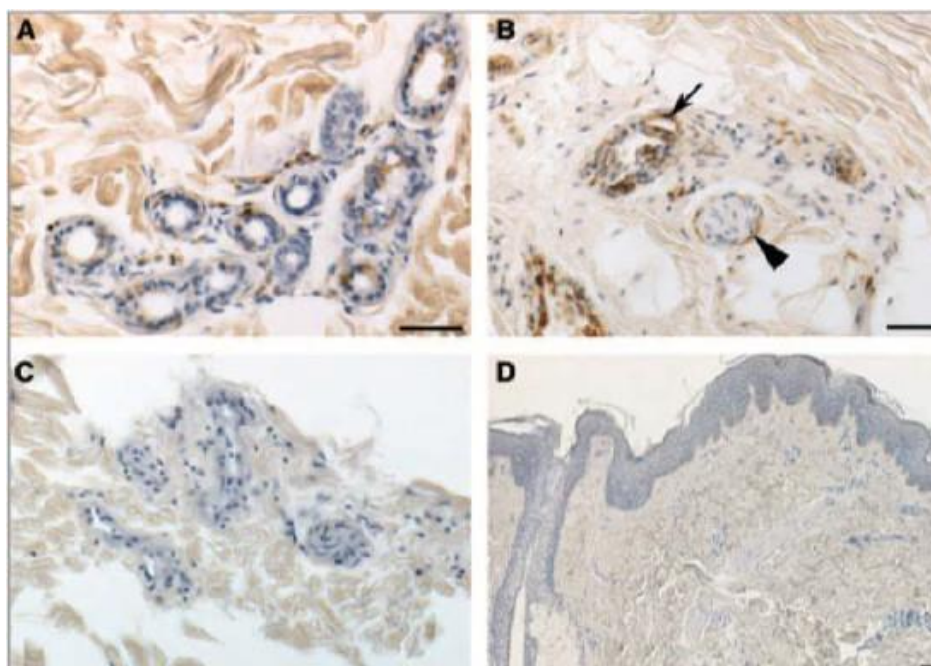


Figure 66 : Détection immunohistochimique du Gb3 dans la biopsie cutanée obtenue d'un patient atteint de la maladie de Fabry (A-C) et d'un sujet sain (D).[132]

La biopsie rénale est particulièrement utile en cas d'insuffisance rénale pour évaluer la glomérulosclérose et la fibrose, [101]. La ponction biopsie rénale (PBR) peut également montrer des images typiques comme visible dans les figures 11 et 12.

Lorsque les dépôts ne sont pas majeurs, leur mise en évidence n'est pas aisée. Une coopération entre le clinicien et l'anapathologiste est indispensable pour demander les colorations spécifiques (Bleu de toluidine). Sur des coupes semi-fine, sur échantillon congelé après fixation osmiée et inclusion dans une résine EPON, les inclusions sont mises en évidence par le bleu de toluidine. La microscopie électronique est également intéressante mettant en évidence les « corps zébrés » ou des aspects en bulbe d'oignon (empilements réguliers de matériel osmiophiles ayant une périodicité de 40 à 50 angströms) [133].

Cette image de microscopie électronique n'est cependant pas pathognomonique car elle peut être observée dans d'autres thésaurismoses médicamenteuses (amiodarone, chloroquine).



L'importance des dépôts est corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale [134]. Ces dépôts peuvent régresser plus ou moins complètement sous enzymothérapie [133–136]. Leur élimination complète au sein des podocytes est plus difficile à obtenir que dans les autres cellules du parenchyme rénal.

La biopsie endomyocardique, lorsqu'elle est pratiquée, peut mettre en évidence une accumulation de Gb3 dans les cardiomyocytes (figure 13) [137,138].

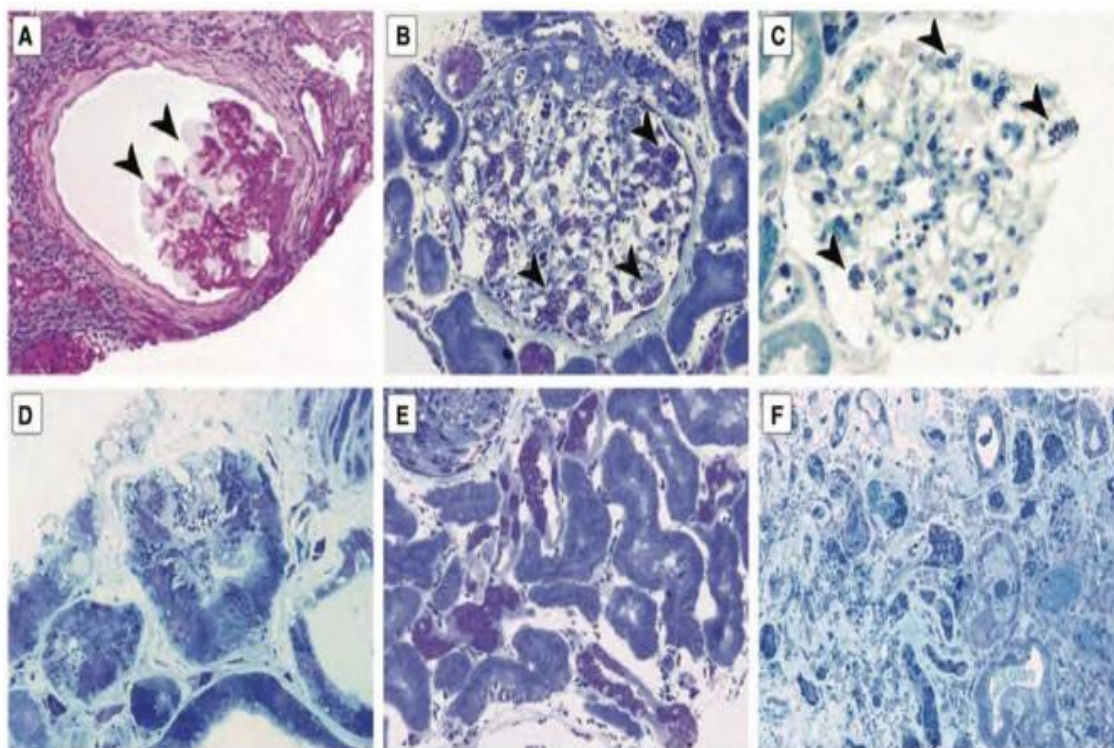


Figure 67 : Vacuolisation et dépôts de glycosphingolipides dans la néphropathie de Fabry en microscopie optique. (A) Vacuolisation des podocytes, ondulation des membranes basales glomérulaires et fibrose périglomérulaire et interstitielle (periodic acid–Schiff, x400). (B) Dépôts étendus dans les podocytes, les cellules mésangiales et endothéliales et les cellules épithéliales pariétales (bleu de toluidine, x400). (C) Glomérule présentant de petits dépôts occasionnels dans les podocytes (bleu de toluidine, x400). (D) Dépôts importants dans les cellules tubulaires proximales et dans l'endothélium capillaire péri tubulaire (bleu de toluidine, x1000). (E) Dépôts dans les tubules distaux proximaux (bleu de toluidine, x1000). (F) Dépôts dans les tubules et dans les capillaires péri tubulaires et l'interstitium (bleu de toluidine, x200).[134]



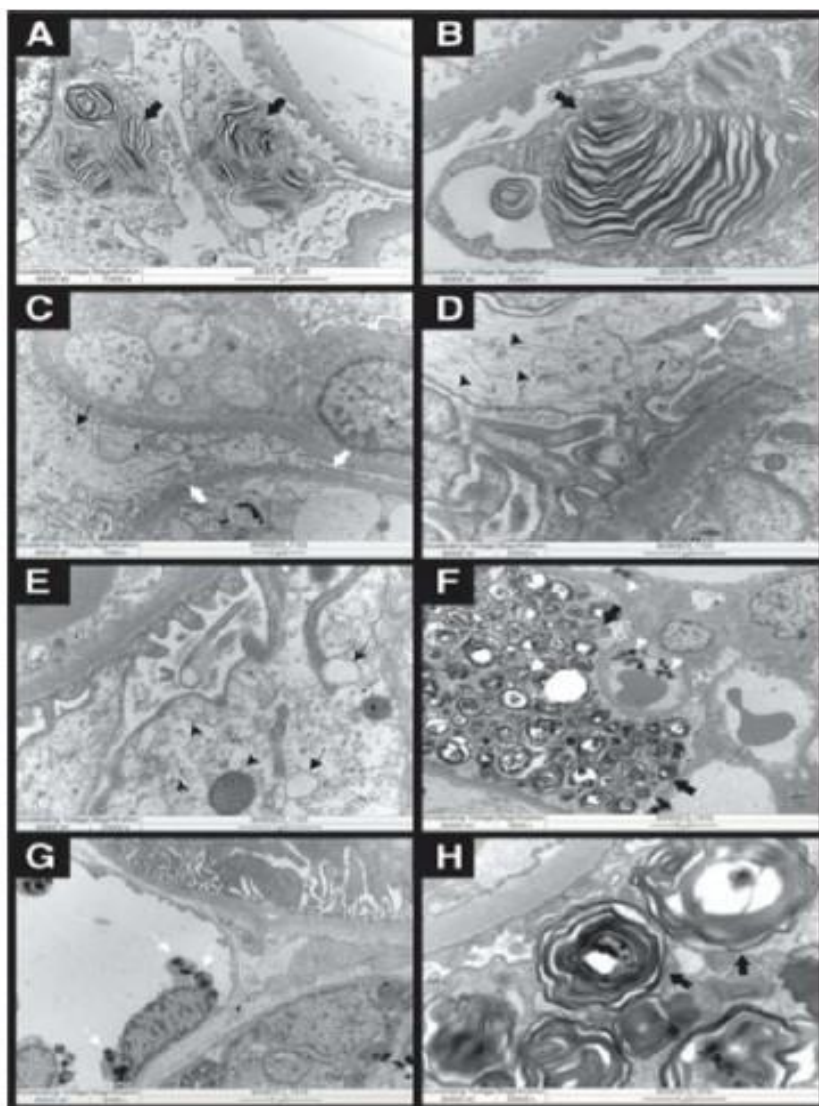
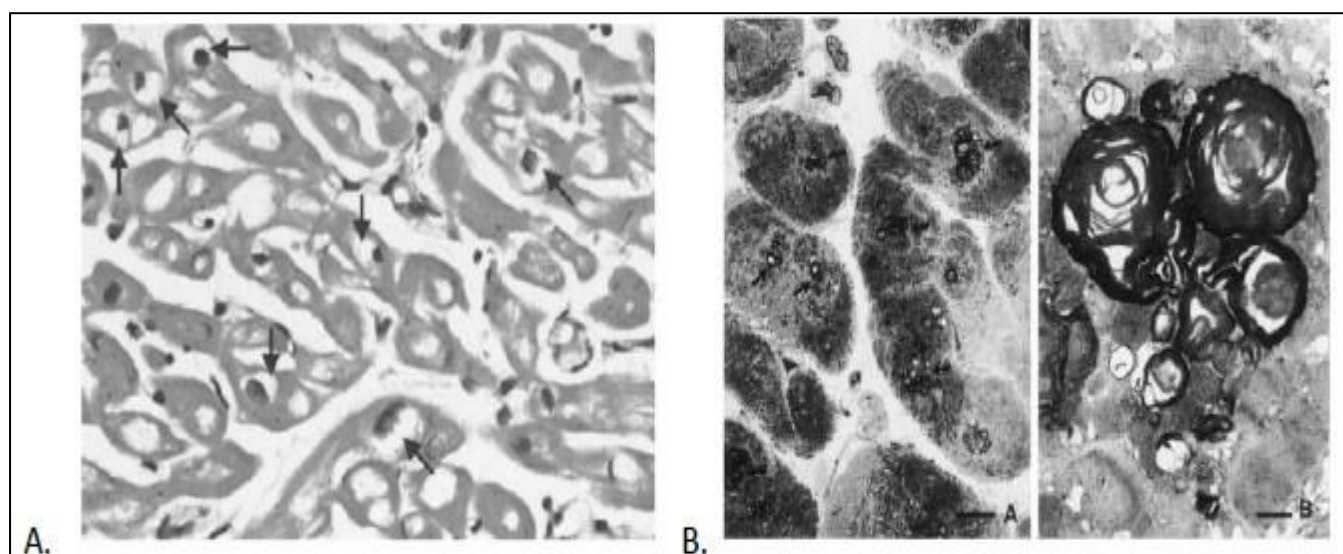


Figure 68 : Maladie de Fabry en microscopie électronique. (A) et (B) Inclusions intralysosomales, osmiophiles, lamellaires et parfois concentriques dans le cytoplasme des podocytes ressemblant à des "corps zébrés". (C), (D) et (E) Podocytes présentent un gonflement cytoplasmique formant parfois des vacuoles optiquement vides et quelques effacements de processus de pied de podocyte. (F), (G) et (H) Dépôts de matériel lamellaire, lipidique, dense aux électrons, formant des corps concentriques, des "corps zébrés" dans le cytoplasme des podocytes et des cellules endothéliales dans les capillaires glomérulaires et péritubulaires.[133]





[Figure 69 : Accumulation de Gb3 dans des biopsies endomyocardiques. \(A\) Biopsie endomyocardique de ventricule gauche montrant des myocardiocytes hypertrophiés contenant des vacuoles périnucléaires en microscopie optique. \(B\) Biopsie endomyocardique montrant des vacuoles périnucléaires en microscopie électronique.](#)<sup>[137]</sup>

### 3. Génétique :

La recherche de mutations du gène **GLA** est indispensable pour identifier le variant responsable de la maladie. Bien qu'une même mutation puisse entraîner des variations phénotypiques, certaines sont spécifiquement associées aux formes classiques, tandis que d'autres sont liées aux formes tardives. La confirmation génétique est essentielle pour plusieurs raisons : établir un conseil génétique, dépister la maladie chez les apparentés et effectuer un diagnostic prénatal.<sup>[101]</sup>

Sur le plan thérapeutique, l'identification précise du variant est également cruciale pour déterminer l'éligibilité à des traitements ciblés, comme le **Migalastat**, un chaperon pharmacologique dont l'utilisation est limitée à des mutations spécifiques. Enfin, en l'absence de mutations identifiées dans les exons du gène, il est nécessaire d'explorer les mutations introniques qui pourraient expliquer le tableau clinico-biologique observé.<sup>[139,140]</sup>



Un algorithme diagnostique pratique de la maladie de Fabry a été proposé par M. Michaud et al.

(Figure 14) :

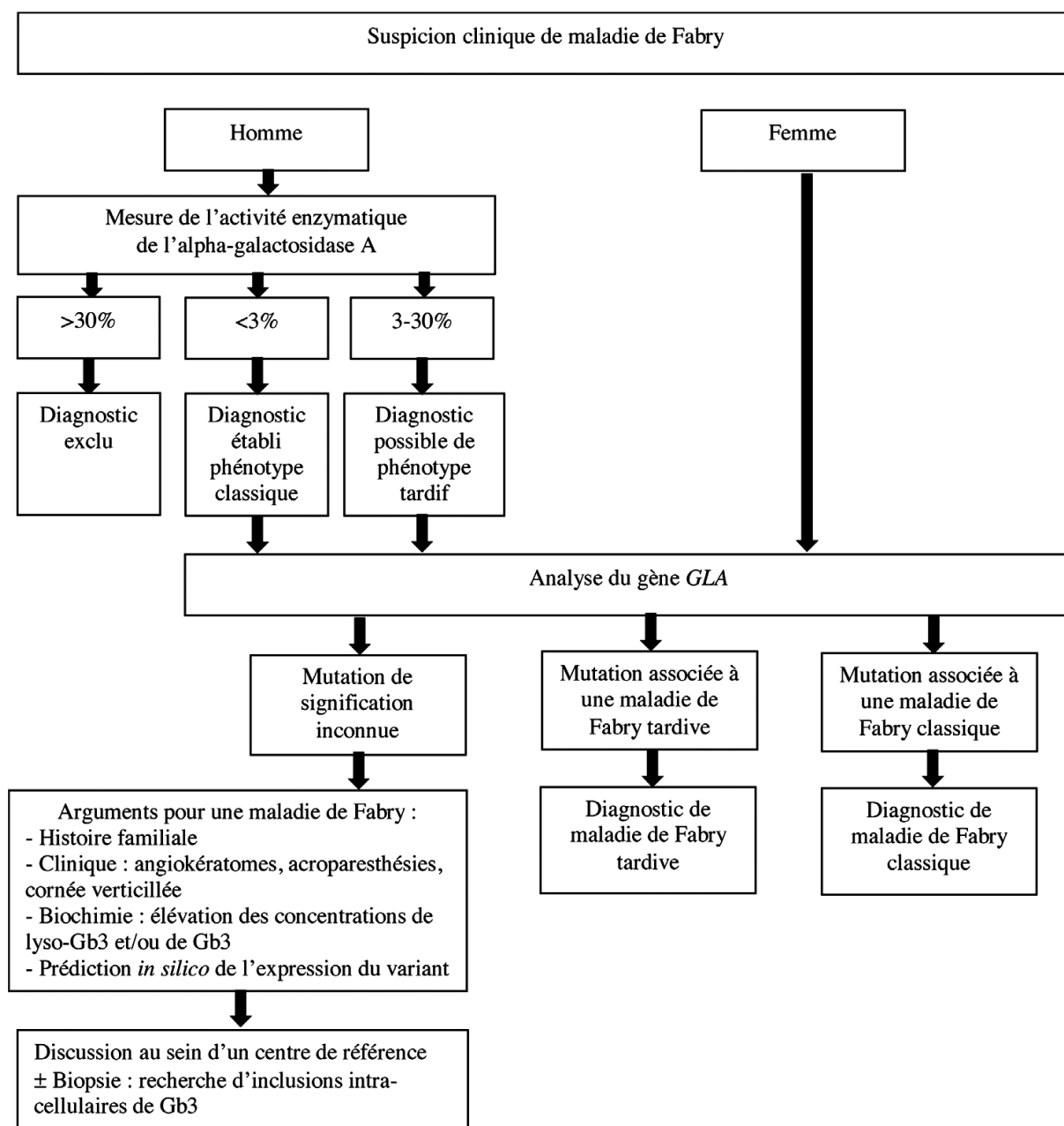


Figure 70: Algorithme diagnostique de la maladie de Fabry chez l'homme et la femme.[101]



#### 4. Discussion de nos résultats paracliniques :

Les deux patients suivis pour la maladie de Fabry présentent des caractéristiques cliniques et paracliniques globalement cohérentes avec les données rapportées dans la littérature. Toutefois, certaines lacunes dans les investigations diagnostiques limitent une prise en charge optimale :

- **Confirmations diagnostiques manquantes :**

Chez le Patient 1, l'absence de dosage de l'alpha-galactosidase A limite l'affirmation définitive du diagnostic. Ce test est pourtant un standard dans le diagnostic des hommes présentant des symptômes évocateurs.

L'absence de dosage de Lyso-Gb3, un biomarqueur clé pour évaluer la gravité et le suivi de la maladie, est notable pour les deux patients.

Les tests spécialisés comme le dosage de Lyso-Gb3 et les études génétiques nécessitent souvent des laboratoires de référence qui ne sont pas toujours disponibles localement.

Les études génétiques, essentielles pour identifier la mutation responsable et évaluer le risque familial, n'ont pas été réalisées.

Les coûts élevés des examens spécialisés, tels que les études génétiques, ne sont pas toujours couverts par les systèmes d'assurance ou les aides sociales, rendant leur accès difficile pour certains patients.

- **Explorations complémentaires nécessaires :**

Les données hépatiques et rénales pourraient bénéficier d'une analyse plus approfondie pour évaluer le retentissement systémique de la maladie.

L'absence de biopsie cutanée ou rénale pour corrélérer les manifestations cliniques avec des lésions histopathologiques typiques est une autre limite.

L'accès aux réactifs et technologies pour le dosage enzymatique peut être irrégulier, surtout dans un contexte hospitalier à ressources limitées.



- **Impact sur la prise en charge :**

L'absence de ces investigations a probablement retardé la mise en place de traitements spécifiques (comme les inhibiteurs de la chaperonne pharmacologique ou les thérapies enzymatiques substitutives pour le Patient 1).

## **VI. Prise en charge :**

La prise en charge est à la fois multidisciplinaire et spécialisée. Elle doit être assurée dans un centre de compétence ou de référence dédié aux maladies lysosomales ou aux maladies héréditaires du métabolisme. Les objectifs de cette prise en charge doivent être adaptés à chaque patient et visent à : améliorer ou ralentir l'évolution de la maladie, prévenir les complications, optimiser la qualité de vie ainsi que l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle, informer le patient et sa famille sur la maladie, et enfin dépister les apparentés.[101]

A ce jour, Il n'existe pas de traitement curatif pour la maladie de Fabry. La prise en charge repose sur des traitements symptomatiques et étiologiques, incluant l'enzymothérapie substitutive (ES) par perfusions d' $\alpha$ -galactosidase A recombinante et le chaperon pharmacologique (Migalastat). Leur initiation doit être décidée dans un centre de référence ou de compétence et réalisée le plus précocement possible, idéalement à un stade où les atteintes d'organes restent potentiellement réversibles.[101]

### **1. Traitements étiologiques :**

#### **a) Enzymothérapie substitutive (ES) :**

L'enzymothérapie substitutive (ES) vise à suppléer l'absence de l'enzyme déficiente dans la maladie de Fabry (MF). Deux enzymes recombinantes sont disponibles depuis 2001 : l' $\alpha$ -galactosidase alfa (Replagal®) et l' $\alpha$ -galactosidase beta (Fabrazyme®). Elles sont administrées par voie intraveineuse toutes les deux semaines à des doses respectives de 0,2 mg/kg et 1 mg/kg.



L'agalsidase alfa est produite à partir de lignées cellulaires humaines, tandis que l'agalsidase beta est dérivée de cellules ovariennes de hamster chinois.[101]

Nous présentons ici une synthèse des principaux résultats d'une revue systématique de la littérature, réalisée par un panel d'experts européens, sur l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive (ES) chez les hommes et les femmes atteints de la maladie de Fabry :[141,142]

- **Efficacité de l'ES chez les hommes**

Chez les hommes atteints de formes classiques de la MF, l'ES réduit significativement les concentrations plasmatiques, urinaires et tissulaires de Gb-3 et de lyso-Gb3, notamment dans la peau, le cœur et les reins. Elle ralentit également la diminution du débit de filtration glomérulaire chez les patients présentant une atteinte débutante (protéinurie  $\leq 0,5$  g/24 h et moins de 50 % de glomérules scléreux sur la biopsie rénale) ou âgés de moins de 40 ans. Sur le plan cardiaque, l'ES stabilise ou réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). La masse cardiaque diminue principalement chez les patients de moins de 30 ans, se stabilise chez ceux de moins de 40 ans, mais reste inchangée au-delà de 50 ans, soulignant l'importance d'une initiation précoce avant l'apparition d'une fibrose myocardique. En outre, l'ES améliore la qualité de vie, les symptômes gastro-intestinaux et les douleurs. Une augmentation de la posologie peut améliorer l'efficacité, tandis qu'une diminution est associée à une réponse thérapeutique moindre.[141]

- **Efficacité de l'ES dans les formes tardives et chez les femmes**

Chez les patients atteints de formes tardives, notamment les variants cardiaques, l'ES stabilise ou réduit la masse cardiaque. Une seule étude a montré une amélioration des paramètres rénaux. Chez les femmes, l'ES diminue les concentrations de Gb-3 urinaire et plasmatique, améliore les paramètres cardiaques et la qualité de vie. Cependant, les études ne tiennent pas compte du pattern d'inactivation du chromosome X, expliquant les différences phénotypiques observées entre des femmes ayant une même mutation.[142]



Le principal effet indésirable de l'enzymothérapie est la formation d'anticorps dirigés contre le traitement. Ils sont en partie neutralisants, ce qui signifie qu'ils peuvent parfois avoir la capacité d'inhiber l'activité de l'enzyme recombinante, atténuant la réponse thérapeutique chez les patients traités [143]. Ils apparaissent un peu plus fréquemment sous agalsidase beta. Plusieurs auteurs suggèrent que cette différence d'immunogénicité est liée à la posologie recommandée qui est cinq fois plus élevée [144]. En cas d'apparition de ce type d'anticorps, il est possible de renforcer la posologie de l'enzymothérapie ou éventuellement de discuter un changement de molécule.

### **b) Migalastat (chaperon pharmacologique) :**

Le Migalastat est un chaperon pharmacologique administré par voie orale, à une dose fixe de 123 mg tous les deux jours. Il agit en se liant à l' $\alpha$ -Galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) dans le réticulum endoplasmique, stabilisant l'enzyme, empêchant sa dégradation et facilitant son acheminement vers le lysosome, ce qui augmente son activité enzymatique. Cependant, cette action est conditionnée par la présence d'une mutation compatible du gène GLA, limitant l'utilisation de Migalastat à environ un tiers des patients.[139]

Autorisé en Europe pour les patients de plus de 16 ans présentant un variant compatible, son utilisation est contre-indiquée en cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les études montrent que le Migalastat réduit les dépôts rénaux de Gb-3 et les concentrations plasmatiques de Lyso-Gb3 après 6 et 24 mois de traitement. Sur une période de 24 mois, il stabilise la fonction rénale et diminue la masse cardiaque. Chez des patients ayant auparavant reçu une enzymothérapie substitutive (ES), le Migalastat a permis de maintenir une fonction rénale similaire tout en réduisant davantage la masse cardiaque après 18 mois de suivi.[145]

L'utilisation du Migalastat chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée en raison du manque de données sur son efficacité et sa sécurité dans cette population. Pour les



adolescents de 12 ans et plus, son utilisation doit être considérée avec précaution, en tenant compte du poids corporel et des mutations génétiques spécifiques.[145]

Les effets indésirables les plus fréquents du Migalstat incluent céphalées, pharyngites, infections urinaires, nausées et fièvre.[101]

## **2. Traitements symptomatiques :**

Pour les patients atteints de la maladie de Fabry :

- **Hydratation et prévention des crises douloureuses :**

Maintenir une hydratation adéquate et éviter l'exposition à des températures élevées pour réduire le risque de crises douloureuses.[101]

- **Prise en charge rénale :**

Chez les patients présentant une protéinurie  $> 0,5$  g/24 heures, un traitement néphroprotecteur est nécessaire. Cela inclut l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) et un contrôle strict de la pression artérielle selon les protocoles néphrologiques standards. En cas d'insuffisance rénale terminale, la dialyse ou la transplantation rénale doit être envisagée.[101]

- **Prise en charge cardiologique :**

Basée sur un consensus d'experts, elle comprend les traitements classiques de l'insuffisance cardiaque et des arythmies. La prévention ou le traitement des troubles de conduction peut nécessiter la pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable.[146]

Des examens spécifiques, tels que le Holter ECG de longue durée et les tests d'effort, sont essentiels pour évaluer ces troubles chez les patients ayant une atteinte cardiaque confirmée.

- **Prévention des événements cérébrovasculaires :**

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité pour prévenir les événements cérébrovasculaires ou les lésions de la substance blanche.[101]



En prévention secondaire, la prise en charge suit les protocoles standards, incluant les antiagrégants plaquettaires et les statines.[101]

- **Gestion des douleurs neuropathiques :**

- Traitements de première ligne : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, anticonvulsivants (carbamazépine, gabapentine, prégabaline).
- En seconde ligne : traitements locaux comme les patchs de lidocaïne ou de capsaïcine.
- En troisième ligne : antalgiques opioïdes.

Pour les angiokératomes jugés inesthétiques, un traitement local par laser peut être envisagé.

- **Autres symptômes :**

Les manifestations gastro-intestinales, ORL et pulmonaires sont prises en charge par des traitements symptomatiques habituels.

### 3. Education thérapeutique :

L'éducation thérapeutique (ETP) joue un rôle essentiel dans la prise en charge de cette maladie grave, dont l'annonce a un impact profond sur la vie des patients et de leur famille. L'ETP offre un accompagnement personnalisé visant à favoriser l'acceptation de la maladie et l'autonomie du patient.

Son objectif principal est d'améliorer la qualité de vie en abordant les répercussions sociales et psychologiques, tout en aidant le patient à faire face aux défis spécifiques liés à la maladie, tels que l'annonce du diagnostic, le risque pour la descendance, la surveillance médicale et la gestion des traitements [101].

En parallèle, des associations de patients jouent un rôle essentiel en France. Parmi elles, l'Association des Patients de la Maladie de Fabry (APMF), Vaincre les Maladies Lysosomales (VML) et l'Association pour l'Information et la Recherche sur les Maladies Rénales Génétiques (AIRG) apportent un soutien précieux. Ces associations offrent aux patients la possibilité de se



connecter par téléphone ou par mail, de participer à des rencontres, et d'accéder à de nombreuses ressources, telles que des brochures pratiques (explications adaptées aux enfants, aides sociales, informations sur le désir d'enfant, IRM cardiaque, etc.) ainsi que des articles vulgarisés sur les avancées scientifiques.

### 4. Discussion de nos résultats :

#### Patient 1

Ce patient a reçu un traitement symptomatique, sans bénéficier d'un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive (ES), contrairement aux recommandations internationales qui préconisent son utilisation pour ralentir la progression des atteintes organiques.

La prise en charge a inclus des antibiotiques et antipyrétiques pour les infections, des antalgiques pour soulager les douleurs, un traitement martial pour l'anémie, ainsi que des transfusions de globules rouges et de plaquettes pour pallier les besoins hématologiques. Ce patient a également bénéficié de 7 séances d'hémodialyse, qui ont permis de stabiliser temporairement les complications rénales aiguës, mais sans améliorer de manière significative l'insuffisance rénale chronique sous-jacente (DFG = 22 ml/min).

Cependant, l'absence d'ES a probablement contribué à l'aggravation des atteintes rénales et systémiques, y compris la pancytopénie et les signes de malnutrition, laissant le patient dans un état clinique préoccupant. Une prise en charge plus ciblée, incluant l'ES, aurait pu ralentir la progression de ces atteintes et améliorer le pronostic à long terme.

#### Patient 2

Ce patient a bénéficié d'un traitement spécifique par Agalsidase bêta (Fabrazyme®) dès l'âge de 6 ans, à une dose de 0,2 mg/kg/j administrée par voie intraveineuse lente. Cette intervention, bien qu'administrée à une dose inférieure à celle recommandée (1 mg/kg toutes les deux semaines), a permis une amélioration clinico-biologique grâce à une bonne observance.



En complément, des traitements symptomatiques similaires à ceux du Patient 1 ont été administrés, incluant des antipyrétiques, des antalgiques, un traitement martial, et des transfusions sanguines pour pallier les besoins hématologiques.

Malgré une prise en charge relativement précoce, la dose d'Agalsidase bêta utilisée a probablement limité l'efficacité du traitement sur les atteintes systémiques, comme les acroparesthésies et les angiokératomes, qui n'ont été que partiellement maîtrisées. Une posologie conforme aux recommandations aurait pu offrir un meilleur contrôle des complications et prévenir une détérioration progressive des atteintes rénales, systémiques et cutanées.

### Discussion globale :

Ces deux cas mettent en lumière l'impact significatif du manque de centres spécialisés et d'éducation thérapeutique dans le contexte marocain.

Pour le Patient 1, l'absence de traitement spécifique et la prise en charge symptomatique seule ont permis de gérer des complications aiguës mais ont laissé la maladie évoluer vers un état avancé avec des atteintes rénales et systémiques sévères.

Pour le Patient 2, bien que l'ES ait été initiée précocement, le sous-dosage et l'absence d'un suivi dans un cadre spécialisé ont limité les bénéfices du traitement.

Ces lacunes mettent en évidence la nécessité urgente de renforcer les infrastructures médicales pour les maladies rares, d'assurer une meilleure formation des équipes soignantes et de développer des programmes d'éducation thérapeutique adaptés pour les patients et leurs familles. Une telle approche multidisciplinaire pourrait améliorer significativement le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Fabry au Maroc.



## Mucopolysaccharidoses

### I. Introduction :

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies rares regroupant un ensemble diversifié de troubles métaboliques chroniques d'origine génétique. Ces pathologies résultent d'un déficit en enzymes lysosomales spécifiques, dont la nature détermine le type de MPS (Tableau 1). Ce déficit enzymatique entraîne une dégradation incomplète des glycosaminoglycanes (mucopolysaccharides), ce qui provoque leur accumulation excessive dans les lysosomes des cellules de divers tissus corporels[147-149].

Sept types principaux de MPS ont été identifiés et sont bien détaillé dans les tableau 1 et 2: [150-153]

- MPS IH (Hurler), MPS IS (Scheie), MPS IH/S (Hurler/Scheie)
- MPS II (Hunter)
- MPS III (Sanfilippo)
- MPS IV (Morquio)
- MPS VI (Maroteaux-Lamy)
- MPS VII (Sly)
- MPS IX (Natowicz)

Au Maroc, et au service de pédiatrie B du CHU Mohamed VI de Marrakech, nous sommes régulièrement confrontés aux enfants atteints de MPS. Nous notons un grand problème de diagnostic et de prise en charge de ces pathologies encore méconnues dans notre contexte, et dont l'aspect évolutif est dramatique.



## **II. Le profil épidémiologique :**

La prévalence globale de toutes les formes de MPS est estimée à environ un cas sur 20 000 naissances vivantes [148,149].

Les données épidémiologiques des mucopolysaccharidoses (MPS) varient selon les types de MPS, les régions géographiques et les méthodologies utilisées pour le diagnostic. Le syndrome de Hunter (MPS II), lié au chromosome X, est systématiquement associé à une prédominance masculine, notamment en Asie, où il constitue environ 50 % des cas de MPS, avec des prévalences élevées au Japon, en Corée et à Taïwan.

Les MPS autosomiques récessives (comme MPS I, III, IV, VI et VII) présentent des taux de prévalence qui diffèrent selon les régions : en Europe, MPS I et MPS III sont souvent les plus fréquentes. Des prévalences élevées de MPS III ont été rapportées en Europe de l'Est et en Australie, tandis que MPS VI est plus rare. En général, les sexes sont également représentés pour les formes autosomiques récessives, bien que certaines données locales suggèrent des prédominances masculines ou féminines pour certains types spécifiques.[153]

- **Répartition selon le sexe**

Selon les données de la littérature, peu d'études se sont penchées sur la répartition selon le sexe dans les mucopolysaccharidoses, à l'exception de la MPS II, qui présente une nette prédominance masculine en raison de sa transmission liée à l'X [154]. Pour les autres types de MPS, aucune différence systématique liée au sexe n'a été mise en évidence [153]. Dans notre étude, nous avons observé une légère prédominance féminine, avec un sex-ratio de 0,93, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. Une prédominance féminine a été relevée pour les MPS I et les cas non confirmés, tandis que les MPS IV A et MPS II étaient exclusivement retrouvées chez les garçons.



- **Répartition selon l'origine géographique**

Concernant l'origine géographique, la majorité des patients provenaient d'un milieu urbain (58,62 %), ce qui reflète probablement une meilleure accessibilité aux soins et un suivi médical plus régulier en zone urbaine. Cependant, les cas issus de zones rurales (41,38 %) restent significatifs, mettant en évidence la nécessité d'une sensibilisation accrue dans ces régions.

- **Répartition selon la couverture sanitaire**

La couverture sanitaire révèle que 44,83 % des patients bénéficient du Ramed, un programme destiné aux familles à faible revenu, tandis que 31,03 % ne disposent d'aucune couverture. Cette donnée illustre les défis socio-économiques liés à la prise en charge des maladies rares au Maroc.

- **Répartition selon le niveau socio-économique**

La répartition des patients selon le niveau socio-économique montre une prédominance des familles à faible revenu (75,86 %). Ce constat met en évidence que les MPS touchent majoritairement des populations vulnérables, nécessitant une attention particulière pour améliorer l'accès aux soins et au diagnostic.

- **L'âge d'apparition des symptômes et l'âge de consultation**

L'âge moyen d'apparition des symptômes dans nos résultats, estimé entre 1 et 4 ans, est globalement cohérent avec les données rapportées par Khan et al. pour certains sous-types, notamment MPS II (40 mois) et MPS VI (31 mois). Cependant, les sous-types comme MPS I (8 mois) et MPS IV (18 mois) montrent une apparition des symptômes nettement plus précoce selon ces mêmes auteurs.

Par ailleurs, le retard diagnostique observé dans nos résultats, avec une consultation souvent retardée entre 5 et 8 ans, illustre une difficulté commune aux MPS, également rapportée dans la littérature par Khan et al., mais plus accentuée dans nos observations. Ces



différences pourraient s'expliquer par des variations dans la reconnaissance des signes cliniques ou dans l'accès au diagnostic dans le contexte local.

- **Les motifs de consultation :**

Le tableau ci-dessous met en évidence les similitudes entre nos observations cliniques et les données rapportées dans la littérature tout en soulignant l'importance d'un diagnostic précoce pour optimiser la prise en charge des patients.

**Tableau 70 : Les motifs de consultation dans notre contexte comparés à la littérature**

Sous-type de MPS	Motifs de consultation dans notre cohorte	Motifs de consultation rapportés dans la littérature	Auteur
<b>MPS I</b>	Dysmorphie faciale, distension abdominale (hépatosplénomégalie), retard staturopondéral	Dysmorphie faciale, hernies ombilicales/inguinales, hépatosplénomégalie, cyphose thoracolombaire, obstructions des voies respiratoires supérieures	<b>Hampe et al. (2020)</b>  [148]
<b>MPS II</b>	Dysmorphie faciale, retard staturopondéral, distension abdominale	Traits faciaux grossiers, infections respiratoires récurrentes, hernies, troubles osseux évolutifs, anomalies cardiaques et neurologiques dans les formes sévères	<b>Mao et al. (2024)</b>  [155]
<b>MPS IVa</b>	Retard staturopondéral, malformations osseuses, difficultés de marche	Dysplasie squelettique systémique (tronc court, subluxation atlanto-axiale, cyphoscoliose), complications pulmonaires/cardiaques	<b>AlSayed et al. (2024)</b>  [156]
<b>MPS VI</b>	Dysmorphie faciale, distension abdominale, retard staturopondéral	Traits faciaux grossiers, hépatosplénomégalie, hernies ombilicales/inguinales, contractures articulaires	<b>AlSayed et al. (2024)</b>  [156]



- **Antécédents familiaux**

Dans notre registre, la consanguinité est un facteur prédominant pour les MPS autosomiques récessives (MPS I, IVa, VI). Ces observations concordent avec celles rapportées par AlSayed et al.[156] et Khan et al.[153], qui relient la prévalence accrue de ces maladies dans des populations consanguines. Pour la MPS II, bien que liée à l’X, des cas familiaux peuvent survenir dans ces contextes [155].

- **Décès**

Dans notre étude, deux patients, âgés en moyenne de 14 ans, sont décédés en raison de complications liées à la MPS I, suite à l'interruption de leur traitement par manque de moyens.

Ces observations sont similaires à celles rapportées par Khan et al.[153], qui soulignent que les patients atteints de la forme sévère de MPS I (syndrome de Hurler) développent des symptômes graves dès la première année de vie et, en l'absence de traitement, le décès survient généralement avant l'âge de 10 ans. Cela met en évidence l'importance de l'accès continu aux soins pour améliorer l'espérance et la qualité de vie des patients atteints de MPS.

### **III. Les manifestations cliniques des MPS I, II, IV A et VI :**

Les MPS constituent un groupe hétérogène de maladies métaboliques rares aux manifestations multisystémiques variées[157]. Cette diversité clinique, bien documentée dans la littérature (tableau 2), concorde avec les données observées dans notre cohorte. Nous discuterons des principales manifestations pour chaque type étudié, tout en comparant nos observations avec les résultats de la littérature scientifique.

#### **1. MPS I (Syndrome de Hurler, Hurler–Scheie, et Scheie) :**

- **Nos résultats :**

Chez nos patients atteints de mucopolysaccharidose de type I (MPS I), les manifestations cliniques observées incluent une dysmorphie faciale caractérisée par un faciès grossier, des traits épais, une ensellure nasale et un hypertélorisme. Une hépatosplénomégalie est souvent



présente, accompagnée de hernies ombilicales et inguinales. Des anomalies musculosquelettiques fréquentes telles que la cyphoscoliose, les déformations thoraciques et les contractures articulaires sont également notées. Les patients souffrent d'infections respiratoires récurrentes et de troubles auditifs. Un retard de développement psychomoteur est observé dans les formes sévères (Hurler), tandis que les formes atténuées (Hurler–Scheie, Scheie) présentent moins de déficiences neurologiques.

- **Points communs avec la littérature :**

**Dysmorphie faciale et anomalies musculo–squelettiques :** Nos résultats concordent avec ceux de Kubaski et al. et de Hampe et al., qui décrivent les traits faciaux grossiers, la cyphoscoliose et la dysostose multiplex comme des manifestations centrales de la MPS I. Ces études soulignent également la fréquence des contractures articulaires et du retard staturopondéral, bien observés dans notre cohorte.[147,148]

**Troubles respiratoires :** Nos observations concernant les infections respiratoires récurrentes et les otites sont cohérentes avec les données de Hampe et al. et de Nourbakhsh et Esfahani. Ces études mettent en avant les obstructions des voies respiratoires, les apnées du sommeil et les infections chroniques comme des caractéristiques fréquentes.[148,157]

**Retard psychomoteur :** Nos résultats relatifs au retard psychomoteur dans les formes sévères de MPS I (Hurler) s'associent aux descriptions de Clarke, qui précise un déclin cognitif progressif dans les formes sévères tout en notant une absence d'atteinte neurologique dans les formes atténuées.[158]

- **Différences avec la littérature :**

**Anomalies dentaires et macroglossie :** Nos résultats ne rapportent pas d'anomalies dentaires ou de macroglossie, contrairement aux observations de Kubaski et al. et de Nourbakhsh et Esfahani, qui décrivent fréquemment une macroglossie, des malocclusions et des anomalies de la structure dentaire.[147,157]



**Atteintes oculaires** : Les opacités cornéennes, mentionnées comme caractéristiques par Kubaski et al. et Clarke, ne figurent pas dans notre cohorte.[147,158]

**Complications cardiovasculaires** : Nos résultats montrent une faible prévalence des atteintes cardiaques (valvulopathies, hypertrophie ventriculaire), alors que Hampe et al. et Clarke rapportent ces manifestations comme fréquentes dans les formes sévères de MPS I.[148,158]

**Anomalies neurologiques dans les formes atténuées** : Nos observations ne documentent pas de troubles neurologiques dans les formes atténuées, contrairement aux données de Clarke, qui rapporte des troubles cognitifs et psychiatriques chez certains patients avec des formes atténuées, surtout après l'âge de 6 ans. [158]

## 2. MPS II (Syndrome de Hunter)

- **Nos résultats :**

Dans notre cohorte, nous avons identifié un patient de sexe masculin atteint de MPS II, ayant consulté à l'âge de 6 ans, avec des symptômes apparus dès l'âge de 1 an. Cliniquement, il présentait une bosse frontale, un hypertélorisme, un faciès grossier, un hirsutisme et une ensellure nasale avec un retroussement de l'extrémité du nez, tandis que son poids et sa taille étaient dans les normes malgré une macrocraînie. Sur le plan comportemental et neurologique, un comportement hyperactif a été noté, mais son développement psychomoteur était normal, sans trouble neurologique détecté. Parmi les atteintes spécifiques, un épaississement des valves mitrales et aortiques a été mis en évidence à l'échographie cardiaque, et il a présenté une infection pulmonaire isolée, sans obstruction des voies aériennes ou hypoxémie. Les explorations abdomino-pelviennes ont révélé une hépatomégalie, une splénomégalie et une distension abdominale. Enfin, des anomalies ostéoarticulaires, notamment une raideur articulaire, une scoliose et une cyphose, ainsi qu'une surdité ont été objectivées.



- **Points communs avec la littérature :**

**Manifestations physiques et squelettiques :** Nos résultats concordent avec l'étude de Mao et al. [155] qui rapporte des atteintes fréquentes telles qu'un faciès grossier, une cyphose, une scoliose, et des anomalies articulaires comme la raideur articulaire. Ces anomalies sont également décrites par Nourbakhsh et Esfahani [157] et Guillén-Navarro et al. dans le cadre de la dysostose multiplex, caractéristique de la MPS II. [154]

**Atteintes cardiovasculaires :** Nos résultats s'associent à ceux de Guillén-Navarro et al. [154] et Mao et al. [155] qui mentionnent un épaississement des valves mitrales et aortiques, fréquemment observé chez les patients atteints de MPS II.

**Troubles auditifs et respiratoires :** Les infections respiratoires récurrentes et la surdité objectivée dans nos résultats sont conformes aux observations de Mao et al. et Guillén-Navarro et al. qui signalent une hypoacousie et des infections ORL fréquentes dans cette population.[154,155]

**Hépatosplénomégalie :** Nos résultats concordent avec les observations de Guillén-Navarro et al. (2013), où une hépatosplénomégalie est rapportée comme une manifestation commune de la MPS II.[154]

- **Différences avec la littérature :**

**Développement neurologique :** Nos résultats ne s'associent pas à l'étude de Mao et al., qui rapporte un retard cognitif progressif et une atteinte du système nerveux central dans les formes sévères de la MPS II. Dans notre cohorte, le développement psychomoteur du patient était normal.[155]

**Anomalies dentaires et buccales :** Contrairement à l'étude de Nourbakhsh et Esfahani , qui met en évidence une macroglossie, une gingivite et des malocclusions chez un patient atteint de MPS II, nos résultats n'ont pas relevé de telles anomalies.[157]



**Troubles visuels** : Nos résultats ne s'associent pas aux observations de Nourbakhsh et Esfahani, qui mentionnent des opacités cornéennes fréquentes dans les mucopolysaccharidoses, bien que celles-ci soient moins courantes dans la MPS II.[157]

**Manifestations cutanées** : Contrairement à l'étude de Guillén-Navarro et al., qui décrit des taches mongoloïdes étendues et des nodules cutanés, notre patient ne présente pas ces manifestations.[154]

### 3. MPS IV A :

- **Nos résultats :**

Dans notre registre, les deux patients atteints de mucopolysaccharidose de type IV A (MPS IV A) présentaient principalement des anomalies squelettiques telles que cyphoscoliose, genou varum, genou valgum et déformations thoraciques. Ils affichaient également un retard staturo-pondéral significatif, avec une taille et un poids nettement inférieurs à la moyenne (-3,5 DS). Sur le plan facial, l'un des patients présentait un faciès grossier, tandis que l'autre avait une apparence générale normale. Les deux patients souffraient de limitations articulaires et de troubles de la marche, mais aucun retard psychomoteur n'a été observé. Les examens cardio-pulmonaires, ophtalmologiques et ORL étaient normaux, sans complications majeures.

- **Comparaison avec la littérature**

#### **Étude de Montaña et al. (2007) :**

Les anomalies squelettiques, telles que la cyphoscoliose et les déformations des membres inférieurs, observées chez nos patients, concordent avec les descriptions de Montaña et al.. Cette étude souligne également le retard staturopondéral, qui est en accord avec nos résultats. Cependant, Montaña et al. rapportent des atteintes respiratoires fréquentes, comme les obstructions des voies aériennes supérieures, absentes chez nos patients.[159]

#### **Étude de Hendriksz et al. (2013) :**

La petite taille, les anomalies squelettiques (cyphoscoliose, limitations articulaires) et les troubles moteurs décrits dans cette étude correspondent bien à nos observations. En revanche,



Hendriksz et al. mettent en évidence une prévalence élevée de troubles auditifs et d'atteintes cardiaques, notamment des insuffisances valvulaires, qui ne sont pas retrouvées dans notre registre.[160]

### Étude de Tomatsu et al. (2011) :

Les caractéristiques centrales de la MPS IV A, telles que la cyphoscoliose, les genoux valgum/varum et les troubles de la marche, sont confirmées par Tomatsu et al. et concordent avec nos résultats. Toutefois, cette étude rapporte des atteintes respiratoires obstructives, absentes dans nos cas, ainsi que des anomalies oculaires comme des opacités cornéennes et une baisse de l'acuité visuelle, qui ne figurent pas dans nos observations.[161]

### Étude d'AlSayed et al. (2024) :

Les manifestations cliniques relevées dans nos résultats, comme le tronc court, la cyphoscoliose, le pectus carinatum, les limitations articulaires et les difficultés de marche, sont en accord avec les descriptions d'AlSayed et al. Cependant, cette étude rapporte des complications cardio-pulmonaires (obstructions respiratoires, valvulopathies) et des atteintes oculaires (perte de vision), absentes dans notre cohorte. De plus, des manifestations comme la fatigue chronique et les anomalies dentaires, mentionnées dans cette étude, n'ont pas été observées chez nos patients.[156]

## 4. MPS VI :

### • Nos résultats :

La patiente atteinte de MPS VI a présenté un retard statural et pondéral de -4 DS. Son aspect général montrait une bosse frontale, un faciès grossier, un hirsutisme et une tâche mongoloïde. Une raideur articulaire était également notée au niveau ostéoarticulaire. Au plan ophtalmologique, une opacité cornéenne a été objectivée. Enfin, l'examen cardiovasculaire a révélé un épaississement mitral et aortique.



- **Points communs avec la littérature :**

**Retard de croissance :** La patiente présentait un retard statural et pondéral (-4 DS). Cela est en accord avec les descriptions de D'Avanzo et al., où un retard de croissance marqué est noté dans les formes sévères de MPS VI, souvent en dessous du 5e percentile dès l'âge de 3 ans. [156,162]

**Faciès grossier et atteinte cutanée :** La présence de faciès grossier et d'hirsutisme est fréquemment signalée dans la littérature, avec une prévalence élevée (90 % à 93 % des cas selon Abdul Wahhab et al.).[163]

**Atteinte ophtalmologique :** L'opacité cornéenne est une manifestation classique de la MPS VI, souvent utilisée comme critère diagnostique. Elle est rapportée comme fréquente (88 % des cas) dans des études comme celles de D'Avanzo et Abdul Wahhab. [162,163]

**Atteinte ostéoarticulaire :** La raideur articulaire est également décrite comme une caractéristique typique de la MPS VI, affectant la mobilité et entraînant des déformations .[162,163]

**Atteinte cardiovasculaire :** L'épaississement des valves mitrale et aortique est une atteinte fréquemment rapportée, notamment par AlSayed et al., qui mentionnent la prévalence des valvulopathies cardiaques chez ces patients. [156]

- **Différences avec la littérature :**

**Tâche mongoloïde :** Cette manifestation n'est pas fréquemment mentionnée dans la littérature, ce qui pourrait refléter une variabilité phénotypique spécifique ou un manque de documentation dans certains contextes.

**Absence de certaines atteintes fréquentes :** Contrairement à d'autres cas rapportés, la patiente ne présente pas de scoliose, de cyphose, ou d'autres déformations rachidiennes significatives, bien que celles-ci soient courantes dans la MPS VI sévère. [162,163]



**Impact neurologique :** Aucune atteinte neurologique ou cognitive n'a été signalée chez votre patiente, ce qui est en accord avec les descriptions générales de MPS VI où les fonctions neurocognitives sont souvent préservées. [156,162]

#### **IV. Les examens paracliniques :**

##### **1. Le dosage biologique :**

###### **a) Le dosage des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires**

De nombreuses méthodes qualitatives et quantitatives ont été développées pour mesurer les glycosaminoglycanes (GAG). Parmi elles, la spectrophotométrie, utilisant des colorants comme le bleu d'Alcian et le bleu de diméthylène, permet de doser les GAG urinaires totaux.

Pour l'identification qualitative des GAG, la chromatographie sur couche mince et l'électrophorèse sont souvent utilisées. Cependant, ces deux techniques présentent une sensibilité et une spécificité limitées, notamment pour la détection de certains types de mucopolysaccharidoses (MPS), comme le type IV, où les GAG sont difficiles à séparer et à visualiser, entraînant ainsi des résultats faussement négatifs.

La technique d'ELISA a été développée pour quantifier les GAG spécifiques tels que le chondroïtine sulfate (CS), le dermatane sulfate (DS), le kératane sulfate (KS) et l'héparane sulfate (HS) dans le sang et les urines. Cette méthode, plus sensible et rapide, offre une meilleure résolution, mais reste coûteuse et peu accessible.

Plus récemment, la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse a été mise au point. Cette technique, à la fois sensible et précise, permet un dosage spécifique des GAG (CS, DS, HS et KS) dans divers milieux biologiques, notamment le sang, les urines, le liquide céphalorachidien (LCR) et les tissus.[149,164]

Dans notre étude, 75,86 % des patients ont bénéficié du dosage urinaire des glycosaminoglycanes (GAG), lequel a révélé des valeurs augmentées dans tous les types de MPS analysés. Les patients n'ayant pas réalisé cet examen étaient majoritairement suivis entre 2006



et 2013, période durant laquelle la disponibilité de ce test était limitée, en raison de son coût élevé et de l'accès restreint à cette analyse dans certains centres spécialisés.

### **b) L'activité enzymatique**

Quatre millilitres de sang périphérique sont généralement prélevés dans un tube d'héparine sodique. Le plasma est séparé, et les leucocytes sont isolés du sang total. Les leucocytes sont stockés à – 80 °C jusqu'au processus de fermentation. Tous les troubles de MPS sont confirmés par des analyses enzymatiques respectives. Ils sont réalisés à l'aide d'un fluorigène artificiel (4-méthylumbelliferyl), à l'exception de l'arylsulfatase B qui est dosé par méthode photométrique à l'aide du sulfate para-nitrocatéchol comme substrat.[165]

Dans notre étude l'activité enzymatique est effondrée dans tous les types de MPS. L'activité enzymatique n'était pas disponible chez 37.93% des cas.

### **c) Etude génétique**

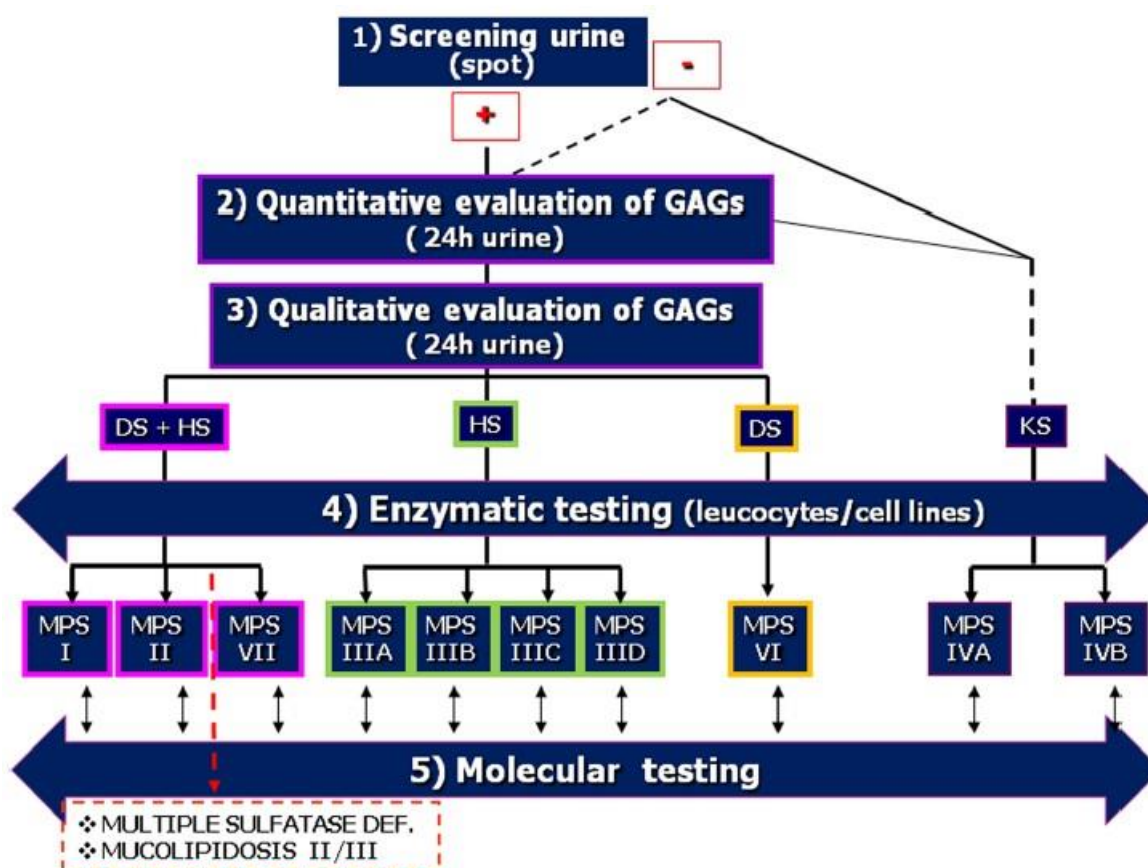
Le diagnostic moléculaire est essentiel et fournit une certitude diagnostique. Au cours de ces dernières années, le diagnostic moléculaire des MPS, et en général des maladies héréditaires monogéniques, s'est enrichi de nouvelles approches analytiques qui ont permis un meilleur diagnostic dans des délais raccourcis. [166]

Dans notre contexte, un seul patient a bénéficié de cet examen. Il s'agit d'un cas issu d'une grossesse surveillée, au cours de laquelle une amniocentèse a été réalisée à 14 semaines d'aménorrhée. L'analyse génétique effectuée a permis de suspecter la maladie de Hurler.



Ce cas illustre l'importance cruciale d'un diagnostic prénatal précoce, qui permet non seulement de confirmer une pathologie génétique, mais également de planifier une prise en charge adaptée dès la naissance, améliorant ainsi le pronostic et la qualité de vie du patient.

Figure 71 : Algorithme diagnostique pour les mucopolysaccharidoses (MPS) : Le diagnostic des



MPS débute par un dépistage urinaire, suivi d'un dosage quantitatif des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires. Si possible, une évaluation qualitative des GAG accumulés peut être réalisée, ce qui permet d'orienter l'analyse enzymatique. Une fois le déficit enzymatique identifié, une analyse moléculaire est effectuée pour déterminer la variante génomique responsable.

HS : héparane sulfate / DS : dermatane sulfate.[165]



## 2. Examens radiologiques :

### a) Echographie cardiaque

L'atteinte cardiaque est fréquente au cours des mucopolysaccharidoses (MPS) et constitue un élément clé pour le dépistage et le diagnostic de ces maladies. Un diagnostic et une prise en charge précoces, fondés sur une interprétation correcte des résultats biologiques et des examens d'imagerie, notamment l'échocardiographie, sont essentiels.

#### **Manifestations cardiaques :**

Boffi et al. expliquent que lors des débuts de la maladie il est possible d'observer des feuillets épaissis et fibrosés, et une fuite qui va s'aggraver au fur et à mesure que la maladie progresse. [167]

- Stades précoces : épaississement et fibrose des feuillets valvulaires, accompagnés de fuites cardiaques qui s'aggravent avec l'évolution de la maladie.
- Stades avancés : calcification et épaississement des valves entraînant une sténose valvulaire, hypertrophie myocardique avec infiltration modérée (moins marquée que dans le syndrome de Fabry), et fibrose endocardique visible en échographie.
- Autres anomalies : dilatation et perte d'élasticité de l'aorte ascendante dues à l'accumulation des glycosaminoglycanes (GAG), et, plus rarement, des malformations congénitales comme la coarctation de l'aorte.

#### **Types les plus touchés selon Lin et al. :**

Les MPS I, II et VI présentent une atteinte cardiovasculaire plus fréquente, tandis que les types III et IV sont moins concernés.[168]

#### **Structures affectées et anomalies fréquemment observées selon Lin et al :**

- Valve mitrale et valve aortique : sténose valvulaire (60 %), fuite mitrale (52 %), fuite aortique (27 %), prolapsus mitral (33 %).
- Hypertrophie : septum interventriculaire (55 %), hypertrophie septale asymétrique (42 %).
- Dysfonction diastolique : 23 %. [168]



Au cours de notre étude, nous avons observé des anomalies similaires à celles décrites par Lin et al. et Boffi et al. :

- Atteinte mitrale : Elle était la plus fréquente, avec une insuffisance mitrale (25 %), un rétrécissement mitral (18,75 %) et un épaissement mitral (50 %). En revanche, aucun cas de prolapsus mitral n'a été identifié.
- Atteinte aortique : Classée en deuxième position, cette atteinte a été observée avec une insuffisance aortique (12,50 %) et un épaissement aortique (43,75 %). Ces résultats sont également concordants avec ceux rapportés par Lin et al.

Enfin, notre étude note des anomalies rares comme le canal artériel persistant et la dilatation ventriculaire. Boffi et al. discutent également d'anomalies rares telles que l'élasticité réduite de l'aorte et les calcifications valvulaires tardives.[167]

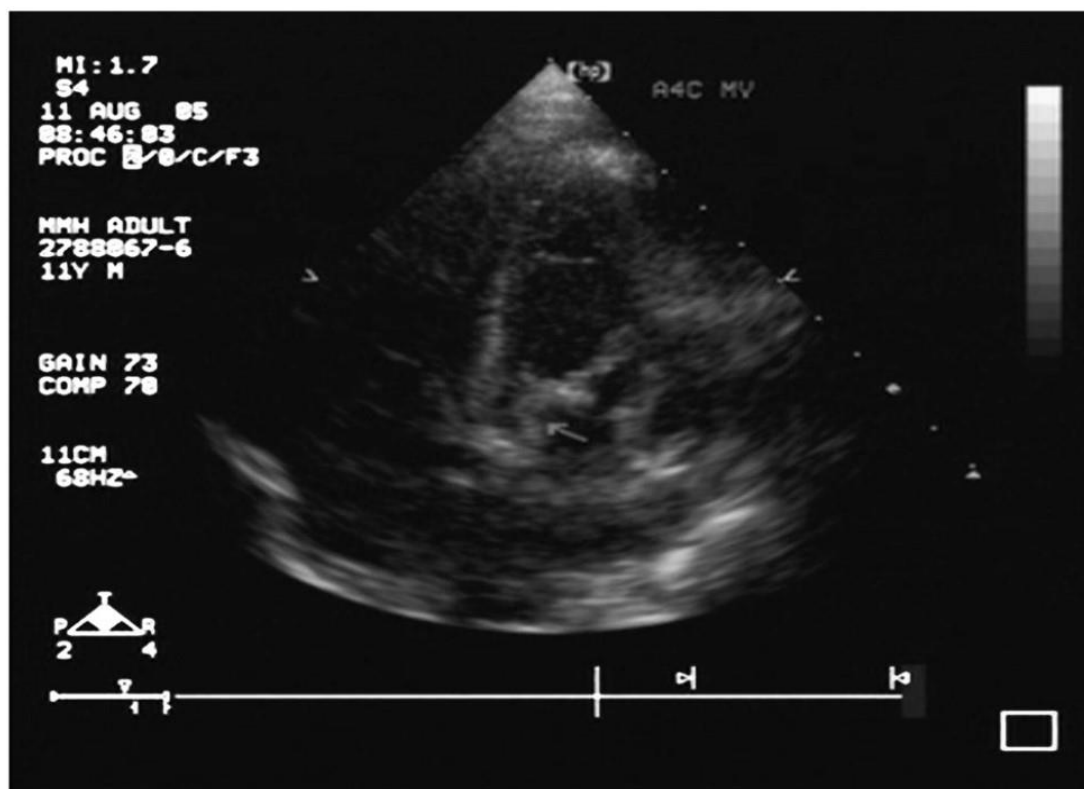


Figure 72 : Cette image échographique montre un épaissement des feuillets de la valve mitrale chez un garçon de 11 ans atteint de MPS II.[168]



**b) La radiographie standard :**

La dysostose multiple regroupe les anomalies radiographiques typiques des MPS, résultant d'un dysfonctionnement de la croissance endochondrale et membranaire dans l'ensemble du corps. Selon K. White, cette condition se caractérise par :

- Colonne vertébrale : Hypoplasie des corps vertébraux associée à une déformation cyphotique, parfois accompagnée de scoliose.
- Articulations : Acétabules fines et larges, entraînant une subluxation ou une luxation complète des têtes fémorales, et des genoux souvent en position valgus.
- Crâne : Macrocrânie avec calvarium épaissi et selle turcique en forme de J.
- Os longs et courts : Clavicules et côtes élargies, épiphyses hypoplasiques, diaphyses épaissies, incurvation du radius distal, métacarpes courts et fins avec un rétrécissement proximal.[169]

Ces descriptions concordent avec les anomalies radiologiques observées dans notre étude sur les radiographies standards, parmi lesquelles :

- Hypertrophie des végétations adénoïdes.
- Cardiomégalie sur radiographie thoracique.
- Déformations rachidiennes, telles que scoliose ou cyphose.
- Hypoplasie vertébrale.
- Luxation de la hanche avec déformation en coxa valga.
- Déformations des membres inférieurs, avec genou varum ou valgum.

**c) Imagerie cérébrale**

Selon Reichert et al., l'IRM est l'examen de choix en neuroimagerie pour les mucopolysaccharidoses (MPS). Elle permet d'identifier plusieurs anomalies caractéristiques, notamment :



- Cérébrales : élargissement des espaces périvasculaires, lésions de la substance blanche, hydrocéphalie, atrophie cérébrale, épaississement du diploë, anomalies morphologiques de la selle turcique, et macrocéphalie.
- Médullaires : sténose du canal rachidien cervical avec ou sans compression médullaire, myélopathie.
- Vertébrales et rachidiennes : corps vertébraux en forme de coin, de plateau ou de billes, déformations des disques intervertébraux, cyphose, scoliose, dysplasie odontoïdienne.

[170]

Dans notre étude, une tomodensitométrie cérébrale réalisée chez un patient atteint de MPS I a révélé une légère atrophie cortico-sous-corticale.

## V. Traitement :

### 1. Les objectifs du traitement :

La prise en charge des mucopolysaccharidoses vise à :

- Améliorer la qualité de vie du patient.
- Ralentir l'évolution multisystémique de la maladie.
- Prévenir les complications de la maladie.

### 2. Le traitement symptomatique :

Compte tenu de la diversité des atteintes somatiques, la prise en charge de ces maladies requiert une équipe multidisciplinaire, incluant pédiatres, chirurgiens orthopédiques, neurochirurgiens, cardiologues, oto-rhino-laryngologues, kinésithérapeutes et autres. Les nombreuses complications évolutives des MPS nécessitent la mise en oeuvre de diverses procédures visant à améliorer leur qualité de vie.[171]

#### a) Traitement à visée ORL

Les interventions chirurgicales (amygdalectomie, polypectomie, adénoïdectomie) réduisent les symptômes obstructifs et les infections (rhinorrhée, otites). En cas extrême, une



trachéotomie peut être nécessaire. Les traitements médicaux incluent une antibiothérapie lors des infections.[172]

Notre étude confirme l'application d'interventions à visée ORL, telles que l'amygdalectomie et l'adénoïdectomie, effectuées pour atténuer les symptômes obstructifs et prévenir les infections. De plus, des antibiotiques ont été prescrits pour traiter les épisodes d'otites ou d'infections respiratoires.

### **b) Traitement à visée ophtalmologique**

La prise en charge ophtalmologique repose sur :

- La correction des troubles visuels (hypermétropie, astigmatisme).
- Les lentilles photochromiques pour la photophobie.
- La greffe de cornée pour l'opacification cornéenne
- Les lubrifiants et traitements topiques pour le syndrome de l'œil sec et la kérato-conjonctivite.[173]

La prise en charge ophtalmologique dans notre contexte repose sur la correction de l'acuité visuelle par des verres de correction.

### **c) Traitement à visée ostéoarticulaire**

Les interventions orthopédiques visent à corriger les déformations musculosquelettiques (cyphose, scoliose, dysplasie de la hanche) via des chirurgies, orthèses ou kinésithérapie. Certains patients utilisent un corset de siège.[174]

La prise en charge des troubles ostéoarticulaires chez nos patients a inclus des interventions orthopédiques visant à corriger les déformations musculosquelettiques. Par ailleurs, la kinésithérapie motrice a été largement utilisée, notamment chez les patients atteints de MPS I, où elle a concerné 61,54 % des cas.



**d) Traitement à visée cardiovasculaire**

- Médical : Traitements pour réduire la surcharge volémique et améliorer la contractilité myocardique en cas de dysfonctionnement cardiaque.[167]
- Chirurgical : Remplacement valvulaire pour les valvulopathies graves chez les patients sans comorbidités significatives. [167]

**e) Traitement à visée antalgique**

La douleur, souvent chronique, est gérée selon l'échelle analgésique de l'OMS. Les médicaments incluent :

- Analgésiques courants (paracétamol, AINS),
- Traitements adjuvants (gabapentine, prégabaline),
- Opioïdes pour les douleurs sévères.[175]

Chez nos patients, la douleur articulaire a été prise en charge par des traitements antalgiques, incluant le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**f) Traitement à visée neurologique**

Afin d'éviter la survenue des complications neurologiques, il est préconisé de procéder à une dérivation ventriculopéritonéal si hydrocéphalie, et une décompression de moelle épinière cervicale si compression.[174]

**g) Traitement à visée digestif**

Les cures de hernies ombilicales ou inguinales, fréquemment recommandées comme traitement symptomatique [171], ont été réalisées chez nos patients, confirmant leur rôle courant dans la prise en charge de ce contexte.



### 3. Le traitement spécifique :

#### A. Les traitements spécifiques actuellement disponibles

##### a) Les thérapies substitutives

- **MPS I**

La MPS de type I a été la première à bénéficier, dès 2003, d'une thérapie enzymatique substitutive reposant sur l'utilisation de la laronidase, un analogue de l' $\alpha$ -L-iduronidase humaine. L'efficacité de cette enzyme recombinante a été démontrée dans des essais cliniques incluant des patients de différents phénotypes et âges. Cependant, son administration intraveineuse ne permet pas de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE), limitant ainsi son efficacité sur le système nerveux central.[171]

Selon Giugliani et al., le schéma posologique actuellement approuvé pour la laronidase (Aldurazyme®), soit 0,58 mg/kg (100 U/kg) par semaine, offre une efficacité comparable et une sécurité potentiellement améliorée par rapport à des schémas utilisant des doses plus élevées, quelle que soit la fréquence des administrations.[176]

Dans notre contexte, 57,14 % des cas de MPS I ont bénéficié de cette enzymothérapie avec une observance satisfaisante pour 75 % des patients. Toutefois, les contraintes économiques ont conduit 25 % des enfants à interrompre le traitement. Cela souligne un défi majeur dans la gestion des maladies rares : l'accès équitable et durable à des traitements coûteux, particulièrement dans les contextes où les ressources financières des familles ou les systèmes de santé sont limités.

- **MPS II**

La MPS de type II bénéficie depuis 2006 d'une thérapie enzymatique substitutive basée sur l'idursulfase, une iduronate sulfatase recombinante produite en cellules humaines.[171]

Cette enzyme est administrée par voie intraveineuse à la dose de 0,5 mg/kg, généralement hebdomadaire. Ce traitement améliore la capacité fonctionnelle (test de marche de 6 minutes), réduit les volumes hépatique et splénique, et diminue les glycosaminoglycanes



urinaires. Cependant, en raison de son incapacité à franchir la barrière hémato-encéphalique, l'idursulfase n'a pas d'effet sur les symptômes neurologiques. [177]

- **MPS IV A**

La MPS IVa (syndrome de Morquio de type A) peut être traitée par une thérapie enzymatique substitutive (ERT) utilisant l'élosulfase alfa, une forme recombinante de la N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS).[156]

Ce traitement est administré par voie intraveineuse à une dose de 2 mg/kg/semaine. D'après les études de phase III, l'élosulfase alfa réduit les glycosaminoglycanes urinaires (GAG) et améliore l'endurance physique, notamment au test de marche de 6 minutes, ainsi que la fonction pulmonaire. Toutefois, elle présente des limitations pour traiter les anomalies squelettiques et certaines atteintes organiques. L'efficacité est maximisée lorsque le traitement est initié tôt dans la vie.[156]

- **MPS VI**

Depuis 2005, la MPS de type VI peut être traitée par la galsulfase, une arylsulfatase B recombinante humaine (N-acétylgalactosamine 4-sulfatase), qui constitue actuellement le traitement de première ligne pour cette maladie.[171]

D'après Harmatz, la galsulfase (Naglazyme®), administrée par perfusion intraveineuse à une dose de 1 à 2 mg/kg par semaine, est bien tolérée et présente un profil de sécurité favorable, y compris chez les nourrissons.[178]

Dans le cas de notre patient, le traitement par galsulfase à une dose de 1 mg/kg par semaine a été bien toléré, avec une observance satisfaisante. Ce suivi rigoureux est essentiel pour maximiser les bénéfices du traitement et ralentir la progression de la maladie. Cette expérience positive met en lumière l'efficacité de la galsulfase dans la gestion de la MPS VI, tout en rappelant l'importance d'une prise en charge précoce et d'un accompagnement des patients et de leurs familles pour garantir une bonne adhésion au traitement.



Enfin, l'accès à cette thérapie doit être soutenu par des politiques de santé adaptées pour surmonter les éventuelles barrières économiques et logistiques.

### b) La transplantation de cellules souches hématopoïétiques

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) constitue une méthode permettant d'apporter une enzyme fonctionnelle à un organisme déficient. Ce procédé consiste à administrer, par voie intraveineuse, de la moelle osseuse compatible provenant d'un donneur, après avoir soumis le patient à une myéloablation préalable. Les cellules greffées s'implantent dans la moelle osseuse du receveur et deviennent une source de production continue de l'enzyme manquante. Cette enzyme est ensuite distribuée aux différents tissus et organes grâce au mécanisme de recaptage spécifique des enzymes lysosomales. Cette approche thérapeutique, bien que développée depuis longtemps, a été historiquement utilisée dans le traitement des mucopolysaccharidoses (MPS). [171]

## B. Les stratégies thérapeutiques en développement

### a) Les thérapies moléculaires

- **Les thérapies substitutives ciblées :**

Les thérapies enzymatiques substitutives pour les MPS présentent une efficacité limitée sur certains tissus, comme le tissu osseux, en raison d'un recaptage insuffisant. Des études ont montré qu'un couplage de l'enzyme à un oligopeptide acide pourrait améliorer le recaptage osseux, notamment dans des modèles comme celui de la maladie de Morquio.[179,180]

Par ailleurs, une des principales limites des enzymes recombinantes réside dans leur incapacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui limite leur efficacité dans les MPS avec atteintes neurologiques. L'utilisation de doses très élevées pourrait permettre de franchir la BHE, mais cette stratégie, si appliquée chez l'homme, entraînerait une augmentation significative du coût du traitement, déjà problématique dans de nombreux pays.[181]



Une autre approche envisageable serait l'administration intrathécale de l'enzyme, qui facilite son accès au système nerveux central. Cette méthode a donné des résultats prometteurs dans des modèles animaux, bien qu'elle reste encore peu utilisée chez l'homme.[182]

- **Les thérapies par réduction de substrat :**

Une autre approche thérapeutique potentielle pour les MPS consiste à bloquer la biosynthèse des substrats afin de prévenir leur accumulation excessive. Par exemple, il a été démontré que la rhodamine B peut réduire l'accumulation des GAG en inhibant leur production. De même, la génistéine s'est révélée capable d'inhiber la synthèse des GAG. Bien qu'elle semble franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce passage reste limité, et d'autres composés de la même famille font actuellement l'objet de recherches.[171]

Le polysulfate de pentosane a permis de réduire l'inflammation systémique et articulaire, d'améliorer la motilité, et de stabiliser les malformations du crâne et de la trachée. De plus, il a contribué à diminuer les concentrations de GAG urinaires et tissulaires chez les patients atteints de MPS VI.[183]

- **La translecture de codons stop :**

Certaines mutations, dites mutations non-sens, entraînent l'apparition d'un codon stop prématuré. Il a été démontré que certains antibiotiques de la famille des aminosides, comme la gentamicine, peuvent réduire la fidélité de la traduction, permettant ainsi de restaurer partiellement la synthèse d'une protéine fonctionnelle. Dans le cas de la maladie de Hurler, la gentamicine s'est avérée efficace sur un large éventail de mutations non-sens, bien que l'efficacité varie en fonction du type de codon stop. Cependant, en raison de sa toxicité, son utilisation à long terme en clinique reste difficilement envisageable.[171,183]

- **Les molécules chaperonnes :**

Les molécules chaperonnes pourraient offrir une alternative thérapeutique intéressante pour les MPS. Cette approche repose sur l'utilisation de composés capables de se lier à une enzyme mal conformée, afin de prévenir sa dégradation et de favoriser son transport vers son



site d'action. Il a été démontré que des inhibiteurs compétitifs réversibles ou des analogues de substrats peuvent agir comme des chaperonnes moléculaires. À des concentrations spécifiques, ces composés se fixent sur le site actif de l'enzyme, la protégeant ainsi de la dégradation.[171]

Un exemple notable est le N-octyl-4-épi- $\beta$ -valiénamine (NOEV), un dérivé du galactose, qui a été évalué dans le déficit en  $\beta$ -galactosidase, impliqué dans la gangliosidose GM1 et la maladie de Morquio de type B (MPS IVB). In vitro, ce composé a montré qu'il pouvait inhiber la  $\beta$ -galactosidase tout en augmentant son activité à faibles concentrations. Ces molécules présentent l'avantage d'être de petite taille, ce qui leur permet de traverser la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, leur efficacité demeure limitée et spécifique à certains patients présentant des mutations particulières.[183]

### **b) La thérapie génique**

La thérapie génique a pour objectif de corriger les séquences génétiques défectueuses dans les cellules des patients. Dans l'approche ex vivo, les cellules du patient (telles que les cellules souches ou les fibroblastes) sont prélevées, modifiées génétiquement en laboratoire, puis réinjectées dans l'organisme du patient. En revanche, l'approche in vivo consiste à injecter directement le matériel génétique corrigé dans le corps, généralement à l'aide de vecteurs viraux pour cibler les cellules spécifiques.

Les MPS sont des candidats idéaux pour cette stratégie, car les gènes responsables de ces maladies sont bien caractérisés, facilitant ainsi la conception de vecteurs adaptés pour un transfert de gène efficace.[171]



## **VI. Le conseil génétique :**

Le conseil génétique joue un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles des patients. Il permet de leur expliquer les principes de l'hérédité et le risque accru d'avoir un enfant atteint. Il offre également la possibilité de proposer un diagnostic prénatal aux familles ayant déjà plusieurs enfants atteints et sensibilise les membres sains de la famille à éviter les mariages consanguins à l'avenir.

L'absence de recours au conseil génétique dans les cas étudiés met en lumière la nécessité d'une sensibilisation accrue des patients, des familles et des professionnels de santé à l'importance de cette démarche. Des actions comme l'intégration systématique du conseil génétique dans les parcours de soins, la formation de personnels qualifiés et la prise en charge financière des consultations pourraient améliorer significativement son accessibilité.

## **VII. L'évolution :**

L'évolution des patients atteints de mucopolysaccharidoses (MPS) varie en fonction du type de maladie, de l'accès aux traitements spécifiques et du suivi médical. Chez les patients bénéficiant de l'enzymothérapie substitutive (ETS), notamment ceux atteints de MPS I, des améliorations cliniques significatives ont été observées, avec une réduction des symptômes systémiques tels que l'hépatomégalie, la splénomégalie, et les douleurs articulaires. Cependant, des complications persistantes, telles que des déformations osseuses, des atteintes oculaires (cataractes), et des décès, soulignent les limites de cette thérapie, en particulier lorsque le traitement est initié tardivement.

Pour les patients non traités ou perdus de vue (comme la patiente atteinte de MPS VI), l'évolution est marquée par une aggravation progressive des symptômes musculosquelettiques, l'apparition de complications neurologiques, et une altération majeure de la qualité de vie. Ces observations reflètent les conséquences de l'accumulation lysosomale en l'absence de traitement correctif.



Pour améliorer l'évolution des patients atteints de MPS, il est essentiel de renforcer le diagnostic précoce, notamment par le dépistage néonatal dans les populations à risque, et de garantir un accès élargi aux traitements spécifiques comme l'enzymothérapie substitutive ou les greffes, tout en réduisant les obstacles financiers et logistiques. Un suivi structuré et multidisciplinaire, intégrant des interventions orthopédiques, neurologiques et ophtalmologiques, ainsi qu'un soutien psychologique et social, est crucial pour limiter les complications et améliorer la qualité de vie. Parallèlement, la recherche sur des thérapies innovantes, telles que la thérapie génique et les petites molécules chaperonnes, doit être encouragée pour offrir des solutions plus efficaces. Enfin, des campagnes de sensibilisation et une meilleure formation des professionnels de santé sont nécessaires pour optimiser le diagnostic et la prise en charge des patients, particulièrement dans les régions à ressources limitées.

### **VIII. Le suivi :**

Le service de pédiatrie B organise un suivi trimestriel pour les patients atteints de MPS, permettant de surveiller l'évolution de la maladie, d'adapter les thérapies, de réaliser des examens complémentaires, et de solliciter l'avis de spécialistes tels qu'un ophtalmologue, un ORL ou un chirurgien pédiatrique. Ces consultations visent à stabiliser la maladie et à prévenir les complications. Par ailleurs, le suivi des atteintes cardiovasculaires est assuré par échographie cardiaque semestrielle, adaptée à la sévérité de l'atteinte, quel que soit le type de MPS.



Ces recommandations concordent avec celles de Boffi et al., qui préconisent une évaluation clinique, un ECG et une échocardiographie annuelle pour les patients atteints de valvulopathies légères ou stables. En cas de valvulopathie modérée, un suivi semestriel est recommandé. Pour les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque non contrôlés par un traitement pharmacologique, ces examens doivent être réalisés tous les 3 à 6 mois.[167]



---

**Partie 2 :**

**Maladie liée à un déficit énergétique**

---



## Glycogénose

### I. Rappel :

Les glycogénoses, ou maladies du stockage du glycogène (GSD), sont des maladies métaboliques héréditaires dues à des mutations affectant les enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène. Ces anomalies entraînent une accumulation ou un déficit de glycogène, impactant divers organes comme le foie, les muscles, et parfois le cœur ou les reins.[184]

Avec une incidence estimée entre 1/20 000 et 1/43 000 naissances vivantes, les GSD regroupent plus de 20 sous-types, chacun présentant une diversité de manifestations cliniques, allant de l'hypoglycémie à jeun à l'hépatomégalie, en passant par des complications musculaires et une intolérance à l'effort. Le traitement repose principalement sur une gestion diététique visant à stabiliser la glycémie, associée à des approches complémentaires telles que les thérapies enzymatiques ou pharmacologiques, ainsi que des solutions innovantes comme la thérapie génique.[184]

#### **Classification des glycogénoses selon les types :**

##### **GSD Type 0 :**

- ✓ Déficit en glycogène synthase, entraînant une absence de glycogène hépatique.
- ✓ Principaux symptômes : Hyperglycémie postprandiale, hypoglycémie à jeun, hépatomégalie rare.[184]

##### **GSD Type I (Maladie de Von Gierke) :**

- ✓ Sous-types : GSD-Ia (déficit en glucose-6-phosphatase) et GSD-Ib (déficit en transporteur G6P).
- ✓ Symptômes : Hypoglycémie sévère, hépatomégalie, hyperlipidémie, hyperuricémie, complications rénales.[185]



**GSD Type II (Maladie de Pompe) :**

- ✓ Déficit en alpha-glucosidase acide.
- ✓ Atteinte multisystémique : Cardiomyopathie hypertrophique, hypotrophie musculaire .[186]

**GSD Type III (Maladie de Cori ou Forbes) :**

- ✓ Déficit en enzyme débranchante (AGL).
- ✓ Symptômes : Hépatomégalie, atteinte musculaire progressive (cardiaque et squelettique). [187,188]

**GSD Type IV (Maladie d'Andersen) :**

- ✓ Déficit en enzyme branchante.
- ✓ Caractérisée par une cirrhose hépatique progressive. [189]

**GSD Type V (Maladie de McArdle) :**

- ✓ Déficit en phosphorylase musculaire.
- ✓ Symptômes : Intolérance à l'effort, crampes musculaires, rhabdomyolyse.[184]

**GSD Type VI (Maladie de Hers) :**

- ✓ Déficit en phosphorylase hépatique.
- ✓ Symptômes : Hypoglycémie légère, hépatomégalie.[189]

**GSD Type IX :**

- ✓ Déficit en phosphorylase kinase.
- ✓ Symptômes similaires aux GSD hépatiques : Hépatomégalie, retard de croissance. [184,189]

**GSD Type X à XX et autres :**

- ✓ Plusieurs formes rares identifiées (ex. GSD type XI : déficit en GLUT2, syndrome de Fanconi-Bickel).
- ✓ Présentation variée selon l'enzyme affectée.[184]



Le tableau ci-dessous présente un aperçu global des maladies de stockage du glycogène selon Gümüş E et al. :[184]

**Tableau 71 : Aperçu global des maladies de stockage du glycogène**

Type de GSD	Enzyme ou transporteur défectueux	Gène/ Hérité	Location du gène	Atteinte tissulaire primaire	Caractéristiques
<b>GSD-0a</b>	Glycogène synthase hépatique	GYS2/AR	12p12.1	Foie	Absence d'hépatomégalie. Hyperglycémie postprandiale, glycosurie et hyperlactatémie. Quantité extrêmement faible de glycogène dans le tissu hépatique.
<b>GSD-0b</b>	Glycogène synthase musculaire	GYS1/AR	19q13.33	Muscle	Atteinte cardiaque, risque d'arrêt cardiaque soudain.
<b>GSD-Ia</b>	Glucose-6-phosphatase	G6PC/AR	17q21	Foie	Coagulopathie, anémie, ostéopénie, ostéoporose, dysfonction rénale, adénome hépatique (AH), carcinome hépatocellulaire (CHC).
<b>GSD-Ib</b>	Transporteur de glucose-6-phosphatase	SLC37A4/AR	11q23.3	Foie	Neutropénie, dysfonctionnement des neutrophiles, infections récurrentes, ulcères des muqueuses buccales et intestinales, MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), auto-immunité.
<b>GSD-II (Pompe)</b>	$\alpha$ -Glucosidase acide	GAA/AR	17q25.3	Muscle	Cardiomyopathie, forme à début infantile. Faiblesse musculaire, forme à début tardif.
<b>Maladie de Danon (GSD-IIb)</b>	Protéine membranaire associée aux lysosomes-2	LAMP2/XLD	Xq24	Muscle	Myopathie squelettique et cardiaque, arythmie, déficience intellectuelle.
<b>GSD du cœur</b>	Protéine kinase activée par	PRKAG2/AD	7q36.1	Muscle	Hypertrophie ventriculaire sévère. Préexcitation



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	l'AMP, sous-unité régulatrice $\gamma$ -2				électrocardiographique et maladie du système de conduction. Décès cardiaque soudain prématuré (<40 ans).
<b>GSD du cœur, congénital e létale</b>	Protéine kinase activée par l'AMP, sous-unité non catalytique $\gamma$ -2	PRKAG2 / AD	7q36.1	Muscle	Certaines mutations (R531Q, R384T) entraînent un phénotype plus sévère. Début fœtal, cardiomégalie extrême, décès pendant la petite enfance.
<b>GSD-IIIa/IIIb</b>	Enzyme de débranchement du glycogène	AGL / AR	1p21.2	IIIa : Foie + muscle ; IIIb : Foie	Fibrose hépatique, cirrhose, adénome hépatique (AH), carcinome hépatocellulaire (CHC) (comme complication de la cirrhose). <b>IIIa</b> : Créatine kinase (CK) élevée, retard de développement moteur, myopathie, cardiomyopathie.
<b>GSD-IV</b>	Enzyme de ramification du glycogène	GBE1 / AR	3p12.2	Foie	Forme hépatique classique (maladie hépatique rapidement progressive, hépatosplénomégalie, cirrhose, carcinome hépatocellulaire). Forme hépatique non progressive. Présentation neuromusculaire (formes périnatale, congénitale, infantile et adulte). Myopathie, cardiomyopathie, neuropathie, atteinte du système nerveux central (SNC), maladie des corps polyglucosaniques adultes (APBD). Agrégats d'amylopectine dans le foie.
<b>GSD-V</b>	Glycogène phosphorylase musculaire	PYGM / AR	11q13.1	Muscle	Intolérance à l'exercice, crampes musculaires, rhabdomyolyse, myoglobininurie, phénomène de "second souffle".
<b>GSD-VI</b>	Glycogène phosphorylase hépatique	PYGL / AR	14q22.1	Foie	Variabilité phénotypique (chevauchement avec la glycogénose de type IX). Atteinte hépatique sévère



					rapportée. Hypotonie légère et cardiopathie signalées. Accumulation excessive de glycogène avec un glycogène structurellement normal dans le tissu hépatique. Déficit enzymatique dans les érythrocytes et les leucocytes.
<b>GSD-VII</b>	Phosphofructokinase musculaire	PFKM/AR	12q13.11	Muscle	Myopathie d'effort, intolérance à l'exercice, crampes musculaires, anémie hémolytique. Forme infantile rapidement progressive (atteinte multisystémique, convulsions, cardiomyopathie).
<b>GSD-IXa1</b>	Kinase de la phosphorylase, sous-unité $\alpha$ , hépatique	PHKA2/XLR	Xp22.13	Foie	Le sous-type le plus courant. Porteuses symptomatiques chez les femmes en raison de l'inactivation du chromosome X. Les symptômes cliniques et les anomalies biologiques disparaissent progressivement avec l'âge. Des phénotypes sévères ont été rapportés.
<b>GSD-IXb</b>	Kinase de la phosphorylase, sous-unité $\beta$	PHKB/AR	16q12.1	Foie	Accumulation marquée de glycogène dans le foie et les muscles. Les symptômes musculaires sont généralement légers ou absents.
<b>GSD-IXc</b>	Kinase de la phosphorylase, sous-unité $\gamma$	PHKG2/AR	16p11.2	Foie	Phénotype plus sévère avec un risque accru de fibrose hépatique et de cirrhose.
<b>GSD-IXd</b>	Kinase de la phosphorylase, sous-unité $\alpha$ , musculaire	PHKA1/XLR	Xq13.1	Muscle	Faiblesse musculaire et crampes musculaires pendant l'exercice. Principalement chez les adultes.
<b>GSD-X</b>	Phosphoglycérate mutase musculaire	PGAM2/AR	7p13	Muscle	Intolérance à l'exercice, crampes et douleurs musculaires, rhabdomyolyse, myoglobulinurie.



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

<b>Syndrome de Fanconi-Bickel (GSD-XI)</b>	Transporteur de glucose 2	SLC2A2/AR	3q26.2	Foie	Atteinte hépatorénale. Dysfonction tubulaire rénale proximale. Ostéoporose/rachitisme. Différents profils de dysglycémie. Hyperglycémie postprandiale et hypergalactosémie.
<b>GSD-XI</b>	Lactate déshydrogénase A	LDHA/AR	11p15.1	Muscle	Myoglobulinurie d'effort, fatigabilité accrue, myalgies induites par l'exercice, lésions cutanées érythématosquameuses sur les faces extenseurs des extrémités.
<b>GSD-XII</b>	Aldolase A du fructose-1,6-bisphosphate	ALDOA/AR	16p11.2	Muscle	Rhabdomyolyse induite par la fièvre et/ou l'exercice, anémie hémolytique avec ou sans myopathie ou dysfonctionnement cognitif.
<b>GSD-XIII</b>	Énolase 3 (β-énolase)	ENO3/AR	17p13.2	Muscle	Intolérance à l'exercice, myalgie induite par l'exercice, faiblesse musculaire.
<b>GSD-XV</b>	Glycogénin-1	GYG1/AR	3q24	Muscle	Cardiomyopathie arythmogène ventriculaire, faiblesse musculaire progressive.

GSD : Maladie de stockage du glycogène / HA : Adénome hépatique / HCC : Carcinome hépatocellulaire / AR : Autosomique récessif / XLR : Lié à l'X récessif / XLD : Lié à l'X dominant / CK : Créatinine kinase / SNC : Système nerveux central / APBD : Maladie des corps polyglucosaniques adultes / MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.



## II. Épidémiologie :

L'épidémiologie des glycoséoses (Glycogen Storage Diseases, GSD) montre une incidence globale estimée entre 1 cas pour 20 000 à 43 000 naissances vivantes.

Ces maladies hétérogènes incluent plus de 20 types différents, classifiés selon l'enzyme déficiente et les tissus affectés. Parmi les GSD avec atteinte hépatique, 80 % des cas sont dus aux types I, III et IX.[184]

Des variations géographiques et génétiques influencent la prévalence de certains sous-types, notamment :

- **GSD-I** : Incidence globale estimée à environ 1/100 000, avec des fréquences accrues chez les populations juives ashkénazes, mexicaines-hispaniques et japonaises en raison de mutations spécifiques.[190]
- **GSD-III** : Prévalence plus élevée dans certaines populations isolées, par exemple les Inuits du Nunavik (1 /2500) et les Juifs nord-africains d'Israël (1 /5400).[184]
- **GSD-IV** : Maladie extrêmement rare, représentant 0,3 % de toutes les GSD, avec une prévalence estimée entre 1:600 000 et 1:800 000.[184]

### **Consanguinité :**

- **Nos résultats** : La consanguinité est retrouvée dans 57,89 % des cas (11 patients sur 19), dont 9 cas avec consanguinité du 1er degré et 2 cas du 2e degré.
- **Littérature** : Les glycoséoses, en particulier les types I et III, sont fréquemment associées à des contextes de consanguinité, reflétant leur transmission autosomique récessive.[184]

### **Âge :**

Dans la littérature, l'âge d'apparition des symptômes des glycoséoses varie en fonction du type :



Pour la glycogénose de type I, les symptômes surviennent généralement avant l'âge de 6 mois, souvent marqués par des hypoglycémies sévères et une hépatomégalie précoce. [185,189]

Pour la glycogénose de type III, l'apparition des symptômes est également précoce, se situant généralement avant 1,5 an, avec une hépatomégalie comme premier signe clinique prédominant. L'âge de consultation peut être retardé, avec des extrêmes allant de quelques mois à l'âge adulte, souvent influencés par la gravité des symptômes et l'accès aux soins spécialisés.[187,189]

Dans notre série, l'âge moyen d'apparition des symptômes chez les patients atteints de glycogénose est de 11 mois. L'âge moyen de consultation est de 3 ans et 7 mois, avec une variation allant de 3 mois à 15 ans et 6 mois.

L'âge moyen d'apparition des symptômes légèrement plus tardif dans notre série pourrait s'expliquer par un diagnostic différé ou par des formes cliniques moins sévères initialement.

L'écart important dans l'âge de consultation (jusqu'à 15 ans) dans notre cohorte pourrait refléter un accès tardif au système de santé ou un manque de sensibilisation des professionnels aux signes cliniques de la maladie.

### **Sexe :**

Concernant la répartition selon le sexe, il n'existe pas de tendance universelle ou spécifique clairement établie pour les glycogénoses dans la littérature [184–187]. La prédominance masculine observée dans notre série (sexe-ratio de 0,7) semble être une particularité locale ou un biais d'échantillonnage, car ni pour la glycogénose de type I ni pour la glycogénose de type III une différence significative entre les sexes n'a été rapportée.



### III. Manifestations cliniques :

Les glycoséoses (GSD) constituent un groupe hétérogène de maladies métaboliques héréditaires qui touchent principalement le foie, les muscles squelettiques et parfois d'autres organes comme le cœur, les reins ou le système nerveux central.

Les manifestations cliniques varient selon le type de glycoséose, en fonction de l'enzyme déficiente et des tissus concernés. Les principaux symptômes regroupés par type de glycoséose sont les suivants :

#### 1. Glycoséoses à prédominance hépatique :

- **GSD I (Maladie de Von Gierke) :**
  - ✓ Symptômes : Hypoglycémie sévère à jeun, hépatomégalie, retard de croissance, facies poupin, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, et acidose lactique.[184,189]
  - ✓ Complications : Ostéoporose, adénomes hépatiques, carcinome hépatocellulaire, dysfonction rénale chronique.
- **GSD III (Cori/Forbes) :**
  - ✓ Symptômes : Hépatomégalie, hypoglycémie modérée, retard staturo-pondéral, faiblesse musculaire progressive, myopathie et cardiomyopathie. [189,191]
- **GSD IV (Andersen) :**
  - ✓ Symptômes : Hépatosplénomégalie, cirrhose hépatique progressive, atteintes neuromusculaires (myopathies), neuropathie périphérique.[184,189]

#### 2. Glycoséoses musculaires :

- **GSD II (Pompe) :**
  - ✓ Symptômes : Cardiomyopathie hypertrophique, hypotonie généralisée, faiblesse musculaire progressive, insuffisance respiratoire.[184]



- **GSD V (McArdle) :**
  - ✓ Symptômes : Intolérance à l'effort, crampes musculaires, rhabdomyolyse avec myoglobinurie, et phénomène de "second souffle". [189]
- **GSD VII (Tarui) :**
  - ✓ Symptômes : Faiblesse musculaire d'effort, crampes musculaires, anémie hémolytique.[189]

### **3. Glycogénoses mixtes (hépatique et musculaire) :**

- **GSD IIIa :** Hépatomégalie, hypoglycémie modérée, faiblesse musculaire progressive, myopathie et cardiomyopathie associées. [189]
- **GSD IX :** Hépatomégalie associée à des hypoglycémies légères, atteinte musculaire moins fréquente.[184]

### **4. Discussion de nos résultats :**

#### **Retard Staturo-pondéral :**

Un retard de croissance a été observé chez 84,21 % des patients, reflétant les effets d'une hypoglycémie chronique et d'une atteinte métabolique prolongée.

Ce retard est également bien documenté dans la littérature, où il est souvent associé à une mauvaise gestion nutritionnelle et à des complications métaboliques secondaires.[184]

#### **Manifestations abdominales :**

Tous nos patients présentaient une hépatomégalie (100 %), souvent associée à une distension abdominale (100 %). La splénomégalie a été notée chez 31,58 % des cas, tandis que 10,53 % des patients ont évolué vers une cirrhose. Ces résultats confirment que l'atteinte hépatique est une manifestation cardinale des glycogénoses, en particulier des formes hépatiques comme les GSD-I et GSD-III. La fréquence élevée de cette atteinte est en accord avec les données de la littérature, où l'hépatomégalie constitue un signe central dans ces types de glycogénoses.[184,189]



**Atteintes Musculaire et Neurologique :**

L'atteinte musculaire a été limitée à un cas de rhabdomyolyse, ce qui contraste avec la littérature décrivant une prévalence accrue dans les GSD-II et V.

Deux patients (10,53 %) présentaient des retards moteurs et des troubles neurologiques mineurs, incluant un nystagmus bilatéral. Ces observations suggèrent que les atteintes musculaires et neurologiques dans votre cohorte sont moins fréquentes, peut-être en raison de la prédominance des formes hépatiques des glycoséoses.[189]

**Absence d'Atteinte Cardiaque Significative :**

Aucun patient n'a présenté de cardiomyopathie ou d'autres anomalies cardiaques, en cohérence avec le fait que les formes musculaires (GSD-II et GSD-V) sont peu représentées dans notre cohorte.[184]

## **IV. Examens paracliniques :**

### **1. Examens biochimiques et métaboliques :**

- **Glycémie** : À jeun pour évaluer une hypoglycémie.
- **Lactate** : Augmenté dans plusieurs types de glycoséose, notamment le type Ia.
- **Acide urique** : Hyperuricémie fréquente.
- **Transaminases (ASAT, ALAT)** : Souvent élevées en cas d'atteinte hépatique.
- **Triglycérides et cholestérol** : Hypertriglycéridémie courante.
- **Profil protéique** : Recherche d'une hypoalbuminémie.
- **CK (Créatine kinase)** : Pour les formes musculaires comme GSD V (McArdle)

. [184,189]

**Chez nos patients :**

Une anémie a été identifiée chez 68,42 % d'entre eux, probablement en lien avec une insuffisance nutritionnelle ou un dysfonctionnement hépatique.



Les transaminases (ALAT et ASAT) étaient élevées chez 94,74 % des cas, parfois jusqu'à quatre fois les valeurs normales, ce qui reflète une atteinte hépatique sévère.

Une hyperlactatémie a été constatée chez 52,63 % des patients, signe d'une perturbation métabolique importante, et 42,11 % présentaient une hypoglycémie, typique des glycogénoses hépatiques telles que les GSD Ia et III.

### 2. Examens génétiques :

- Analyse génétique pour identifier des mutations spécifiques (par exemple, G6PC pour le type Ia, AGL pour le type III, etc.).
- Ces tests peuvent remplacer la biopsie dans de nombreux cas pour confirmer le diagnostic .[184,189]

### 3. Tests enzymatiques :

- Mesure des activités enzymatiques spécifiques dans des échantillons de biopsie de foie ou de muscle pour confirmer un déficit enzymatique. [184,189]

Malheureusement, aucun patient n'a bénéficié de tests enzymatiques ou génétiques, essentiels pour confirmer le type spécifique de glycogénose et guider une prise en charge adaptée. Cette absence constitue une limite diagnostique importante, car ces analyses permettent une différenciation précise des différents types de glycogénose et ouvrent la voie à des traitements ciblés.

### 4. Imagerie médicale :

- **Échographie abdominale** : Pour évaluer une hépatomégalie, splénomégalie ou des adénomes hépatiques.
- **IRM hépatique ou musculaire** : Utile pour détecter des anomalies structurelles ou pour des études métaboliques spécifiques.
- **TDM (Scanner)** : Recherche de complications comme des nodules hépatiques ou une cirrhose.[184,189]



Les examens d'imagerie réalisés chez nos patients ont complété les observations biologiques en montrant une hépatomégalie dans 100 % des cas, ainsi qu'une splénomégalie dans 42,11 %. Chez certains patients, des anomalies plus graves ont été identifiées, notamment une cirrhose hépatique confirmée chez 10,53 % des cas et une néphrocalcinose bilatérale (grade 1) chez un enfant.

Ces données soulignent la présence de complications rénales et hépatiques associées à la maladie, ce qui souligne la nécessité d'une surveillance régulière et d'une prise en charge précoce.

### 5. Biopsies :

- **Biopsie hépatique ou musculaire** : Étude histologique et enzymatique des tissus pour confirmer l'accumulation anormale de glycogène.
- Permet d'évaluer les dépôts anormaux ou une déficience en enzyme.[184,189]

Sur le plan histologique, les ponctions biopsiques hépatiques réalisées chez nos patients ont permis de confirmer le diagnostic de glycogénose. Chez 89,47 % des enfants, les résultats étaient évocateurs de glycogénose sans cirrhose, tandis que 10,53 % des cas présentaient une cirrhose constituée, témoignant d'une évolution avancée de la maladie chez ces derniers. Aucune biopsie musculaire n'a été effectuée.

### 6. Tests fonctionnels :

- **Test de tolérance au glucagon** : Utilisé pour évaluer la capacité de mobilisation du glycogène.
- **Épreuves d'effort** : Recommandées pour les formes musculaires (GSD V) afin de mesurer l'endurance et la tolérance à l'exercice.[184,189]



## **V. Traitement :**

### **1. Régulation glycémique et diététique :**

- **Apports fréquents en glucides** : Pour prévenir l'hypoglycémie, notamment chez les types affectant le foie (GSD I, III, VI, IX), des repas réguliers riches en glucides complexes et en protéines sont recommandés.
- **Maïzena crue (UCCS)** : Utilisée comme source de glucose à libération lente, particulièrement efficace pour éviter l'hypoglycémie nocturne.
- **Restriction de certains glucides** : Limitation des sucres simples et d'aliments à index glycémique élevé pour minimiser les pics postprandiaux de glucose et de lactate (notamment dans le GSD I). [184,189]

Tous nos patients ont suivi un régime hypolipidique hyperglucidique riche en glucides complexes à absorption lente, avec des repas fréquents (toutes les 2 heures).

### **2. Traitements pharmacologiques :**

- **Allopurinol** : Utilisé pour contrôler l'hyperuricémie fréquente dans les GSD I.
- **Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)** : Pour traiter la neutropénie dans le GSD Ib. La thérapie par G-CSF peut normaliser le nombre de neutrophiles et restaurer les fonctions myéloïdes.[192-194]
- **Traitement des complications associées** : Par exemple, gestion des adénomes hépatiques avec des agents médicaux (si présents).[184]

### **3. Thérapies enzymatiques et nouvelles approches :**

- **Thérapie de remplacement enzymatique (ERT)** : Spécifiquement utilisée dans la maladie de Pompe (GSD II), en remplaçant l'acide alpha-glucosidase manquant.[195]
- **L'Alglucosidase alfa**, une enzyme recombinante spécifique du glycogène lysosomal, a été approuvée par l'EMA en 2006 et par la FDA en 2010. Initialement, elle était indiquée pour les patients âgés de 8 ans ou plus et ne présentant pas d'hypertrophie cardiaque. Ce



traitement est administré par voie intraveineuse (IV) à une dose recommandée de 20 mg/kg toutes les deux semaines.[184]

- **L'Avalglucosidase alfa** est une nouvelle formulation d'enzyme spécifique du glycogène lysosomal, conçue pour améliorer la distribution de l'enzyme aux cellules cibles, avec une absorption cellulaire 15 fois supérieure à celle de l'Alglucosidase alfa. Elle a été approuvée par la FDA en 2021 et par l'EMA en 2022 pour le traitement de la maladie de Pompe à début tardif chez les patients âgés d'un an ou plus. Ce traitement est administré par voie intraveineuse (IV), avec une dose recommandée variant de 5 à 20 mg/kg toutes les deux semaines. Les études en cours montrent également une bonne tolérance chez les patients atteints de la forme infantile.[196]
- **Thérapie génique** : Encore en phase expérimentale pour plusieurs types de glycosénoses.[189]

Aucun de nos patients n'a pu bénéficier ni de la thérapie enzymatique substitutive ni de la thérapie génique.

### 4. Traitement des complications organiques :

- **Transplantation hépatique** : Considérée pour les cas sévères avec cirrhose ou carcinome hépatocellulaire (notamment dans les GSD I, III, IV).
- **Support pour insuffisance cardiaque** : Dans les formes impliquant le cœur, comme la maladie de Pompe.
- **Dialyse ou transplantation rénale** : Si insuffisance rénale chronique.[184,189]

Bien que deux de nos patients aient eu une indication de transplantation hépatique, aucune procédure n'a été réalisée.

### 5. Soutien multidisciplinaire :

- Prise en charge par une équipe spécialisée, incluant des diététiciens, des généticiens, des hépatologues et d'autres spécialistes, pour optimiser les résultats cliniques.[184]



## 6. Activité physique adaptée :

Les exercices physiques intenses doivent être évités pour les patients atteints de GSD musculaire comme la maladie de McArdle (GSD V) et la maladie de Tarui (GSD VII), où la rhabdomyolyse est un risque.[189]

## VI. Evolution :

L'évolution de nos patients souligne l'efficacité limitée du régime diététique dans la gestion des glycogénoses.

Bien qu'une amélioration clinico-biologique ait été observée chez 68,42 % des cas grâce à une prise en charge adaptée, 31,58 % des patients ont présenté une évolution défavorable, marquée par des complications graves telles que la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire et l'atteinte musculaire.

L'absence d'accès à des thérapies avancées, telles que l'enzymothérapie substitutive (ERT), la transplantation d'organes ou la thérapie génique, constitue une barrière majeure au contrôle optimal de ces complications.

Ces résultats soulignent la nécessité d'une collaboration internationale pour élargir l'accès à ces traitements innovants et améliorer le pronostic de ces maladies métaboliques rares.



---

## Partie 3 :

# Maladies liées à une intoxication endogène

---



## Tyrosinémie

### **I. Introduction :**

La tyrosinémie héréditaire est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par une élévation pathologique des niveaux de tyrosine dans le sang. Elle se divise en trois types principaux (types I, II et III), chacun étant lié à un déficit enzymatique spécifique dans la voie métabolique de la tyrosine. Bien que le type I soit associé à des complications graves, telles que le cancer du foie et le rachitisme hypophosphatémique, les types II et III présentent généralement un pronostic plus favorable. Le diagnostic repose sur des analyses spécifiques, notamment la détection de la succinylacétone dans les urines ou les prélèvements sanguins secs, et le dosage des acides aminés sanguins. Le traitement inclut des approches diététiques et pharmacologiques, telles que la Nitisinone, particulièrement efficace pour la prise en charge de la tyrosinémie de type I.[197]

### **II. Physiopathologie :**

La physiopathologie de l'hypertyrosinémie repose sur des anomalies du métabolisme de la tyrosine, un acide aminé semi-essentiel dérivé de l'alimentation ou de l'hydroxylation de la phénylalanine. Ce désordre métabolique peut être causé par des défauts enzymatiques spécifiques, chacun entraînant une accumulation de métabolites toxiques ayant des effets délétères sur différents organes, principalement le foie, les reins et le système nerveux.[198]

- **Tyrosinémie de type I (hépatrorénale) :** Ce type résulte d'un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase (FAH). L'accumulation de métabolites tels que le fumarylacétoacétate et la succinylacétone provoque une toxicité hépatique et rénale. Ces substances sont mutagènes, favorisent l'instabilité chromosomique, inhibent la réparation de l'ADN et perturbent l'apoptose, augmentant ainsi le risque de carcinome



hépatocellulaire. Les complications incluent une cirrhose, un syndrome de Fanconi rénal et des crises neurologiques similaires à la porphyrie aiguë intermittente.[199]

- **Tyrosinémie de type II (oculocutanée)** : Causée par un déficit en tyrosine aminotransférase, elle entraîne une accumulation de tyrosine et de cristaux dans les tissus. Les manifestations incluent une kératopathie cornéenne, une hyperkératose palmaire et plantaire, et un retard de développement.[200]
- **Tyrosinémie de type III** : Due à un déficit en 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, elle est plus rare et se manifeste par des troubles neurologiques tels que des convulsions, de l'ataxie et un retard mental modéré.[201]



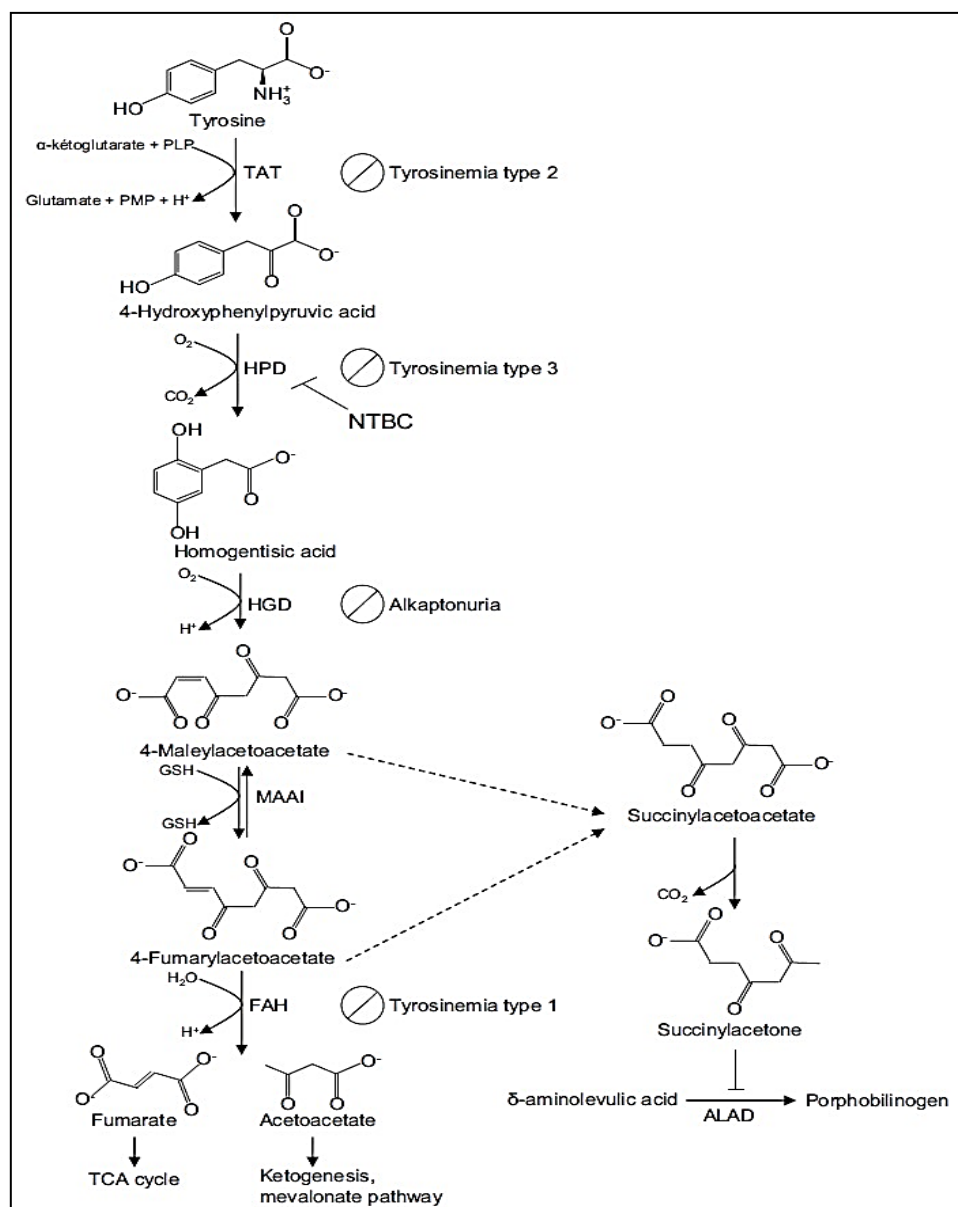


Figure 73 : Voie de dégradation de la tyrosine. Étapes enzymatiques de la voie catabolique de la tyrosine. Chaque enzyme est abrégée, et la maladie métabolique héréditaire (IEM) correspondante est indiquée près du symbole d'interdiction ("no"). La conversion du 4-maleylacétoacétate (MAA) et du 4-fumarylacétoacétate (FAA) en succinylacétoacétate (SAA), puis en succinylacétone (SA), est illustrée, ainsi que l'effet inhibiteur de la SA sur l'ALAD. Le site d'action de la NTBC est également indiqué. Abréviations : TAT : tyrosine aminotransférase/ HPD : p-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase/ HGO : homogentisate oxydase/MAAI : maleylacétoacétate isomérase/FAH : fumarylacétoacétate hydrolase/ Cycle TCA : cycle de l'acide tricarboxylique/ALAD : δ-aminolévulinique acide déshydratase.[199]



### **III. Epidémiologie :**

- **Tyrosinémie type I (hépatrorénale)**

Selon Russo et al., l'incidence mondiale est estimée entre 1/100 000 et 1/120 000 naissances vivantes, mais elle est beaucoup plus élevée dans certaines régions en raison d'effets fondateurs. Par exemple, dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec, l'incidence atteint 1/1 846 avec un taux de porteurs de 1/20.[198]

Au Maroc, Meiouet et al. ont rapporté que la tyrosinémie de type I est considérée comme étant la deuxième aminoacidopathie après la phénylcétonurie.[202]

- **Tyrosinémie type II (Richner-Hanhart)**

Selon Hühn et al., la tyrosinémie type II est rare au niveau mondial, mais environ 50 % des cas rapportés proviennent d'Italie. Cette prévalence plus élevée pourrait être attribuée à un effet fondateur. Les mutations spécifiques identifiées, comme R57X, soutiennent cette hypothèse. [200]

- **Tyrosinémie type III**

D'après Cerone et al., la tyrosinémie de type III est extrêmement rare, avec seulement **trois cas bien documentés** initialement et quelques rapports sporadiques depuis. Elle est caractérisée par des symptômes neurologiques sans atteinte hépatique ou rénale évidente. Sa rareté limite les estimations épidémiologiques précises.[201]

L'épidémiologie de la tyrosinémie au Maroc semble sous-estimée en raison de défis structurels (manque de dépistage néonatal, faible accès au diagnostic et aux traitements).



## **IV. Manifestations cliniques :**

### **1. Tyrosinémie I :**

- **Forme aiguë (0–2 mois) :**

La forme aiguë de la tyrosinémie type 1 se manifeste principalement par une insuffisance hépatique sévère, souvent accompagnée de cirrhose et d'une hépatomégalie marquée. Les troubles de la coagulation, tels que l'hypoprothrombinémie, sont fréquents et s'accompagnent parfois d'hypoglycémie, de vomissements, et de diarrhées. Dans les cas graves, on peut observer une ascite, des épisodes de fièvre, une irritabilité et un état général rapidement dégradé. Cette forme évolue rapidement vers une défaillance multi-organique, conduisant souvent à un décès précoce en l'absence de prise en charge rapide et spécifique.[199,203]

- **Forme subaiguë (2–6 mois) :**

La forme subaiguë se caractérise par une progression moins rapide que la forme aiguë, bien que les manifestations restent similaires. Les patients présentent souvent une hépatomégalie accompagnée d'anomalies de la fonction hépatique. Les signes cliniques incluent un retard de croissance, associé à un rachitisme hypophosphatémique, et les premiers signes d'une tubulopathie proximale rénale, comme le syndrome de Fanconi. Une faiblesse musculaire et une hypotonie sont également courantes. Bien que cette forme ait une progression un peu plus lente que la forme aiguë, l'absence de traitement peut néanmoins entraîner un décès rapide.[199]

- **Forme chronique (après 6 mois) :**

La forme chronique est plus insidieuse et se développe de manière progressive après l'âge de 6 mois. Elle se distingue par des atteintes hépatiques progressives, notamment une insuffisance hépatique chronique et une cirrhose, qui exposent les patients à un risque accru de développement précoce de carcinome hépatocellulaire (CHC). Les manifestations rénales sont dominantes, avec une tubulopathie proximale sévère qui se traduit par un syndrome de



Fanconi, une aminoacidurie, une glucosurie et une phosphaturie. Ce tableau entraîne un rachitisme hypophosphatémique et un retard de croissance. Les patients peuvent également présenter des crises porphyriques, des douleurs neuropathiques, et, dans certains cas, des troubles neuropsychiatriques. Cette forme nécessite un suivi attentif en raison de son évolution lente mais potentiellement dévastatrice.[199,203]

## **2. Tyrosinémie II :**

La tyrosinémie type II, également appelée syndrome de Richner–Hanhart, est une maladie autosomique récessive caractérisée par des manifestations cutanées, oculaires et parfois neurologiques.[200,204]

Les patients présentent fréquemment une hyperkératose palmo–plantaire douloureuse, évoluant en plaques kératosiques, souvent associée à une hyperhidrose et à une odeur désagréable.[200]

Les symptômes oculaires incluent une photophobie sévère, des rougeurs, des douleurs et parfois une kératite bilatérale.[204]

Sur le plan neurologique, un retard mental, allant de léger à sévère, peut être observé, parfois associé à une microcéphalie.[200]

Ces manifestations cliniques varient en gravité et peuvent être influencées par le niveau plasmatique de tyrosine. Certains patients présentent uniquement des signes cutanés ou oculaires, tandis que d'autres développent un spectre complet de symptômes.

## **3. Tyrosinémie III :**

La tyrosinémie héréditaire de type III, la plus rare des trois formes de tyrosinémie, se manifeste principalement par des troubles neurodéveloppementaux. Ces manifestations incluent une déficience intellectuelle, des difficultés d'apprentissage, une dyslexie, un déficit de l'attention, une hyperactivité, des troubles du comportement, ainsi que des symptômes neurologiques tels que l'ataxie, la microcéphalie, l'hypotonie et les convulsions. Contrairement



aux autres types de tyrosinémie, aucun dysfonctionnement hépatique ou rénal, ni lésion cutanée ou oculaire, n'a été observé.[205]

#### 4. Discussion de nos résultats :

Les manifestations cliniques observées chez nos patients, en particulier la prédominance des atteintes hépatiques graves (hépatomégalie, ascite, cirrhose), associées à des anomalies ostéoarticulaires (rachitisme, déformations osseuses) et neurologiques secondaires (ataxie, troubles moteurs), sont caractéristiques de la tyrosinémie type I.

Ces résultats s'alignent sur les descriptions de Chinsky et al. (2017) et Morrow et Tanguay (2017), renforçant l'hypothèse diagnostique.[199,203]

### V. Examens paracliniques :

#### 1. Tyrosinémie type I :

##### A. Signes biologiques :

##### a) Bilan spécifique

- **Dosage de la tyrosine plasmatique :**

Le premier test consiste à mesurer les niveaux de tyrosine dans le sang. Une élévation significative de la tyrosine ( $>220 \mu\text{mol/L}$ ) peut être un indicateur de la, mais elle n'est pas spécifique à elle seule.[203]

Dans notre série, 5 malades soit 83.33% avaient un taux de tyrosine élevé qui dépasse  $250\mu\text{mol/L}$ , ce qui concorde avec la série de Larochelle et al. et de Namazanova-Baranova et al. [206,207]

- **Succinylacétone (SA) :**

Le succinylacétone (SA) est le marqueur le plus spécifique et sensible pour diagnostiquer la tyrosinémie type I (HT1). Il peut être détecté dans le sang, l'urine ou le liquide amniotique sang par chromatographie en phase gazeuse couplée spectrométrie de masse en tandem. [203,208]



En dépistage néonatal, la mesure de SA sur des gouttes de sang séché par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est recommandée.[199]

Dans notre étude, 5 patients, soit 83,33 %, présentaient un taux élevé de succinylacétone, ce qui est en accord avec les résultats rapportés par les séries de Larochelle et al. ainsi que de Namazova-Baranova et al.

Ces résultats confirment que les patients de notre cohorte ont été diagnostiqués comme atteints de tyrosinémie de type 1.

### **b) Bilan non spécifique :**

**Numération formule sanguine et bilan d'hémostase :** Selon Russo et al., la coagulopathie est fréquente dans la tyrosinémie de type I, nécessitant une évaluation systématique des facteurs de coagulation (temps de prothrombine, INR) pour détecter des signes précoces d'insuffisance hépatique.[199,203]

#### **Nos résultats :**

- Anémie dans 66,67 % des cas : cette fréquence est cohérente avec une atteinte hépatique et la malnutrition fréquente chez les patients atteints de tyrosinémie.
- Thrombopénie dans 50 % des cas : correspond également à une atteinte hépatique sévère.
- TP allongé dans 83,33 % des cas : reflète les données de Russo et al. qui mettent en avant la coagulopathie comme un signe clé d'insuffisance hépatique.

**Fonction rénale et ionogramme urinaire :** Chinsky et al. soulignent l'importance de surveiller les marqueurs du syndrome de Fanconi (glycosurie, aminoacidurie, hypophosphatémie), caractéristique des atteintes tubulaires rénales associées à la tyrosinémie.[203]

#### **Nos résultats :**

- Glycosurie et urée élevée chacune dans 16,67 % des cas : plus faibles que les fréquences rapportées pour le syndrome de Fanconi dans la littérature, indiquant une atteinte tubulaire rénale présente mais moins marquée dans notre cohorte.



- Phosphatémie diminuée dans 33,33 % des cas : en accord partiel avec les rapports de rachitisme hypophosphatémique, bien que notre cohorte montre une fréquence modérée.

**Bilan phosphocalcique** : La surveillance du calcium et du phosphate est cruciale, car la tyrosinémie de type I peut entraîner un rachitisme hypophosphatémique lié à la dysfonction tubulaire rénale.[197,203]

Dans notre étude on a objectivé une hypophosphatémie dans 33,33 % des cas, ce qui reflète une atteinte tubulaire modérée, concordant avec les cas rapportés par Nakamura et al. dans les formes chroniques de la maladie.

**Dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP)** : Morrow et Tanguay rapportent que l'AFP est souvent élevée dans les formes chroniques et peut signaler un risque accru de carcinome hépatocellulaire, bien qu'elle ne soit pas toujours corrélée à la présence de nodules tumoraux. [199]

L'alpha-foetoprotéine était élevée dans 83,33 % de nos cas, cela concorde avec la littérature et reflète une atteinte hépatique avancée.

**Les autres examens complémentaires sont guidés par la clinique** : Nakamura et al. recommandent d'adapter les investigations selon les signes cliniques observés.[197]

## **B. Signes radiologiques :**

### **a) Échographie abdominale :**

L'échographie est fréquemment utilisée pour examiner la taille et l'aspect du foie et des reins. Dans la tyrosinémie de type I, elle permet d'identifier des anomalies telles qu'une hépatomégalie et des altérations de la texture hépatique, souvent liées à l'accumulation de métabolites toxiques. Cette méthode joue un rôle essentiel dans la détection des atteintes hépatobiliaires, notamment la progression vers des nodules, la cirrhose ou les signes précoces de carcinome hépatocellulaire dans les stades avancés de la maladie.[203]



Dans notre série, une échographie abdominale a été réalisée chez l'ensemble des 6 patients (100 %). Elle a mis en évidence une hépatomégalie dans tous les cas, témoignant de l'atteinte hépatique systématique caractéristique de la tyrosinémie de type I. Une néphromégalie a été observée chez 50 % des patients, probablement associée à une dysfonction tubulaire proximale, souvent rapportée dans la littérature et liée aux manifestations du syndrome de Fanconi. Par ailleurs, une splénomégalie et un aspect de foie cirrhotique ont été constatés chez 2 patients (33,33 %), reflétant une évolution vers des stades avancés de la maladie.

### **b) TDM/IRM abdominale**

La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont des outils essentiels pour l'évaluation de l'état du foie, notamment pour détecter des nodules hépatiques ou d'autres anomalies structurelles. Leur utilisation est particulièrement recommandée en cas d'élévation persistante de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), un marqueur souvent associé au carcinome hépatocellulaire (HCC) ou à des lésions hépatiques avancées dans la tyrosinémie de type I.[199,203]

Dans notre étude, une TDM abdominopelvienne a été réalisée chez deux patients présentant des signes cliniques et biologiques évocateurs de complications hépatiques. Les résultats obtenus étaient les suivants :

- Une hépatopathie chronique accompagnée de nodules intra-péritonéaux de régénération chez un patient.
- Une hépatomégalie multihétéronodulaire associée à une néphromégalie bilatérale chez l'autre patient.

Ces résultats renforcent l'importance d'une imagerie systématique pour surveiller l'évolution des lésions hépatiques et rénales, en particulier chez les patients présentant des anomalies biologiques ou des symptômes évocateurs.



c) Etude génétique :

L'étude génétique cible le gène FAH (chromosome 15q25.1), responsable de la fumarylacétoacétate hydrolase. Les mutations identifiées entraînent l'accumulation toxique de succinylacétone, caractéristique de la maladie. Selon Nakamura et al. (2015), le séquençage du gène FAH permet de confirmer le diagnostic et de différencier ce type des autres tyrosinémies, essentiel pour le dépistage familial et prénatal.[197]

Aucun de nos patients n'a bénéficié de cet examen.

**2. Tyrosinémie type II :**

Le diagnostic de la tyrosinémie de type II repose sur un taux de tyrosine plasmatique généralement supérieur à 500  $\mu\text{mol/L}$ , accompagné de valeurs normales pour les autres acides aminés, tels que la méthionine et la phénylalanine.[200]

Selon Hühn et al., l'excrétion urinaire des métabolites de la tyrosine, notamment le 4-hydroxyphényllactate, le 4-hydroxyphénylpyruvate et le 4-hydroxyphénylacétate, est significativement augmentée et constitue un marqueur biochimique clé pour ce diagnostic .[200]

L'analyse génétique se concentre sur le gène TAT (chromosome 16q22.1), codant pour la tyrosine aminotransférase. Les mutations dans ce gène provoquent une hypertyrosinémie sévère ( $>1100 \mu\text{mol/L}$ ) et des symptômes oculo-cutanés spécifiques (kératite, hyperkératose). Le séquençage du gène TAT est essentiel pour confirmer le diagnostic dans les cas atypiques ou peu symptomatiques.[200]



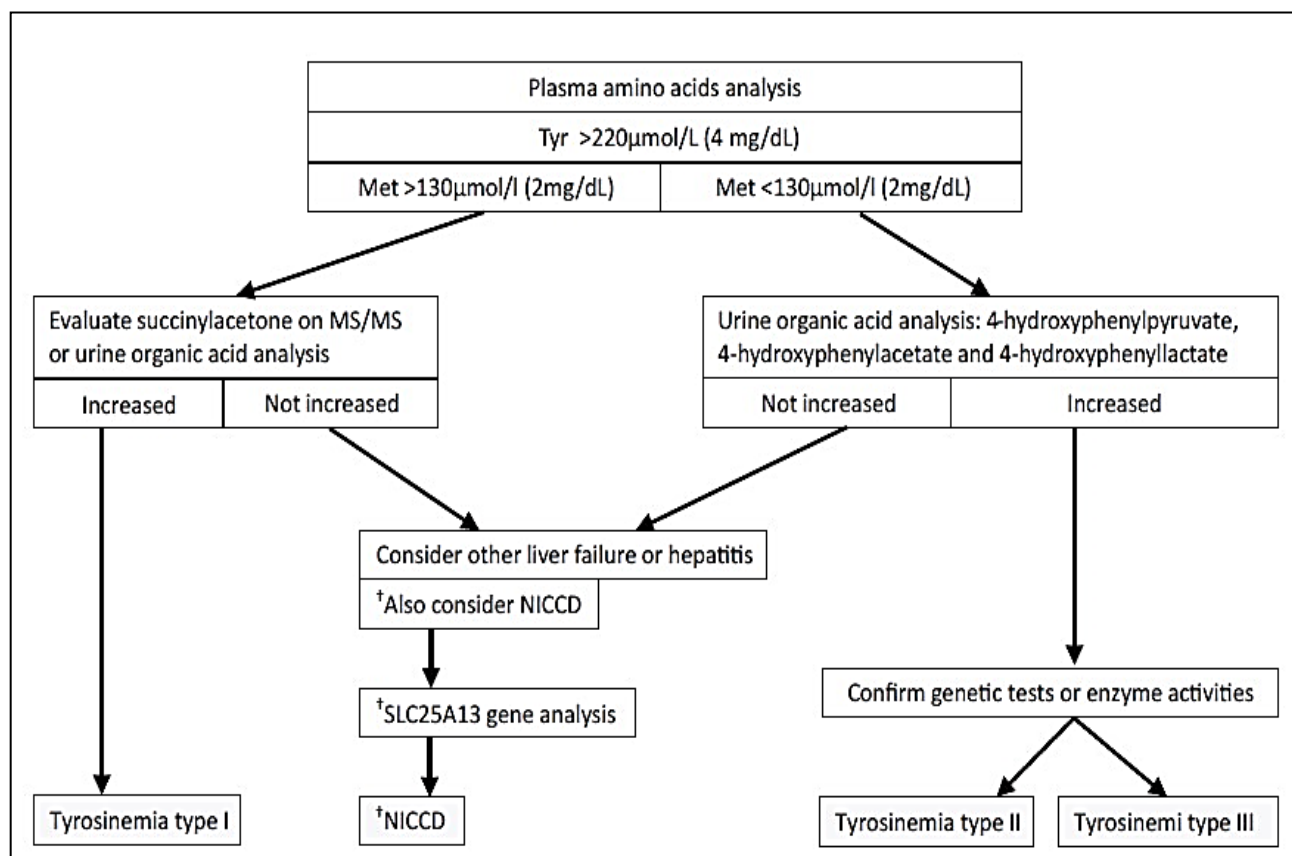
### 3. Tyrosinémie type III :

Le diagnostic de la tyrosinémie de type III repose sur une des taux plasmatiques de tyrosine généralement entre 550 et 1100  $\mu\text{mol/L}$  (10 à 20  $\text{mg/dL}$ ), accompagnée d'une excrétion accrue de ses métabolites urinaires, incluant l'acide 4-hydroxyphénylpyruvique, le 4-hydroxyphényllactique et le 4-hydroxyphénylacétique.[201]

Selon Cerone et al., cette forme rare de tyrosinémie résulte d'une déficience en 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (4-HPPD), le deuxième enzyme du catabolisme de la tyrosine.[201]

Un diagnostic définitif repose sur des tests enzymatiques réalisés à partir d'une biopsie hépatique ou une analyse génétique, ciblant le gène HPD (localisé sur le chromosome 12q24.31), qui code pour l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase.[201]





**Figure 74 : Diagnostic de la tyrosinémie héréditaire :** Cet algorithme peut être utilisé pour différencier les différents types de tyrosinémie. Une augmentation du succinylacétone dans le sang ou les urines permet de diagnostiquer la tyrosinémie de type I. Les types II et III sont diagnostiqués par une élévation des 4-OH-phénylpyruvate, 4-OH-phénylacétate et 4-OH-phényllactate, qui ne s'accompagne pas d'une augmentation du succinylacétone dans l'analyse des acides organiques urinaires. Il est généralement facile de différencier les types II et III en fonction de leurs manifestations cliniques. En cas de difficulté à les distinguer, il est recommandé de mesurer l'activité enzymatique ou d'effectuer une analyse génétique. Si une autre pathologie que la tyrosinémie héréditaire est suspectée, il est nécessaire de la différencier de la cholestase intrahépatique néonatale causée par une déficience en citrine (NICCD). Le diagnostic de la NICCD repose sur l'analyse du gène SLC25A. MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.[197]



## **VI. Traitement de la tyrosinémie :**

### **1. Traitement de la tyrosinémie type I (HT1) :**

#### **a) Objectifs principaux :**

Réduction des métabolites toxiques (succinylacétone, fumarylacétoacétate).

Prévention des complications graves comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

#### **b) Approches thérapeutiques :**

- **Nitisinone (NTBC, Orfadin®) :**

La Nitisinone est un traitement essentiel de la tyrosinémie héréditaire de type I (THI). Elle agit en inhibant l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, ce qui limite la production de métabolites toxiques. Cependant, en augmentant les taux de tyrosine dans l'organisme, elle nécessite une association à un régime pauvre en tyrosine pour éviter des complications comme l'opacification cornéenne, la kératose palmoplantaire, et d'autres manifestations similaires à celles de la tyrosinémie de type II (THII).[209]

- ✓ **Posologie** : Dose initiale recommandée : 1 mg/kg/j en deux prises. Dose maximale : 2 mg/kg/j, utilisée dans les cas d'insuffisance hépatique aiguë sévère.
- ✓ **Ajustement** : La dose est ajustée en fonction des taux sanguins de nitisinone, visant des concentrations de 40–60 µmol/L.
- ✓ **Observance** : Une dose quotidienne unique peut être administrée chez les enfants plus âgés grâce à la longue demi-vie du médicament.
- ✓ **Contrôle biologique** : Maintien des taux sanguins normaux d'urée pour une prise en charge efficace.

Seulement 33,33 % des patients (2 cas) ont reçu un traitement par Nitisinone (Orfadin®) à une dose initiale de 0,5 mg/kg/j, mais l'observance insuffisante a conduit à des complications graves : l'un a développé une intolérance au traitement, se manifestant par des diarrhées et une déshydratation, tandis que l'autre a évolué vers un syndrome œdémateux généralisé et une cirrhose compliquée par une hypertension portale.



Ces observations mettent en évidence l'importance cruciale d'une bonne observance thérapeutique pour maximiser les bénéfices de la nitisinone, nécessitant un ajustement progressif des doses, une surveillance étroite des effets secondaires et un soutien éducatif pour les familles afin de prévenir les complications.

Cependant, l'accès au traitement reste limité au CHU Mohammed VI de Marrakech en raison de son coût élevé et de sa disponibilité restreinte, reflétant les défis rencontrés dans les pays à ressources limitées pour la prise en charge des maladies métaboliques rares.

- **Régime alimentaire :**

Le traitement de la tyrosinémie de type I repose sur un régime alimentaire strict, pauvre en tyrosine (TYR) et en phénylalanine (PHE), tout en veillant à un apport adéquat en calories, vitamines, minéraux et oligo-éléments essentiels à la croissance et au développement.[199]

L'objectif principal est de maintenir les taux sanguins de tyrosine en dessous de 400  $\mu\text{mol/L}$  pour prévenir les complications liées à son accumulation, tout en assurant un apport suffisant en protéines pour un développement normal. Ce régime, adapté individuellement, nécessite une surveillance biologique rigoureuse des taux de TYR et PHE.

Les principes incluent une restriction des protéines naturelles, limitant les apports en protéines animales et végétales, avec des besoins ajustés entre 6 et 12 g/j selon l'âge. Cette restriction est compensée par des mélanges d'acides aminés dépourvus de TYR et PHE, ainsi que par une supplémentation en minéraux, vitamines et oligo-éléments pour prévenir les carences liées au régime restrictif.[203]

Tous nos patients ont bénéficié d'un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine, ce qui est la pierre angulaire du traitement pour limiter l'accumulation de métabolites toxiques.

Ce régime a été globalement bien toléré, mais il nécessite une observance stricte pour être efficace, ce qui peut être un défi dans un contexte de niveau socio-économique bas (observé chez tous les patients de la série).



- **Transplantation hépatique :**

Réservée aux cas non contrôlés par la thérapie médicale, ou lorsque le carcinome hépatocellulaire est détecté. [197,198]

Aucun patient de notre série n'a bénéficié de transplantation hépatique, malgré l'évolution vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique chez deux d'entre eux. Cette situation pourrait refléter des limitations d'accès à ce traitement dans notre contexte.

La mise en place d'un protocole régional ou national de référence vers des centres spécialisés en transplantation hépatique constituerait une avancée importante pour améliorer la prise en charge de ces patients et prévenir les complications graves.

## **2. Traitement de la tyrosinémie type II (Richner–Hanhart Syndrome) :**

Le traitement de la tyrosinémie de type II, ou syndrome de Richner–Hanhart, vise principalement à réduire les taux plasmatiques de tyrosine afin de prévenir les lésions cutanées, oculaires et neurologiques associées à la maladie.[204]

L'approche thérapeutique repose sur un régime alimentaire strict, limitant l'apport en tyrosine et en phénylalanine, qui permet une amélioration rapide des symptômes cutanés et oculaires après son instauration. Un suivi clinique régulier est indispensable pour surveiller les signes neurologiques et gérer les éventuelles complications.[200,204]

## **3. Traitement de la tyrosinémie type II (Richner–Hanhart Syndrome) :**

Le traitement de la tyrosinémie de type III repose sur un régime alimentaire strict et précoce, limitant l'apport en tyrosine et en phénylalanine, avec pour objectif de maintenir les niveaux de tyrosine plasmatique entre 200 et 500  $\mu\text{mol/L}$ . [205]

Cette approche thérapeutique, similaire à celle utilisée pour les tyrosinémies de types I et II, vise à prévenir ou limiter les complications neurologiques, notamment les troubles du développement cognitif et les symptômes d'hyperactivité (TDAH). [201]



Une supplémentation en acides aminés dépourvus de tyrosine et de phénylalanine est souvent nécessaire pour couvrir les besoins nutritionnels en protéines. Une surveillance régulière des taux d'acides aminés et des manifestations neurologiques est essentielle pour assurer une prise en charge optimale.[205]

### 4. Education du patient et de la famille :

Les patients atteints de tyrosinémie et leurs familles doivent être sensibilisés à l'importance du régime alimentaire, de la médication et du suivi régulier pour une gestion optimale de la maladie.[210]

Au CHU Mohamed VI de Marrakech, l'absence de traitements spécifiques, tels que la nitisinone, constitue une entrave majeure à la prise en charge thérapeutique des patients atteints de tyrosinémie. Cette lacune compromet sérieusement les perspectives médicales pour cette maladie héréditaire rare, exposant les patients à des complications graves, notamment des atteintes hépatiques et rénales dues à l'accumulation de métabolites toxiques. Cette situation met en évidence la nécessité de l'amélioration de la disponibilité des traitements essentiels, le renforcement des infrastructures de soins spécialisés et l'optimisation des capacités diagnostiques. Par ailleurs, un diagnostic de confirmation reste un élément clé pour garantir une prise en charge ciblée et efficace, permettant aux patients de bénéficier de traitements adaptés à leur condition.

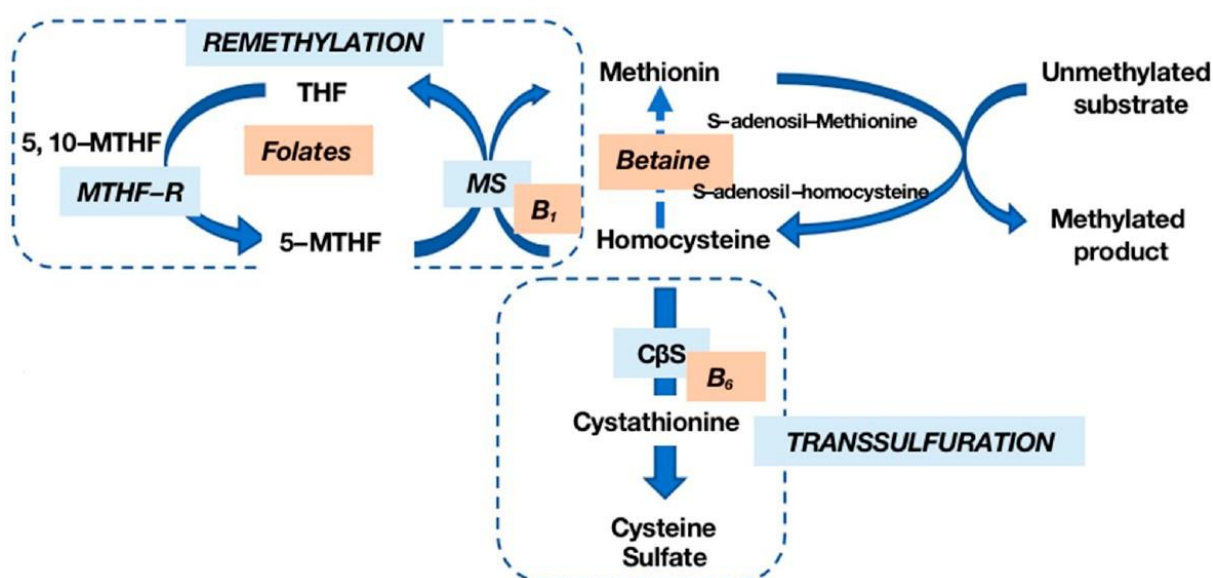


## Hyperhomocystéinémie

### I. Introduction :

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) est une condition métabolique caractérisée par une augmentation des taux plasmatiques de l'homocystéine (Hcy), un acide aminé non essentiel dérivé du métabolisme de la méthionine. Cette affection peut être liée à des anomalies génétiques ou acquises et est impliquée dans divers troubles pathologiques, notamment cardiovasculaires, neurologiques et oculaires. Bien que la compréhension de l'impact de l'HHcy s'améliore, son diagnostic et sa gestion restent complexes, en raison de manifestations cliniques variables et d'une sensibilisation insuffisante à cette pathologie.[211,212]

### II. Physiopathologie :



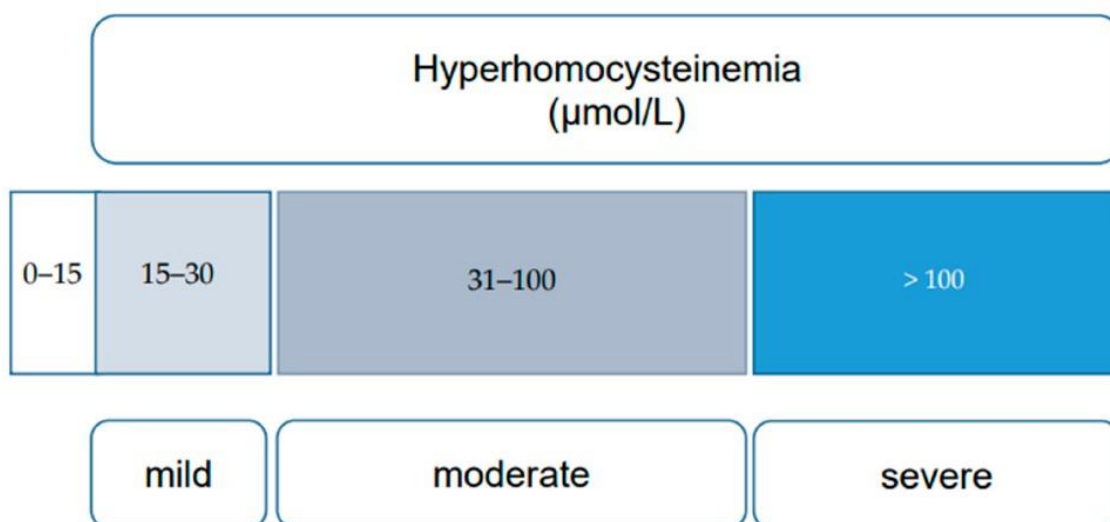
**Figure 75 : Le métabolisme de l'homocystéine (Hcy) :** L'homocystéine est reméthylée en méthionine (Met) par la méthionine synthase (MS) en présence de vitamine B12 et de folates. La transsulfuration, réalisée par la cystathionine-β-synthase (CβS), dont le cofacteur est la vitamine B6, permet de transformer l'homocystéine en cystéine (Cy), puis en sulfate. /MTHF-R : réductase de la méthylène tétrahydrofolate.[211]



L'hyperhomocystéinémie (HHcy) est une condition métabolique marquée par une concentration élevée d'homocystéine (Hcy) dans le sang, résultant de dysfonctionnements dans son métabolisme. L'homocystéine, dérivée de la méthionine, suit deux voies principales : la reméthylation, où elle est convertie en méthionine grâce à la vitamine B12 et aux dérivés du folate, et la transsulfuration, où elle est transformée en cystéine sous l'action de la cystathionine- $\beta$ -synthase (C $\beta$ S) avec la vitamine B6 comme cofacteur.[211]

Les anomalies enzymatiques dans ces voies, telles qu'un déficit en C $\beta$ S ou en méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR), conduisent à une accumulation de Hcy. Ces perturbations entraînent des complications vasculaires (athérosclérose, thrombose), des troubles neurologiques (stress oxydatif, apoptose) et des anomalies du tissu conjonctif (ostéoporose, habitus marfanoïde), en raison de la réactivité chimique unique de l'homocystéine, qui favorise l'oxydation et les dommages endothéliaux.[211]

L'HHcy peut être héréditaire, par exemple dans l'homocystinurie classique (déficit sévère en C $\beta$ S), ou acquise, par des facteurs tels que des déficits nutritionnels en vitamines B6, B12 ou folates, ainsi que des conditions médicales comme l'insuffisance rénale chronique.[211]



**Figure 76 : Catégories d'hyperhomocystéinémie (légère, modérée et sévère) basées sur les niveaux plasmatiques d'homocystéine.**[211]



Les niveaux d'hyperhomocystéinémie (HHcy) sont classés en trois catégories :

- Léger : 16 à 30  $\mu\text{mol/L}$
- Modéré : 31 à 100  $\mu\text{mol/L}$
- Sévère : supérieur à 100  $\mu\text{mol/L}$

Ces catégories reflètent l'impact clinique croissant de la condition. Les formes sévères, souvent liées à des troubles enzymatiques congénitaux comme le déficit en cystathionine- $\beta$ -synthase (C $\beta$ S), s'accompagnent fréquemment d'autres anomalies métaboliques telles que l'hypométhioninémie. Les formes modérées et sévères sont associées à des complications significatives, notamment des événements thromboemboliques, des troubles cognitifs et psychiatriques, des anomalies osseuses comme le syndrome marfanoïde et l'ostéoporose, ainsi que des atteintes rénales et oculaires telles que la subluxation du cristallin et la rétinopathie.

### III. Épidémiologie :

La prévalence de l'hyperhomocystéinémie varie selon les populations, atteignant des niveaux significatifs dans certains groupes en raison de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux. Par exemple, des anomalies enzymatiques comme le déficit en cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) sont retrouvées avec une fréquence de 1/1 800 à 1/90 000 dans différentes populations, la plus élevée ayant été signalée au Qatar.[213]

En Malaisie, sur une cohorte de 96 721 patients, 16 cas ont été identifiés sur une période de 12 ans, soit une prévalence estimée de 0,01 %. Les principales causes incluaient les défauts de reméthylation (56 %), la déficience en CBS (31 %) et les déficiences congénitales en vitamine B12 (13 %). Ces données révèlent une diversité étiologique selon les contextes régionaux.[212]

Notre patient est un garçon de 4 ans issu d'un mariage consanguin, résidant à Guelmim.



## **IV. Caractéristiques cliniques :**

### **1. Manifestations vasculaires :**

Un risque accru de maladies thromboemboliques veineuses (MTV), particulièrement au niveau cérébral, est observé lorsque les niveaux d'homocystéine (Hcy) dépassent 100  $\mu\text{mol/L}$ . Sur le plan artériel, une athérosclérose précoce et des complications emboliques peuvent survenir à tout âge.[214]

Avant l'âge de 20 ans, jusqu'à 30 % des patients atteints d'hyperhomocystéinémie (HCU) développent des événements vasculaires. Parmi ceux-ci, 50 % concernent des thromboembolies du système veineux périphérique, 25 % des embolies pulmonaires, 33 % des accidents vasculaires cérébraux, 11 % des thromboembolies artérielles périphériques et 4 % des infarctus du myocarde.[215]

### **2. Manifestations hématologiques :**

Les troubles de reméthylation liés à l'hyperhomocystéinémie provoquent des complications hématologiques (anémie mégaloblastique, neutropénie, pancytopenie), plus fréquentes que les complications vasculaires. Ces anomalies doivent être investiguées, notamment chez les patients présentant des troubles visuels, neuropathies périphériques ou troubles cognitifs légers à modérés.[211]

### **3. Habitus marfanoïde et ostéoporose :**

L'hyperhomocystéinémie perturbe la synthèse du collagène et de l'élastine, causant un phénotype marfanoïde (grande taille, arachnodactylie, peau fine) et une ostéoporose précoce. Les complications incluent des fractures pathologiques, scoliose, genou valgum, pectus excavatum et mobilité articulaire limitée.[212]



#### 4. Anomalies neuropsychiatriques :

Les manifestations incluent des retards psychomoteurs, des troubles psychiatriques (troubles de l'humeur, anxiété, TOC) et des crises convulsives. Les symptômes psychiatriques peuvent survenir sans autres signes cliniques. Les patients non traités présentent souvent des troubles cognitifs modérés à graves.[216]

#### 5. Atteinte rénale :

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) est associée à plusieurs atteintes rénales, notamment l'insuffisance rénale chronique (prévalence de 85 % à 100 %), le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), la néphrite tubulo-interstitielle, l'acidose tubulaire proximale, la protéinurie et, plus rarement, l'infarctus rénal et la thrombose de l'artère rénale, pouvant entraîner une hypertension artérielle.[217–219]

#### 6. Anomalies oculaires :

Les atteintes oculaires fréquentes liées aux troubles du métabolisme de l'homocystéine (Hcy) incluent l'ectopie lentis (subluxation du cristallin), touchant 85 % des patients atteints d'homocystinurie classique non répondeurs à la vitamine B6 avant 12 ans, avec des complications comme le décollement de rétine, le strabisme, l'astigmatisme myopique sévère et les cataractes.[213]

L'occlusion veineuse centrale de la rétine (CRVO), fréquente dans les déficits en reméthylation (ex. MTHFR), survient surtout chez les jeunes patients ou en cas d'atteinte bilatérale.[220,221]

Dans le déficit en cblC, une maculopathie de l'enfance, accompagnée de nystagmus, d'une vision anormale et parfois de strabisme, peut évoluer vers une atrophie maculaire et optique avec des pigments réiniens caractéristiques.



## 7. Perte auditive :

La perte auditive neurosensorielle (SNHL), bien que multifactorielle, est liée à certaines maladies rares associées à l'hyperhomocystéinémie (HHcy). C'est le cas du déficit combiné en méthylmalonyl-CoA et homocystinurie (CblC), qui entraîne une diminution de la production des cofacteurs adénosylcobalamine et méthylcobalamine, avec des niveaux élevés de Hcy dans le liquide céphalorachidien, corrélés à une SNHL unilatérale.[222-224]

De plus, des anomalies de la reméthylation, comme le déficit en bétaine-homocystéine S-méthyltransférase, augmentent la susceptibilité à une perte auditive induite par le bruit en lien avec une HHcy plasmatique.[225]

## 8. Présentation clinique de notre patient :

La présentation clinique de notre patient, limitée à une subluxation cristallinienne bilatérale sans anomalies majeures telles qu'un retard de croissance, un phénotype marfanoïde ou des complications thromboemboliques, illustre une forme atypique et probablement modérée d'hyperhomocystéinémie.

## V. Examens paracliniques :

### 1. Analyses biochimiques :

- **Dosage de l'homocystéine plasmatique totale (tHcy) :**[212]

Ce texte confirme l'hyperhomocystéinémie et définit les seuils de sa gravité :

- ✓ **Forme légère :** 16–30  $\mu\text{mol/L}$ .
- ✓ **Forme modérée :** 31–100  $\mu\text{mol/L}$ .
- ✓ **Forme sévère :** >100  $\mu\text{mol/L}$ .

Notre patient avait une Hyperhomocystéinémie sévère avec un taux de 233,19  $\mu\text{mol/L}$ .

En cas de suspicion de l'hyperhomocystéinémie modérée ou sévère (Hcy > 31  $\mu\text{mol/L}$ ), un bilan complet est recommandé : dosages de l'homocystéine plasmatique, des acides aminés



sanguins, de la vitamine B12, de l'acide folique, et des acides organiques urinaires pour déterminer les niveaux d'acide méthylmalonique (MMA).[211]

- **Dosage de la méthionine plasmatique :**

Taux élevé dans le déficit en cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS).

Taux bas dans les défauts de reméthylation (MTHFR, déficit en cobalamine).[212]

- **Analyse des acides organiques urinaires :**

Augmentation de l'acide méthylmalonique (MMA) dans les anomalies du métabolisme de la cobalamine, comme le déficit en cblC. [212]

- **Dosage des vitamines B6, B12 et folates :**

Recherche de déficits responsables dans les formes acquises ou métaboliques.[211]

## **2. Analyses génétiques :**

- **Études moléculaires ciblées :**

Recherche de mutations pathogènes dans les gènes clés impliqués :

- ✓ **CBS** : classique dans l'homocystinurie. [212]
- ✓ **MTHFR** : déficit en méthyltétrahydrofolate réductase. [211]
- ✓ **MMACHC** : anomalies liées à la cobalamine. (194)

## **3. Imagerie :**

### **IRM cérébrale :**

Détection de lésions thromboemboliques cérébrales ou de leucoencéphalopathie.[212]

### **Examen ophtalmologique :**

Recherche d'ectopie lentis, caractéristique des formes classiques d'homocystinurie.[212]

### **Échographie abdominale :**

Analyse des atteintes vasculaires ou rénales dans les formes sévères. [211]



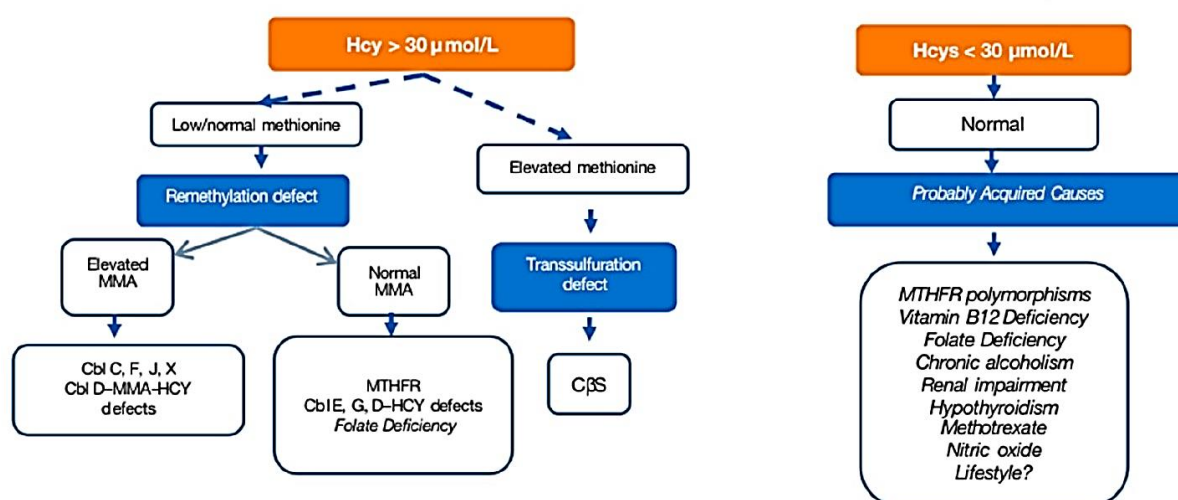
#### 4. Exploration hématologique :

- **Numération formule sanguine (NFS) :**

La recherche d'une anémie mégaloblastique constitue un élément clé dans le diagnostic des déficits en folates ou en vitamine B12, souvent associés à l'hyperhomocystéinémie. Dans les formes avancées, une attention particulière est portée à la détection d'une pancytopenie, indiquant une atteinte hématologique plus sévère et nécessitant une prise en charge adaptée. [212]

- **Tests de coagulation :**

Les tests de coagulation sont essentiels pour évaluer le risque thrombotique élevé associé à cette condition. L'HHcy est un facteur prothrombotique indépendant qui influence à la fois les voies de la coagulation et la fibrinolyse, augmentant le risque de thromboses artérielles et veineuses.



**Figure 77 : Algorithme diagnostique pour l'hyperhomocystéinémie avec un seuil de 30 µmol/L.**  
**Cbl : Cobalamine/MMA : Acidurie méthylmalonique/CBS : Déficit en cystathionine β-synthase/MTHF-R : Méthyltétrahydrofolate réductase.**[211]



## **VI. Traitement :**

### **1. Régime alimentaire :**

#### **Restriction en méthionine :**

Indiquée particulièrement chez les patients présentant une déficience en cystathionine- $\beta$ -synthase (CBS), souvent combinée avec une supplémentation en cystine pour maintenir un équilibre métabolique. [211,212]

#### **Supplémentation en vitamines et nutriments :**

- ✓ **Vitamine B6 (Pyridoxine)** : Utilisée comme cofacteur pour la CBS, particulièrement efficace chez les patients répondant à cette vitamine.
- ✓ **Folate (acide folique)** : Nécessaire pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine.
- ✓ **Vitamine B12 (hydroxocobalamine)** : Primordiale pour les troubles de reméthylation et les déficits en cobalamine (cblC, cblE, etc.).
- ✓ **Bétaïne (N,N,N-triméthylglycine)** : Agit comme donneur de méthyle dans la voie de reméthylation, convertissant l'Hcy en méthionine. [211,212]

### **2. Approche Médicamenteuse :**

**Bétaïne orale** : Recommandée pour les formes graves d'HHcy non répondantes aux vitamines. Un suivi des niveaux de méthionine est essentiel pour éviter les complications telles que l'œdème cérébral.[212]

**Cobalamine intramusculaire (IM)** : Utilisée dans les déficits en cobalamine (cblC, cblD), souvent combinée avec du folate et de la bêtaïne pour améliorer l'efficacité métabolique.[212]

**Pyridoxine (B6) à haute dose** : Efficace chez les patients avec une réponse confirmée à la CBS sensible à la vitamine B6.[212]



### 3. Mesures Adjuvantes :

**Transfusions ou supplémentation martiale** en cas d'anémie associée.

**Interventions diététiques spécifiques** : Un apport équilibré en protéines est crucial pour éviter une surcharge méthioninique.[212]

Notre patient a été pris en charge avec un régime alimentaire spécifique, visant à réduire l'apport en méthionine, en limitant les viandes rouges et les produits laitiers, tout en favorisant des aliments riches en vitamines B6 et B9. Une supplémentation en acide folique (vitamine B9) et en pyridoxine (vitamine B6) a également été introduite. Cependant, la vitamine B12 n'a pas été intégrée dans le protocole thérapeutique ce qui limite potentiellement l'efficacité globale de la prise en charge.

Malgré ces mesures, l'évolution clinique est restée stationnaire, sans amélioration significative ni aggravation notable des symptômes. Un suivi régulier a été mis en place pour surveiller l'efficacité du régime et des suppléments vitaminés, avec des ajustements envisagés en fonction des résultats biologiques et cliniques.

#### **Recommandations futures :**

- Introduire la vitamine B12 dans le traitement sous forme de cyanocobalamine ou d'hydroxocobalamine, en ajustant les doses selon les besoins du patient.
- Réaliser un suivi biologique régulier incluant le dosage de l'homocystéine plasmatique, les vitamines B9 et B12, ainsi que la méthionine, pour affiner la stratégie thérapeutique.
- Envisager une évaluation génétique si l'étiologie métabolique précise reste indéterminée.



## Déficit en cycle de l'urée

### **I. Introduction :**

Les déficits du cycle de l'urée (UCDs) regroupent des troubles métaboliques rares causés par une déficience des enzymes ou des transporteurs impliqués dans la détoxification de l'azote. Ces maladies conduisent à une hyperammoniémie sévère, qui peut provoquer des lésions neurologiques irréversibles ou un décès si elle n'est pas rapidement traitée. Avec une incidence estimée entre 1/35 000 et 1/69 000 naissances, ces troubles peuvent se manifester à tout âge, de la période néonatale à l'âge adulte, avec des symptômes variés allant de crises hyperammonémiques aiguës à des troubles neurologiques chroniques.[226,227]

### **II. Physiopathologie :**

Le cycle de l'urée, décrit initialement par Krebs et Henseleit [228], est un processus hépatique crucial permettant l'élimination de l'excès d'azote provenant du métabolisme des protéines. Il convertit l'ammoniac, une substance toxique pour le cerveau, en urée, qui est ensuite excrétée par les reins. Ce cycle, limité au foie et à l'intestin, dépend du bon fonctionnement de six enzymes (ex. CPS1, OTC, ASS1) et de deux transporteurs spécifiques (ex. ORNT1).

Une déficience dans l'un de ces éléments peut entraîner une accumulation d'ammoniac dans le sang, provoquant une hyperammoniémie. Cette hyperammoniémie qui en résulte peut provoquer des symptômes graves : œdème cérébral, léthargie, anorexie, troubles respiratoires (hyper/hypoventilation), hypothermie, convulsions, postures neurologiques anormales et coma.[226]



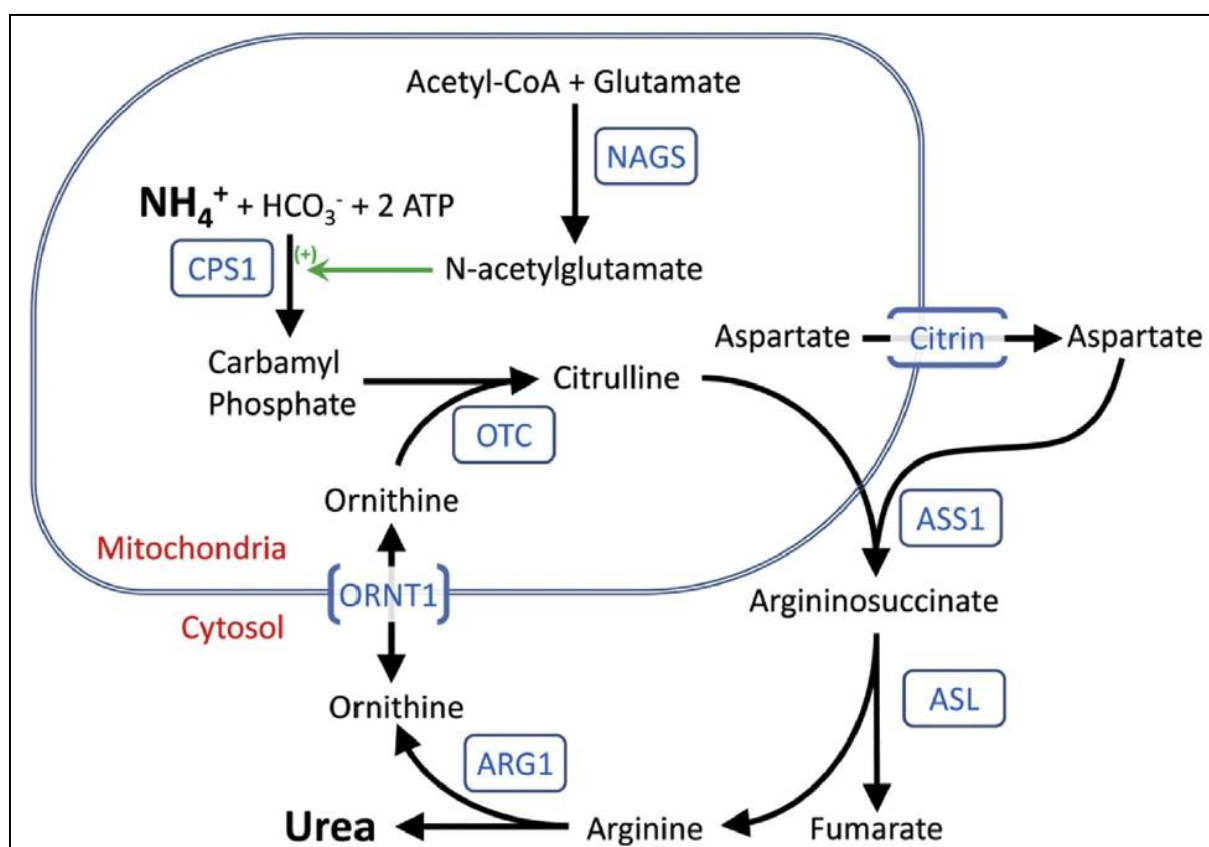


Figure 78 : Le cycle de l'urée hépatique : ARG1 : arginase/ASL : argininosuccinate lyase/ ASS1 : argininosuccinate synthase/ATP : adénosine triphosphate/CoA : coenzyme A/ CPS1 : carbamyl-phosphate synthétase 1/NAGS : N-acétylglutamate synthase/ORNT1 : transporteur mitochondrial de l'ornithine 1/OTC : ornithine transcarbamylase.[226]



## 1. Causes des troubles du cycle de l'urée (UCD) :

- **Déficiences enzymatiques congénitales :**

- ✓ Carbamoyl phosphate synthétase I (CPS1) : catalyse la première étape du cycle.
- ✓ Ornithine transcarbamylase (OTC) : enzyme clé de la conversion de l'ornithine.
- ✓ Argininosuccinate synthétase (ASS1) : indispensable pour la synthèse de l'argininosuccinate.
- ✓ Argininosuccinate lyase (ASL) : permet la formation de l'arginine et du fumarate.
- ✓ Arginase (ARG1) : enzyme terminale transformant l'arginine en urée et ornithine.
- ✓ N-acétylglutamate synthase (NAGS) : essentielle à l'activation de la CPS1.[226]

- **Causes secondaires :**

- ✓ Maladies métaboliques associées : Acidémies organiques (ex. acidémie propionique), la tyrosinémie et l'intolérance lysinurique aux protéines.
- ✓ Toxicités médicamenteuses : Acide valproïque et le cyclophosphamide.
- ✓ Maladies hépatiques : Hépatopathies aiguës ou chroniques.[226]

## III. Épidémiologie :

Les déficits en cycle de l'urée (UCD) présentent une incidence mondiale estimée entre 1 / 8 000 et 1 / 44 000 naissances, avec une valeur moyenne de 1 / 51 946 dans certaines études européennes[229].

Ces troubles, bien que rares, montrent une variabilité géographique et génétique importante. En Inde, la citrullinémie type 1 est la plus fréquente (49,6 %), suivie du déficit en ornithine transcarbamylase (OTC, 21,1 %), tandis qu'en Argentine, le déficit en OTC prédomine (53 %), suivi de la citrullinémie (38,7 %).[230,231]

Les formes néonatales, qui apparaissent avant le 7ème jour de vie, sont les plus graves, avec une mortalité atteignant 88 % en Inde. Les formes tardives, moins sévères, peuvent survenir à tout âge, souvent déclenchées par un stress métabolique.[231]



Le déficit en OTC, lié à l'X, affecte principalement les garçons, tandis que d'autres UCD, hérités de façon autosomique récessive, touchent les deux sexes. [230]

La prévalence des UCD est généralement plus élevée dans les populations où la consanguinité est fréquente, comme observé en Inde, où 23 % des familles étudiées présentent des mariages consanguins.[231]

Ces données concordent avec nos résultats, qui montrent que parmi les enfants atteints d'UCD, 3 proviennent d'une union consanguine de premier degré. Cette corrélation souligne l'impact des pratiques culturelles sur la transmission des maladies héréditaires, renforçant la nécessité d'un dépistage génétique et d'une sensibilisation accrue dans les populations où la consanguinité est répandue.

Malheureusement, l'épidémiologie des déficits en cycle de l'urée (UCD) au Maroc reste mal documentée en raison de l'absence de données précises, mais des défis importants persistent dans leur prise en charge. Cela souligne la nécessité d'établir des registres nationaux dédiés à ces maladies afin de mieux comprendre leur prévalence et leur distribution.

## **IV. Etude clinique :**

### **1. Manifestations aiguës :**

- Troubles de la conscience évoluant de la somnolence au coma.
- Posture neurologique anormale due à un œdème cérébral. [232-234]
- Convulsions, souvent subcliniques chez les nouveau-nés.
- Hyperventilation initiale, suivie d'hypoventilation et d'arrêt respiratoire.[233-236]
- Hypothermie et perte de régulation thermique chez les nouveau-nés.[226]
- Anorexie et vomissements progressifs.[226]
- Signes neurologiques comme l'ataxie et les crises pseudo-AVC.[227]
- Troubles psychiatriques : hallucinations, paranoïa, troubles de l'humeur et changements de personnalité. [227]



- Apparence normale à la naissance, mais rapide détérioration clinique (chez les nouveau-nés).[226,227]
- Symptômes similaires à une sepsis néonatale : instabilité thermique, détresse respiratoire.[227]

## 2. Manifestations chroniques :

- Déficits cognitifs et troubles de l'apprentissage.[237,238]
- Retard de croissance et incapacité à prospérer.[227]
- Épilepsie et troubles neurologiques persistants, comme la paralysie spastique progressive.[227]
- Intolérance aux protéines, souvent autogérée par le patient.[227]
- Manifestations psychiatriques chroniques : hyperactivité, agressivité, comportement autistique.[227]
- Dermite liée à une malnutrition protéique.[239]
- Cheveux fragiles (trichorrhexis nodosa) dans certaines formes spécifiques comme l'argininosuccinate lyase déficience.[240,241]
- Symptômes digestifs récurrents : douleurs abdominales, vomissements. [227]
- Hépatomégalie et augmentation des enzymes hépatiques.[227]

Chez les patients de notre série, les manifestations cliniques du déficit en cycle de l'urée (DCU) étaient dominées par des troubles digestifs, neurologiques et généraux.

Les vomissements incoercibles (100 % des cas), associés à une intolérance aux protéines (50 %), reflètent les troubles gastro-intestinaux fréquents rapportés par Häberle et al.[227]

Les atteintes neurologiques, incluant l'hypotonie et l'hypersomnie (50 %), sont cohérentes avec les manifestations aiguës du DCU décrites par Summar et Mew, où la somnolence, les convulsions et le coma prédominent (signes d'hyperammoniémie) .[226]

Le déficit cognitif observé chez 25 % des patients rejoint les descriptions de retards cognitifs chroniques rapportées dans les formes partiellement compensées. [227]



Les particularités observées dans notre série incluent des symptômes moins fréquents tels que les œdèmes généralisés et le purpura infiltré, qui ne sont pas explicitement mentionnés dans les grandes séries, mais pourraient s'expliquer par des complications métaboliques ou inflammatoires secondaires.

Nos résultats soulignent une concordance globale avec la littérature, tout en mettant en évidence des aspects spécifiques à notre cohorte, ce qui témoigne de la diversité des présentations cliniques du DCU et de l'importance d'une approche diagnostique personnalisée.

### **V. Diagnostic :**

L'étape la plus importante dans le diagnostic des déficits du cycle de l'urée (UCD) est de soupçonner cliniquement une hyperammoniémie. Le temps joue contre le clinicien et le patient concerné.

#### **1. Dosage de l'ammoniac plasmatique :**

Une attention particulière doit être portée lors du prélèvement sanguin pour doser l'ammoniac, car des variations importantes peuvent survenir en fonction de la technique et de la manipulation, entraînant fréquemment des résultats faussement positifs.[226]

Une concentration  $> 100 \mu\text{mol/L}$  chez les enfants de plus d'un an ou  $> 500 \mu\text{mol/L}$  en période néonatale est un indicateur clé d'UCD.[227]

En cas d'hyperammoniémie, une analyse urgente des acides aminés plasmatiques, des acylcarnitines et des acides organiques urinaires, y compris l'acide orotique, est essentielle, mais le traitement doit commencer sans attendre les résultats.[227]

#### **Chez nos patients :**

Les résultats d'ammoniémie montrent une hyperammoniémie significative chez trois patients, dépassant  $100 \mu\text{mol/L}$ . Ce marqueur clé est central pour le diagnostic des déficits en cycle de l'urée (UCD), en particulier lors des crises métaboliques aiguës. Chez le quatrième patient, l'ammoniémie est normale, ce qui pourrait refléter un déficit enzymatique partiel ou



une fluctuation métabolique liée au moment du prélèvement. Cette observation souligne la variabilité clinique et biologique des UCD.

## **2. Chromatographie des acides aminés et organiques sanguins et urinaires :**

### **a) Analyse des acides aminés plasmatiques :**

Permet d'identifier les anomalies spécifiques des intermédiaires du cycle de l'urée :

- **Glutamine** : Une élévation de la glutamine confirme souvent une véritable hyperammoniémie.
- **Citrulline** : Diminution ou augmentation selon le point du bloc enzymatique (ASS1, ASL).
- **Arginine** : Réduction dans certains déficits (ARG1).
- **Ornithine** : Variable, souvent augmentée en cas de déficit en OTC.
- **Argininosuccinate** : Élevé dans le déficit en ASL.[227,230,231]

**Chez nos patients :**

Les analyses des acides aminés plasmatiques révèlent une élévation de la glutamine chez deux patients et une baisse de l'arginine chez un autre. L'augmentation de la glutamine reflète l'accumulation de métabolites en amont du cycle de l'urée, typique des déficits en OTC ou CPS1. La baisse de l'arginine est plus spécifique des déficits en ASS ou ASL, mais peut également être présente dans d'autres UCD en raison d'une production insuffisante.

### **b) Dosage des acides organiques urinaires :**

- Recherche de l'acide orotique, particulièrement élevé en cas de déficit en ornithine transcarbamylase (OTC).
- Permet de différencier les UCD d'autres acidémies organiques. [227,230]

La présence d'acide orotique dans les urines chez un de nos patients est un marqueur biologique majeur en faveur d'un déficit en ornithine transcarbamylase (OTC).



c) Profil des acylcarnitines :

Analyse des acylcarnitines plasmatiques pour exclure des troubles métaboliques associés tels que les acidémies organiques.[231]

**3. Analyse des gaz du sang :**

Recherche d'une alcalose respiratoire, souvent observée dans les crises hyperammonémiques des UCD. [226,227]

**4. Dosage du lactate sanguin :**

Une hyperlactatémie peut coexister et refléter des déséquilibres métaboliques secondaires.[226]

**5. Analyse génétique :**

Utilisation d'un panel génétique ou d'un séquençage gène par gène pour identifier les mutations associées aux UCD, comme les déficiences en OTC, CPS1 ou ASS1.[227,231]

**6. Études enzymatiques :**

Mesure de l'activité enzymatique sur des biopsies hépatiques (pour CPS1, OTC) ou des fibroblastes (pour ASS1, ASL).[227]

**7. Imagerie cérébrale :**

IRM ou TDM pour détecter un œdème cérébral secondaire à une hyperammoniémie sévère. [241]

**Nos résultats :**

Les résultats de la tomodensitométrie (TDM) cérébrale montrent deux patients avec des examens normaux, tandis qu'un troisième présente un effacement des sillons corticaux, suggérant un œdème cérébral. Cette observation est particulièrement significative dans le cadre d'un déficit en cycle de l'urée (UCD), car l'œdème cérébral constitue une complication majeure liée à une hyperammoniémie aiguë. Les TDM normales des deux premiers patients reflètent une



évolution favorable, témoignant d'une stabilité clinique ou d'une prise en charge métabolique efficace permettant de prévenir les complications neurologiques.

## **VI. Traitement du déficit en cycle de l'urée :**

### **1. Gestion aiguë de l'hyperammoniémie :**

L'hyperammoniémie est une urgence médicale qui nécessite une intervention rapide pour éviter des dommages neurologiques graves ou le décès.

**Étapes immédiates :**

#### **a) Arrêt de l'apport protéique :**

- ✓ Supprimer immédiatement toutes les sources de protéines alimentaires pour limiter la production d'ammoniaque.
- ✓ Maintenir cet arrêt pendant un maximum de 24 heures, puis réintroduire progressivement sous surveillance.[227]

#### **b) Apport énergétique intraveineux :**

- ✓ Perfusion de glucose (10 %) avec des électrolytes pour prévenir le catabolisme (doses adaptées : 10 mg/kg/min chez les nouveau-nés, 6–8 mg/kg/min chez les enfants plus âgés).
- ✓ Ajouter des lipides pour fournir des calories supplémentaires (1–2 g/kg/j).[227]

Tous nos patients atteints de déficit en cycle de l'urée ont bénéficié d'une perfusion de glucose à 10 % par voie intraveineuse. Un patient a reçu une dose de 8 mg/kg/min, tandis que trois autres patients ont été traités à une dose de 6 mg/kg/min.

#### **c) Médicaments spécifiques :**

- ✓ **Sodium benzoate et/ou phénylacétate** : Ces agents permettent de détourner l'azote vers des voies alternatives.
  - Dose initiale : un bolus IV de 250 mg/kg sur 90–120 minutes, suivi d'une perfusion continue à 250–500 mg/kg/j.[227]



- ✓ **L-arginine ou citrulline** (selon l'enzyme déficiente) : Fournir les substrats nécessaires pour stimuler les étapes fonctionnelles du cycle de l'urée.
  - Dose initiale : bolus IV de 250 mg/kg, suivi d'une perfusion continue à la même dose.[227]
- ✓ **N-carbamylglutamate (Carbaglu®)** : En cas de déficit en N-acétylglutamate synthase, ce médicament active la carbamoyl-phosphate synthase.
  - Dose : 100 mg/kg par sonde nasogastrique, puis 25-62,5 mg/kg toutes les 6 heures.[227]

**d) Hémodialyse ou hémofiltration :**

En cas d'hyperammoniémie sévère ( $> 500 \mu\text{mol/L}$ ) ou de symptômes neurologiques graves, une hémodialyse est recommandée pour réduire rapidement les niveaux d'ammoniac.[227]

L'hémodialyse n'a été recommandé chez aucun de nos patients.

**1. Prise en charge nutritionnelle aiguë :**

Pendant la crise aiguë, un régime **sans protéines** est administré (ex : glucose polymérique à 10-20 %). La réintroduction des protéines se fait en **48 heures maximum**, en utilisant des formules adaptées (avec supplémentation en acides aminés essentiels si nécessaire).[227]

**2. Traitement à long terme :**

L'objectif est de prévenir les récurrences d'hyperammoniémie et de maintenir une croissance et un développement normaux.

**a) Régime alimentaire contrôlé :**

- ✓ **Régime pauvre en protéines :**

Les apports sont basés sur les besoins minimums en protéines selon les recommandations de la FAO/WHO/UNU (ex. : 1,14 g/kg/j pour un enfant de 6 mois).

Les protéines alimentaires sont réparties entre 3-4 repas par jour, avec un supplément en fin de soirée pour éviter le jeûne nocturne.



Une supplémentation en acides aminés essentiels est ajoutée si la tolérance protéique est insuffisante.[227]

✓ **Énergie suffisante :**

Apport calorique augmenté (120 % des besoins standards pour l'âge) via des glucides et lipides pour prévenir le catabolisme.[227]

Tous nos patients ont bénéficié d'un régime hypoprotidique et normocalorique.

**b) Médicaments :**

✓ **Agents détoxifiants (Sodium benzoate, phénylacétate ou phénylbutyrate de sodium (Buphenyl®), et glycérol-phénylbutyrate (Ravicti®)) :**

Utilisation prolongée pour éliminer l'excès d'azote par des voies alternatives.

Surveillance des effets secondaires, notamment la toxicité hépatique.[242]

✓ **L-arginine ou citrulline :**

Maintenir les niveaux nécessaires pour une activité optimale du cycle de l'urée. La dose typique est de 100 à 150 mg/kg/j.[242]

✓ **N-carbamylglutamate (Carbaglu®) :**

Indication : Stimuler l'activité de la carbamoyl-phosphate synthétase 1 (CPS1), une enzyme clé dans le cycle de l'urée.[242]

✚ Chez nos patients, deux médicaments ont été administrés :

- **L-Arginine** : prescrite à une dose de 1 g/j pour un patient.

Cette dose administrée chez notre patient (1 g/j) semble basse par rapport aux recommandations en phase aiguë mais peut être suffisante en phase stable. Il serait pertinent d'évaluer si des doses plus élevées auraient amélioré le contrôle de l'ammoniémie. Par ailleurs, la surveillance des niveaux plasmatiques d'arginine est cruciale pour éviter une accumulation excessive.

- **L-carnitine** : prescrite à une dose de 250 mg/j pour trois autres patients.



La dose administrée (250 mg/j) est en dessous des recommandations pour des patients pesant plus de 5 kg (exemple : un enfant de 25 kg nécessiterait environ 2,5 g/j en phase aiguë). Il aurait été bénéfique de mesurer les niveaux plasmatiques de carnitine avant et après traitement pour évaluer son efficacité.

### c) Transplantation hépatique :

Recommandée chez les patients présentant des crises hyperammonémiques récurrentes ou une hépatopathie progressive malgré une prise en charge optimale.[227]

## 3. Innovations thérapeutiques :

- ✓ **Thérapie génique :** Prometteuse mais encore au stade expérimental, elle vise à corriger les mutations responsables des UCD.
- ✓ **Enzymothérapie :** Remplacement enzymatique en développement pour compenser les déficits spécifiques.[242]

## 4. Suivi et évaluation :

- ✓ **Suivi biochimique régulier :**
  - Dosage de l'ammoniac plasmatique, des acides aminés et des fonctions hépatiques pour évaluer l'efficacité du traitement.[242]
- ✓ **Évaluation clinique :**
  - Suivi de la croissance, du développement intellectuel et des apports nutritionnels.[242]



## **VII. Évolution :**

L'évolution des patients atteints de déficits en cycle de l'urée (UCD) est influencée par la gravité du déficit enzymatique, la rapidité du diagnostic, et l'efficacité de la prise en charge.

L'évolution clinique de nos patients atteints de déficit en cycle de l'urée illustre deux trajectoires distinctes :

Trois patients ont montré une amélioration notable grâce à une gestion efficace, caractérisée par une diminution de l'ammoniémie, une régression des symptômes neurologiques et une récupération fonctionnelle, témoignant de l'efficacité des stratégies thérapeutiques lorsque la prise en charge est précoce et rigoureuse.

En revanche, un patient a présenté une évolution défavorable avec des troubles digestifs persistants, des épisodes de troubles de conscience, et un décès lié à une encéphalopathie hépatique, soulignant la gravité des UCD en cas de décompensation métabolique non contrôlée.

Ces observations mettent en évidence l'importance d'un suivi biochimique et clinique strict, d'une prise en charge nutritionnelle adaptée, et de l'éducation thérapeutique des familles pour prévenir les complications graves. Elles rappellent également la nécessité d'envisager des thérapies avancées, telles que la transplantation hépatique, dans les cas réfractaires.



## Hyperoxalurie primaire

### I. Introduction :

L'hyperoxalurie primaire (HP) est un groupe de maladies autosomiques récessives du métabolisme du glyoxylate, entraînant une surproduction d'oxalate endogène, un produit métabolique éliminé principalement par les reins. À forte concentration, l'oxalate forme des cristaux avec le calcium dans les tubules rénaux, causant des calculs rénaux, une néphrocalcinose ou les deux. L'association de dépôts calciques intra-tubulaires et interstitiels, d'une inflammation chronique et d'obstructions rénales provoque une insuffisance rénale dans plus de 70 % des cas. Quand le débit de filtration glomérulaire (DFG) descend sous 30-40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la production hépatique d'oxalate dépasse son élimination rénale, entraînant un stockage systémique dans divers organes (os, cœur, vaisseaux, nerfs, yeux), causant une maladie multi-organes grave.[243]

La forme la plus courante et la plus sévère est l'hyperoxalurie primaire de type 1 (PH1 ; OMIM #259900), causée par l'absence, une carence ou une mauvaise localisation de l'enzyme spécifique au foie, l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT). Les hyperoxaluries primaires de types 2 (PH2 ; OMIM #260000) et 3 (PH3 ; OMIM #613616) sont plus rares et résultent respectivement d'une dysfonction de la glyoxylate réductase-hydroxypyruvate réductase (GRHPR) et de la 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase (HOGA1).

Il existe trois forme d'HP dont la forme la plus courante et la plus sévère est l'hyperoxalurie primaire de type 1 (PH1 ; OMIM #259900), causée par l'absence, une carence ou une mauvaise localisation de l'enzyme spécifique au foie, l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT). Les hyperoxaluries primaires de types 2 (PH2 ; OMIM #260000) et 3 (PH3 ; OMIM #613616) sont plus rares et résultent respectivement d'une dysfonction de la glyoxylate réductase-hydroxypyruvate réductase (GRHPR) et de la 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase (HOGA1).



Le diagnostic et la prise en charge de ces maladies demeurent complexes. Les premières recommandations pour la prise en charge de l'HP1, publiées en 2012, reposaient principalement sur des avis d'experts, en raison du manque de données cliniques solides. Cependant, des études récentes ont permis d'enrichir les connaissances, notamment sur les procédures diagnostiques, les évolutions cliniques des HP2 et HP3, ainsi que sur l'efficacité des traitements disponibles. [243]

## II. Épidémiologie :

La prévalence exacte de l'hyperoxalurie primaire (HP) demeure inconnue, bien que des données existent principalement pour l'HP de type 1 (HP1). En Europe, les études estiment une prévalence comprise entre 0,7 et 2,9 cas par million d'habitants, avec une incidence annuelle de 0,12 à 0,15 cas par million, soit environ 1/120 000 naissances vivantes.[244–247]

Une prévalence plus élevée est observée dans les populations méditerranéennes consanguines [248]. Par exemple, l'HP1 représente 10 % des cas d'insuffisance rénale terminale (IRT) pédiatrique au Koweït [249] et 13 % en Tunisie [250], contre 0,5 à 2 % en Europe, en Amérique du Nord et au Japon [251].

Les types HP2 et HP3 sont considérés comme plus rares, avec seulement quelques dizaines de cas signalés pour chacun [252–255]. L'HP3 est désormais la deuxième forme d'hyperoxalurie primaire la plus fréquente [256]. Une analyse des bases de données du National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) et du 1000 Genomes Project a révélé des fréquences des porteurs (FP) et des taux d'incidence (TI) plus élevés qu'attendu. L'HP1 et l'HP3 présentent des FP et des TI similaires : environ 1/174 vs 1/204 pour les FP, et 1/119 714 vs 1/165 029 pour les TI. L'HP2 est nettement moins fréquente, avec une FP d'environ 1/807 et un TI de 1/2 602 898.

La prévalence plus élevée de l'HP1 par rapport à l'HP3 dans les registres cliniques pourrait s'expliquer par un sous-diagnostic de l'HP3 en raison de son phénotype plus léger ou de sa



pénétrance moindre [257]. L'élargissement de l'accès aux tests génétiques pourrait permettre d'obtenir des estimations plus précises à l'avenir.

En France, une étude montre que le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est de 1,2 an chez les enfants, mais de 30 ans chez les adultes, reflétant un manque de sensibilisation à la maladie.[258]

Au Maroc, en l'absence de données épidémiologiques précises, il serait bénéfique de mener des études locales pour mieux comprendre la prévalence et l'impact de l'HP dans la population marocaine. Cela permettrait d'améliorer le diagnostic précoce, la prise en charge et la sensibilisation à cette maladie rare.

### III. Génétique :

La **PH1** est causée par des mutations du gène **AGXT**, situé sur le chromosome 2q36-q37 [259]. Plus de 178 mutations pathogènes ont été décrites, comprenant principalement des mutations ponctuelles, ainsi que des délétions et insertions mineures [260]. L'allèle mineur (p.Pro11Leu) est associé à une réduction de la capacité enzymatique et peut provoquer une hyperoxalurie par mauvaise localisation de l'enzyme AGT, passant des peroxysomes aux mitochondries. Certaines mutations, comme p.Gly170Arg et Phe152Ile, répondent favorablement au traitement par pyridoxine.[261-263]

La **PH2** résulte de mutations du gène **GRHPR**, situé sur le chromosome 9. Environ 30 mutations ont été identifiées à ce jour, avec des preuves d'un effet fondateur dans certaines populations d'Europe du Nord.[251]

La **PH3**, quant à elle, est causée par des mutations du gène **HOGA1**, situé sur le chromosome 10q24.2. Environ 20 mutations pathogènes ont été signalées, notamment une délétion fréquente chez les Ashkénazes et une possible mutation fondatrice en Europe. Certaines mutations hétérozygotes de HOGA1 pourraient également jouer un rôle dans l'augmentation du risque d'urolithiase idiopathique par oxalate de calcium.[251]



## IV. Biochimie :

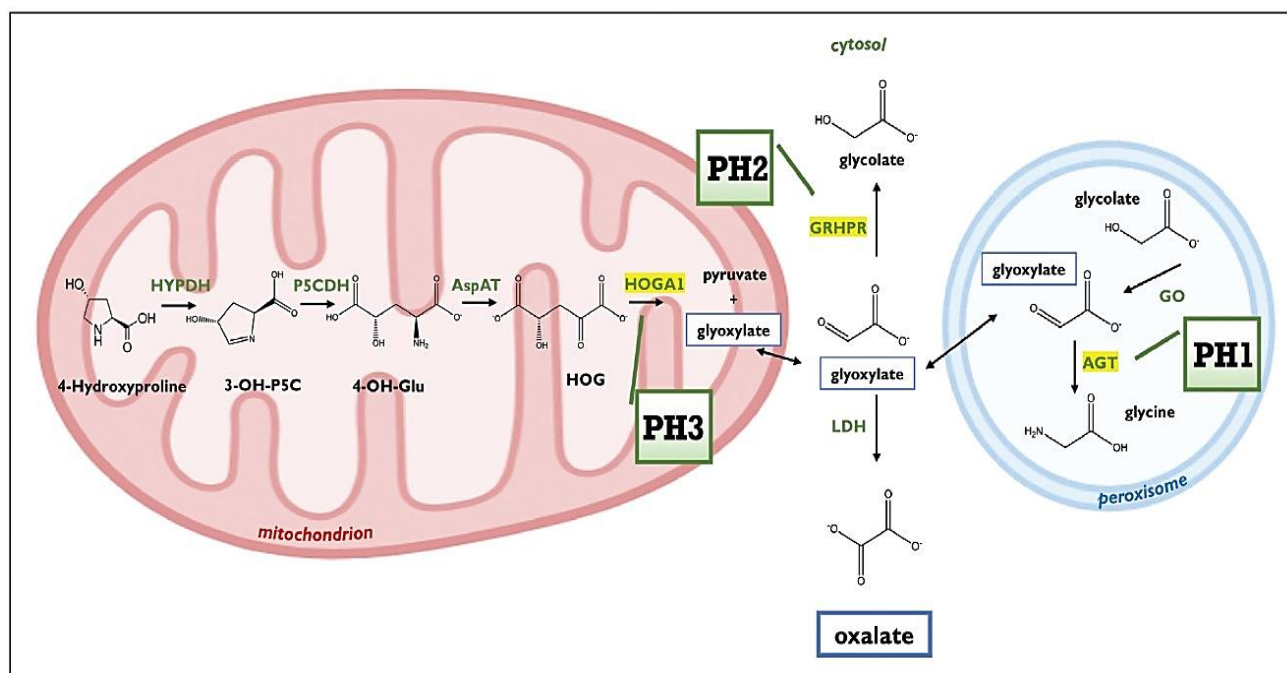


Figure 79 : Métabolisme du glyoxylate dans l'hépatocyte.[264]

L'oxalate endogène ( $\text{HOCCOOH}$ ) est un produit final métabolique principalement synthétisé dans le foie et excrété via les urines. Il n'est ni utilisé ni dégradé dans les tissus des mammifères. La majorité de l'oxalate urinaire provient de sources endogènes, avec seulement une faible part issue de l'alimentation.

Le principal précurseur de l'oxalate est le glyoxylate, produit par l'oxydation du glycolate (issu des végétaux) ou le catabolisme de l'hydroxyproline (provenant du collagène et des produits carnés). Chez l'humain, l'enzyme AGT, localisée exclusivement dans les peroxysomes, joue un rôle clé dans la détoxification du glyoxylate.[265,266]

- **PH1** : Une déficience en **AGT** entraîne une accumulation de glyoxylate, qui est converti en oxalate par la lactate déshydrogénase (LDH), provoquant une hyperoxalurie massive et une acidurie glycolique. Environ un tiers des cas de PH1 sont dus à une mauvaise localisation d'AGT dans les mitochondries au lieu des peroxysomes.[264]



- **PH2** : Résultant d'une déficience en **GRHPR**, la PH2 se caractérise par une hyperoxalurie accompagnée d'une acidurie L-glycérique. L'absence de GRHPR entraîne l'accumulation de glyoxylate et de L-glycérique, normalement réduits par cette enzyme.[264]
- **PH3** : Une déficience en **HOGA1** perturbe le catabolisme mitochondrial de l'hydroxyproline, entraînant une accumulation de 4-hydroxy-2-oxoglutarate (HOG). Ce composé peut être converti en glyoxylate dans le cytosol, favorisant la production d'oxalate via la LDH.[264]

En résumé, les trois types de PH sont causés par des dysfonctionnements enzymatiques spécifiques dans le métabolisme du glyoxylate, conduisant à une accumulation d'oxalate et à des manifestations cliniques variées.

### **V. Manifestations cliniques :**

Les manifestations cliniques de l'hyperoxalurie primaire (HP) sont variées et comprennent principalement :

- **Néphrolithiase et néphrocalcinose :**
  - La néphrolithiase est la manifestation la plus fréquente, observée chez jusqu'à 90 % des patients au moment du diagnostic.[267]
  - La néphrocalcinose diffuse est détectée chez environ 50 % des patients, souvent en raison de douleurs abdominales, hématuries ou infections urinaires récidivantes.[267,268]
- **Insuffisance rénale chronique et terminale (IRT) :**
  - Entre 20 % et 59 % des patients atteints d'HP se présentent avec une IRT au moment du diagnostic.[268]



- **Oxalose systémique :**

- L'oxalose systémique, due à une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) sous 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, entraîne une accumulation d'oxalate dans les tissus (os, cœur, vaisseaux, rétine, thyroïde), aggravant les issues cliniques.[243,268]
- Elle touche plusieurs organes, provoquant des fractures osseuses, une anémie réfractaire, des troubles cardiaques (dépôts myocardiques, cardiomyopathie), des rétinopathies et des infarctus cérébraux.[267,268]
- Les complications osseuses incluent des déformations, élargissements métaphysaires et fractures pathologiques fréquentes.[268]

- **Variabilité des symptômes selon le type d'HP :**

- **HP1** : La forme la plus sévère, souvent associée à des complications graves et une progression rapide vers l'IRT.[267,268]
- **HP2** : Une évolution généralement plus lente et un risque moindre d'IRT que l'HP1, bien qu'elle puisse être confondue cliniquement avec cette dernière.[268]
- **HP3** : Présentation bénigne avec des lithiases récidivantes et peu de progression vers l'IRT.[268]

Chez nos cinq patients atteints d'hyperoxalurie primaire, les manifestations cliniques étaient principalement rénales, avec des lithiases urinaires présentes chez 80 % des cas, accompagnées d'infections urinaires (40 %), d'anurie évolutive (20 %) ou de rétention aiguë d'urine (40 %). Ces résultats illustrent une prédominance des manifestations rénales, typiques des formes modérées à sévères d'hyperoxalurie primaire. La fréquence élevée des lithiases et des anomalies structurelles rénales reflète une atteinte avancée, souvent liée à un diagnostic tardif.

Les examens d'imagerie ont révélé des anomalies sévères, notamment des reins multilithiasiques (40 %), une néphrocalcinose (40 %) et une urétérohydronéphrose bilatérale (60 %). Deux patients présentaient un retard staturo-pondéral (-1 à -2 DS), associé à des signes



généraux tels que pâleur et amaigrissement, tandis que des anomalies musculosquelettiques, cardiaques ou neurologiques n'ont pas été observées. Une atteinte ophtalmologique bénigne (conjonctivite virale) a été notée chez un patient. L'absence de complications systémiques majeures, telles que les atteintes osseuses, cardiaques ou neurologiques, diffère des formes avancées d'oxalose décrites dans la littérature, ce qui pourrait indiquer une prise en charge plus précoce ou une expression phénotypique moins sévère de la maladie.

## VI. Approche diagnostic :

Un consensus a été établi après l'examen des recommandations par des représentants d'OxalEurope, de l'ESPN (European Society for Paediatric Nephrology), d'ERKNet (European Rare Kidney Disease Reference Network) et de l'ERA (European Renal Association), conduisant à la formulation de 48 déclarations pratiques sur le diagnostic et la gestion de l'hyperoxalurie primitive. Parmi ces recommandations figurent les approches diagnostiques suivantes :[243]

### 1. Suspicion clinique :

Tout patient présentant une néphrolithiase récidivante, une néphrocalcinose, ou une insuffisance rénale inexpliquée doit être évalué pour une possible HP.

- Antécédents familiaux : Recherche de consanguinité ou de pathologies similaires dans la famille.
- Signes d'appel spécifiques : Anémie inexpliquée, retard de croissance, douleurs lombaires, infections urinaires récidivantes.[243]

Ces observations concordent avec les données de notre cohorte, où la consanguinité était présente chez l'ensemble des patients. Par ailleurs, 80 % de nos patients présentaient des antécédents de lithiases rénales, 40 % avaient des antécédents d'infections urinaires et une notion d'émission de calculs. L'hématurie ainsi que des épisodes d'anurie spontanément résolutive ont également été rapportés.



## 2. Analyse biochimique initiale :

- **Oxalates urinaires** :[243]

- Analyse des oxalates urinaires sur 24 heures comme première étape diagnostique : valeurs normales  $< 0,46 \text{ mmol}/24 \text{ h}/\text{m}^2$  (adaptées à la surface corporelle de  $1,73 \text{ m}^2$ ).
- Échantillons ponctuels : ratio oxalate/créatinine normalisé par âge.
  - Valeurs limites (mmol/mmol de créatinine) :
    - Nourrissons (0–1 an) :  $< 0,35$ .
    - Enfants (1–5 ans) :  $< 0,15$ .
    - Adolescents/adultes :  $< 0,1$ .
- Si l'oxalurie est élevée ( $> 1 \text{ mmol}/24 \text{ h}/\text{m}^2$ ), suspecter une hyperoxalurie primaire et exclure d'abord des causes secondaires.
- Il est recommandé de répéter les mesures des oxalates urinaires au moins deux fois, et idéalement trois fois, afin de confirmer une élévation des niveaux, en particulier si les résultats sont ambigus.

Pour la conservation des échantillons, il est recommandé d'acidifier ceux-ci à un pH inférieur à 2 dans les 24 heures afin de prévenir la précipitation des oxalates. En cas de retard dans l'acidification, les échantillons doivent être maintenus à une température de  $4^\circ\text{C}$  pour garantir leur intégrité.[269]

Chez nos patients :

Les dosages d'oxalates urinaires révèlent une hyperoxalurie marquée avec des valeurs largement au-dessus du seuil diagnostique ( $> 2,91 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ h}$ ). Par ailleurs, une hypocitraturie est présente chez tous les patients, ce qui favorise la formation de cristaux. Les niveaux de calcium urinaire sont réduits, alors que les oxalates urinaires sont élevés, indiquant un déséquilibre métabolique contribuant aux lithiases.



### 3. Dosage des métabolites urinaires spécifiques (si disponible) :

Le dosage de certains métabolites urinaires (ex. glycolate, L-glycérate) aide à orienter vers un type d'hyperoxalurie primaire particulier :[243]

- **Hyperoxalurie primaire type 1** : Glycolate augmenté ( $> 0,2$  mmol/24 h dans 75 % des cas).
- **Hyperoxalurie primaire type 2** : L-glycérate augmenté (sensibilité spécifique recommandée, 100 % dans certaines études).
- **Hyperoxalurie primaire type 3** : HOG instable, DHG plus fiable : valeurs élevées indiquant un PH3.

Ces tests nécessitent des laboratoires spécialisés équipés de chromatographie liquide ou spectrométrie de masse.

Aucun de nos patients n'a bénéficié de ces tests.

### 4. Confirmation génétique :

Le test génétique est considéré comme le gold standard pour diagnostiquer les trois types de PH (PH1, PH2, PH3), réalisé idéalement dans les 30 jours pour les patients avec insuffisance rénale sévère ( $\text{DFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).[243]

Les gènes impliqués sont :

- Hyperoxalurie primaire type 1 : Mutations d'AGXT (les plus fréquentes : p.Gly170Arg (28–30 % des cas), c.33dupC dans d'autres populations).
- Hyperoxalurie primaire type 2 : Mutations de GRHPR (fréquent : c.103delG chez les Caucasiens).
- Hyperoxalurie primaire type 3 : Mutations de HOGA1 (c.700+5G>T, fréquence allélique 46 % en Europe).[243]

Nos patients n'ont pas eu accès à l'étude génétique.



### 5. Dosage des oxalates plasmatiques (pour les insuffisances rénales sévères, DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) :

La mesure des oxalates plasmatiques est utilisée pour confirmer une hyperoxalurie systémique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Cet examen est indiqué uniquement pour les patients au stade avancé de l'insuffisance rénale (stade 4 ou supérieur, avec un DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Lorsque la fonction rénale est gravement altérée, les reins ne parviennent plus à éliminer l'excès d'oxalate, entraînant une augmentation de son niveau plasmatique.[243]

### 6. Analyse des calculs urinaires :

- Identification par spectroscopie infrarouge ou cristallographie aux rayons X.
- Caractéristiques des calculs d'hyperoxalurie primaire (HP) :
  - **HP1** : Oxalate de calcium monohydraté (whewellite).
  - **HP2** ou **HP3** : Mélanges d'oxalate de calcium et de phosphate de calcium.[243]

L'analyse des calculs urinaires, réalisée chez 4 patients, a mis en évidence la présence de cristaux de whewellite chez 3 d'entre eux, ce qui constitue une caractéristique typique de l'hyperoxalurie primaire. En revanche, aucun cristal n'a été détecté chez le 4<sup>e</sup> patient. Cette absence pourrait s'expliquer par une valeur modérée d'oxalate urinaire à 1,02 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/24 h, insuffisante pour atteindre le seuil de précipitation, notamment en cas d'hydratation adéquate ou de présence de facteurs protecteurs urinaires, tels qu'un niveau satisfaisant de citrate urinaire.

### 7. Cristallurie et évaluation post-diagnostic :

- Cristaux urinaires : > 200 cristaux purs de whewellite/mm<sup>3</sup> fortement suggestifs d'hyperoxalurie primaire 1 chez les enfants.
- Utilisation pour surveiller les récives post-transplantation (objectif : cristallurie négative).[243]



## **VII.Approches thérapeutiques :**

### **1. Traitements conservateurs :**

**Hydratation abondante** : Pour garantir un débit urinaire élevé et diminuer la saturation en oxalate de calcium, il est recommandé aux adultes de consommer 3,5 à 4 litres de liquide par jour, et aux enfants de 2 à 3 litres par mètre carré de surface corporelle par jour.[243]

**Suppléments de citrate de potassium ou de sodium (0,1–0,15 g/kg/j)** : Ces traitements alcalinisent l'urine (pH cible 6,2–6,8), augmentent la solubilité de l'oxalate de calcium et inhibent sa cristallisation.[243]

**Pyridoxine (vitamine B6)** : En cas d'hyperoxalurie primaire de type 1 (PH1), administrée à une dose maximale de 5 mg/kg/j, certains patients avec des mutations spécifiques, comme Gly170Arg ou Phe152Ile dans le gène AGXT, peuvent répondre favorablement à des doses élevées de pyridoxine. Une réduction >30 % de l'oxalate urinaire est considérée comme une réponse positive.[243]

**Régime alimentaire** : Réduction des aliments riches en oxalate (ex. épinards, betteraves, chocolat noir) et maintien d'un apport normal en calcium. Une restriction stricte en oxalate n'est pas nécessaire car la source principale d'oxalate est endogène.[243]

### **2. Interventions chirurgicales ou minimales invasives pour la lithiase :**

- L'utilisation de la lithotripsie extracorporelle par ondes de choc (ESWL) n'est pas recommandée en raison du risque de dommages parenchymateux et de l'efficacité limitée.
- Les interventions préférées incluent la lithotripsie laser urétéroscopique ou le retrait percutané des calculs.[251,267]

### **3. Dialyse en cas d'insuffisance rénale terminale (IRT) :**

La dialyse conventionnelle ne permet pas d'éliminer suffisamment l'oxalate. Des stratégies intensifiées comme des séances courtes et fréquentes de dialyse à haut flux, ou des combinaisons d'hémodialyse et de dialyse péritonéale nocturne, sont nécessaires.[251,267]



#### 4. Transplantation d'organes :

**Transplantation hépatique (préventive ou combinée) :** La transplantation hépatique corrige le défaut métabolique en éliminant la production excessive d'oxalate par le foie. Elle peut être réalisée seule ou combinée à une transplantation rénale chez les patients atteints d'IRT.[251,267]

**Transplantation combinée foie–rein :** Considérée comme la meilleure option pour éviter les récurrences d'oxalose systémique après la greffe rénale et indiquée chez les patients atteints de l'hyperoxalurie primaire type 1 avec insuffisance rénale terminale.[243]

**Transplantation rénale seule :** Rarement recommandée, sauf chez les patients atteints de l'hyperoxalurie primaire type 1 pyridoxine–répondants.[251,267]

Aucun patient de notre cohorte n'a nécessité de dialyse ni de transplantation d'organe.

#### 5. Thérapie par ARN interférence (RNAi) :

Les traitements par ARN interférence (RNAi) constituent une avancée majeure dans la gestion des hyperoxaluries primaires en ciblant spécifiquement les enzymes hépatiques impliquées dans la surproduction d'oxalate. Ces thérapies, administrées par voie sous-cutanée à des intervalles mensuels ou trimestriels, offrent un avantage significatif en réduisant la production d'oxalate dès sa source métabolique, ce qui diminue le recours à des traitements intensifs tels que la dialyse. Elles peuvent également être utilisées dès les stades précoces de la maladie, avec un potentiel préventif contre les complications systémiques comme l'oxalose. Cependant, leur mise en œuvre nécessite un diagnostic génétique préalable pour confirmer le type d'hyperoxalurie, et leur coût élevé reste un obstacle important, limitant leur accessibilité dans les régions à faibles ressources. [243]

a) Lumasiran (Oxlumo®) : [243]

- **Mécanisme d'action :**

Inhibe l'expression de l'enzyme glycolate oxydase (GO), qui convertit le glycolate en glyoxylate. En bloquant cette étape, le glyoxylate disponible pour produire de l'oxalate est réduit.



- **Indications :**

- Patients atteints de PH1 avec ou sans insuffisance rénale.
- Cas réfractaires ou non réactifs à la pyridoxine.

- **Efficacité :**

- Réduction significative de l'oxalate urinaire et plasmatique.
- Amélioration des taux de cristaux d'oxalate, de la fonction rénale et de la qualité de vie.

- **Effets secondaires possibles :**

- Réactions au site d'injection.
- Moins fréquemment, anomalies du bilan hépatique.

- b) [Nedosiran](#) : [243]

- **Mécanisme d'action :**

Cible la lactate déshydrogénase (LDH), enzyme clé dans la conversion du glyoxylate en oxalate. Contrairement au lumasiran, cette thérapie peut théoriquement être efficace pour plusieurs types d'hyperoxalurie primaire (PH1, PH2 et PH3).

- **Indications :**

- Patients présentant une PH avancée ou non traitable par d'autres moyens.

- **Efficacité :**

- Réduction marquée des niveaux d'oxalate urinaire dans les essais cliniques.

- **Effets secondaires possibles :**

- Risque d'immunogénicité.
- Réactions systémiques rares.

**A propos de nos patients :**

Nos patients ont bénéficié d'une prise en charge multidisciplinaire comprenant plusieurs mesures thérapeutiques. Une hydratation intensive, à raison de 2 à 3 litres par mètre carré de surface corporelle par jour, a été instaurée pour diluer l'urine et prévenir la formation de cristaux d'oxalate de calcium. Bien que cette approche soit essentielle pour maintenir une diurèse



adéquate et minimiser la cristallisation, elle peut être difficile à respecter, notamment chez les jeunes enfants ou en cas de conditions limitant l'apport hydrique (vomissements, diarrhée).

Un régime alimentaire strict, excluant les aliments riches en oxalates tels que les épinards, les noix, le chocolat et certains types de thé, a été mis en place pour limiter l'apport exogène d'oxalates. Cette mesure, bien que bénéfique, a une efficacité limitée car la majeure partie des oxalates est produite endogènement par le foie.

Par ailleurs, l'alcalinisation des urines a été réalisée par l'administration de citrate de potassium (Lithosolv) à une dose de 1 mg/kg/jour, afin d'augmenter la solubilité de l'oxalate de calcium et de réduire le risque de cristallisation. Ce traitement est généralement bien toléré, mais son efficacité dépend de l'observance.

Quatre patients ont également reçu de la pyridoxine (vitamine B6), débutant à une dose de 5 mg/kg/jour et augmentée par paliers jusqu'à 20 mg/kg/jour. Ce traitement est particulièrement indiqué dans le PH1, où il peut réduire la production endogène d'oxalate, bien que l'efficacité varie en fonction des mutations génétiques spécifiques.

Enfin, deux patients ont bénéficié de la lithotripsie extracorporelle (LEC), permettant de fragmenter les calculs rénaux sans recourir à une intervention chirurgicale invasive.

Globalement, les traitements combinés ont conduit à une amélioration significative chez tous les patients, avec une normalisation des paramètres rénaux et biologiques, bien qu'aucun cas n'ait nécessité de dialyse ou de transplantation. Ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge précoce et rigoureuse pour prévenir les complications sévères de l'hyperoxalurie primaire.



## Maladie de Wilson

### **I. Introduction :**

La maladie de Wilson (MW) est une affection hépatique pédiatrique et adulte, décrite pour la première fois en 1912 par Kinneer Wilson sous le terme de "dégénérescence lenticulaire progressive".[270]

La MW est une maladie génétique du métabolisme du cuivre, transmise selon un mode autosomique récessif. Elle se caractérise par une accumulation excessive de cuivre dans divers tissus de l'organisme, entraînant, en l'absence de traitement, de multiples manifestations systémiques, notamment des troubles du système nerveux central, des atteintes hépatiques aiguës ou chroniques, une cirrhose et, à terme, le décès.[271]

Malgré plus d'un siècle de progrès significatifs en matière de diagnostic et de traitement, la maladie de Wilson reste associée à une morbidité et une mortalité importante. Plusieurs facteurs expliquent cette situation : la rareté de la maladie, son atteinte multisystémique, l'hétérogénéité clinique qui complique et retarde souvent le diagnostic, l'incertitude quant au choix optimal de traitement, ainsi que la non-observance fréquente de la thérapie médicale, indispensable tout au long de la vie.[271]

Les options thérapeutiques reposent sur des agents chélateurs du cuivre (D-pénicillamine, trientine) ou des traitements réduisant son absorption intestinale (sels de zinc). Dans certains cas graves, notamment d'insuffisance hépatique aiguë, la transplantation hépatique reste la seule option curative.[272]

### **II. Physiopathologie :**

La maladie de Wilson est causée par une mutation du gène ATP7B, situé sur le bras long du chromosome 13 (13q14.3). Ce gène code pour une ATPase de type P, une enzyme liée à la



membrane qui transporte le cuivre dans le réseau trans-Golgi des hépatocytes et facilite son excrétion dans les canalicules biliaires.[273]

### 1. Mécanisme normal :

- Le cuivre alimentaire entre dans l'hépatocyte via le récepteur CTR1.
- Il se lie à une protéine antioxydante (Atox1) qui le transfère à la protéine ATP7B pour son transport.
- Dans le réseau trans-Golgi, le cuivre est incorporé dans l'apo-céruloplasmine pour former l'holo-céruloplasmine, qui transporte le cuivre vers les tissus périphériques.
- En cas d'excès de cuivre, ATP7B migre vers la membrane canaliculaire pour favoriser son excrétion biliaire.[272]

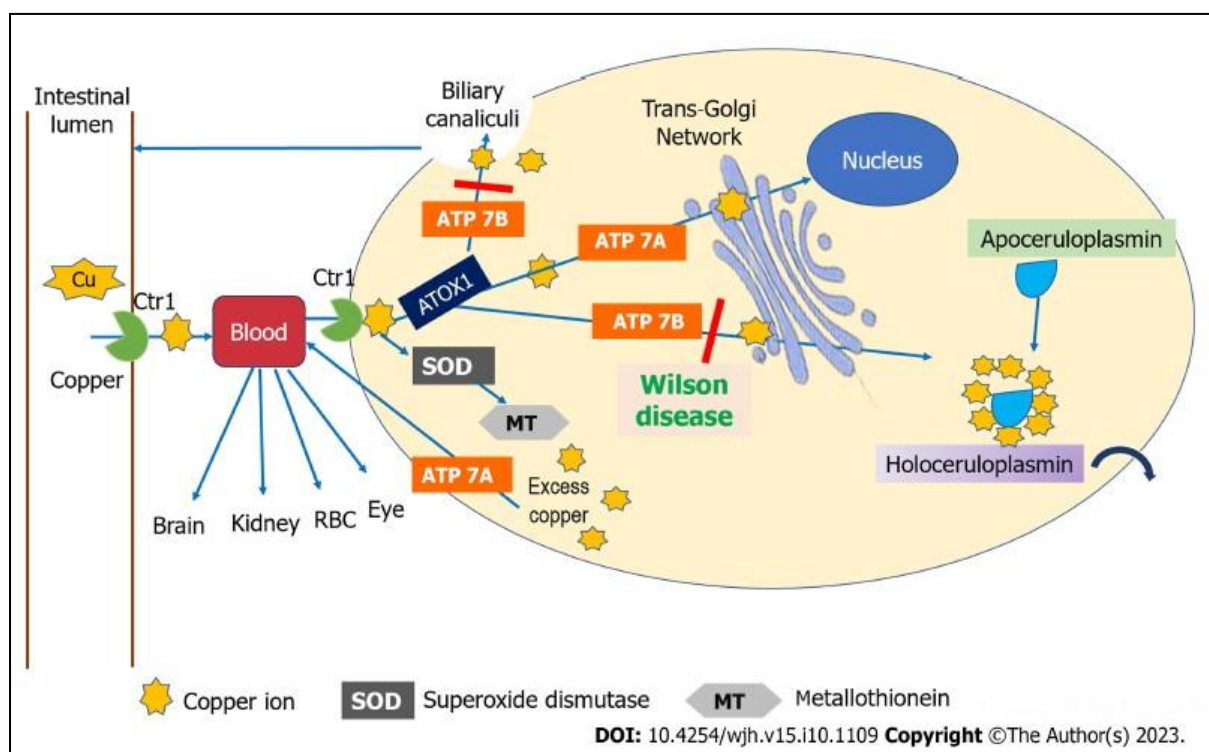


Figure 80 : Schéma de la physiopathologie du métabolisme du cuivre dans la maladie de Wilson.[272]



## 2. Pathologie dans la MW :

- La mutation du gène ATP7B entraîne une altération de l'excrétion biliaire du cuivre.
- Le cuivre s'accumule dans les hépatocytes, lié aux métallothionéines (chélateurs endogènes).
- Lorsque cette capacité de liaison est dépassée, le cuivre libre s'accumule dans les lysosomes, causant des dommages cellulaires par stress oxydatif.
- Le cuivre, étant un métal de transition, peut engendrer une production excessive de radicaux hydroxyles toxiques, augmentant ainsi le stress oxydatif dans les cellules. Ce stress oxydatif provoque des lésions cellulaires responsables des manifestations cliniques, comme l'insuffisance hépatique, les troubles comportementaux, les troubles du mouvement et les anneaux de Kayser–Fleischer visibles dans la cornée.[274]

## 3. Conséquences physiopathologiques :

- Réduction de l'holo-céruloplasmine dans le sang et augmentation du cuivre libre, conduisant à une excrétion urinaire élevée de cuivre.
- Au niveau hépatique : accumulation de cuivre entraînant une stéatose, des lésions mitochondriales, une fibrose et une cirrhose.
- Atteinte neurologique : l'excès de cuivre dans le cerveau est responsable des symptômes chez les enfants plus âgés et les adultes.[275]

Le foie, principal organe régulant l'homéostasie du cuivre, est le plus souvent touché chez les enfants, tandis que les atteintes neurologiques prédominent chez les patients plus âgés.[272]

## III. Épidémiologie :

La maladie de Wilson est une affection rare, avec une prévalence mondiale estimée à 1 cas pour 30 000 individus. Toutefois, des études ont rapporté des variations régionales, avec une prévalence génétique allant jusqu'à 1 / 7 026 au Royaume-Uni et une incidence plus élevée en Asie de l'Est, atteignant 1 cas pour 1 500 à 3 000 individus. [276–278]



L'incidence de la maladie est significativement influencée par la consanguinité, ce qui en fait une pathologie théoriquement plus fréquente dans les pays du Maghreb, où les mariages consanguins sont particulièrement répandus.[279]

Dans notre série, un lien de consanguinité a été identifié chez 20 patients, soit 64,52 % des cas, ce qui est en accord avec les données rapportées dans la littérature.

### **Concernant l'âge :**

L'âge de début de la maladie est très variable d'une fratrie à l'autre et au sein d'une même fratrie tout comme le nombre d'homozygotes. Dans la majorité des cas, les symptômes apparaissent entre 5 et 10 ans, exceptionnellement ils peuvent survenir dès l'âge de 8 mois pour des raisons encore incertaines.[278,280,281]

Walshe et Yealland ont mis en évidence une corrélation entre l'âge et le type de présentation clinique. Une atteinte hépatique prédomine chez les jeunes patients : elle est observée chez 83 % des cas avant 10 ans, 52 % entre 10 et 18 ans, et 24 % après 18 ans. À l'inverse, les manifestations neuropsychiatriques augmentent avec l'âge : elles concernent 17 % des cas avant 10 ans, 48 % entre 10 et 18 ans, et 74 % après 18 ans. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est plus court en cas de présentation hépatique (6 mois) qu'en cas de présentation neuropsychiatrique (18 mois). [282]

Des études menées chez des enfants en Inde et en Égypte ont montré une répartition des manifestations cliniques comme suit : atteinte hépatique isolée (20–54 %), atteinte neurologique isolée (8–22 %), atteinte neuro–hépatique combinée (11–36 %), présentation asymptomatique (15–35 %), et autres manifestations (0–22 %).[283–285]

Dans notre étude, l'âge moyen de diagnostic était de 11 ans, avec des extrêmes allant de 6 à 16 ans. Ces résultats sont globalement en accord avec les données de la littérature, tout en soulignant l'existence d'une variabilité individuelle importante.



**Concernant le sexe :**

La maladie de Wilson touche autant les hommes que les femmes, et ce, dans toutes les races et groupes ethniques.[271]

Sur l'ensemble de nos patients, on notait une prédominance masculine, avec 18 garçons (58%) contre 13 filles (42%), soit un sexe-ratio de 0,7. Cette disparité pourrait s'expliquer par des biais d'échantillonnage, des facteurs environnementaux, ou encore par des différences dans la présentation clinique ou la détection des cas selon le sexe.

#### **IV. Manifestations cliniques :**

Conformément à la pathogénie de la maladie de Wilson (MW), le cuivre s'accumule dans divers organes, entraînant une grande diversité de signes et de symptômes. Ainsi, la MW peut être considérée comme une maladie systémique. Concernant les manifestations hépatiques, les symptômes sont souvent non spécifiques, nécessitant une approche rigoureuse pour établir un diagnostic différentiel. La MW peut se présenter sous une forme asymptomatique ou symptomatique.[280,286]

##### **1. Forme asymptomatique :**

Les patients sont généralement identifiés, idéalement vers l'âge de 3 à 4 ans, de manière fortuite en raison d'une hépatomégalie, d'une élévation des transaminases, ou lors d'un dépistage systématique chez les frères et sœurs des patients index.[271,286]

##### **2. Forme symptomatique :**

Les caractéristiques cliniques de la maladie de Wilson dépendent principalement de l'organe prédominant affecté, généralement le foie ou le cerveau. Bien que l'accumulation de cuivre commence dès la naissance, les symptômes ne se développent qu'au bout d'au moins 3 ans. La présentation clinique varie en fonction du site de dépôt du cuivre dans l'organisme.



### a) Atteinte hépatique

Les atteintes hépatiques se manifestent fréquemment par une hépatite aiguë ou chronique, marquée par une élévation fluctuante des transaminases, souvent accompagnée de fatigue, perte d'appétit et jaunisse. [271]

Les formes avancées évoluent vers une cirrhose, compensée ou décompensée, avec des complications telles que l'hypertension portale, des hémorragies digestives dues à des varices, une ascite ou une encéphalopathie hépatique. [271]

Environ 3 % à 5 % des patients développent une insuffisance hépatique aiguë caractérisée par une jaunisse, une coagulopathie non responsive à la vitamine K, une hémolyse intravasculaire non immune (Coombs négatif) et une détérioration rapide des fonctions rénales. [271]

Dans notre cohorte, les atteintes hépatiques étaient prédominantes et présentaient une grande diversité, en accord avec les descriptions rapportées dans la littérature. L'ictère a été observé chez 19 patients (61,29 %), souvent associé à un syndrome œdémateux chez 18 patients (58,06 %). L'examen abdominal a révélé une hépatomégalie dans 16 cas (51,61 %), une splénomégalie dans 17 cas (54,84 %) et une ascite chez 22 patients (70,97 %). Les signes d'hypertension portale étaient fréquents (54,84 %) avec une circulation veineuse collatérale dans 11 cas (35,48 %) et des varices œsophagiennes retrouvées chez tous les patients ayant réalisé une fibroscopie digestive (n = 5). Par ailleurs, 35,48 % des patients présentaient des signes de foie cirrhotique à l'échographie, et les bilans biologiques ont révélé une altération sévère de la fonction hépatique, avec un TP effondré (< 50 %) chez 83,33 % des cas, et des niveaux très élevés de transaminases (ASAT > 4N) dans 41,94 % des cas.

### b) Atteinte neurologique

Les manifestations neurologiques de la maladie de Wilson (MW) sont très variées, reflétant principalement les dommages au système nerveux central. Les symptômes incluent des mouvements involontaires, des tremblements, un sourire dystonique, une dysarthrie, des



troubles de la démarche, une ataxie, une dystonie, un parkinsonisme et parfois une chorée. Les crises d'épilepsie sont rares.

Ces symptômes résultent principalement d'une atteinte extrapyramidale, bien que les voies pyramidales et le cervelet puissent également être touchés. La dysarthrie est la manifestation neurologique la plus fréquente, souvent accompagnée d'autres troubles. Les tremblements peuvent survenir au repos, en posture ou en action, avec parfois un tremblement spécifique dit "wing-beating". La dystonie peut être focale, segmentaire ou généralisée, affectant souvent l'expression faciale avec un sourire involontaire (risus sardonicus).[287]

Les troubles psychiatriques comme l'irritabilité, la dépression, l'anxiété, des difficultés cognitives légères, ou même des psychoses précèdent souvent les symptômes neurologiques. Une évaluation neurologique complète, réalisée par un spécialiste des troubles du mouvement, est essentielle pour suivre l'évolution des symptômes.[287]

Dans notre cohorte, les atteintes neurologiques et psychiatriques se manifestaient par divers syndromes neurologiques : un syndrome pyramidal, caractérisé par une hypertonie spastique, des réflexes ostéotendineux vifs et une faiblesse musculaire, était observé chez 8 enfants (25,81 %). Un syndrome extrapyramidal, comprenant tremblements, rigidité et bradykinésie, touchait 7 enfants (22,58 %). Par ailleurs, un syndrome cérébelleux, se traduisant par une ataxie, une dysarthrie et une instabilité posturale, était présent chez 4 patients (12,90 %). Des troubles psychiatriques, notamment un syndrome dépressif, étaient également identifiés chez 7 patients (22,58 %).

### c) Atteinte oculaire

Les atteintes oculaires les plus caractéristiques sont les anneaux de Kayser–Fleischer (KF), présents chez 90 % des patients avec des symptômes neurologiques mais absents chez environ 60 % des patients présentant uniquement des symptômes hépatiques. Ces anneaux apparaissent sous forme d'un dépôt brun-doré en périphérie de la cornée, causé par l'accumulation de cuivre dans la membrane de Descemet.[287]



Une autre manifestation rare est la cataracte en "tournesol", qui ressemble à une opacification centrale entourée de rayons, mais sans altération de la vision. Ces cataractes sont généralement réversibles après traitement.[287]

Dans notre cohorte, l'atteinte ophtalmologique était marquée par la présence de l'anneau de Kayser–Fleischer chez 16 malades, soit 51,61 % des cas. Cette manifestation, détectée par examen à la lampe à fente, a été observée principalement chez des enfants âgés de plus de 8 ans (14 cas).

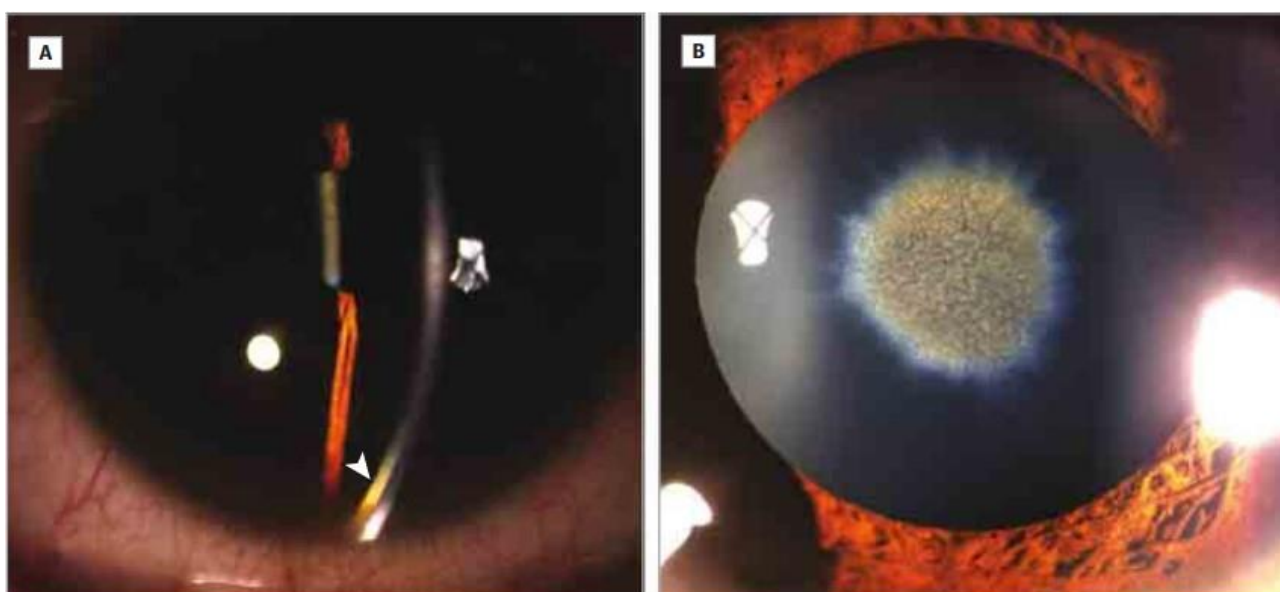


Figure 81 : A. La biomicroscopie à la lampe à fente a révélé la présence de l'anneau de Kayser–Fleischer dans la cornée périphérique d'un enfant de 10 ans atteint de la maladie de Wilson. B. Un examen du cristallin avec pupille dilatée a mis en évidence une cataracte en "tournesol" classique.[288]

#### d) Atteinte hématologique

Les anomalies hématologiques dans la MW incluent une anémie hémolytique non immune, causée par des lésions des membranes érythrocytaires dues à l'accumulation de cuivre. Cette hémolyse peut être sévère, marquée par une chute brutale de l'hémoglobine, et est souvent observée lors de l'insuffisance hépatique aiguë. La thrombopénie et la leucopénie



peuvent également survenir, souvent en association avec l'hypersplénisme causé par l'hypertension portale.[271]

Dans notre cohorte, les atteintes hématologiques étaient fréquentes et variées. Une anémie hémolytique, marquée par une destruction accélérée des globules rouges, était présente chez 70,97 % des patients. Une thrombopénie, traduisant une diminution du nombre de plaquettes sanguines, touchait 80,65 % des cas, tandis qu'une leucopénie, correspondant à une baisse des globules blancs, était observée chez 38,71 % des patients. En termes de troubles de la coagulation, un temps de prothrombine (TP) allongé était retrouvé chez 96,77 % des patients, avec 83,33 % ayant un TP inférieur à 50 %. Ces anomalies reflètent l'impact systémique de la surcharge en cuivre sur les fonctions hématologiques et hépatiques, soulignant la complexité de cette pathologie.

### e) Atteinte rénale

Les atteintes rénales comprennent la néphrolithiase (calculs rénaux) qui peut être un mode de découverte de la MW. D'autres anomalies incluent le syndrome de Fanconi, caractérisé par une perte tubulaire rénale de glucose, de phosphates et d'acides aminés, ainsi que l'hypokaliémie et l'hypouricémie dues à une excrétion urinaire excessive d'urates.[271]

Dans notre cohorte étudiée, les atteintes rénales étaient explorées par la collecte de protéinurie sur 24 heures chez 14 patients. Parmi eux, 8 ont présenté une protéinurie élevée, traduisant une atteinte rénale, tandis que 6 avaient des résultats normaux.

### f) Atteinte cardiaque, musculosquelettique et endocrinienne :

Les complications cardiaques dans la MW incluent des cardiomyopathies, des arythmies et, dans certains cas, une fibrillation auriculaire. Bien que moins fréquentes, ces atteintes peuvent aggraver le pronostic chez les patients non traités.[271]

Les atteintes ostéo-musculaires, bien que rares, incluent des modifications squelettiques rappelant le rachitisme, telles que la déminéralisation osseuse, une faiblesse musculaire, et des



douleurs osseuses. Ces manifestations sont parfois associées à des anomalies rénales contribuant à une perte de minéraux.[287]

Les anomalies endocriniennes observées dans la MW comprennent l'hypoparathyroïdie, responsable d'un déséquilibre du métabolisme calcique. Les patients peuvent également présenter chez l'adulte des troubles de la fertilité, des fausses couches fréquentes et, dans certains cas, un retard pubertaire.[271]

Dans notre cohorte, les atteintes cardiaques étaient moins fréquentes ce qui est cohérent avec les données de la littérature. Elles se manifestaient par la présence d'un souffle au foyer aortique et mitral chez deux enfants, âgés respectivement de 8 et 10 ans, ainsi qu'un souffle au foyer tricuspide observé chez un enfant de 10 ans.

### **V. Diagnostic :**

Selon les recommandations générales de l'AASLD (Association Américaine pour l'Étude des Maladies du Foie) :

La maladie de Wilson doit être envisagée chez les patients présentant l'un ou plusieurs des éléments suivants :

- Des anomalies hépatiques d'origine incertaine, quel que soit l'âge.
- Une maladie hépatique inexpliquée associée à des troubles neurologiques ou psychiatriques.
- Une insuffisance hépatique aiguë avec anémie hémolytique non immune, y compris une hémolyse intravasculaire aiguë.
- Une hémolyse récurrente non immune et auto-limitée.
- Signes ophtalmologiques comme les anneaux de Kayser–Fleischer.

Une fois que la maladie de Wilson est envisagée, une anamnèse détaillée (personnelle et familiale) et un examen physique focalisé sur les atteintes hépatiques, neurologiques et psychiatriques doivent être réalisés. Les examens recommandés incluent :[271]



## 1. Bilan biologique :

### a) Céuloplasmine sérique :

La céuloplasmine est une glycoprotéine de 132 kDa synthétisée par les hépatocytes en tant que métaloprotéine contenant six atomes de cuivre par molécule (holocéuloplasmine), puis sécrétée dans la circulation. Elle agit comme ferroxidase (mobilisation du fer) et oxydase de l'oxyde nitrique.[287]

Les niveaux de céuloplasmine sérique varient physiologiquement au cours de la vie: ils sont faibles chez le nourrisson, jusqu'à l'âge de 6 mois, augmentent pendant l'enfance pour atteindre des valeurs supérieures à celles des adultes (30–50 mg/dl), avant de se stabiliser à des niveaux typiques de l'âge adulte. [287]

**Diagnostic de la maladie de Wilson (MW) :**[287]

- Diminuée chez la plupart des patients atteints de MW, mais une valeur normale n'exclut pas le diagnostic.
- Un taux <20 mg/dl est compatible avec la MW, <14 mg/dl est hautement spécifique, et <10 mg/dl est informatif dans le score de Leipzig.
- Des taux <5 mg/dl sont fortement suggestifs de MW.

Dans notre série, les résultats sont en accord avec les données de la littérature : la céuléoplasmine était abaissée (<0,2 g/L) chez 22 patients (70,97 %), tandis qu'elle était normale chez 9 patients (29,03 %). La normalité de la céuléoplasmine chez une proportion significative de patients souligne que ce paramètre, à lui seul, ne permet ni de confirmer ni d'exclure le diagnostic. Il est donc indispensable de le compléter par d'autres examens, tels que l'excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures ou les tests génétiques.

### b) Cuivre sérique total :

Dans la maladie de Wilson (MW), le cuivre sérique total est généralement bas, en proportion des niveaux de céuloplasmine. Toutefois, des niveaux normaux ou élevés associés à une céuloplasmine basse indiquent une augmentation du cuivre échangeable (NCC). [287]



Le NCC, souvent  $>25 \mu\text{g/dl}$  chez les patients non traités (valeurs normales :  $10\text{--}15 \mu\text{g/dl}$ ), a une utilité diagnostique limitée, car il peut également être élevé dans des conditions comme l'insuffisance hépatique aiguë (ALI), la cholestase chronique ou une intoxication au cuivre. En cas d'insuffisance hépatique aiguë due à la MW (ALF), le cuivre sérique est très élevé ( $>200 \mu\text{g/dl}$ ) en raison d'une nécrose massive des hépatocytes. [287]

Cependant, le calcul du NCC à partir des dosages immunologiques de la céruloplasmine peut être problématique, ces derniers ayant tendance à surestimer l'holocéruloplasmine, ce qui rend parfois le NCC non interprétable. Pour résoudre ce problème, des méthodes alternatives qui nécessitent encore des validations supplémentaires ont été développées :

- L'ultrafiltration centrifuge pour analyser la fraction de faible poids moléculaire ( $<30 \text{ kDa}$ ) a été proposée comme méthode directe pour mesurer le NCC, mais elle présente des difficultés pratiques chez les patients ayant de faibles niveaux de céruloplasmine.
- CuEXC et REC : consiste à mesurer le cuivre "échangeable" (CuEXC) en ajoutant un agent chélateur (EDTA) au sérum pour isoler le cuivre échangeable. Le rapport entre le CuEXC et le cuivre sérique total (REC, relative exchangeable copper), avec un seuil de 18,5 %, permet de distinguer les patients atteints de MW des hétérozygotes simples, des individus normaux, et des patients présentant d'autres maladies hépatiques chroniques. [287]

### **Donc taux du cuivre total :**

Le taux plasmatique de cuivre normal est entre  $70\text{--}140 \mu\text{g/dL}$  ( $11\text{--}22 \mu\text{mol/L}$ ). Dans la maladie de Wilson : souvent en dessous de  $70 \mu\text{g/dL}$  ( $11 \mu\text{mol/L}$ ). [271]

### **Donc taux du cuivre libre (non lié à la céruléoplasmine) :**

Calcul approximatif : Cuivre total – ( $0,3 \times$  Céruléoplasmine en  $\text{mg/dL}$ ).

Dans la maladie de Wilson : généralement supérieur à  $25 \mu\text{g/dL}$  ( $4 \mu\text{mol/L}$ ). [271]

Dans notre étude portant sur 31 patients atteints de la maladie de Wilson, le cuivre sérique total (cuprémie) était abaissé ( $<0,7 \text{ mg/L}$ ) chez 87,10 % des patients (27 cas), tandis



qu'il était normal chez seulement 12,90 % (4 cas). Ces résultats mettent en évidence une altération majeure du métabolisme du cuivre, caractéristique de cette pathologie.

### c) Cuivre urinaire :

Le dosage du cuivre urinaire est indispensable au diagnostic de la maladie de Wilson. Chez les patients symptomatiques, le taux est systématiquement élevé ( $> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ) si la totalité des urines de 24 h a été prélevée et si les urines sont exemptes d'une contamination par le cuivre. Un seuil de  $>40 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  ( $0,6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ ), qui correspond à la limite supérieure normale dans certains laboratoires, est jugé plus sensible, notamment chez les enfants. Il est donc préférable d'utiliser ce seuil pour réduire le risque de sous-diagnostic.[287]

Ce taux doit être confirmé sur des prélèvements des urines de 24 h répétés une ou deux fois, car il existe une variabilité d'un jour à l'autre influencée en particulier par l'alimentation.[287]

L'interprétation des résultats peut être compliquée par des chevauchements avec d'autres maladies hépatiques. Certaines maladies chroniques, comme la cholestase, l'hépatite auto-immune ou la cholangite sclérosante primitive, peuvent également présenter une excrétion urinaire de cuivre élevée, atteignant parfois  $100\text{--}200 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  ( $1,6\text{--}3,2 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ ). De plus, en cas de protéinurie non sélective, une excrétion urinaire de cuivre élevée peut être observée sans augmentation significative du NCC. Chez les porteurs hétérozygotes simples avec une mutation ATP7B, des niveaux intermédiaires d'excrétion urinaire ( $50\text{--}120 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ) peuvent également être détectés.[271]

Les résultats du dosage du cuivre urinaire chez les patients atteints de la maladie de Wilson dans notre série montrent que 93,55 % des patients (29 cas) présentent une cuprurie élevée, définie par des niveaux supérieurs à  $100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ , ce qui est conforme au diagnostic de la maladie de Wilson. Les 6,45 % restants (2 patients) ont une cuprurie normale. Cette élévation de la cuprurie est un marqueur clé pour confirmer l'excrétion accrue de cuivre, caractéristique de la maladie.



d) Cuivre hépatique :

La mesure du cuivre hépatique est effectuée par dosage quantitatif du cuivre par spectroscopie sur un échantillon de foie sec prélevé lors d'une biopsie hépatique.

Les concentrations hépatiques de cuivre supérieures à 250 µg/g de poids sec sont caractéristiques, bien qu'une distribution inégale dans le parenchyme puisse parfois conduire à une sous-estimation dans des échantillons de petite taille.[287]

Cependant, il est important de noter que des concentrations élevées de cuivre hépatique peuvent également être retrouvées dans d'autres maladies hépatiques.

C'est dans ce contexte que la biopsie hépatique trouve son indication. Elle joue un rôle essentiel non seulement pour confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson, mais aussi pour exclure d'autres affections hépatiques. Elle permet de quantifier précisément les dépôts de cuivre dans le foie, tout en évaluant le degré de lésion tissulaire et le stade de progression de la maladie.

Les anomalies histologiques typiques de la maladie de Wilson incluent une stéatose précoce, un gonflement des hépatocytes, une infiltration mononucléaire et une fibrose progressive, pouvant évoluer vers une cirrhose nodulaire.[287]

Au total les paramètres du diagnostic positif de la maladie de Wilson sont résumés dans le tableau suivant :



Tableau 72 : Les paramètres biologiques du diagnostic positif de la maladie de Wilson

Paramètres	Normal	Chez le Wilsonien
La céruloplasmine sérique	20–50 mg/dL	< 20 mg/dL, souvent < 10 mg/dL en cas sévère
La cuprurie	< 40 µg/24 h	> 100 µg/24 h (peut atteindre plusieurs centaines en cas d'hépatite aiguë)
La cuprémie	70–140 µg/dL	Réduite dans la majorité des cas, mais peut être normale ou élevée en cas d'hépatite aiguë
Le cuivre hépatique	15–55 µg/g de poids sec	> 250 µg/g de poids sec, souvent > 1000 µg/g dans des cas avancés

e) Autre bilan biologique :

**Bilan hépatique :** Les transaminases (ASAT et ALAT) sont fréquemment augmentées, bien que cette élévation soit parfois modérée. En présence de cirrhose, l'ASAT dépasse généralement l'ALAT. Par ailleurs, des épisodes d'hémolyse peuvent entraîner une hyperbilirubinémie transitoire.[271]

**Numération de formule sanguine :** Recherche d'anémie hémolytique, leucopénie ou thrombopénie associée.[271]

Chez nos patients, les bilans hépatique et hématologique révèlent des anomalies significatives :

Au niveau hépatique, une élévation des ASAT et ALAT est constatée chez 87,10 % des patients, avec 41,94 % présentant des taux très élevés d'ASAT. Les GGT et PAL sont élevées respectivement chez 61,29 % et 74,19 % des cas. L'hypoalbuminémie est observée chez 76,19 % des patients, traduisant une atteinte hépatique sévère.



Sur le plan hématologique, 70,97 % des patients présentent une anémie hémolytique, 80,65 % une thrombopénie, et 38,71 % une leucopénie. Ces résultats reflètent l'impact systémique de la maladie sur le foie et l'hématopoïèse.

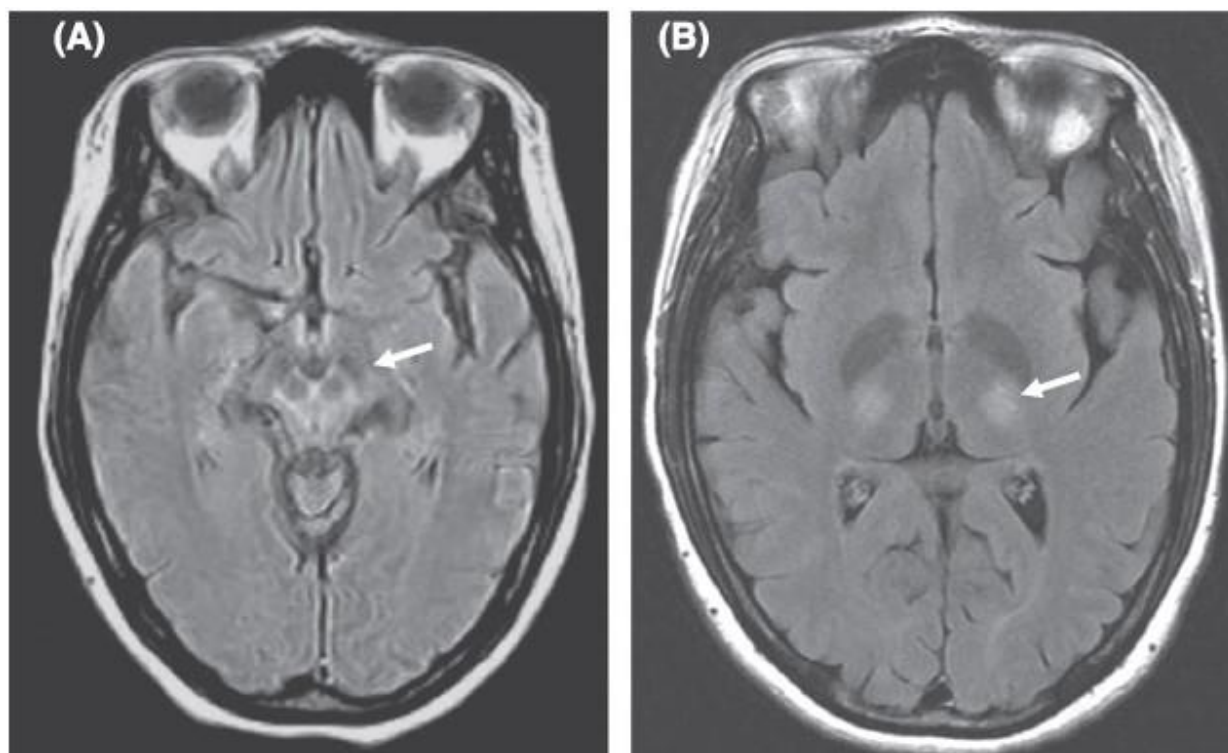
### 2. Bilan radiologique :

#### a) IRM cérébrale :

L'IRM cérébrale peut être utile pour établir un diagnostic chez les patients présentant des symptômes neurologiques ou psychiatriques inexpliqués. Elle révèle fréquemment des anomalies compatibles avec la maladie de Wilson. Les observations caractéristiques incluent :

- Des modifications du signal au niveau des ganglions de la base, des thalamus, du pont et de la substance blanche.
- Une atrophie cérébrale.
- Un signe dit de la « visage du panda géant », caractérisé par une hyperintensité en T2 au niveau du mésencéphale, est parfois considéré comme pathognomonique de la maladie de Wilson.[287]





**FIGURE 82 : Images par résonance magnétique d'une femme de 32 ans atteinte de la maladie de Wilson./ (A) Image FLAIR du mésencéphale montrant le "signe de la face du panda géant" (flèche)./ (B) Image T2 montrant des lésions thalamiques (flèche).**[287]

**b) Tomodensitométrie (CT) et autres techniques d'imagerie**

La tomodensitométrie cérébrale a une utilité limitée dans l'évaluation de la maladie de Wilson, mais elle peut permettre de détecter ou d'exclure d'autres pathologies significatives du système nerveux central.

D'autres techniques d'imagerie, telles que la tomographie par émission de photon unique (SPECT) ou la tomographie par émission de positrons (TEP), n'apportent pas d'informations supplémentaires par rapport à l'IRM pour le diagnostic de la maladie de Wilson. Cependant, elles peuvent être utiles chez les patients pour lesquels une IRM est contre-indiquée.



Enfin, des anomalies significatives à l'imagerie cérébrale peuvent être détectées chez certains individus avant même l'apparition des symptômes cliniques.[287]

### **Discussion de nos résultats du bilan radiologique :**

L'échographie a mis en évidence une hépatomégalie et une splénomégalie chez 64,52 % des patients, des signes de cirrhose dans 35,48 %, une ascite dans 25,81 % des cas et une hypertension portale (HTP) chez 54,84 %. Ces résultats reflètent la gravité de l'atteinte hépatique dans la maladie de Wilson, où l'hépatomégalie et la splénomégalie apparaissent comme des manifestations précoces de la surcharge en cuivre, tandis que l'ascite et l'HTP indiquent une progression vers la cirrhose. Ces complications, fréquentes, nécessitent une surveillance rigoureuse pour prévenir des issues graves comme les hémorragies digestives.

La fibroscopie digestive a objectivé chez 5 patients examinés, des varices œsophagiennes ont été retrouvées dans tous les cas, réparties comme suit : 1 cas au stade 1, 3 cas aux stades 2-3, et 1 cas au stade 4. Par ailleurs, une gastropathie œdémateuse fundique légère et une gastrite érosive liées à l'HTP ont été observées chez 2 patients. La détection systématique de varices œsophagiennes reflète une hypertension portale avancée, confirmée par la présence de gastrite érosive. Ces complications augmentent significativement le risque d'hémorragie digestive, justifiant une prise en charge préventive, notamment par ligature des varices ou par des traitements médicamenteux visant à abaisser la pression portale.

Parmi les 8 patients ayant subi une IRM, 3 malades ont présenté des anomalies de signal dont un cas avait une atteinte bilatérale et symétrique des noyaux gris centraux, caractéristiques des formes neurologiques de la maladie de Wilson, tandis que les 5 autres IRM étaient normales. Ces résultats soulignent que les atteintes neurologiques, liées à l'accumulation toxique de cuivre, peuvent être absentes ou détectées tardivement, nécessitant une surveillance clinique et radiologique prolongée pour un diagnostic précoce.



### 3. Étude génétique :

Les études génétiques sont essentielles dans plusieurs contextes cliniques : elles permettent de poser un diagnostic précis en cas de doute, de réaliser un dépistage ciblé chez les proches et de distinguer la maladie de Wilson d'autres troubles métaboliques similaires. [271]

Aujourd'hui, deux stratégies d'étude sont utilisées :

- **Diagnostic familial indirect par analyse d'haplotypes :**

L'analyse des haplotypes repose sur l'étude des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) autour du locus ATP7B. Cette méthode peut être utilisée lorsqu'il est difficile ou impossible d'identifier directement les mutations spécifiques dans le gène ATP7B. Elle est particulièrement utile pour évaluer les membres de la famille directe d'un patient (proband), permettant d'identifier les porteurs potentiels de mutations en l'absence d'une mutation identifiée. [287]

- **Diagnostic direct par recherche de mutations :**

Cette méthode consiste à analyser directement le gène ATP7B pour détecter les mutations spécifiques liées à la maladie de Wilson. Elle est recommandée pour confirmer un diagnostic lorsque les tests biochimiques ne sont pas concluants. Les techniques incluent :

- ✓ **Séquençage complet du gène** : Cette méthode est très sensible (>99 %) pour identifier les variations de base, petites délétions ou insertions.
- ✓ **Séquençage ciblé ou de nouvelle génération (NGS)** : Utile pour un diagnostic global ou dans des populations spécifiques avec des mutations fréquentes.
- ✓ **Autres méthodes** : Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou analyse de polymorphismes de conformation sur gel d'ADN.[287]



#### 4. Score de Leipzig :

Le **Leipzig score**, établi en 2001 par des experts de la maladie de Wilson réunis à Leipzig, en Allemagne, est un système de score diagnostique basé sur des critères cliniques et biochimiques, avec une pondération attribuée à chaque paramètre.[289]

Ce score a été le premier à inclure le diagnostic génétique par analyse des mutations du gène **ATP7B**. Il a été validé aussi bien chez les adultes que chez les enfants et est utilisé dans les études cliniques pour standardiser le diagnostic des patients.[290–292]

Cependant, certains aspects du score original présentent des ambiguïtés ou des difficultés d'interprétation, notamment en ce qui concerne l'excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures (basale ou après stimulation par la D-pénicillamine). Chez les enfants, les valeurs de référence ont été ajustées, car l'excrétion basale est souvent comprise entre **40 et 100 µg/24 h**, ce qui est inférieur au seuil diagnostique classique de **> 100 µg/24 h**. De plus, des cas atypiques échappant aux critères du score ont été identifiés, comme les patients atteints d'**acérolplasminémie** (sans céruloplasmine détectable et avec des atteintes neurologiques) ou de déficience en **MDR3 (PFIC3)**, caractérisée par des valeurs élevées de cuivre hépatique et urinaire. Une analyse critique de ces cas est nécessaire pour les distinguer de la maladie de Wilson.[293–296]

Récemment, une version modifiée du score Leipzig a été développée spécifiquement pour les enfants afin de réduire les retards diagnostiques lorsque le génotypage **ATP7B** ou la mesure du cuivre hépatique ne sont pas disponibles. Ce score pédiatrique substitue l'évaluation histochimique du parenchyme hépatique et une triade de paramètres biochimiques. Bien qu'efficace en apparence, cette version adaptée nécessite encore une validation supplémentaire.[297]



Tableau 73 : Le score de Leipzig développé à la 8ème conférence internationale sur la maladie de Wilson 2001[289]

Critères	Points
<b>Anneau KF</b>	
Présent	2
Absent	0
<b>Signes neurologiques</b>	
Sévères	2
Modérés	1
Absents	0
<b>Céruloplasmine</b>	
Normal (> 0.2 g/L)	0
0.1 – 0.2 g/L	1
< 0.1 g/L	2
<b>Anémie hémolytique à test de Coombs négatif</b>	
Présente	1
Absente	0
<b>Cuivre hépatique (en absence du cholestase)</b>	
> 5 x N (>250 µg/g)	2
50–250 µg/g	1
N < 25 µg/g	-1
Granulome à coloration Rhodamine positive	1
<b>Cuprurie de 24h (en absence d'hépatite aiguë)</b>	
Normal	0
1–2 x N	1
2 x N	2
Normal mais 5 x N après la D-pénicillamine	2
<b>Étude des mutations</b>	
Mutations dans les 2 chromosomes	4
Mutation dans un seul chromosome	1
Pas de mutation	0



## **VI. Diagnostic différentiel :**

La maladie de Wilson, en tant qu'affection rare, nécessite une attention particulière pour établir un diagnostic différentiel. Ce dernier, réalisé précocement, est crucial pour distinguer la maladie de Wilson des autres troubles hépatiques présentant des manifestations similaires.

La forme hépatique est souvent difficile à distinguer d'autres maladies hépatiques qui entraînent des désordres biochimiques, en citant :

- L'hépatite virale
- L'hépatite auto-immune
- L'hépatite médicamenteuse
- La cholangite sclérosante primitive
- Le déficit en alpha 1 anti trypsine
- La cirrhose biliaire primitive. [271]

L'atteinte neurologique dans la maladie de Wilson doit être différenciée d'autres pathologies telles que la dystonie héréditaire, l'ataxie héréditaire, etc.[287]

L'anneau de Kayser – Fleischer n'est pas spécifique de la maladie de Wilson, il peut être vu dans les maladies hépatiques cholestatiques entraînant l'accumulation de cuivre, à savoir la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite chronique active et les cholestases intra- ou extra-hépatiques.[287]

Le taux de céruloplasmine sérique peut être diminué dans l'insuffisance hépatique aigue ou d'une cirrhose décompensée de toutes étiologies. L'absence presque complète de la céruloplasmine est rencontrée dans l'hypocéruloplasminémie héréditaire autosomique récessive et qui peut mimer la maladie de Wilson avec des dyskinésies, des troubles cognitifs, un diabète, etc.[287]

Le métabolisme cuprique peut être perturbé dans d'autres pathologies. Dans la maladie de Menkès, le déficit fonctionnel en ATP7A lié à l'hétérochromosome X se traduit par une



carence en cuivre dans l'organisme en raison d'une absence d'exportation du cuivre hors la cellule intestinale, et le dosage de cuivre urinaire et hépatique permet de conclure le diagnostic différentiel des maladies de Mekkès et de Wilson.[287]

## **VII. Traitement :**

### **1. Objectifs du traitement :**

Les objectifs thérapeutiques de la maladie de Wilson, tels que décrits par Schilsky et al., sont :

- **Réduction de la charge corporelle en cuivre :** Cette étape vise à diminuer l'accumulation de cuivre toxique dans les organes, en particulier le foie et le système nerveux central.
- **Stabilisation clinique et biochimique :** Contrôler les symptômes et prévenir les complications aiguës.
- **Maintenance à long terme :** Prévenir la réaccumulation de cuivre par des traitements d'entretien (zinc ou chélateurs) et des ajustements alimentaires.[287]

### **2. Moyens thérapeutiques :**

La prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Wilson est multidisciplinaire, faisant intervenir des spécialités différentes (pédiatres, neurologues, psychologues, kinésithérapeutes ...).

#### **A. Traitements pharmacologiques :**

##### **a) Agents chélateurs de cuivre :**

- **D-pénicillamine :**
  - **Mécanisme :** Lie le cuivre libre et augmente son élimination dans l'urine.
  - **Posologie :** Dose initiale de 250 mg/jour, augmentée progressivement à 1–2 g/jour en 2–3 prises.
  - **Effets secondaires :** Rash cutané, leucopénie, thrombocytopénie, atteinte rénale (syndrome néphrotique) et réactions auto-immunes (lupus induit).
  - **Indications :** Formes neurologiques et hépatiques.
  - **Précautions :** Surveillance régulière des fonctions rénale et hématologique.[287,298]



Dans notre cohorte, le traitement par D-pénicillamine a été administré à 93,55 % des patients (29 cas) de la série. La posologie a été progressivement augmentée pour atteindre une dose d'entretien de 900 à 1200 mg/j, permettant de maintenir un bilan cuprique normal.

L'évolution sous D-pénicillamine a été favorable chez 18 patients, avec une régression ou une disparition des signes cliniques, une croissance et scolarité normales, une normalisation du bilan cuprique et une réduction significative ou disparition de l'anneau de Kayser-Fleischer. Cela confirme l'efficacité de la D-pénicillamine pour mobiliser le cuivre accumulé dans les tissus et prévenir ses effets toxiques.

Une aggravation des symptômes neurologiques a été constatée chez un patient, conduisant à un changement de traitement vers l'acétate de zinc. Par ailleurs, une évolution défavorable a été observée chez 11 patients, marquée par des décès attribués à des complications graves telles que l'encéphalopathie hépatique, le syndrome œdémateux généralisé, le sepsis, le neurowilson ou l'insuffisance hépatocellulaire sévère.

Ces résultats pourraient s'expliquer par les effets secondaires bien documentés de la D-pénicillamine, notamment des réactions cutanées, des troubles hématologiques tels que des cytopénies, ou encore une aggravation des symptômes neurologiques. Ces effets indésirables pourraient également justifier le passage à l'acétate de zinc chez le patient ayant mal toléré la D-pénicillamine.

- **Trientine :**

- **Mécanisme :** Chélateur alternatif avec moins d'effets secondaires immunologiques.
- **Posologie :** 750-1500 mg/jour, répartis en 2-3 doses.
- **Effets secondaires :** Anémie ferriprive, gastralgies, parfois intolérance digestive.
- **Indications :** Alternative en cas d'intolérance ou d'échec de la D-pénicillamine.[287,299,300]



- **Tétrathiomolybdate (TTM) :**

- **Mécanisme :** Lie le cuivre libre dans le sang et inhibe l'absorption intestinale du cuivre.
- **Utilisation :** Non encore disponible partout, réservé à des essais cliniques et aux formes sévères neurologiques.
- **Effets secondaires :** Anémie, neutropénie.[287,301,302]

- b) Agents réduisant l'absorption intestinale de cuivre

Ces agents limitent l'accumulation de cuivre en bloquant son absorption dans le tube digestif :

- **Zinc :**

- **Mécanisme :** Induit la métallothionéine dans les entérocytes, qui lie le cuivre et limite son passage dans la circulation systémique.
- **Posologie :** 50 mg 2 à 3 fois/jour, administré à jeun pour optimiser l'effet.
- **Effets secondaires :** Irritation gastrique, nausées.
- **Indications :** Prévention chez les porteurs asymptomatiques ou traitement d'entretien après la décupration initiale.[303–305]

Dans notre cohorte, 5 patients (16,13 %) ont bénéficié d'un traitement par acétate de zinc en raison de circonstances spécifiques : une aggravation neurologique sous D-Pénicillamine pour un patient et une indisponibilité de la D-Pénicillamine pour les quatre autres après la phase initiale de la maladie.

Le traitement par acétate de zinc a montré une efficacité notable chez nos patients, avec une régression des symptômes cliniques, une normalisation du bilan cuprique et une disparition ou réduction de l'anneau de Kayser–Fleischer. Ces patients ont également présenté une croissance normale, une scolarité adéquate et un développement pubertaire sans retard, sans rapport d'effets secondaires ou d'évolution défavorable dans cette série.



## **B. Transplantation hépatique :**

La transplantation hépatique corrige le défaut métabolique lié à la mutation du gène ATP7B.

- **Indications :**

- Insuffisance hépatique aiguë terminale.
- Cirrhose avancée décompensée (ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie).
- Échec des traitements médicaux.
- Neurowilson

- **Avantages :** La transplantation restaure un métabolisme normal du cuivre.

- **Risques :** Rejet, complications infectieuses, immunosuppression prolongée.[271,306,307]

Dans notre cohorte, 6 patients avaient une indication pour une transplantation hépatique, mais aucun n'a pu en bénéficier.

L'absence de transplantation hépatique chez les 6 patients, malgré une indication, reflète des défis liés à l'accès aux soins spécialisés, tels que l'indisponibilité des greffons, le manque de centres de transplantation et des barrières administratives ou économiques. Cette situation souligne la nécessité d'améliorer les infrastructures de santé, d'accroître l'accès aux traitements avancés et de renforcer les efforts de prévention pour limiter l'évolution vers des stades nécessitant une greffe.

## **C. Thérapie diététique :**

- **Régime pauvre en cuivre :** Limiter les aliments riches en cuivre, tels que le foie, crustacés, chocolat, noix, graines, champignons, et certains légumes (épinards, asperges).
- **Recommandations :** Boire de l'eau faiblement minéralisée en cuivre (vérifier les sources d'eau potable).[271]

Dans notre cohorte, tous les patients ont bénéficié d'un régime diététique pauvre en cuivre, qui a été mis en œuvre pour limiter l'accumulation de cuivre dans l'organisme.



#### D. Traitements symptomatiques :

Les traitements symptomatiques de la maladie de Wilson visent à gérer les complications neurologiques, psychiatriques, hépatiques, hématologiques, nutritionnelles et systémiques.

Pour les troubles neurologiques, des médicaments comme le propranolol, la toxine botulique et la trihexyphénidyle sont utilisés, accompagnés de rééducation physique et d'orthophonie.

Les manifestations psychiatriques, incluant dépression et psychose, sont traitées par antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur et neuroleptiques.

En cas d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, des diurétiques, bêtabloquants et parfois une transplantation hépatique sont indiqués.

Les crises hémolytiques nécessitent une surveillance et, si besoin, des transfusions. Enfin, les complications rénales, endocriniennes et métaboliques, comme le syndrome de Fanconi et l'hypoparathyroïdie, sont traitées de manière ciblée avec une prise en charge adaptée aux déséquilibres identifiés. [271,287]

#### E. Éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique doit garantir une compréhension claire et approfondie par le patient atteint de la maladie de Wilson ainsi que par ses proches. Les points d'information essentiels incluent :

**La maladie** : Présentation des symptômes, avec une attention particulière aux signes d'alerte nécessitant une consultation médicale immédiate.

**Les traitements** : Explications sur les médicaments prescrits, leurs mécanismes d'action et les éventuels effets secondaires à surveiller.



**L'observance thérapeutique** : Insister sur la nécessité d'un suivi strict du traitement à vie, en expliquant les risques d'aggravation potentiellement irréversible en cas d'interruption thérapeutique.

**Le suivi médical** : Planification des examens réguliers pour surveiller l'évolution de la maladie et détecter les complications à un stade précoce.

**Les recommandations diététiques** : Conseils pour adopter une alimentation adaptée, notamment une réduction de la consommation d'aliments riches en cuivre.

Cette éducation vise à renforcer l'autonomie du patient tout en impliquant son entourage dans la gestion de la maladie.[271]



Tableau 74 : Médicaments, leurs mécanismes d'action, leurs dosages et leurs effets secondaires

: [272]

Nom du médicament	Mécanisme d'action	Dose	Indications	Effets secondaires
<b>D-pénicillamine</b>	Induit la cuprieurèse, stimule la synthèse de métallothionine hépatique, réduit la fibrose (en empêchant la formation de collagène)	20 mg/kg/j (dose maximale d'induction de 1500 mg/j et dose d'entretien de 1000 mg/j), à prendre 1 heure avant ou 2 heures après un repas, stockage à température ambiante	Chélateur de choix pour tous les phénotypes hépatiques	<p><b>Précoce</b> (1–3 semaines) : Fièvre, éruption cutanée, arthralgie, cytopénie, protéinurie.</p> <p><b>Tardif</b> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>Peau</i> : Dermatoses dégénératives (élastose perforante serpiginieuse), cutis laxa, pseudoxanthome élastique, dermatose bulleuse, dermatose psoriasiforme, lichen plan, dermatite séborrhéique, alopecie, ulcérations aphteuses, perte de cheveux.</li> <li><i>Troubles du tissu conjonctif</i> : Syndrome lupique, arthralgie, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite.</li> <li><i>Rénal</i> : Protéinurie, hématurie, glomérulonéphrite, syndrome néphrotique, vascularite rénale, syndrome de Goodpasture.</li> <li><i>Système nerveux</i> : Aggravation neurologique paradoxale, neuropathies, myasthénie, troubles auditifs, rétinite séreuse.</li> <li><i>Gastro-intestinal</i> : Nausées, vomissements, diarrhée, transaminases élevées, cholestase, sidérose</li> </ol>



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

				<p>hépatique.</p> <p>6. <i>Respiratoire</i> : Pneumonite, fibrose pulmonaire, épanchement pleural.</p> <p>7. <i>Hématologique</i> : Cytopénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique.</p> <p>8. Autres : Déficit en immunoglobulines, hypertrophie mammaire, déficit en pyridoxine.</p>
<b>Trientine</b>	Induit la cupriurèse, stimule la synthèse de métallothionine hépatique	20 mg/kg/j (dose maximale d'induction de 1500 mg/j et dose d'entretien de 1000 mg/j), à prendre 1 heure avant ou 2 heures après un repas, stockage entre 20 et 80 °C	Indiqué en cas d'intolérance à la D-pénicillamine	Aggravation neurologique paradoxale (10%–50%), anémie sidéroblastique, suppression médullaire, gastrite, éruption cutanée, arthralgie, myalgie, hirsutisme
<b>Acétate de Zinc</b>	Induit la synthèse intestinale de métallothionines, empêche l'absorption du cuivre	25 mg trois fois par jour (poids < 50 kg), 50 mg trois fois par jour (poids > 50 kg), à prendre à jeun	Phase d'entretien de la maladie de Wilson (WD) hépatique symptomatique ; traitement d'induction de première ligne pour certains sous-groupes de patients (WD neurologique, intolérance aux chélateurs, patients présymptomatiques)	Irritation gastrique (30%–40%)
<b>Ammonium Tétrathiomolybdate</b>	Forme des complexes avec le cuivre dans le sang, se lie au cuivre présent dans les aliments		Neurowilson	Dysfonctionnement neurologique (rare), hépatotoxicité, suppression médullaire



### 3. Indications selon la présentation clinique :

Selon les études de **Schilsky** et al. (2022) et de Alkhouri et al. (2023) :

Chez les patients symptomatiques, en présence d'une hépatopathie active ou de troubles neurologiques, le traitement de première intention repose sur l'administration de D-pénicillamine ou de trientine, des chélateurs efficaces pour réduire la charge corporelle en cuivre. En cas de complications sévères, telles qu'une insuffisance hépatique aiguë, une évaluation immédiate pour une transplantation hépatique est nécessaire, afin de corriger définitivement le défaut métabolique.[271]

Pour les patients asymptomatiques avec des atteintes organiques, le traitement initial peut inclure des chélateurs ou du zinc, en fonction de la sévérité de la charge en cuivre et des dommages constatés. En revanche, chez les patients asymptomatiques sans atteinte d'organes, une thérapie d'entretien par zinc ou des doses réduites de chélateurs est généralement suffisante pour prévenir l'accumulation de cuivre et maintenir un équilibre métabolique.[287]

Dans les situations d'urgence, comme l'insuffisance hépatique aiguë, une prise en charge rapide est cruciale. Cela inclut une évaluation pour transplantation hépatique et l'administration immédiate de chélateurs pour stabiliser l'état du patient en attendant une intervention définitive.[271]

Le traitement des complications associées à la maladie de Wilson comprend une gestion spécifique des pathologies secondaires. L'hypertension portale peut être prise en charge avec des bêta-bloquants ou d'autres traitements ciblés. La prévention des infections est également essentielle, avec des vaccinations recommandées contre l'hépatite A et B, le pneumocoque, et la COVID-19. Enfin, une surveillance neurologique et psychiatrique est nécessaire pour gérer les troubles associés et adapter les traitements au besoin.[271]



#### 4. Suivi et maintenance :

La surveillance régulière des patients atteints de la maladie de Wilson a plusieurs objectifs :

- **Assurer l'observance thérapeutique** pour éviter les rechutes graves.
- **Détecter les complications** : carcinome hépatocellulaire (lié aux cirrhoses) et effets indésirables des traitements, notamment ceux associés à la D-pénicillamine (réactions allergiques précoces, glomérulopathies après plusieurs mois, élastopathies ou carences en cuivre après plusieurs années).
- **Adapter le traitement** en fonction de l'évolution clinique et biologique.[271]

L'efficacité du traitement est évaluée par l'amélioration clinique et biologique. Les consultations sont planifiées comme suit :

- Tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois.
- Tous les 3 mois la première année.
- Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.[271]

**Examens nécessaires :**

- **Bilan biologique** : Transaminases, TP, facteur V, NFS, cuprurie des 24 h, cuivre libre sérique.
- **Imagerie et dépistage** :
  - ✓ Échographie abdominale semestrielle pour surveiller les signes d'hépatopathie chronique, couplée au dosage de l'alpha-fœtoprotéine pour détecter un carcinome hépatocellulaire.
  - ✓ Fibroscopie œsogastrique en cas d'aggravation de l'hypertension portale.
  - ✓ Examen ophtalmologique annuel pour suivre l'évolution de l'anneau de Kayser-Fleischer.[271]



## VIII. Difficulté de la prise en charge de la maladie de Wilson au

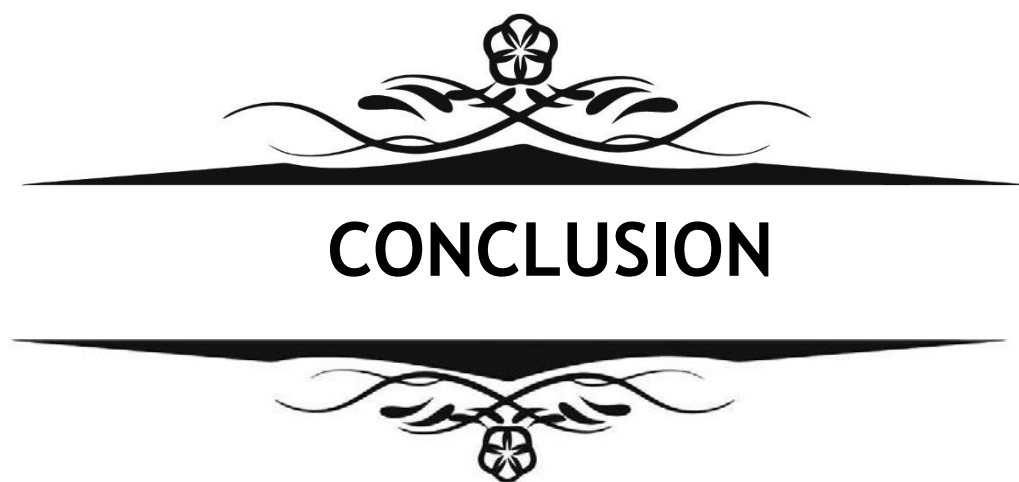
### Maroc :

Au Maroc, la prise en charge de la maladie de Wilson est entravée par des difficultés majeures tant sur le plan diagnostique que thérapeutique :

Sur le plan diagnostique, l'absence de réalisation systématique du bilan cuprique dans les laboratoires locaux complique considérablement le processus, ce qui le rend souvent inaccessible financièrement pour une population à revenu limité. Cette contrainte est aggravée par la nécessité de réaliser le même bilan pour le dépistage des membres de la fratrie, augmentant ainsi les coûts.

Sur le plan thérapeutique, la situation est tout aussi préoccupante. La D-Pénicillamine, qui constitue le traitement de première ligne, n'est pas disponible sur le marché marocain. L'acétate de Zinc, bien qu'il soit accessible, est moins adapté en début de traitement en raison de son action lente, limitant ainsi l'efficacité immédiate requise pour gérer les formes graves de la maladie.







Les maladies métaboliques et de surcharge représentent un groupe hétérogène de pathologies rares, souvent graves, qui touchent principalement les enfants et entraînent des atteintes multisystémiques.

Cette étude rétrospective, menée sur une période de 17 ans au service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI de Marrakech, a permis d'analyser 115 cas répartis en 10 types de maladies, mettant en évidence des profils épidémiologiques, cliniques et biologiques variés.

Cette étude met en évidence l'importance cruciale d'établir un registre des maladies métaboliques et de surcharge pour centraliser les données, optimiser le dépistage précoce et orienter efficacement les stratégies thérapeutiques.

Malgré les progrès dans les options thérapeutiques, des défis subsistent, notamment en termes de coût et d'accessibilité, qui impactent l'observance et l'évolution des patients.

Nous souhaitons à travers ce travail, faire mieux connaître ce groupe de maladies, afin de favoriser un dépistage chez la totalité des patients suspects, mais également sensibiliser la société sur les conséquences que peut engendrer l'union consanguine sur leur descendance, et de limiter la marginalisation exercée par cette dernière sur ces enfants, offrant ainsi une meilleure intégration de ces derniers.







- Renforcer la formation des professionnels de santé sur les maladies rares, y compris par des diplômes universitaires sur les maladies métaboliques, pour améliorer la prise en charge initiale et le diagnostic précoce.
- Encourager la recherche clinique locale sur les maladies métaboliques rares pour approfondir la compréhension de leur incidence au niveau national, adapter les approches thérapeutiques au contexte spécifique du pays.
- Mettre en place des registres régionaux et un registre national permettant de collecter des données épidémiologiques essentielles à une meilleure planification des soins et des ressources.
- Créer des centres régionaux de référence dédiés aux maladies rares, dotés d'une infrastructure adaptée, et favoriser une collaboration interdisciplinaire entre pédiatres, neurologues, pneumologues, généticiens, et autres spécialistes, tout en établissant des partenariats avec des organisations internationales spécialisées.
- Optimiser le parcours du patient en établissant un circuit clair entre les différents spécialistes, accompagné d'un carnet de suivi détaillé incluant un calendrier précis des consultations et interventions, afin d'assurer une orientation fluide et efficace dans son suivi médical.
- Introduire le dépistage néonatal systématique pour ces maladies métaboliques afin de permettre une prise en charge précoce et prévenir les complications.
- Encourager des partenariats avec des entreprises pharmaceutiques pour faciliter l'accès aux traitements onéreux, tels que l'enzymothérapie substitutive.
- S'assurer de la disponibilité des médicaments spécifiques au niveau des hôpitaux publics, et encourager le ministère de la Santé à mettre sur le marché des traitements encore absents, en prenant en compte les besoins des patients (par exemple, la D-Pénicillamine pour la maladie de Wilson).



- Promouvoir des séances d'éducation thérapeutique collective pour accompagner les patients et leurs familles dans la compréhension de leur maladie, tout en sensibilisant les populations aux risques des mariages consanguins, à l'importance de la consultation précoce en cas de symptômes persistants, et à la nécessité des dons d'organes.
- Assurer un accompagnement psychologique aux patients et à leurs familles tout au long du parcours de soins, afin de gérer le fardeau émotionnel associé à la prise en charge de maladies chroniques. Cela pourrait inclure des groupes de soutien et des sessions régulières avec des psychologues spécialisés.
- Mettre en place un système de suivi longitudinal des patients afin de collecter des données à long terme sur l'évolution de la maladie, la réponse aux traitements, et la qualité de vie. Cela permettra également de renforcer le registre national.



## Reflexes diagnostiques

- **Maladie de Gaucher** : Devant une **splénomégalie isolée** ou associée à une hépatomégalie avec cytopénies modérées ou douleurs osseuses inexpliquées, penser à doser l'activité enzymatique de la **glucocérébrosidase** et rechercher des mutations spécifiques.
- **Maladie de Niemann–Pick** : Évoquer chez un enfant présentant une **hépatosplénomégalie**, un retard psychomoteur ou une régression neurodéveloppementale, associée à des tâches rouge cerise à l'examen du fond d'œil » » » » Dosage de l'activité de la sphingomyélinase acide ou recherche génétique.
- **Maladie de Fabry** : Devant des douleurs neuropathiques périphériques (acroparesthésies), une atteinte rénale (protéinurie), et/ou des angiokératomes, doser l'activité de l'**alpha-galactosidase A** chez l'homme ou effectuer une étude génétique chez les femmes.
- **Mucopolysaccharidoses (MPS)** : Penser à cette pathologie devant une **dysmorphie faciale**, un retard de croissance, une atteinte articulaire raide et une hépatosplénomégalie. Dosage des glycosaminoglycanes urinaires et confirmation enzymatique.
- **Glycogénose** : Devant une **hépatomégalie** isolée ou associée à une hypoglycémie sévère à jeun ou des douleurs musculaires à l'effort, doser les enzymes spécifiques et confirmer par analyse génétique.
- **Tyrosinémie** : Chez un enfant avec **hépatomégalie**, syndrome œdémateux ou rachitisme vitaminorésistant, doser la **tyrosine** et le **succinylacétone** plasmatiques. Penser à la tyrosinémie type 1 en cas de troubles hépatiques sévères.
- **Hyperhomocystéinémie** : Devant des **thromboses récidivantes**, une atteinte marfanoïde (longiligne, cyphoscoliose), ou un retard psychomoteur, doser l'**homocystéine** plasmatique et rechercher des mutations (CBS, MTHFR).
- **Déficit en cycle de l'urée** : Devant une **encéphalopathie hyperammonémique** chez le nouveau-né ou l'enfant, doser l'**ammonémie**, l'arginine et l'acide orotique.



- **Hyperoxalurie primaire** : Chez un enfant avec **néphrolithiase récidivante**, insuffisance rénale inexpliquée ou atteinte systémique liée à l'oxalate, doser l'**oxalate urinaire** et confirmer par analyse enzymatique ou génétique.
- **Maladie de Wilson** : Évoquer la maladie de Wilson chez un jeune patient de **5 ans** présentant une **hépatomégalie**, une **insuffisance hépatocellulaire** avec **cytolyse** modérée, une **anémie** hémolytique et un **anneau de Kayser–Fleischer** » » » confirmer le diagnostic par un bilan du métabolisme du cuivre (baisse de la céruloplasmine, cuivre libre élevé, cuivre urinaire augmenté) et/ou une analyse génétique ciblée.







## Résumé

Les **maladies métaboliques et de surcharge** sont un groupe de pathologies rares et souvent graves qui posent des défis diagnostiques et thérapeutiques en pédiatrie. Ces maladies, majoritairement d'origine génétique, sont caractérisées par des anomalies du métabolisme des glucides, lipides, protéines ou minéraux. Leur diagnostic précoce est crucial pour prévenir les complications irréversibles, mais reste complexe en raison de leur caractère rare et multifactoriel.

L'étude, réalisée au **service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI de Marrakech**, analyse 115 cas sur une période de 17 ans (2006–2023). Ces cas incluent uniquement les maladies métaboliques et de surcharge effectivement diagnostiquées dans ce service. Parmi celles-ci figurent 4 maladies de surcharge lysosomale : la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann–Pick, la maladie de Fabry et les mucopolysaccharidoses. Nous abordons également 5 maladies par intoxication endogène : la tyrosinémie, l'hyperhomocystéinémie, le déficit en cycle de l'urée, l'hyperoxalurie primaire et la maladie de Wilson. Enfin, une maladie liée à un déficit énergétique, la glycogénose, est également étudiée.

Les résultats mettent en évidence des **manifestations cliniques fréquentes**, telles que l'hépatosplénomégalie, la distension abdominale, et le retard staturopondéral. Les diagnostics sont souvent confirmés par des dosages enzymatiques ou des études génétiques, bien que leur accès reste limité. Concernant les traitements, l'enzymothérapie substitutive a montré des résultats prometteurs, notamment pour les maladies de Gaucher, Fabry et certaines mucopolysaccharidoses, mais son usage est restreint par des contraintes économiques. De nombreux patients dépendent de traitements symptomatiques, avec des résultats cliniques variables.

En conclusion, la création d'un registre dédié aux maladies métaboliques et de surcharge s'avère essentielle pour **mieux documenter ces pathologies complexes** et améliorer leur prise en charge. Il permet d'optimiser les stratégies de dépistage, de promouvoir la recherche et de renforcer la collaboration entre les spécialités médicales. Cependant, l'accès aux traitements spécifiques et le suivi à long terme des patients nécessitent une attention particulière, ainsi que des efforts pour réduire les disparités socioéconomiques.



## **Abstract**

Metabolic and storage diseases are a group of rare and often severe pathologies that pose diagnostic and therapeutic challenges in pediatrics. These diseases, predominantly of genetic origin, are characterized by abnormalities in the metabolism of carbohydrates, lipids, proteins, or minerals. Early diagnosis is crucial to prevent irreversible complications, yet it remains complex due to their rarity and multifactorial nature.

The study, conducted in the pediatric department B at CHU Mohammed VI of Marrakech, analyzes 115 cases over a 17-year period (2006–2023). These cases include only metabolic and storage diseases that were definitively diagnosed in this department. Among these are four lysosomal storage diseases: Gaucher disease, Niemann-Pick disease, Fabry disease, and mucopolysaccharidoses. Additionally, five diseases related to endogenous intoxication are covered: tyrosinemia, hyperhomocysteinemia, urea cycle disorder, primary hyperoxaluria, and Wilson's disease. Finally, a condition linked to an energy deficiency, glycogen storage disease, is also examined.

The results highlight common clinical manifestations, such as hepatosplenomegaly, abdominal distension, and growth retardation. Diagnoses are often confirmed through enzymatic assays or genetic studies, though access to these diagnostic tools remains limited. Regarding treatments, enzyme replacement therapy has shown promising results, particularly for Gaucher disease, Fabry disease, and certain mucopolysaccharidoses, but its use is restricted due to economic constraints. Many patients rely on symptomatic treatments, yielding variable clinical outcomes.

In conclusion, the establishment of a dedicated registry for metabolic and storage diseases proves essential for better documenting these complex pathologies and improving their management. It allows for the optimization of screening strategies, the promotion of research, and the strengthening of collaboration among medical specialties. However, access to specific treatments and long-term patient follow-up require special attention, alongside efforts to reduce socioeconomic disparities.



## ملخص

الأمراض الأيضية وأمراض التخزين هي مجموعة من الأمراض النادرة وغالبًا ما تكون خطيرة، وتشكل تحديات تشخيصية وعلاجية في طب الأطفال. تتميز هذه الأمراض، التي غالبًا ما تكون ذات أصل وراثي، باضطرابات في استقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتينات أو المعادن. يُعتبر التشخيص المبكر ضروريًا لمنع حدوث مضاعفات غير قابلة للعلاج، ولكنه يظل معقدًا نظرًا لندرتها وطبيعتها متعددة العوامل.

تم إجراء هذه الدراسة في مصلحة طب الأطفال "ب" بمستشفى الأم والطفل، المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، حيث تم تحليل 115 حالة خلال فترة 17 سنة (2006-2023). تشمل هذه الحالات فقط الأمراض الأيضية وأمراض التخزين التي تم تشخيصها بشكل مؤكد في هذه المصلحة. من بين هذه الأمراض، هناك أربع أمراض تخزين ليزوزومية: مرض غوشيه، مرض نيمان-بيك، مرض فابري، والمخاطيات متعددة السكريد. بالإضافة إلى ذلك، تم تناول خمس أمراض ناتجة عن التسمم الداخلي: التيروزينيميا، فرط الهوموسيستين في الدم، نقص دورة اليوريا، فرط الأوكزالوريا الأولي، ومرض ويلسون. وأخيرًا، تمت دراسة مرض متعلق بنقص الطاقة وهو داء تخزين الغليكوجين.

تُظهر النتائج مظاهر سريرية شائعة مثل تضخم الكبد والطحال، وانتفاخ البطن، وتأخر النمو. غالبًا ما يتم تأكيد التشخيص من خلال الاختبارات الأنزيمية أو الدراسات الجينية، على الرغم من محدودية الوصول إليها. فيما يتعلق بالعلاج، أظهرت العلاجات التعويضية الأنزيمية نتائج واعدة، لا سيما في حالات مرض غوشيه ومرض فابري وبعض أنواع المخاطات عديدة السكريد، لكن استخدامها يظل مقيدًا بسبب العقبات الاقتصادية. يعتمد العديد من المرضى على العلاجات العرضية، والتي تظهر نتائج سريرية متباينة.

في الختام، يُعد إنشاء سجل مخصص للأمراض الأيضية وأمراض التخزين أمرًا ضروريًا لتوثيق هذه الأمراض المعقدة بشكل أفضل وتحسين تدبيرها العلاجي. يساهم هذا السجل في تحسين استراتيجيات الكشف، وتعزيز البحث العلمي، وتعزيز التعاون بين التخصصات الطبية. ومع ذلك، يتطلب الوصول إلى العلاجات المتخصصة والمتابعة طويلة الأمد للمرضى اهتمامًا خاصًا، إلى جانب جهود لتقليل الفوارق الاجتماعية والاقتصادية.







## FICHE D'EXPLOITATION : Mucopolysaccharidoses

Nom/Prénom		
N° du dossier/IP		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		Infections pulmonaires à répétition
		Otites à répétition
		Sinusites à répétition
		ATCDS d'hospitalisation
		Convulsions
		Hémopathie connu
		Hépatopathie connu
		Néphropathie connu
		Hypoglycémie
		Atteinte osseuse
		Autres
	Chirurgicaux	OUI/NON
		Si oui indiquer motif
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON
		Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON
		Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON
		Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
autres		
Histoire de la maladie		
Début de la symptomatologie		
Motif de consultation		
Signes associés		
Age de consultation		



Evolution générale	Bonne évolution	
	Détérioration de l'état	
Décès	OUI/NON	
	Si oui définir âge lors du décès et la cause	
Examen clinique		
Taille, poids, PC, Retards	Sexe	
	Age	
	Taille	
	Poids	
	Périmètre crânien	
	Retard pondéral	
	Retard Statural	
	Macrocéphalie	
Aspect général du patient	Epaississement des traits du visage	Bosse frontal
		Hypertélorisme
		Ensellure nasale+ retroussement de l'extrémité du nez
		Macroglossie
		Hypertrophie gingivale
		Lèvre inférieure épaisse et éversée vers l'extérieur
	Faciès grossier	
	Petit front	
	sourcils proéminents	
	Philtrum saillant	
	Retard de l'éruption dentaire	
	Hirsutisme	
	Cou court	
	Implantation basse des cheveux	
	Cheveux épais et abondants	
Dolichocéphalie		
Tâche mongoloïde		
Adénopathies		
Comportement de l'enfant	Hyperactivité	
	Agressivité	
	Trouble du sommeil	
	Autres	



Développement psychomoteur	Motricité globale + fine	
	Langage	
	Cognition	
	Sociabilité	
E. Neurologique	Marche	
	Station debout	
	ROT	
	RCM	
	Sensibilité	
	Tonus	
	Atteinte des nerfs crâniens	
	Système sphinctériens	
	Coordination	
	Convulsions	
	Paralysie	
	Autres	
E. Cardiologique et vasculaire	HTA	
	Souffle	
	Bruit surajouté	
	Insuffisance cardiaque	
	Autres	
E. Pulmonaire	Déformation thoracique	Aspect en carène
		Autres
	Infection pulmonaire	
	Obstruction des voies aériennes supérieurs	
	Apnée du sommeil	
	Insuffisance respiratoire	
	Autres	
E. Abdominal et pelvien	HPM	
	SPM	
	Distension abdominale	
	Diarrhée chronique	
	Hernies	Ombilicale
		Inguinale
	Autres	
E. Ostéologique et articulaire	Raideur articulaire	
	Contractures	
	Syndrome du canal carpien	



	Scoliose	
	Cyphose	
	Déformation des mains	Mains en griffe
		Camptodactylie
		Brachydactylie
		Autres
	Déformation des pieds	Genou Varum
		Genou Valgum
Déformation du bassin		
Autres		
E. Ophtalmologique	Glaucome(par fermeture de l'angle antérieur)	
	Rétinopathie	
	Strabisme	
	Amblyopie	
	Perte de la vision	Compression du nerf optique
		Trouble de la cornée
	Baisse d'acuité visuelle	
Autres		
E. ORL	Surdité	
	Otites	
	Sinusites	
	Ecoulement nasal épais	
	Stridor	
	Autres	
Examens Paracliniques		
Biologiques	Dosage des GAG urinaires élevé	
	Etude génétique	
	Activité enzymatique et type de MPS	
Imagerie	Echographie cardiaque	
	Echographie/TDM abdominale	
	Radiographie/TDM thoracique	
	Radiographie des os longs	
	Radiographie du crâne	
	TDM cérébrale	
	IRM cérébrale	
Autres	EMG	
	EEG	
	PEV	
	Fond d'œil + Tonométrie	



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	PEA	
	EFR	
	Bronchoscopie	
Traitement		
Préventif	Vaccination contre le pneumocoque	
	Shunt ventriculopéritonéal	
Symptomatique	Amygdalectomie	
	Adénoïdectomie	
	Trachéotomie	
	Remplacement valvulaire	
	Décompression et stabilisation de la moelle épinière	
	Décompression du nerf optique	
	Verres de correction	
	Orthophonie	
	Kinésithérapie motrice	
	Cure d'hernie ombilicale et/ou inguinale	
	Autres	
Spécifique	Nature du traitement	Enzymothérapie substitutive
		Thérapie génétique
		Greffe de la moelle osseuse
	Dose administrée	
	Mode d'administration	
	Age d'administration	
	Observance	
Conseil génétique		
Fréquence du suivi		
Evolution		



## FICHE D'EXPLOITATION : Glycogénose

Nom/Prénom		
N° du dossier/IP		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		ATCDS d'hospitalisation
		Hypotonie musculaire
		Infections pulmonaires
		Cardiomyopathie (Hypertrophique)
		Retards de croissance
		Episodes d'asthénie
		Difficulté de succion à la naissance
		Crises d'hypoglycémie
		Hépatopathie connu
		Hémopathie connu
		Autres
	Chirurgicaux	OUI/NON
		Si oui indiquer motif
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
	autres	
	Histoire de la maladie	
	Début de la symptomatologie	
Motif de consultation		
Signes associés		
Age de consultation		
Evolution générale	Bonne évolution	
	Détérioration de l'état	



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

Décès	OUI/NON
	Si oui définir âge lors du décès et la cause
Examen clinique	
Général	Sexe
	Age
	Taille
	Poids
	Retard statural
	Retard pondéral
	Fièvre
	Pâleur cutanéomuqueuse
	AEG
	Autres
Atteinte Abdominal	OUI/NON
	Douleurs abdominales
	Distension abdominale
	Hépatomégalie
	Splénomégalie
	Diarrhée
	Constipation
	Vomissement
	Circulation collatéral
	Autres
Atteinte musculaire	OUI/NON
	Hypotonie musculaire
	Myalgie
	Crampes musculaires
	Rhabdomyolyse
Atteinte Cardiaque	OUI/NON
	Tachycardie
	Souffle
	Bruit surajouté
	HTA
Atteinte Pulmonaire	OUI/NON
	Bradypnée/Tachypnée
	Dyspnée d'effort
	Orthopnée
	Apnée du sommeil
	Insuffisance respiratoire
Autres	



Atteinte neurologique	OUI/NON		
	Aréflexie		
	Marche difficile		
	Retard moteur		
	Atteinte des nerfs crâniens		
	Dysphagie		
	Convulsions		
	Déficit cognitif		
	Autres		
Examen Paraclinique			
Bologiques	Dosage de l'enzyme ou transporteur défectueux		
	Etude génétique		
	Ponction biopsie hépatique		
	Ponction biopsie musculaire		
	Activité enzymatique et type de glycogénose		
	NFS	Anémie hémolytique	
		Thrombopénie	
		Leucopénie	
		Autres	
	Bilan glycémique	Glycémie à jeun	
		Glycémie postprandiale	
		Lactate (Normale/élevée)	
		Fructosamine	
		HBA1C	
		Profil glycémique prolongé	
		Test de tolérance au glucose	
		Amoniémie (Normale/élevée)	
Bilan hépatique	ASAT	Normal	
		Modérément élevé (2–4*N)	
		Très élevé (>4*N)	
	ALAT	Normal	
		Modérément élevé (2–4*N)	
		Très élevé (>4*N)	
	GGT	Normal	
		Elevé	
PAL	Normal		
	Elevé		
Echographie abdominale	Foie de taille normale		
	Foie atrophique		



	HPM	
	SPM	
	Foie cirrhotique	
	Adénome hépatique	
	Autres	
ECG	Trouble de rythme	
	Trouble de conduction	
	Allongement de l'intervalle QT	
	Tachycardie sinusale	
	Autres	
Echocardiographie	Hypertrophie ventriculaire gauche	
	Hypertrophie ventriculaire droite	
	Hypertrophie septale interventriculaire	
	Cardiomégalie	
	Autres	
TDM/IRM cérébral	Dilatation des cornes occipitales	
	Hyperintensité de la substance blanche sous-corticale dans les lobes occipitaux	
	Autres	
TRAITEMENT		
Traitement des complications	Mesure diététique	
	Supplémentation glycémique	
	Allopurinol	
	Statines	
	Physiothérapie	
	Activité physique modérée	
	Autres	
Spécifique	Nature du traitement	Enzymothérapie substitutive
		Thérapie génétique
		Greffe de la moelle osseuse
	Dose administrée	
	Mode d'administration	
	Age d'administration	
	Observance	
Conseil génétique		
Fréquence du suivi		
Evolution		



FICHE D'EXPLOITATION : Maladie de Gaucher

Nom/Prénom		
N° du dossier/IP		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		Infections pulmonaires à répétition
		Otites à répétition
		Sinusites à répétition
		ATCDS d'hospitalisation
		Convulsions
		Hémopathie connu
		Hépatopathie connu
		Néphropathie connu
		Hypoglycémie
		Atteinte osseuse
		Autres
	Chirurgicaux	OUI/NON
		Si oui indiquer motif
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON
		Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON
		Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON
		Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
autres		
Histoire de la maladie		
Début de la symptomatologie		
Motif de consultation		



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

Signes associés	
Age de consultation	
Evolution générale	Bonne évolution
	Détérioration de l'état
Décès	OUI/NON
	Si oui définir âge lors du décès et la cause
Examen clinique	
Taille, poids, PC, Retards	Sexe
	Age
	Taille
	Poids
	Périmètre crânien
	Retard pondéral
	Retard Statural
	Autres
Aspect général du patient	Faciès grossier
	Petit front
	sourcils proéminents
	Philtrum saillant
	Retard de l'éruption dentaire
	Hirsutisme
	Cou court
	Implantation basse des cheveux
	Cheveux épais et abondants
	Dolichocéphalie
	Tâche mongoloïde
Atteinte Neurologique	OUI/NON
	Marche
	Station debout
	ROT
	RCM
	Sensibilité
	Tonus
	Atteinte des nerfs crâniens
	Système sphinctériens
	Coordination
	Convulsions
	Paralysie
	Autres



Atteinte Cardiaque	OUI/NON	
	HTA	
	Souffle	
	Bruit surajouté	
	Insuffisance cardiaque	
	Autres	
Atteinte Pulmonaire	OUI/NON	
	Déformation thoracique	Aspect en carène
		Autres
	Infection pulmonaire	
	Syndrome restrictif	
	HTAP	
	Syndrome interstitielle	
	Autres	
Atteinte Abdominale	OUI/NON	
	HPM	
	SPM	
	Distension abdominale	
	Fibrose hépatique	
	Cirrhose hépatique	
	Circulation collatérale	
	Autres	
Atteinte Osseuse	OUI/NON	
	Raideur articulaire	
	Contractures	
	Syndrome du canal carpien	
	Scoliose	
	Cyphose	
	Thorax court	
	Ostéomyélite	
	Ostéonécrose aseptique	
	Ostéocondensation	
	Impotence fonctionnelle	
	Déformation des mains	Mains en griffe
		Camptodactylie
		Brachydactylie
Autres		
Déformation des pieds	Genou Varum	



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	Genou Valgum	
	Déformation du bassin	
	Autres	
Atteinte Oculaire	OUI/NON	
	Rétinopathie	
	Strabisme	
	Amblyopie	
	Perte de la vision	Compression du nerf optique
		Trouble de la cornée
	Baisse d'acuité visuelle	
	Autres	
Examens Paracliniques		
Biologiques	Dosage de l'activité de la bêta- glucocérébrosidase	
	Etude génétique	
	NFS /Plq	Anémie
		Thrombopénie
		Leucopénie/neutropénie
	Bilan d'hémostase	TP > 70%
		INR
	Bilan hépatique	ASAT (Normale/2-4*N/4*N)
		ALAT (Normale/2-4*N/4*N)
		GGT (Normale/élevé)
		PAL (Normale/élevé)
		Albumine
	Bilan rénal	Urée
		Créat
		Protéinurie de 24h
	Autres marqueurs biologiques	Enzyme de conversion de l'angiotensine (élevée/Normale)
		Ferritine (élevée/Normale)
		Phosphatases acides (élevée/Normale)
		Chitotriosidase (élevée/Normale)
	Cytologie	
Myélogramme		
Ponction Biopsie Hépatique		
Imagerie	Radiographie du bassin	
	Radiographie du rachis	
	Radiographie des fémurs	
	Radiographie des tibias	



	Scintigraphie osseuse	
	IRM du bassin	
	TDM/IRM abdominale	
	Ostéodensitométrie	
	Echographie abdominale	Foie de taille normale
		Foie atrophique
		HPM
		SPM
		Foie cirrhotique
		Signes d'HTP
	Autres	
Echocardiographie avec doppler (HTAP)		
TRAITEMENT		
Symptomatique	Splénectomie	
	Immobilisation + Antalgique (pour douleurs abdominales et osseuses)	
	Chirurgie orthopédique	
	Remplacement valvulaire	
	Décompression et stabilisation de la moelle épinière	
	Transplantation hépatique	
	Soutien psychologique	
	Autres	
Spécifique	Nature du traitement	Enzymothérapie substitutive
		Thérapie génétique
		Greffe de la moelle osseuse
	Dose administrée	
	Mode d'administration	
	Age d'administration	
	Observance	
	Conseil génétique	
Fréquence du suivi		
Evolution		



## FICHE D'EXPLOITATION : Tyrosinémie

Nom/Prénom		
N° du dossier/IP		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		ATCDS d'hospitalisation
		Faiblesse musculaire
		Retards de croissance
		Retards mental
		Convulsions
		Néphropathie connue
		Hépatopathie connue
		Ophtalmopathie connue
		Autres
	Chirurgicaux	OUI/NON
		Si oui indiquer motif
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON
		Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON
		Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON
		Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
autres		
Histoire de la maladie		
Début de la symptomatologie		
Motif de consultation		
Signes associés		
Age de consultation		
Décès	OUI/NON	
	Si oui définir âge lors du décès et la cause	
Examen clinique		
Taille, poids, PC, Retards	Sexe	
	Age	
	Taille	
	Poids	
	Périmètre crânien	



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	<div> <div>Périmètre brachial</div> <div> <div>&lt; 11,5 cm : Malnutrition aiguë sévère (MAS)</div> <div>11,5 à 12,5 cm : Malnutrition aiguë modérée (MAM)</div> <div>&gt; 12,5 cm : Normal</div> </div> </div>
	Retard pondéral
	Retard Statural
	Bandelette urinaire
	Autres
Atteinte Abdominale	OUI/NON
	Ictère
	Ascite
	Distension abdominale
	Hépatomégalie
	Splénomégalie
	Néphromégalie
	Constipation
	Diarrhée
	Circulation collatéral
	Autres
Atteinte neurologique	OUI/NON
	Altération de la conscience
	Paresthésies douloureuses
	Opisthotonus
	Hypotonie
	Paralysie
	Crises d'épilepsie
	Convulsions
	Ataxie
	Retard psychomoteur
	Retard mental
	Autres
	Atteinte Ophtalmologique
Kératite	
Douleur oculaire	
Rougeur oculaire	
Photophobie	
Larmolement	
Ulcération cornéenne	
Autres	
Atteinte Ostéologique et articulaire	OUI/NON
	Déformations osseuses
	Douleurs osseuses
	Fractures osseuses
	Rachitisme
	Raideurs articulaires
	Arthralgies



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	Autres	
Examen Paraclinique		
NFS	Anémie hémolytique	
	Thrombopénie	
	Leucopénie	
	Autres	
Bilan hépatique	ASAT	Normal
		Modérément élevée (2–4*N)
		Très élevée (>4*N)
	ALAT	Normal
		Modérément élevée (2–4*N)
		Très élevée (>4*N)
	GGT	Normal
		Elevée
	PAL	Normal
		Elevée
Alpha foeto–protéine	Normal	
	Elevée	
Bilan rénal	Urée	Normale
		Elevée
	Créatinine	Normale
		Elevée
	Protéinurie	Normale
		Elevée
	Glycosurie	Normale
		Elevée
	Phosphaturie	Normale
		Elevée
	DFG	Normale
		Diminué
	Bilirubine	Normale
		Elevée
	Albumine	Normale
		Elevée
Bilan d'hémostase	TP	TP < 50%
		50% < TP < 70%
		TP > 70%
	INR	Normal (2–3)
		Elevée
Dosage des Vitamines et Minéraux	Vitamine D	Normale
		Diminuée
	Phosphatémie	Normale
		Diminuée
Dosage des acides aminés plasmatiques	Tyrosinémie	Normale (19–119)
		Elevée



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	Phénylalanine	Normale (26–98)
		Elevée
	Leucine	Normale (30–246)
		Elevée
Dosage de métabolites spécifiques	Tyrosinémie type 1	Déficit en Fumarylacétoacétate hydrolase
		Elevation de la Succinylacétoacétate
		Elevation de la Fumarylacétoacétate
	Tyrosinémie type 2	Déficit en Tyrosine aminotransférase
Tyrosinémie type 3	Déficit en 4–hydroxyphénylpyruvate dioxygénase	
Etude génétique	Tyrosinémie type 1	Mutation du gène FAH ( <i>fumarylacétoacétate hydrolase</i> )
	Tyrosinémie type 2	Mutation du gène TAT ( <i>tyrosine aminotransférase</i> )
	Tyrosinémie type 3	Mutation du gène HPD ( <i>4–hydroxyphénylpyruvate dioxygénase</i> )
Echographie abdominale	Foie de taille normale	
	Foie atrophique	
	HPM multinodulaire	
	SPM	
	Néphromégalie	
	Foie cirrhotique	
Autres		
TDM Abdomino–pélvien		
TRAITEMENT		
Symptomatique	Transplantation hépatique	
	Transfusion de culot globulaire	
	Transfusion plaquettaire	
	Vitamine D	
	Vitamine K	
	Soutien psychologique	
	Autres	
Spécifique	Nature du traitement	Régime pauvre en tyrosine
		Régime pauvre en phénylalanine
		NTBC : Nitisinone (Orfandin®; 1 mg/kg/j)
	Observance	
Evolution		



## FICHE D'EXPLOITATION : Maladie de Niemann-Pick

Nom/Prénom			
N° du dossier/IP			
Age			
Origine et/ou lieu de résidence			
Service d'hospitalisation/Suivi			
Couverture sanitaire			
Téléphone du tuteur			
ATCDS			
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI	
		Infections pulmonaires à répétition	
		Cholestase néonatale	
		Ictère néonatale	
		ATCDS d'hospitalisation	
		Neuropathie connue	
		Hémopathie connue	
		Hépatopathie connue	
		Hépatosplénomégalie	
		ATCDS de splénectomie	
		Retards staturo-pondéral	
		Autres	
Familiaux	Chirurgicaux	OUI/NON Si oui indiquer motif	
	Consanguinité des parents	OUI/NON Si oui définir le degré	
	Grossesse suivie		
	Lieu d'accouchement		
	Nombre de fratrie		
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON Si oui définir le nombre d'enfants atteints	
	Décès dans la fratrie	OUI/NON Si oui âge de décès	
	Niveau socio économique de la famille		
	autres		
	Histoire de la maladie		
	Début de la symptomatologie		
	Motif de consultation		
Signes associés			
Age de consultation			
Evolution générale	Bonne évolution Détérioration de l'état		
Décès	OUI/NON Si oui définir âge lors du décès et la cause		



Examen clinique	
Général	Sexe
	Age
	Taille
	Poids
	Périmètre crânien
	Retard pondéral
	Retard Statural
	Hypotrophie
	Dysmorphie faciale
	Ictère
	Autres
	Atteinte Abdominale
HPM	
SPM	
Distension abdominale	
Ascite	
Cirrhose hépatique	
Circulation collatérale	
Autres	
Atteinte neurologique	OUI/NON
	Altération de la conscience
	Paresthésies douloureuses
	Troubles de la marche
	Hypotonie
	Paralyse
	Crises d'épilepsie
	Convulsions
	Ataxie cérébelleuse
	Cataplexie
	Démence
	Retard psychomoteur
	Retard mental
	Troubles psychiatriques
	Troubles oculomoteurs
	Autres
Atteinte Pulmonaire	OUI/NON
	Bradypnée/Tachypnée
	Dyspnée d'effort
	Hypoxémie
	Syndrome restrictif
	Pneumopathie interstitielle
Autres	
Atteinte Cardiaque	OUI/NON



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	HTA	
	Souffle	
	Bruit surajouté	
	Insuffisance cardiaque	
	Autres	
Atteinte dermatologique	OUI/NON	
	Xanthomes cutanés	
	Xéroses cutanée	
	Taches mongoloïdes	
	Autres	
Examen Paraclinique		
Dosage enzymatique de la sphingomyélinase acide (NP A et B )	Normale	
	Faible activité enzymatique	
Dosage des Oxystérols ( NP C )	Normale	
	Anormale ( Elevée/Diminuée)	
Etude génétique		
Myélogramme	Présence de cellules spumeuses	
	Infiltration macrophagique	
	Autres	
Biopsie hépatique	Faite(OUI/NON)	
	Résultats	
NFS	Anémie hémolytique	
	Thrombopénie	
	Leucopénie	
	Autres	
Bilan hépatique	ASAT	Normal
		Modérément élevé (2–4*N)
		Très élevé (>4*N)
	ALAT	Normal
		Modérément élevé (2–4*N)
		Très élevé (>4*N)
	GGT	Normal
		Elevé
	PAL	Normal
		Elevé
Bilan d'hémostase	TP	TP < 50%
		50% < TP < 70%
		TP > 70%
	INR	Normale/Anormale
Bilan lipidique athérogène	Cholestérol total	Normale
		Elevée
	LDL	Normale
		Elevée
	HDL	Normale



## Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

		Diminuée
	Triglicérides	Normale
		Elevée
Echographie abdominale	Foie de taille normale	
	Foie atrophique	
	HPM	
	SPM	
	Foie cirrhotique	
	Signes d'HTP	
	Autres	
Radio/TDM thoracique	Aspect en "Verre dépoli"	
	Opacités réticulonodulaires	
	Autres	
TDM/IRM cérébral	Signes d'atrophie cérébrale	
	Signes d'atrophie cérébelleuse	
	Lésions de la substance blanche	
	Autres	
TRAITEMENT		
Symptomatique	Cataplexie	Antidépresseurs tricycliques
	Epilepsie	Anticonvulsives classiques
	Dystonie	Anticholinergiques
	troubles du sommeil	Mélatonine
	Risque de dénutrition, de déshydratation et de pneumopathie d'inhalation	Pose d'une sonde de gastrostomie
	Infections	Antibiotique
	Splénectomie	
	Autres	
Spécifique	Nature du traitement	Enzymothérapie substitutive
		Thérapie génétique
		Greffe de la moelle osseuse
	Dose administrée	
	Mode d'administration	
	Age d'administration	
	Observance	
	Evolution	



FICHE D'EXPLOITATION : Maladie de Fabry

Nom/Prénom		
N° du dossier/IP		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		Episodes de crises douloureuses
		Angiokératomes
		Accident Vasculaire cérébral
		Cardiomyopathie (Hypertrophique)
		Convulsions
		Hémopathie connu
		Hépatopathie connu
		Néphropathie connu
		Fièvre inexpliquée
		ATCDS d'hospitalisation
		Autres
	Chirurgicaux	OUI/NON
		Si oui indiquer motif
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON
		Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON
		Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON
		Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
autres		
Histoire de la maladie		



Début de la symptomatologie			
Motif de consultation			
Signes associés			
Age de consultation			
Evolution générale	Bonne évolution		
	Détérioration de l'état		
Décès	OUI/NON		
	Si oui définir âge lors du décès et la cause		
Examen clinique et Paraclinique			
NFS	Anémie hémolytique		
	Thrombopénie		
	Leucopénie		
	Autres		
Général	Sexe		
	Age		
	Taille		
	Poids		
	Retard statural		
	Retard pondéral		
	Fièvre		
	Asthénie		
	AEG		
	Autres		
Atteinte cardiaque	OUI/NON		
	Bradycardie/tachycardie		
	Souffle		
	Bruit surajouté		
	Angine de poitrine		
	HTA		
	Autres		
	ECG	HVG	
		Modification du seg ST	
		Inversion de l'onde T	
Troubles de la conduction			
Troubles du rythme			



	Autres	
	Echocardiographie	Prolapsus mitral
		HVG
		élargissement du septum interventriculaire
		Autres
	IRM cardiaque	Valvulopathie
		Cardiopathie infiltrative
		Fibrose Myocardique
		Autres
Atteinte rénale	OUI/NON	
	Polyurie–Polydipsie	
	Hématurie	
	Autres	
	Echographie rénale	
	Biologie	Protéinurie augmentée
		Urée
		Créatinine
		Albuminurie
		Hyperfiltration glomérulaire (DFG>125ml/min/1,73m2)
		Insuffisance rénale
		Autres
Atteinte neurologique	OUI/NON	
	Conscience altérée	
	Hémiplégie	
	Convulsions	
	Aphasie	
	Sd pseudo–bulbaire	
	Sd démentiel	
	Crises douloureuses	
	Acroparesthésies chroniques	
	Autres	
	TDM/IRM cérébral	AVC ischémique ou hémorragique
		AIT
		Hémorragie cérébrale
		Hypersignaux en séquence T2



			Atteinte du corps calleux
			Signe du Pulvinar(Hypersignal T1 des 2 thalami
			Infarctus cérébelleux
			Autres
Atteinte cutanée	OUI/NON		
	Anhydrose/Hypohydrose		
	Hyperhydrose		
	Angiokératomes		
	Télangiectasies		
	Lymphoedème des MI		
	Phénomène de Raynaud		
	Autres		
	Capillaroscopie	Capillaires ramifiés	
	Mégacapillaires		
Atteinte ORL	OUI/NON		
	Hypoacousie		
	Acouphènes		
	Vertiges		
	Surdité		
	Audiogrammes		
	Autres		
Atteinte Oculaire	OUI/NON		
	Rétinopathie		
	Strabisme		
	Amblyopie		
	Cataracte		
	Opacités cornéennes		
	Baisse d'acuité visuelle		
	Autres		
Atteinte Abdominale	OUI/NON		
	Douleurs abdominales		
	Ballonnement		
	Diarrhée		
	Constipation		
	Echographie abdominale	HPM	
		SPM	



	Autres	
Atteinte Pulmonaire	OUI/NON	
	Dyspnée d'effort	
	Toux chronique	
	Wheezing	
	Spirométrie	Sd obstructif
	Autres	
Autres		
Myélogramme		
Biopsie Ostéo-Médullaire		
Dosage de l'Alpha Galactosidase A		
Etude génétique		
TRAITEMENT		
Symptomatique	Infection	Antipyrétique + Antibiotique
	Douleur	Antalgique
	Anémie	Traitement Martial (Vénofer)
	Transfusion de CG et CP	
	Insuffisance rénale terminale	Dialyse
	Transplantation rénale	
	Soutien psychologique	
Autres		
Spécifique	Nature du traitement	Enzymothérapie substitutive: Agalsidase alfa (Replagal®) et Agalsidase beta (Fabrazyme®)
		Chaperon pharmacologique: Le Migalastat
		Thérapie génétique
	Dose administrée	
	Mode d'administration	
	Age d'administration	
	Observance	
Conseil génétique		
Fréquence du suivi		
Evolution		



## FICHE D'EXPLOITATION : Maladie de Wilson

Nom/Prénom		
N° du dossier/Année		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		ATCDS d'hospitalisation
		Convulsions
		Hémopathie connu
		Hépatopathie connu
		Néphropathie connu
		Hypoglycémie
		Autres
	Chirurgicaux	OUI/NON
	Si oui indiquer motif	
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON
		Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON
		Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON
		Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
Autres		
Histoire de la maladie		
Début de la symptomatologie		
Motif de consultation		
Signes associés		
Age de consultation		
Evolution générale	Bonne évolution	
	Détérioration de l'état	
Décès	OUI/NON	
	Si oui définir âge lors du décès et la cause	
Examen clinique		



SEXE		
Examen général	Ictère	
	Œdème	
	Autres	
Atteinte abdominale	Ascite	
	Circulation collatérale	
	SMG	
	HMG	
	autres	
Atteinte neurologique	Examen neurologique normale	
	Syndrome extrapyramidal	Rigidité
		Mouvements anormaux
	Crises d'épilepsie	
	Signes pyramidaux	
	Atteinte psychiatrique	
	Autres	
Atteinte ostéo-articulaire	Examen ostéo-articulaire normal	
	Arthralgies	
	Arthrites	
	Raideur articulaire	
	Fractures spontanées	
	Autres	
Atteinte Ophtalmologique	Anneau de Kaiser-Fleisher	
	Cataracte en Fleur de Tournesol	
	Autres	
Atteinte cardiaque	Normale	
	autres	
Examens Paracliniques		
NFS	Anémie hémolytique	
	Thrombopénie	
	Leucopénie	
	Autres	
Bilan d'hémostase	TP	TP < 50%
		50% < TP < 70%
		TP > 70%
	Facteur V	Normal (70-100%)
		Effondré
Bilan hépatique	ASAT	Normal
		Modérément élevé (2-4*N)



		Très élevé (>4*N)
	ALAT	Normal
		Modérément élevé (2–4*N)
		Très élevé (>4*N)
	GGT	Normal
		Elevé
	PAL	Normal
		Elevé
Albumine	Effondré	
	Normal	
Bilan rénal	Protéinurie de 24h	Elevé
		Normal
Bilan cuprique	Cuprémie	Normal (0,7–1,27mg/l)
		Effondré (<0.7 mg/l)
	CUPRURIE	Normal (<70 ug/24h)
		Elevé (>100 ug/24h)
	CERULOPLASMINE	Normal (0.2 – 0.6 g/l)
Effondré (<0.2 g/l)		
RADIOLOGIE	Echographie abdominale	Foie de taille normale
		Foie atrophique
		HPM
		SPM
		Foie cirrhotique
		Signes d'HTP
		Autres
	IRM cérébrale	Normale
		Anomalies du signal
		Autres
	Fibroscopie Digestive	Normale
Varices œsophagiennes ( STADES)		
Traitement		
Moyens thérapeutiques	Régime pauvre en cuivre	OUI/NON
	D–Pénicilliname ( Trolovol)	OUI/NON
	Sulfate de Zinc	OUI/NON
	Vitamine K	OUI/NON
	Traitement Symptomatique: Ligature de VO	OUI/NON
	Traitement Symptomatique: Diurétuqes	OUI/NON
	Traitement Symptomatique:	OUI/NON



	Plasmaphérèse	
	Traitement Symptomatique: Rééducation motrice	OUI/NON
	Traitement Symptomatique: Autres	
Effets secondaires liés au traitement	Réaction d'hypersensibilité	OUI/NON
	Anoxie, nausées, dégoût	OUI/NON
	Aggravation de la symptomatologie neurologique	OUI/NON
	Aplasie médullaire (Leucopénie, Thrombopénie)	OUI/NON
	Autres	
Quelles alternatives ?	Traitement symptomatique adjuvant	OUI/NON
	Changement de traitement	OUI/NON
	Arrêt du traitement	OUI/NON
	Indication de transplantation hépatique	OUI/NON
		Faite/Non faite
Moyens de procuration de ttt	Par la famille du patient	OUI/NON
	Ttt donné par les hopitaux publics	OUI/NON
	Association	OUI/NON
	A partir des pays voisins (Europe)	OUI/NON
Evolution générale:Favorable	Disparition/régression des symptômes	OUI/NON
	Croissance normal	OUI/NON
	Pas de retard pubertaire	OUI/NON
	Scolarité normale	OUI/NON
	Normalisation du bilan biologique (NFS-PLQ; BH ; Bilan du métabolisme du cuivre)	OUI/NON
Evolution générale:Défavorable	Stationnaire	OUI/NON
	Perdu de vue	OUI/NON
	Décès par Cirrhose décompensée par	Infection
		Hémorragie digestive
		Arrêt du ttt(ttt non dispo, ttt trop cher, absence de couverture sanitaire)
		Décès par Encéphalopathie hépatique



## FICHE D'EXPLOITATION : Déficit en cycle de l'urée

Nom/Prénom		
N° du dossier/IP		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		ATCDS néonataux et périnataux
		Retards de croissance
		Intolérance au protéines
		Crises convulsives
		Episodes de vomissements
		Detresse respiratoire
		Troubles psychiatriques
		Autres
	Chirurgicaux	OUI/NON
	Si oui indiquer motif	
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON
		Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON
		Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON
		Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
autres		
Histoire de la maladie		
Début de la symptomatologie		
Motif de consultation		
Signes associés		
Age de consultation		
Décès	OUI/NON	
	Si oui définir âge lors du décès et la cause	
Examen clinique		



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

Général	Sexe	
	Age	
	Taille	
	Poids	
	Retard statural	
	Retard pondéral	
	Fièvre	
	Pâleur cutanéomuqueuse	
	AEG	
	Autres	
Atteinte neurologique	OUI/NON	
	Convulsions	
	Somnolence excessive	
	Déficit cognitif	
	Hypotonie	
	Troubles comportementaux	
	Agressivité/Irritabilité	
	Coma	
	Autres	
Atteinte Abdominal	OUI/NON	
	Vomissement	
	Anorexie	
	Douleurs abdominales	
	Intolérance au protéines	
	Hépatomégalie	
	Splénomégalie	
	Constipation	
	Diarrhée	
	Circulation collatéral	
	Autres	
Atteinte musculaire	OUI/NON	
	Hypotonie musculaire	
	Myalgie	
	Crampes musculaires	
	Rhabdomyolyse	
Atteinte respiratoire	OUI/NON	
	Dyspnée	
	Apnée	
	Hyperventilation	
	Détresse respiratoire	



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	Alcalose respiratoire	
	Autres	
Atteinte Cardiaque	OUI/NON	
	Tachycardie	
	Souffle	
	Bruit surajouté	
	HTA	
	Autres	
Examen Paraclinique		
Amoniémie	Normale 11 à 51	
	Hyperamoniémie	
Lactatémie	Normale 0,50 à 2,20 mmol/l	
	Hyperlactatémie	
Glycémie	Normale	
	Hypoglycémie	
Chromatographie des Acides aminées et organiques sanguins et urinaires		
Etude génétique		
Ionogramme	Sodium	
	Potassium	
	Calcium	
	Bicarbonates	
	Chlorure	
Gazométrie	Acidose métabolique	
	Autres	
NFS	Anémie hémolytique	
	Thrombopénie	
	Leucopénie	
	Autres	
Bilan hépatique	ASAT	Normal
		Modérément élevé (2-4*N)
		Très élevé (>4*N)
	ALAT	Normal
		Modérément élevé (2-4*N)
		Très élevé (>4*N)
	GGT	Normal
		Elevé
	PAL	Normal
		Elevé
Albumine	Normal	
	Effondrée	
Proteines totales	Normal	



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

		Effondrée	
Bilan d'hémostase	TP	TP < 50%	
		50% < TP < 70%	
		TP > 70%	
	INR	Normal (2-3)	
		Elevée	
Bilan rénal	Urée	Normale	
		Diminuée	
	Créatinine	Normale	
		Diminuée	
Echographie abdominale	Foie de taille normale		
	Foie atrophique		
	HPM		
	SPM		
	Foie cirrhotique		
	Signes d'HTP		
	Autres		
TDM/IRM cérébral	Normale	OUI	
		NON	
	Signes de lésions dues à l'encéphalopathie hyperammonémique		
	Autres		
TRAITEMENT			
Restriction des apports alimentaires en protéines			
Prévention du catabolisme : Administration du glucose en IV	Nouveau-né: 10mg/kg/min		
	Nourrisson: 8 mg/kg/min		
	Tous les autres: 6 mg/kg/min		
Surveillance des niveaux d'ammoniac toutes les 3h			
Administration du traitement médicamenteux	L-Arginine		
	Carbamylglutamate		
	Carnitine		
	Benzoate de sodium		
Supplémentation en Vitamines	Pyridoxine (Vit B6)		
	Biotine (Vit B8)		
	Acide folique (Vit B9)		
	Cobalamine ( Vit B12)		
Hémodialyse			
Autres			
Evolution			



## FICHE D'EXPLOITATION : Hyperoxalurie primaire

Nom/Prénom		
N° du dossier/IP		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		ATCDS de lithiases rénales
		infections urinaires à répétition
		Notion d'émission de calcul
		Episodes d'asthénie
		Hématurie
		Retards de croissance
		Néphropathie connue
		Autres
		Chirurgicaux
		Si oui indiquer motif
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON
		Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON
		Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON
		Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
autres		
Histoire de la maladie		
Début de la symptomatologie		
Motif de consultation		
Signes associés		
Age de consultation		
Décès	OUI/NON	
	Si oui définir âge lors du décès et la cause	
Examen clinique		
Général	Sexe	
	Age	
	Taille	
	Poids	
	Retard statural	



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	Retard pondéral	
	Fièvre	
	Pâleur cutanéomuqueuse	
	AEG	
	Diurèse	
	Bandelette urinaire	
	Autres	
Atteinte rénale	OUI/NON	
	coliques néphrétiques	
	Hématurie	
	Infections urinaires	
	Dysurie	
	Rétention urinaire	
	Insuffisance rénale	
	Autres	
Atteinte musculosquelettique	OUI/NON	
	Douleurs osseuses	
	Arthralgies	
	Myalgie	
	Autres	
Atteinte Cardiaque	OUI/NON	
	Cardiomyopathie oxalique	Arythmies
		Insuffisance cardiaque
		Douleurs thoraciques
	Valvulopathie	
	Autres	
Atteinte neurologique	OUI/NON	
	Convulsions	
	Confusion	
	Déficit cognitif	
	Hypotonie	
	Douleurs neuropathiques	
	Autres	
Atteinte Ophtalmologique	OUI/NON	
	Opacité cornéenne	
	Douleur oculaire	
	Rougeur oculaire	
	Photophobie	
	Autres	
Examen Paraclinique		
Echographie de l'appareil urinaire		
Appareil urinaire sans préparation (AUSP)		
Bilan rénal	Urée	Normale (0,15-0,50)
		Elevée
	Créatinine	Normale (7-12)
		Elevée



# Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

	Protéinurie	Normale (<0,15g/24h)
		Elevée
	DFG	Normale
		Diminué
Ionogramme plasmatique	Sodium (135–145 mmol/l)	
	Potassium (3,5–4,5 mmol/l)	
	Calcium (88–108 mg/l)	
	Bicarbonates (22–28 mmol/l)	
	Phosphore (33–56 mg/l)	
	Chlorure (98–107 mmol/l)	
Etude de cristallurie	pH (risque si pH inférieur à 5,3 ou pH supérieur à 6,8 )	
	Cytologie	
Exploration biochimique de la lithiase urinaire	Sodium (38–170 mmol/l)	
	Calcium (1,5–6 mmol/l)	
	Phosphore (12–38 mmol/l)	
	Magnésium (1,6–4,8 mmol/l)	
	Acide urique (1,2–3,6 mmol/l)	
	Oxalates (0,07–0,35 mmol/l)	
	Citrates (1,4–4,6 mmol/l)	
	Proteines (inférieur à 0,15 g/l)	
Analyse morphologique et infrarouge d'un calcul urinaire		
Dosage de l'oxalurie ( confirmation de l'oxalurie si Oxalate urinaire > 0,5 mmol/1,73 m2 /24 h)		
Dosage de l'oxalate plasmatique (Oxalate normale < 5 µmol/L)		
Dosage de la Vitamine D totale (30–75 ng/ml)		
Dosage de la Parathormone (15–65 Pg/ml)		
Etude génétique	Oxalurie primaire de type I (mutation du gène AGXT)	
	Oxalurie primaire de type II (mutation du gène <i>GRHPR</i> )	
	Oxalurie primaire de type III (mutation du gène <i>HOGA1</i> )	
TRAITEMENT		
Hydratation abondante		
Alcalinisation des urines : Citrate de potassium (0,1 à 0,15 mg/kg)		
Restriction en oxalate alimentaire		
Pyridoxine (vitamine B6)		
Lithotripsie extracorporelle (LEC)		
Dialyse		
Transplantation hépatique seule ou combinée (foie et rein)		
EVOLUTION		



FICHE D'EXPLOITATION : Hyperhomocystéinémie

Nom/Prénom		
N° du dossier/IP		
Age		
Origine et/ou lieu de résidence		
Service d'hospitalisation/Suivi		
Couverture sanitaire		
Téléphone du tuteur		
ATCDS		
Personnels	Médicaux	Vaccinations selon le PNI
		ATCDS d'hospitalisation
		Troubles psychiatriques
		Retards de croissance
		Retards mental
		Douleurs osseuses
		Hépatopathie connue
		Autres
	Chirurgicaux	OUI/NON
		Si oui indiquer motif
Familiaux	Consanguinité des parents	OUI/NON
		Si oui définir le degré
	Grossesse suivie	
	Lieu d'accouchement	
	Nombre de fratrie	
	Cas similaires dans la famille	OUI/NON
		Si oui définir le nombre d'enfants atteints
	Décès dans la fratrie	OUI/NON
		Si oui âge de décès
	Niveau socio économique de la famille	
autres		
Histoire de la maladie		
Début de la symptomatologie		
Motif de consultation		
Signes associés		
Age de consultation		
Décès	OUI/NON	
	Si oui définir âge lors du décès et la cause	



Examen clinique	
Général	Sexe
	Age
	Taille
	Poids
	Retard statural
	Retard pondéral
	Pâleur cutanéomuqueuse
	Habitus marfanoïde
	AEG
	Autres
Atteinte Oculaire	OUI/NON
	Baisse d'acuité visuelle
	Cataracte
	Luxation du cristallin
	Rougeur conjonctivale
	Autres
Atteinte neurologique	OUI/NON
	Altération de la conscience
	Céphalées
	Hypotonie
	Paralysie
	Convulsions
	Ataxie
	Retard psychomoteur
	Retard mental
	Autres
Atteinte Ostéologique et articulaire	OUI/NON
	Douleurs osseuses
	Fractures osseuses
	Ostéoporose
	Déformations osseuses
	Arthralgies
	Autres
Atteinte Cardiaque	OUI/NON
	HTA
	Souffle
	Bruit surajouté



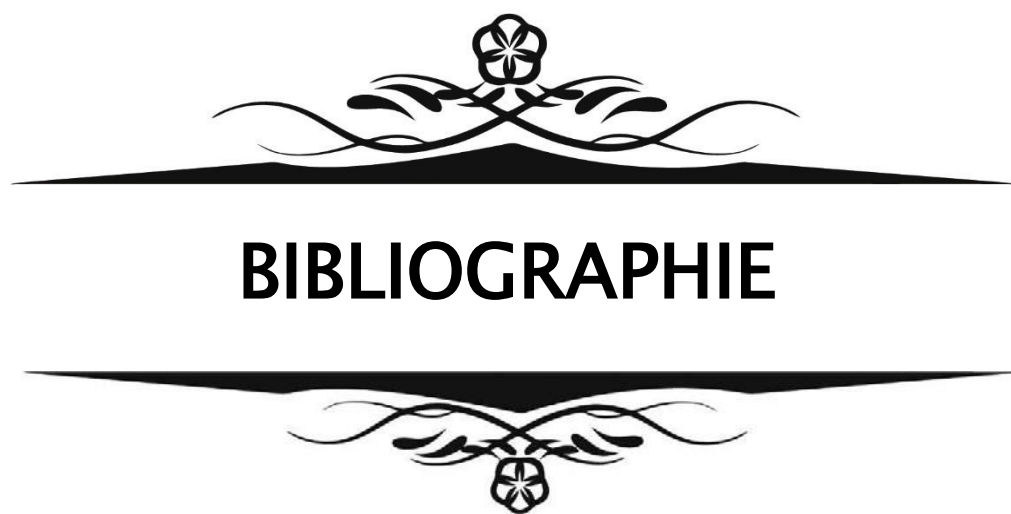
	Insuffisance cardiaque	
	Autres	
Examen Paraclinique		
Dosage de l'homocystéine plasmatique	Hyperhomocystéinémie	Légère (15–30 µmol/L)
		Modérée (31–100 µmol/L)
		Sévère (plus de 100 µmol/L)
NFS	Anémie hémolytique	
	Thrombopénie	
	Leucopénie	
	Autres	
Bilan d'hémostase	TP	TP < 50%
		50% < TP < 70%
		TP > 70%
	INR	Normale
		Effondré
Bilan hépatique	ASAT	Normal
		Modérément élevé (2–4*N)
		Très élevé (>4*N)
	ALAT	Normal
		Modérément élevé (2–4*N)
		Très élevé (>4*N)
	GGT	Normal
		Elevé
	PAL	Normal
		Elevé
Albumine	Effondré	
	Normal	
Bilan rénal	Urée	Normale
		Elevée
	Créatinine	Normale
		Elevée
	Protéinurie	Normale
		Elevée
	DFG	Normale
		Diminué
Bilan lipidique athérogène	Cholestérol total	Normale
		Elevée
	LDL	Normale



Registre des maladies métaboliques et de surcharge au service de pédiatrie B

		Elevée
	HDL	Normale
		Diminuée
	Triglycérides	Normale
Elevée		
Echographie abdominale	Foie de taille normale	
	Foie atrophique	
	HPM	
	SPM	
	Foie cirrhotique	
	Signes d'HTP	
	Autres	
Echocardiographie	Normale	OUI
		NON
	Hypertrophie ventriculaire gauche	
	Hypertrophie ventriculaire droite	
	Dysfonction systolique	
	Cardiomégalie	
	Autres	
TDM/IRM cérébral	Normale	OUI
		NON
	Signes d'AVC	
	Autres	
TRAITEMENT		
Régime riche en Vitamines B6		
Régime riche en Vitamines B9		
Régime riche en Vitamines B12		
Réduction des produits riches en méthionine ( viandes rouges, produit laitiers)		
Supplémentation en Vitamines	Acide folique ( Vit B9)	
	Cobalamine ( Vit B12)	
	Pyridoxine ( Vit B6)	
Autres		
Evolution		







1. **Saudubray JM,**  
éditeur. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 5. ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012.
2. **Ferreira EA, Buijs MJN, Wijngaard R, Daams JG, Datema MR, Engelen M, et al.**  
*Inherited metabolic disorders in adults: systematic review on patient characteristics and diagnostic yield of broad sequencing techniques (exome and genome sequencing)*. *Front. Neurol.* 2023;14:1206106.
3. **Bearn AG.**  
*Inborn Errors of Metabolism: Garrod's Legacy*. *Mol. Med.* 1996;2:271-3.
4. **Piro A, Tagarelli A, Tagarelli G, Lagonia P, Quattrone A. Archibald Edward Garrod**  
the physician father of biochemistry. *Metabolism* 2009;58:427-37.
5. **Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL,**  
éditeurs. *Inherited Metabolic Diseases* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cité 2024 déc 10]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-74723-9>
6. **Saftig P, Klumperman J.**  
*Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function*. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009;10:623-35.
7. **Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tifft CJ.**  
*Lysosomal storage diseases*. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2018;4:27.
8. **Kingma SDK, Bodamer OA, Wijburg FA.**  
*Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening*. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29:145-57.
9. **Scerra G, De Pasquale V, Scarcella M, Caporaso MG, Pavone LM, D'Agostino M.**  
*Lysosomal positioning diseases: beyond substrate storage*. *Open Biol.* 2022;12:220155.
10. **Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR.**  
*Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals*. *Genet. Med.* 2011;13:457-84.
11. **Fernández-Pereira C, San Millán-Tejado B, Gallardo-Gómez M, Pérez-Márquez T, Alves-Villar M, Melcón-Crespo C, et al.**  
*Therapeutic Approaches in Lysosomal Storage Diseases*. *Biomolecules* 2021;11:1775.
12. **Lachmann RH.**  
*Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases*. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011;23:588-93.
13. **Parenti G, Andria G, Valenzano KJ.**  
*Pharmacological Chaperone Therapy: Preclinical Development, Clinical Translation, and Prospects for the Treatment of Lysosomal Storage Disorders*. *Mol. Ther.* 2015;23:1138-48.
14. **Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al.**



A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:441.

**15. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N.**

Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology* 2017;22:65-73.

**16. Essabar L, Meskini T, Lamalmi N, Ettair S, Erreimi N, Mouane N.**

Gaucher's disease: report of 11 cases with review of literature. *Pan Afr. Med. J.* [Internet] 2015 [cité 2024 nov 11];20. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/18/full/>

**17. Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, et al.**

Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012;7:17.

**18. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Ma G, et al.**

Delayed Growth and Puberty in Patients with Gaucher Disease Type 1: Natural History and Effect of Splenectomy and/or Enzyme Replacement Therapy.

**19. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al.**

The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012;7:77.

**20. Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N.**

La maladie de Gaucher : quand y penser ? *Rev. Médecine Interne* 2019;40:313-22.

**21. Mikosch P, Hughes D.**

An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien. Med. Wochenschr.* 2010;160:609-24.

**22. Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, McGrath J, Jain D, et al.**

Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010;107:19473-8.

**23. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, et al.**

Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol. Genet. Metab.* 2002;76:262-70.

**24. Sidransky E.**

Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol. Genet. Metab.* 2004;83:6-15.

**25. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB.**

Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev.* 2006;28:39-48.

**26. Tyłki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E.**

Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33:339-46.

**27. Detollenaere C, Bengherbia M, Brassier A, De Villemeur TB, Amsallem D, Berger M, et al.**

Type 3 Gaucher disease, diagnostic in adulthood. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2017;13:1-2.



28. **Mignot C, Gelot A, Bessières B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al.**  
Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003;120A:338-44.
29. **Neufeld EF.**  
Lysosomal Storage Diseases.
30. **Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al.**  
Analysis and Classification of 304 Mutant Alleles in Patients with Type 1 and Type 3 Gaucher Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;66:1777-86.
31. **Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al.**  
The Gaucher Registry: Demographics and Disease Characteristics of 1698 Patients With Gaucher Disease. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:2835.
32. **Berger J, Lecourt S, Vanneaux V, Rapatel C, Boisgard S, Caillaud C, et al.**  
Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an *in vitro* model of Gaucher disease. *Br. J. Haematol.* 2010;150:93-101.
33. **Van Dussen L, Hendriks EJ, Groener JEM, Boot RG, Hollak CEM, Aerts JMFG.**  
Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuronopathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014;37:991-1001.
34. **Boot RG, Verhoek M, De Fost M, Hollak CEM, Maas M, Bleijlevens B, et al.**  
Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004;103:33-9.
35. **Murugesan V, Chuang W, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, et al.**  
Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* 2016;91:1082-9.
36. **Elstein D, Tiomkin M, Hadas-Halpern I, Zimran A.**  
Organ Volume by Computed Tomography Correlates With Longitudinal Axis on Ultrasound in Patients With Gaucher Disease. *Ultrasound Q.* 2011;27:225-8.
37. **Fedida B, Touraine S, Stirnemann J, Belmatoug N, Laredo JD, Petrover D.**  
Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI: what long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy? *Eur. Radiol.* 2015;25:2969-75.
38. **Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM.**  
Bone density in type 1 gaucher disease. *J. Bone Miner. Res.* 1996;11:1801-7.
39. **Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakesh-Cheng A, et al.**  
Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet. Med.* 2005;7:105-10.
40. **Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al.**  
Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin. Hematol.* 2004;41:4-14.
41. **Ringdén O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Månsson JE, Sparrelid E.**  
Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995;59:864-70.



42. **Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R, Barton NW, Nolte JA, Esplin JA, et al.**  
Retroviral Transfer of the Glucocerebrosidase Gene into CD34<sup>+</sup> Cells from Patients with Gaucher Disease: *In Vivo* Detection of Transduced Cells without Myeloablation. *Hum. Gene Ther.* 1998;9:2629-40.
43. **Sanchez-Martinez A, Beavan M, Gegg ME, Chau KY, Whitworth AJ, Schapira AHV.**  
Parkinson disease-linked GBA mutation effects reversed by molecular chaperones in human cell and fly models. *Sci. Rep.* 2016;6:31380.
44. **Maegawa GHB, Tropak MB, Buttner JD, Rigat BA, Fuller M, Pandit D, et al.**  
Identification and Characterization of Ambroxol as an Enzyme Enhancement Agent for Gaucher Disease. *J. Biol. Chem.* 2009;284:23502-16.
45. **McNeill A, Magalhaes J, Shen C, Chau KY, Hughes D, Mehta A, et al.**  
Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain* 2014;137:1481-95.
46. **Tangde A, Pore S, Kulkarni A, Joshi A, Bindu R.**  
Niemann-pick disease type A—a case report. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2017;6:366.
47. **Department of Paediatrics, Grant Govt Medical College and JJ Group of Hospitals Mumbai, Sutay DNR.**  
Niemann-Pick Disease Type B – A Case Report. *J. Med. Sci. Clin. Res.* 2017;05:19732-6.
48. **Kundu GK, Anwar SS, Liza NAS, Alam ST, Ahmed S, Sarker MA, et al.**  
Niemann Pick disease: a rare lysosomal storage disease. *Bangabandhu Sheikh Mujib Med. Univ. J.* 2023;15:141-4.
49. **Shubhankar M, Sunil KA, Bikash RP, Shantanu KM.**  
Niemann pick disease type A in an Infant: a case report. *Sch Acad J Biosci.* 2014;2(10):728–30.
50. **on behalf of the International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR), Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, et al.**  
Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018;13:50.
51. **Ireland RM.**  
Morphology of Niemann-Pick type A metabolic storage disorder. *Blood* 2016;128:1777-1777.
52. **Cerón-Rodríguez M, Vázquez-Martínez ER, García-Delgado C, Ortega-Vázquez A, Valencia-Mayoral P, Ramírez-Devars L, et al.**  
Niemann-Pick disease A or B in four pediatric patients and SMPD1 mutation carrier frequency in the Mexican population. *Ann. Hepatol.* 2019;18:613-9.
53. **Von Ranke FM, Pereira Freitas HM, Mançano AD, Rodrigues RS, Hochegger B, Escuissato D, et al.**  
Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review. *Lung* 2016;194:511-8.
54. **Schuchman EH, Desnick RJ.**  
Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol. Genet. Metab.* 2017;120:27-33.



55. **Schuchman EH, Wasserstein MP.**  
Types A and B Niemann–Pick disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29:237-47.
56. **Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, et al.**  
SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants: HUMAN MUTATION. *Hum. Mutat.* 2016;37:139-47.
57. **Newton J, Milstien S, Spiegel S.**  
Niemann–Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. *Adv. Biol. Regul.* 2018;70:82-8.
58. **Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al–Sayed M, Schiff M, et al.**  
Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol. Genet. Metab.* 2016;118:206-13.
59. **Lipiński P, Kuchar L, Zakharova EY, Baydakova GV, Ługowska A, Tylki–Szumańska A.**  
Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B) in 16 Polish patients: long-term follow-up. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019;14:55.
60. **Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency [Internet].** In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 2024 nov 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/>
61. **Zhao S, Shi Q, Deng W, Zhou Y.**  
Niemann–Pick Disease Type B in Traumatic Splenic Rupture. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2020;41:227-9.
62. **Pittis MG, Ricci V, Guerci VI, Marçais C, Ciana G, Dardis A, et al.**  
Acid sphingomyelinase: Identification of nine novel mutations among Italian Niemann Pick type B patients and characterization of *in vivo* functional in-frame start codon: MUTATIONS IN BRIEF. *Hum. Mutat.* 2004;24:186-7.
63. **Sevin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon–Caen O, Vanier MT, et al.**  
The adult form of Niemann–Pick disease type C. *Brain* 2006;130:120-33.
64. **Vanier MT.**  
Niemann–Pick disease type C. 2010;
65. **Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, et al.**  
Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C. *Mol. Genet. Metab.* 2009;98:152-65.
66. **Pallottini V, Pfrieger FW.**  
Understanding and Treating Niemann–Pick Type C Disease: Models Matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8979.
67. **Lad M, Thomas RH, Anderson K, Griffiths TD.**  
Niemann–Pick type C: contemporary diagnosis and treatment of a classical disorder. *Pract. Neurol.* 2019;19:420-3.



68. **Wu M, Ceponiene R, Bayram E, Litvan I.**  
Two Patients with Niemann Pick Disease Type C Diagnosed in the Seventh Decade of Life. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2020;7:961-4.
69. **Burlina A.**  
Niemann–Pick disease type C: introduction and main clinical features. *J. Neurol.* 2014;261 Suppl 2:S525–527.
70. **Giese AK, Mascher H, Grittner U, Eichler S, Kramp G, Lukas J, et al.**  
A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann–Pick type C1 disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015;10:78.
71. **McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al.**  
A prospective, cross–sectional survey study of the natural history of Niemann–Pick disease type B. *Pediatrics* 2008;122:e341–349.
72. **Masson E.**  
Maladie de Niemann–Pick B : à propos de 28 cas chez l’adulte [Internet]. EM–Consulte [cité 2024 nov 18];Available from: <https://www.em-consulte.com/article/977903/maladie-de-niemann-pick-b-a-propos-de-28cas-chez>
73. **Simpson WL, Mendelson D, Wasserstein MP, McGovern MM.**  
Imaging Manifestations of Niemann–Pick Disease Type B. *Am. J. Roentgenol.* 2010;194:W12-9.
74. **Maubert A, Hanon C, Metton JP.**  
Maladie de Niemann–Pick de type C chez l’adulte et troubles psychiatriques : revue de littérature. *L’Encéphale* 2013;39:315-9.
75. **Imrie J, Dasgupta S, Besley GTN, Harris C, Heptinstall L, Knight S, et al.**  
The natural history of Niemann–Pick disease type C in the UK. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30:51-9.
76. **Megías–Vericat JE, García–Robles A, Company–Albir MJ, Fernández–Megía MJ, Pérez–Miralles FC, López–Briz E, et al.**  
Early experience with compassionate use of 2 hydroxypropyl–beta–cyclodextrin for Niemann–Pick type C disease: review of initial published cases. *Neurol. Sci.* 2017;38:727-43.
77. **Erickson RP, Fiorenza MT.**  
A hopeful therapy for Niemann–Pick C diseases. *The Lancet* 2017;390:1720-1.
78. **Victor S, Coulter JBS, Besley GTN, Ellis I, Desnick RJ, Schuchman EH, et al.**  
Niemann–Pick disease: sixteen–year follow–up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003;26:775-85.
79. **Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, et al.**  
Successful within–patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2015;116:88-97.
80. **Ordieres–Ortega L, Galeano–Valle F, Mallén–Pérez M, Muñoz–Delgado C, Apaza–Chavez JE, Menárguez–Palanca FJ, et al.**



Niemann–Pick disease type–B: a unique case report with compound heterozygosity and complicated lipid management. *BMC Med. Genet.* 2020;21:94.

**81. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC.**

Miglustat in Niemann–Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018;13:140.

**82. Wanikawa M, Nakamura H, Emori S, Hashimoto N, Murayama T.**

Accumulation of sphingomyelin in Niemann–Pick disease type C cells disrupts Rab9–dependent vesicular trafficking of cholesterol. *J. Cell. Physiol.* 2020;235:2300-9.

**83. Liu B, Li H, Repa JJ, Turley SD, Dietschy JM.**

Genetic variations and treatments that affect the lifespan of the NPC1 mouse. *J. Lipid Res.* 2008;49:663-9.

**84. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha–Boreham H, Luzy C, et al.**

Long–term miglustat therapy in children with Niemann–Pick disease type C. *J. Child Neurol.* 2010;25:300-5.

**85. Vite CH, Bagel JH, Swain GP, Prociuk M, Sikora TU, Stein VM, et al.**

Intracisternal cyclodextrin prevents cerebellar dysfunction and Purkinje cell death in feline Niemann–Pick type C1 disease. *Sci. Transl. Med.* 2015;7:276ra26.

**86. Davidson J, Molitor E, Moores S, Gale SE, Subramanian K, Jiang X, et al.**

2–Hydroxypropyl– $\beta$ –cyclodextrin is the active component in a triple combination formulation for treatment of Niemann–Pick C1 disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2019;1864:1545-61.

**87. Kao ML, Stellar S, Solon E, Lordi A, Kasica N, Swain G, et al.**

Pharmacokinetics and distribution of 2–hydroxypropyl– $\beta$ –cyclodextrin following a single intrathecal dose to cats. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020;43:618-34.

**88. Kirkegaard T, Gray J, Priestman DA, Wallom KL, Atkins J, Olsen OD, et al.**

Heat shock protein–based therapy as a potential candidate for treating the sphingolipidoses. *Sci. Transl. Med.* 2016;8:355ra118.

**89. Germain DP.**

Fabry disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010;5:30.

**90. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, et al.**

When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am. J. Med. Sci.* 2020;360:641-9.

**91. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J. Med. Genet.* 2001;38:750-60.**

**92. MacDermot KD.**

Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J. Med. Genet.* 2001;38:769-75.

**93. Smid BE, Hollak CEM, Poorthuis BJHM, van den Bergh Weerman MA, Florquin S, Kok WEM, et al.**

Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance. *Clin. Genet.* 2015;88:161-6.



94. **Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al.**  
High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;79:31-40.
95. **Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et al.**  
Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum. Mutat.* 2009;30:1397-405.
96. **Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF.**  
Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
97. **Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray CJ, Quirk JM, Altarescu G, et al.**  
Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122-38.
98. **Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al.**  
Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.* 2011;26:1797-802.
99. **Simoncini C, Torri S, Montano V, Chico L, Gruosso F, Tuttolomondo A, et al.**  
Oxidative stress biomarkers in Fabry disease: is there a room for them? *J. Neurol.* 2020;267:3741-52.
100. **Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P.**  
Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 2009;11:790-6.
101. **Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Bedreddine N, Garnotel R, Catros F, et al.**  
Maladie de Fabry : quand y penser ? *Rev. Médecine Interne* 2021;42:110-9.
102. **Biegstraaten M, Hollak CEM, Bakkers M, Faber CG, Aerts JMFG, van Schaik IN.**  
Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 2012;106:135-41.
103. **Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, et al.**  
The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 2003;162:767-72.
104. **Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD.**  
Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982;32:498-502.
105. **Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al.**  
Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br. J. Dermatol.* 2007;157:331-7.
106. **Deshayes S, Auboire L, Jaussaud R, Lidove O, Parienti JJ, Triclin N, et al.**  
Prevalence of Raynaud phenomenon and nailfold capillaroscopic abnormalities in Fabry disease: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e780.
107. **Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al.**  
Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart Br. Card. Soc.* 2015;101:961-6.



108. **Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al.**  
Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:1093-9.
109. **Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al.**  
Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2019;112:278-87.
110. **Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F.**  
Fabry disease and the heart. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29:195-204.
111. **Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C, et al.**  
Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.* 2008;23:1600-7.
112. **Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH.**  
Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30:943-51.
113. **Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al.**  
Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015;46:302-13.
114. **Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G.**  
Prevalence of Fabry disease in stroke patients—a systematic review and meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 2014;23:985-92.
115. **Liu D, Hu K, Schmidt M, Müntze J, Maniuc O, Gensler D, et al.**  
Value of the CHA2DS2-VASc score and Fabry-specific score for predicting new-onset or recurrent stroke/TIA in Fabry disease patients without atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* 2018;107:1111-21.
116. **Rost NS, Cloonan L, Kanakis AS, Fitzpatrick KM, Azzariti DR, Clarke V, et al.**  
Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology* 2016;86:1880-6.
117. **Ugga L, Cocozza S, Pontillo G, Russo C, Brescia Morra V, Lanzillo R, et al.**  
Absence of infratentorial lesions in Fabry disease contributes to differential diagnosis with multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2018;8:e01121.
118. **Burlina AP, Manara R, Caillaud C, Laissy JP, Severino M, Klein I, et al.**  
The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. *J. Neurol.* 2008;255:738-44.
119. **Lelieveld IM, Böttcher A, Hennermann JB, Beck M, Fellgiebel A.**  
Eight-Year Follow-Up of Neuropsychiatric Symptoms and Brain Structural Changes in Fabry Disease. *PloS One* 2015;10:e0137603.
120. **Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S,**



Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2007;5:1447-53.

121. **Conti G, Sergi B.**  
Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 Suppl. 2003;92:33-7; discussion 27.
122. **van der Tol L, Sminia ML, Hollak CEM, Biegstraaten M.**  
Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br. J. Ophthalmol.* 2016;100:3-8.
123. **Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C.**  
Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin. Genet.* 2005;68:93-5.
124. **Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V.**  
Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review. *Eur. Clin. Respir. J.* 2015;2.
125. **Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al.**  
Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30:184-92.
126. **Michaud M, Belmatoug N, Catros F, Ancellin S, Touati G, Levade T, et al.**  
[Mucopolysaccharidosis: A review]. *Rev. Med. Interne* 2020;41:180-8.
127. **Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sugawara K, Tsukimura T, Ohashi T, et al.**  
Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 2010;100:257-61.
128. **Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, et al.**  
Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2010;1802:741-8.
129. **Duro G, Zizzo C, Cammarata G, Burlina A, Burlina A, Polo G, et al.**  
Mutations in the GLA Gene and LysoGb3: Is It Really Anderson–Fabry Disease? *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:3726.
130. **Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev S, Bychkov IO, Nikitina NV, Buruleva TA, et al.**  
 $\alpha$ -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 2020;501:27-32.
131. **Alharbi FJ, Baig S, Auray-Blais C, Boutin M, Ward DG, Wheeldon N, et al.**  
Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) as a biomarker for cardiac variant (N215S) Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2018;41:239-47.
132. **Kanekura T, Fukushige T, Kanda A, Tsuyama S, Murata F, Sakuraba H, et al.**  
Immunoelectron-microscopic detection of globotriaosylceramide accumulated in the skin of patients with Fabry disease. *Br. J. Dermatol.* 2005;153:544-8.



133. **de Menezes Neves PDM, Machado JR, Custódio FB, Dos Reis Monteiro MLG, Iwamoto S, Freire M, et al.**  
Ultrastructural deposits appearing as « zebra bodies » in renal biopsy: Fabry disease?– comparative case reports. *BMC Nephrol.* 2017;18:157.
134. **Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, et al.**  
Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.* 2010;25:2168-77.
135. **Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, Castelli JP, Williams HN, Benjamin ER, et al.**  
Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment. *J. Med. Genet.* 2017;54:781-6.
136. **Warnock DG.**  
Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005;14:87-95.
137. **Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A.**  
Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
138. **Hsu TR, Chang FP, Chu TH, Sung SH, Bizjajeva S, Yu WC, et al.**  
Correlations between Endomyocardial Biopsies and Cardiac Manifestations in Taiwanese Patients with the Chinese Hotspot IVS4+919G>A Mutation: Data from the Fabry Outcome Survey. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:119.
139. **Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al.**  
The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 2017;19:430-8.
140. **Ferri L, Cavicchi C, Fiumara A, Parini R, Guerrini R, Morrone A.**  
Pitfalls in the detection of gross gene rearrangements using MLPA in Fabry disease. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 2016;452:82-6.
141. **Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al.**  
The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2019;19:100454.
142. **Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al.**  
The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol. Genet. Metab.* 2019;126:224-35.
143. **van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijen PHP, Voorberg J, Langeveld M.**



Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Mol. Genet. Metab.* 2019;126:162-8.

144. **Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al.**  
Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol. Genet. Metab.* 2008;94:319-25.
145. **Leonowens C, Schmith V, Zhou J, Wu YS, Ivaturi V, Johnson FK.**  
Population Pharmacokinetics of Oral Migalastat in Adolescents and Adults With and Without Renal Impairment. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2022;11:1367-81.
146. **Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al.**  
An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22:1076-96.
147. **Kubaski F, De Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Matte UDS, Horovitz DD, Barth AL, et al.**  
Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics* 2020;10:161.
148. **Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, Orchard PJ, Swietlicka M, Wesley J, et al.**  
Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells* 2020;9:1838.
149. **Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al.**  
Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2013;110:42-53.
150. **Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al.**  
Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 2009;124:e1228-1239.
151. **Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al.**  
The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome—an expert panel consensus. *Eur. J. Pediatr.* 2012;171:181-8.
152. **Fonseca FRA, de Santana Sarmiento DJ, Vasconcelos Medeiros PF, Diniz DN, dos Santos MTBR.**  
Patients with mucopolysaccharidosis have tendencies towards vertical facial growth. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2014;72:2539-46.
153. **Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al.**  
Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2017;121:227-40.
154. **Guillén-Navarro E, Domingo-Jiménez M, Alcalde-Martín C, Cancho-Candela R, Couce M, Galán-Gómez E, et al.**  
Clinical manifestations in female carriers of mucopolysaccharidosis type II: a spanish cross-sectional study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8:92.
155. **Mao SJ, Chen QQ, Dai YL, Dong GP, Zou CC.**  
The diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II. *Ital. J. Pediatr.* 2024;50:207.
156. **AlSayed M, Arafa D, Al-Khawajha H, Afqi M, Al-Sanna'a N, Sunbul R, et al.**  
Consensus-based expert recommendations on the management of MPS IVa and VI in Saudi Arabia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2024;19:269.



157. **Nourbakhsh N, Esfahani EA.**  
“Mucopolysaccharidosis syndrome in a 9-Year-old boy: oral-dental management and diagnostic considerations”: a case report. *BMC Oral Health* 2024;24:1140.
158. **Clarke LA.**  
Mucopolysaccharidosis Type I.
159. **Montaño AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T.**  
International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30:165-74.
160. **Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al.**  
Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013;36:309-22.
161. **Tomatsu S, Montaño AM, Oikawa H, Smith M, Barrera L, Chinen Y, et al.**  
Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011;12:931-45.
162. **D’Avanzo F, Zanetti A, De Filippis C, Tomanin R.**  
Mucopolysaccharidosis Type VI, an Updated Overview of the Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:13456.
163. **Baheer Abdul Wahhab S, Farhan Thejeal R, Swed S.**  
The clinical and genotypic-phenotypic findings of mucopolysaccharidosis VI patients: an Iraqi single-study descriptive study. *Ann. Med. Surg.* 2023;85:4835-43.
164. **Khan SA, Mason RW, Giugliani R, Orii K, Fukao T, Suzuki Y, et al.**  
Glycosaminoglycans analysis in blood and urine of patients with mucopolysaccharidosis. *Mol. Genet. Metab.* 2018;125:44-52.
165. **Filocamo M, Tomanin R, Bertola F, Morrone A.**  
Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital. J. Pediatr.* 2018;44:129.
166. **Zanetti A, D’Avanzo F, Rigon L, Rampazzo A, Concolino D, Barone R, et al.**  
Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *Eur. J. Pediatr.* 2019;178:739-53.
167. **Boffi L, Russo P, Limongelli G.**  
Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital. J. Pediatr.* 2018;44:122.
168. **Lin SM, Lin HY, Chuang CK, Lin SP, Chen MR.**  
Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Mol. Genet. Metab.* 2014;111:493-8.
169. **White KK.**  
Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2011;50 Suppl 5:v26-33.



170. **Reichert R, Campos LG, Vairo F, de Souza CFM, Pérez JA, Duarte JÁ, et al.**  
Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 2016;36:1448-62.
171. **Caillaud C.**  
[Principles of therapeutic approaches for mucopolysaccharidoses]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* 2014;21 Suppl 1:S39-45.
172. **Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP.**  
Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2005;69:589-95.
173. **Tomatsu S, Pitz S, Hampel U.**  
Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *J. Clin. Med.* 2019;8:1467.
174. **Noh H, Lee JI.**  
Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014;39:215-24.
175. **Politei JM, Gordillo-González G, Guelbert NB, de Souza CFM, Lourenço CM, Solano ML, et al.**  
Recommendations for Evaluation and Management of Pain in Patients With Mucopolysaccharidosis in Latin America. *J. Pain Symptom Manage.* 2018;56:146-52.
176. **Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JTR, Góes JEC, et al.**  
A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol. Genet. Metab.* 2009;96:13-9.
177. **da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA.**  
Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;2:CD008185.
178. **Harmatz P.**  
Mucopolysaccharidosis VI pathophysiology diagnosis and treatment. *Front. Biosci.* 2017;22:385-406.
179. **Nishioka T, Tomatsu S, Gutierrez MA, Miyamoto K ichi, Trandafirescu GG, Lopez PLC, et al.**  
Enhancement of drug delivery to bone: characterization of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase tagged with an acidic oligopeptide. *Mol. Genet. Metab.* 2006;88:244-55.
180. **Tomatsu S, Montañó AM, Dung VC, Ohashi A, Oikawa H, Oguma T, et al.**  
Enhancement of drug delivery: enzyme-replacement therapy for murine Morquio A syndrome. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2010;18:1094-102.
181. **Vogler C, Levy B, Grubb JH, Galvin N, Tan Y, Kakkis E, et al.**  
Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102:14777-82.
182. **Munoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, Fagundes S, John A, Jardim LB, et al.**  
Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008;146A:2538-44.



183. **Lagler FB.**  
Current and Emerging Therapies for Mucopolysaccharidoses. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2020;261:39-56.
184. **Gümüş E, Özen H.**  
Glycogen storage diseases: An update. *World J. Gastroenterol.* 2023;29:3932-63.
185. **Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GPA.**  
Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I).
186. **Luisa et al.**  
Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Arch. Argent. Pediatr.* [Internet] 2019 [cité 2024 nov 26];117. Available from:  
<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n4a16e.pdf>
187. **Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al.**  
Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2016;39:697-704.
188. **Hannachi R, Azzouz M.**  
Glycogénose de type III : à propos de deux cas familiaux. *Ann. Endocrinol.* 2013;74:459.
189. **Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A.**  
Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann. Transl. Med.* 2018;6:474-474.
190. **Scott SA, Edelmann L, Liu L, Luo M, Desnick RJ, Kornreich R.**  
Experience with carrier screening and prenatal diagnosis for 16 Ashkenazi Jewish genetic diseases. *Hum. Mutat.* 2010;31:1240-50.
191. **Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al.**  
Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet. Med.* 2010;12:446-63.
192. **Schroten H, Roesler J, Breidenbach T, Wendel U, Elsner J, Schweitzer S, et al.**  
Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *J. Pediatr.* 1991;119:748-54.
193. **Schroten H, Wendel U, Burdach S, Roesler J, Breidenbach T, Schweitzer S, et al.**  
Colony-stimulating factors for neutropenia in glycogen storage disease Ib. *Lancet Lond. Engl.* 1991;337:736-7.
194. **Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V.**  
Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N. Engl. J. Med.* 1992;326:1666-9.
195. **Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, et al.**  
Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 2001;3:132-8.



196. **Dhillon S.**  
Avalglucosidase alfa: First Approval. *Drugs* 2021;81:1803-9.
197. **Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F.**  
Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr. Int.* 2015;57:37-40.
198. **Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM.**  
Tyrosinemia: A Review. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2001;4:212-21.
199. **Morrow G, Tanguay RM.**  
Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1 [Internet]. In: Tanguay RM, éditeur. *Hereditary Tyrosinemia*. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 2024 nov 23]. page 9-21. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-55780-9\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-55780-9_2)
200. **Hühn R, Stoermer H, Klingele B, Bausch E, Fois A, Farnetani M, et al.**  
Novel and recurrent tyrosine aminotransferase gene mutations in tyrosinemia type II. *Hum. Genet.* 1998;102:305.
201. **Cerone R, Holme E, Schiaffino M, Caruso U, Maritano L, Romano C.**  
Tyrosinemia type III: diagnosis and ten-year follow-up. *Acta Paediatr.* 1997;86:1013-5.
202. **Meiouet F, El Kabbaj S, Abilkassem R, Boemer F.**  
Moroccan Experience of Targeted Screening for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry. *Pediatr. Rep.* 2023;15:227-36.
203. **Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, Van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al.**  
Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet. Med.* 2017;19:1380-95.
204. **Charfeddine C, Monastiri K, Mokni M, Laadjimi A, Kaabachi N, Perin O, et al.**  
Clinical and mutational investigations of tyrosinemia type II in Northern Tunisia: Identification and structural characterization of two novel TAT mutations. *Mol. Genet. Metab.* 2006;88:184-91.
205. **Barroso F, Correia J, Bandeira A, Carmona C, Vilarinho L, Almeida M, et al.**  
TYROSINEMIA TYPE III: A CASE REPORT OF SIBLINGS AND LITERATURE REVIEW. *Rev. Paul. Pediatr. Orgao Of. Soc. Pediatr. Sao Paulo* 2020;38:e2018158.
206. **Namazova-Baranova LS, Volynets GV, Nikitin AV, Skvortsova TA, Karulina AS, Smirnov IE, et al.**  
Step by step diagnosis of hereditary tyrosinemia type I in children. *Russ. Pediatr. J.* 2019;19:132-7.
207. **Larochelle J, Mortezaei A, Belanger M, Tremblay M, Claveau JC, Aubin G.**  
Experience with 37 infants with tyrosinemia. *Can. Med. Assoc. J.* 1967;97:1051-4.
208. **Mazanov NN, Savost'Yanov KV, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Pushkov AA, Murav'Eva LV, et al.**  
BIOCHEMICAL AND MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF TYROSINEMIA, TYPE I IN RUSSIAN PATIENTS. *Russ. Pediatr. J.* 2019;20:68-73.
209. **Tang Y, Kong Y.**



Hereditary tyrosinemia type I : newborn screening, diagnosis and treatment. Zhejiang Xue Xue Bao Yi Xue Ban J. Zhejiang Univ. Med. Sci. 2021;50:514-23.

**210. Manning K, Al-Dhalimy M, Finegold M, Grompe M.**

In vivo suppressor mutations correct a murine model of hereditary tyrosinemia type I. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999;96:11928-33.

**211. González-Lamuño D, Arrieta-Blanco FJ, Fuentes ED, Forga-Visa MT, Morales-Conejo M, Peña-Quintana L, et al.**

Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition. Nutrients 2023;16:135.

**212. Habib A, Idrus H, Malik NAA, Nor AM, Nasohah SM, Moey LH, et al.**

Clinical, biochemical, molecular characteristics and clinical outcome of hyperhomocysteinemia in Malaysian children. Clin. Biochem. 2024;133-134:110828.

**213. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al.**

Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J. Inherit. Metab. Dis. 2017;40:49-74.

**214. Magner M, Krupková L, Honzík T, Zeman J, Hyánek J, Kožich V.**

Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. J. Inherit. Metab. Dis. 2011;34:33-7.

**215. Linnebank M, Junker R, Nabavi DG, Linnebank A, Koch HG.**

Isolated thrombosis due to the cystathionine beta-synthase mutation c.833T>C (1278T). J. Inherit. Metab. Dis. 2003;26:509-11.

**216. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE.**

Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. Am. J. Med. Genet. 1987;26:959-69.

**217. Kalantari S, Brezzi B, Bracciamà V, Barreca A, Nozza P, Vaisitti T, et al.**

Adult-onset CblC deficiency: a challenging diagnosis involving different adult clinical specialists. Orphanet J. Rare Dis. 2022;17:33.

**218. Long Y, Nie J. Homocysteine in Renal Injury. Kidney Dis.**

Basel Switz. 2016;2:80-7.

**219. Castelli E, Terrone C, Faraone N, Tizzani A.**

Renal infarction in a hyperhomocysteinemic patient. Nephron 2002;92:749-50.

**220. Weisfeld-Adams JD, McCourt EA, Diaz GA, Oliver SC.**

Ocular disease in the cobalamin C defect: a review of the literature and a suggested framework for clinical surveillance. Mol. Genet. Metab. 2015;114:537-46.

**221. Brooks BP, Thompson AH, Sloan JL, Manoli I, Carrillo-Carrasco N, Zein WM, et al.**

Ophthalmic Manifestations and Long-Term Visual Outcomes in Patients with Cobalamin C Deficiency. Ophthalmology 2016;123:571-82.



222. **Harding CO, Pillers DAM, Steiner RD, Bottiglieri T, Rosenblatt DS, Debley J, et al.**  
Potential for misdiagnosis due to lack of metabolic derangement in combined methylmalonic aciduria/hyperhomocysteinemia (cbLC) in the neonate. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* 2003;23:384-6.
223. **Tsai ACH, Morel CF, Scharer G, Yang M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS, et al.**  
Late-onset combined homocystinuria and methylmalonic aciduria (cbLC) and neuropsychiatric disturbance. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007;143A:2430-4.
224. **Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP.**  
Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cbLC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012;35:91-102.
225. **Partearroyo T, Murillo-Cuesta S, Vallecillo N, Bermúdez-Muñoz JM, Rodríguez-de la Rosa L, Mandruzzato G, et al.**  
Betaine-homocysteine S-methyltransferase deficiency causes increased susceptibility to noise-induced hearing loss associated with plasma hyperhomocysteinemia. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2019;33:5942-56.
226. **Summar ML, Mew NA.**  
Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia. *Pediatr. Clin. North Am.* 2018;65:231-46.
227. **Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al.**  
Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42:1192-230.
228. **Krebs HA, Henseleit K.**  
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. 1932;210:33-66.
229. **Nettesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF, et al.**  
Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017;12:111.
230. **Silvera-Ruiz SM, Arranz JA, Häberle J, Angaroni CJ, Bezard M, Guelbert N, et al.**  
Urea cycle disorders in Argentine patients: clinical presentation, biochemical and genetic findings. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019;14:203.
231. **Bijarnia-Mahay S, Häberle J, Jalan AB, Puri RD, Kohli S, Kudalkar K, et al.**  
Urea cycle disorders in India: clinical course, biochemical and genetic investigations, and prenatal testing. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018;13:174.
232. **Batshaw ML, Berry GT.**  
Use of citrulline as a diagnostic marker in the prospective treatment of urea cycle disorders. *J. Pediatr.* 1991;118:914-7.
233. **Brusilow SW.**  
Disorders of the urea cycle. *Hosp. Pract. Off. Ed* 1985;20:65-72.
234. **Summar M.**



Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J. Pediatr.* 2001;138:S30–39.

**235. Batshaw ML.**

Hyperammonemia. *Curr. Probl. Pediatr.* 1984;14:1-69.

**236. Summar M, Tuchman M.**

Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J. Pediatr.* 2001;138:S6–10.

**237. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED.**

Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N. Engl. J. Med.* 1984;310:1500-5.

**238. Nicolaides P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R.**

Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch. Dis. Child.* 2002;86:54-6.

**239. Pascual JC, Matarredona J, Mut J.**

Acrodermatitis enteropathica-like dermatosis associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr. Dermatol.* 2007;24:394-6.

**240. Patel HP, Unis ME.**

Pili torti in association with citrullinemia. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985;12:203-6.

**241. Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, et al.**

Urea Cycle Disorders: Clinical Presentation Outside the Newborn Period. *Crit. Care Clin.* 2005;21:S9-17.

**242. Huang X.**

Treatment and management for children with urea cycle disorder in chronic stage. *J. Zhejiang Univ. Med. Sci.* 2023;52:744-50.

**243. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, et al.**

Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat. Rev. Nephrol.* 2023;19:194-211.

**244. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJA, Davin JC, Wijburg FA.**

Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.* 2003;18:273-9.

**245. Kopp N, Leumann E.**

Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.* 1995;10:2224-7.

**246. Pitt JJ, Willis F, Tzanakos N, Belostotsky R, Frishberg Y.**

4-hydroxyglutamate is a biomarker for primary hyperoxaluria type 3. *JIMD Rep.* 2015;15:1-6.

**247. Hoppe B, Latta K, von Schnakenburg C, Kemper MJ.**

Primary hyperoxaluria--the German experience. *Am. J. Nephrol.* 2005;25:276-81.

**248. Leumann E, Hoppe B.**



What is new in primary hyperoxaluria? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999;14:2556-8.

- 249. Al-Eisa AA, Samhan M, Naseef M.**

End-stage renal disease in Kuwaiti children: an 8-year experience. *Transplant. Proc.* 2004;36:1788-91.

- 250. Kamoun A, Lakhoua R.**

End-stage renal disease of the Tunisian child: epidemiology, etiologies, and outcome. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 1996;10:479-82.

- 251. Ben-Shalom E, Frishberg Y.**

Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment. *Pediatr. Nephrol.* 2015;30:1781-91.

- 252. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, et al.**

Mutations in DHAPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am. J. Hum. Genet.* 2010;87:392-9.

- 253. Beck BB, Baasner A, Buescher A, Habbig S, Reintjes N, Kemper MJ, et al.**

Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 2013;21:162-72.

- 254. Milliner DS, Wilson DM, Smith LH.**

Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types I and II. *Kidney Int.* 2001;59:31-6.

- 255. Takayama T, Nagata M, Ozono S, Nonomura K, Cramer SD.**

A novel mutation in the GRHPR gene in a Japanese patient with primary hyperoxaluria type 2. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.* 2007;22:2371-4.

- 256. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, et al.**

Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2013;28:1923-42.

- 257. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al.**

Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26:2559-70.

- 258. Pszczolinski R, Acquaviva C, Berrahal I, Biebuyck N, Burtey S, Clabault K, et al.**

Primary hyperoxaluria in adults and children: a nationwide cohort highlights a persistent diagnostic delay. *Clin. Kidney J.* 2024;17:sfae099.

- 259. Purdue PE, Lumb MJ, Fox M, Griffo G, Hamon-Benais C, Povey S, et al.**

Characterization and chromosomal mapping of a genomic clone encoding human alanine:glyoxylate aminotransferase. *Genomics* 1991;10:34-42.

- 260. Williams EL, Acquaviva C, Amoroso A, Chevalier F, Coulter-Mackie M, Monico CG, et al.**

Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Hum. Mutat.* 2009;30:910-7.

- 261. Lumb MJ, Danpure CJ.**



Functional synergism between the most common polymorphism in human alanine:glyoxylate aminotransferase and four of the most common disease-causing mutations. *J. Biol. Chem.* 2000;275:36415-22.

**262. Purdue PE, Takada Y, Danpure CJ.**

Identification of mutations associated with peroxisome-to-mitochondrion mistargeting of alanine/glyoxylate aminotransferase in primary hyperoxaluria type 1. *J. Cell Biol.* 1990;111:2341-51.

**263. Purdue PE, Allsop J, Isaya G, Rosenberg LE, Danpure CJ.**

Mistargeting of peroxisomal L-alanine:glyoxylate aminotransferase to mitochondria in primary hyperoxaluria patients depends upon activation of a cryptic mitochondrial targeting sequence by a point mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991;88:10900-4.

**264. Cellini B.**

A molecular journey on the pathogenesis of primary hyperoxaluria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2024;33:398-404.

**265. Abratt VR, Reid SJ.**

Oxalate-degrading bacteria of the human gut as probiotics in the management of kidney stone disease. *Adv. Appl. Microbiol.* 2010;72:63-87.

**266. Birdsey GM, Lewin J, Holbrook JD, Simpson VR, Cunningham AA, Danpure CJ.**

A comparative analysis of the evolutionary relationship between diet and enzyme targeting in bats, marsupials and other mammals. *Proc. Biol. Sci.* 2005;272:833-40.

**267. Cochat P, Rumsby G.**

Primary Hyperoxaluria. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:649-58.

**268. Lemoine S, Bakdache A, Choukroun G.**

Primary hyperoxaluria: results of a retrospective survey of the diagnostic practices of nephrologists. 2024;20.

**269. van Woerden CS, Huidekoper HH, Groothoff JW, Wijburg FA, Duran M.**

Postponing urine acidification for 24 h does not change the oxalate concentration. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 2007;384:184-5.

**270. Compston A.**

Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) *Brain* 1912: 34; 295-509. *Brain J. Neurol.* 2009;132:1997-2001.

**271. Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V.**

Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatol. Commun.* [Internet] 2023 [cité 2024 nov 29];7. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HC9.0000000000000150>

**272. Ghosh U, Sen Sarma M, Samanta A.**



Challenges and dilemmas in pediatric hepatic Wilson's disease. *World J. Hepatol.* 2023;15:1109-26.

**273. Roberts EA, Schilsky ML,**

Division of Gastroenterology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatol. Baltim. Md* 2003;37:1475-92.

**274. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C.**

Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:6419-31.

**275. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, et al.**

Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2019;9:74-98.

**276. Wilson Disease – Symptoms, Causes, Treatment | NORD [Internet].** [cité 2024 nov 29];Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wilson-disease/>

**277. Immergluck J, Anilkumar AC.**

Wilson Disease [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 2024 nov 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441990/>

**278. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG.**

Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14:103-13.

**279. Amri F, Pousse H, Gueddiche MN, Radhouane M, Sfar MT, Kharrat H, et al.**

[Cirrhosis and cirrhogenic diseases in Tunisian children. Multicenter study of 65 cases]. *Pédiatrie* 1992;47:473-5.

**280. European Association for Study of Liver.**

EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2012;56:671-85.

**281. Song W, Xin L, Wang J.**

A grading method for Kayser Fleischer ring images based on ResNet. *Heliyon* 2023;9:e16149.

**282. Walshe JM, Yealland M.**

Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992;55:692-6.

**283. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Jesić R, et al.**

Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009;15:772-5.

**284. Pandit A, Bavdekar A, Bhawe S.**

Wilson's disease. *Indian J. Pediatr.* 2002;69:785-91.

**285. Kalra V, Khurana D, Mittal R.**

Wilson's disease—early onset and lessons from a pediatric cohort in India. *Indian Pediatr.* 2000;37:595-601.

**286. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al.**



Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018;66:334-44.

287. **Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al.**  
A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. Baltim. Md 2022;
288. **Ram J, Gupta A.**  
Kayser–Fleischer ring and sunflower cataract in Wilson disease. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:873.
289. **Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli–Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al.**  
Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 2003;23:139-42.
290. **Xuan A, Bookman I, Cox DW, Heathcote J.**  
Three atypical cases of Wilson disease: assessment of the Leipzig scoring system in making a diagnosis. *J. Hepatol.* 2007;47:428-33.
291. **Tatsumi Y, Shinohara T, Imoto M, Wakusawa S, Yano M, Hayashi K, et al.**  
Potential of the international scoring system for the diagnosis of Wilson disease to differentiate Japanese patients who need anti-copper treatment. *Hepatology. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.* 2011;41:887-96.
292. **Koppikar S, Dhawan A.**  
Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 2005;25:680-1.
293. **Shneider BL.**  
ABCB4 Disease Presenting with Cirrhosis and Copper Overload–Potential Confusion with Wilson Disease. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2011;1:115-7.
294. **Anheim M, Chamouard P, Rudolf G, Ellero B, Vercueil L, Goichot B, et al.**  
Unexpected combination of inherited chorea–acanthocytosis with MDR3 (ABCB4) defect mimicking Wilson's disease. *Clin. Genet.* 2010;78:294-5.
295. **Ramraj R, Finegold MJ, Karpen SJ.**  
Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: overlapping presentation with Wilson disease. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 2012;51:689-91.
296. **Boga S, Jain D, Schilsky ML.**  
Presentation of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 3 Mimicking Wilson Disease: Molecular Genetic Diagnosis and Response to Treatment. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2015;18:202-8.
297. **Sintusek P, Kyrana E, Dhawan A.**



Value of Serum Zinc in Diagnosing and Assessing Severity of Liver Disease in Children With Wilson Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018;67:377-82.

298. **Bécuwe C, Dalle S, Ronger-Savlé S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, et al.**  
Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatol. Basel Switz.* 2005;210:60-3.
299. **Boga S, Jain D, Schilsky ML.**  
Trientine induced colitis during therapy for Wilson disease: a case report and review of the literature. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2015;16:30.
300. **Ala A, Aliu E, Schilsky ML.**  
Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. *Dig. Dis. Sci.* 2015;60:1433-9.
301. **Weiss KH, Askari FK, Czlonkowska A, Ferenci P, Bronstein JM, Bega D, et al.**  
Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2:869-76.
302. **Plitz T, Boyling L.**  
Metabolic disposition of WTX101 (bis-choline tetrathiomolybdate) in a rat model of Wilson disease. *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.* 2019;49:332-8.
303. **Ranucci G, Di Dato F, Spagnuolo MI, Vajro P, Iorio R.**  
Zinc monotherapy is effective in Wilson's disease patients with mild liver disease diagnosed in childhood: a retrospective study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014;9:41.
304. **Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, et al.**  
Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J. Lab. Clin. Med.* 2005;145:139-43.
305. **Mizuochi T, Kimura A, Shimizu N, Nishiura H, Matsushita M, Yoshino M.**  
Zinc monotherapy from time of diagnosis for young pediatric patients with presymptomatic Wilson disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011;53:365-7.
306. **Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, Schilsky M, Rathna Varma CV, Thung SN, et al.**  
Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Transplantation* 2001;72:1232-6.
307. **Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, Del Gaudio M, et al.**  
Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2005;11:1056-63.



# قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض  
و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم  
سِرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح  
والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين  
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





سجل الأمراض الأيضية وأمراض التخزين في  
مصلحة طب الأطفال "ب" بمستشفى الأم والطفل،  
المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش  
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/12/ 25  
من طرف

السيد الراقى رشيد

المزاد في 2000/02/05 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سجل - الأمراض الأيضية - أمراض التخزين - الوبائيات - السريرييات - العلاج

اللجنة

الرئيس

المشرفة

الحكام

م. بوسكراوي

أستاذ في طب الأطفال

إ. ايت الصاب

أستاذة في طب الأطفال

ن. رضى

أستاذ في طب الأطفال

ه. ناصح

أستاذة في طب الأطفال

ن. فضيل

أستاذة مساعدة متخصصة في الكيمياء البيو عضوية

السيد

السيدة

السيد

السيدة

السيدة