



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

Année 2025

Thèse N° 357

# Maladies Héréditaires du Métabolisme : guide pratique pour une bonne orientation diagnostique dans le contexte marocain

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/12/2025

PAR

**Mlle. Nouhaila MAZLANI**

Née le 08 Juillet 2000 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

---

## MOTS-CLÉS :

Maladies héréditaires du métabolisme - Guide pratique  
Maroc - Orientation

---

## JURY

**Mme. N. ABOUSSAIR**

Professeure de Génétique

PRESIDENTE

**Mme. N. FDIL**

Professeure de Chimie de coordination bio-organique

RAPPORTEURE

**M. N. RADA**

Professeur De Pédiatrie

**Mme. N. LOUHAB**

Professeure De Neurologie

**Mme. M. ZAHLANE**

Professeure de Médecine interne

JUGES



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ  
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عَالِمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ  
فَيُنبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

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	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
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	Ophthalmologie
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	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
28	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
29	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
30	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
31	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	ARSALANE Lamiaa	P.E.S	Microbiologie-virologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation

43	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
44	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie
45	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie–chimie
46	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie–réanimation
47	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
48	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
49	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie–virologie
50	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
51	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
52	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
53	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
54	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
55	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
56	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
57	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
58	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
59	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro–entérologie
60	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
61	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
62	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
63	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato–orthopédie
64	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato–orthopédie
65	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
66	LAKMACHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
68	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
69	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
70	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
71	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
72	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
73	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
74	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie

75	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
76	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
77	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
78	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
80	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
81	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
82	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
83	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
84	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
85	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
86	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
87	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
88	RADA Nouredine	P.E.S	Pédiatrie
89	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
90	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
91	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
92	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
93	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
94	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
95	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
96	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
97	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
98	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
99	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
100	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
101	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
102	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
103	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
104	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
105	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
106	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques

107	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
108	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
109	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
110	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
111	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
112	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
113	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
114	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
115	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
116	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
117	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
118	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
119	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
120	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
121	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
122	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
123	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
124	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
125	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
126	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
127	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
128	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
129	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
130	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
131	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
132	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
133	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
134	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
135	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
136	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
137	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique

138	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
139	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
141	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
142	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
143	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
144	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
145	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
146	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
147	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
148	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
149	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
150	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
151	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
152	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie-pathologique
153	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
154	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
155	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
156	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
157	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
158	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
159	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
160	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
161	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et Toxicologie
162	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
163	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
164	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
165	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
166	MAOUJOUJ Omar	Pr Ag	Néphrologie
167	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe

168	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
169	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
170	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
171	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
172	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
173	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
174	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
175	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
176	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
178	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
179	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
180	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
181	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
182	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
183	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
188	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
189	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
190	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
191	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
192	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
193	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
194	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
195	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
196	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
197	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
198	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
199	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses

200	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
201	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
202	ATMANI Nouredine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
203	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
205	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
206	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
207	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
209	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
210	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
211	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
212	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
213	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
215	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
216	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
217	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
218	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
219	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
220	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
221	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
222	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
223	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
224	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
225	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
226	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
227	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
228	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
229	EL AOUMME Amal	Pr Ag	Orthodontie et orthopédie dento-faciale
230	WARDA Karima	MCHab	Microbiologie
231	SBAI Asma	MCHab	Informatique

232	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
233	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
234	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
235	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
236	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
237	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
238	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
239	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
240	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
241	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
242	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
243	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
244	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
245	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
246	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
247	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
248	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
249	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
250	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
251	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
252	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
253	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
254	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
255	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
256	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
257	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
258	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
259	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
260	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
261	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
262	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
263	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie

264	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
265	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
266	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
267	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
268	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
269	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
270	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
271	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
272	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
273	BENDAOUZ Layla	MC	Dermatologie
274	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
275	CHATAR Achraf	MC	Urologie
276	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
277	HOUMAIID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
278	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
279	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
280	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
281	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
282	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
283	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
284	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
285	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
286	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
287	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
288	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
289	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
290	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
291	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
292	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
293	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
294	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
295	DAFIR Kenza	MC	Génétique

296	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
297	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
298	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
299	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
300	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
301	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
302	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
303	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
304	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
305	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
306	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
307	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
308	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
309	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
310	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
311	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
312	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
313	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
314	JENDOUI Omar	MC	Urologie
315	MANSOURI Maria	MC	Génétique
316	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
317	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
318	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
319	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
320	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
321	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
322	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
323	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
324	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
325	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
326	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
327	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique

328	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
329	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
330	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
331	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
332	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
333	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
334	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
335	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
336	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
337	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
338	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
339	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
340	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
341	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
342	TLEMCANI Younes	MC	Ophthalmologie
343	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
344	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
345	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
346	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
347	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
348	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
349	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
350	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
351	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
352	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
353	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
354	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
355	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
356	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
357	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
358	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie

359	KHAMLJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
360	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
361	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
362	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
363	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
364	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
365	NABIL Mehdi	MC	Anesthésie-réanimation
366	KAAKOUA Mohamed	MC	Oncologie médicale
367	FIQHI Mohammed Kamal	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
368	BEN ELHEND Salah	MC	Radiologie
369	KHERRAB Anass	MC	Rhumatologie
370	AWATI El Mehdi	MC	Hématologie
371	HAOUANE Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
372	BOUABBADI Salah eddine	MC	Ophtalmologie
373	MOUNIR Reda	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
374	AHCHOUCH Siham	MC	Hématologie clinique
375	AZRIOUIL Ouhb	MC	Traumato-orthopédie
376	CHALOUAH Badr	MC	Traumato-orthopédie
377	EL BEJAJ latimad	MC	Anatomie pathologique
378	BABA Zineb	MC	Rhumatologie
379	OUSSAYEH Imane	MC	Anesthésie-réanimation
380	KASSAL Ghizlane	MC	Pédiatrie Néonatalogie
381	RACHID Chaynezh	MC	Pneumo-phtisiologie
382	BALILI Khaoula	MC	Neurologie
383	IGARRAMEN Tariq	MC	Biophysique
384	EL MAGHTOUM Hicham	MC	Anesthésie-réanimation
385	KAOUANI Douaa	MC	Pédiatrie
386	ESSOLI Samira	MC	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
387	HABCHANE Amal	MC	Pharmacologie
388	CHARIK Mohamed Amine	MC	Cardiologie
389	MEZDID Chaymae	MC	Anatomie

390	ROUHI Salma	MC	Hématologie
391	EL OUARRADI Assia	MC	Microbiologie-virologie
392	JOULAL Hajar	MC	Médecine interne

Liste arrêtée le 25/11/2025



## *DEDICACES*



*« Ce moment représente l'achèvement d'un long chemin que je tiens à offrir en partage à toutes les personnes qui m'ont soutenue tout au long de cette expérience. Leur présence, leurs encouragements et leur bienveillance ont, de près ou de loin, rendu possible la concrétisation de ce travail. »*



*Je dédie cette thèse à ...*



*Tout d'abord, à Allah,*

*Je rends grâce à Dieu, le Tout-Puissant et le Miséricordieux, pour la santé, la patience et la détermination qu'Il m'a accordées durant l'ensemble de mon cheminement universitaire et personnel. C'est par Sa volonté et Sa bienveillance que j'ai pu surmonter les difficultés, persévérer face aux épreuves et mener à terme ce travail. Qu'Il soit loué pour m'avoir éclairée, guidée et permis d'atteindre cette étape tant espérée.*

اللّٰهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ حَمْدًا كَثِيرًا طَيِّبًا مُبَارَكًا فِيهِ، اللّٰهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ كَمَا يَنْبَغِي لِجَلالِ  
وَجْهِكَ وَمَعْظِمِ سُلْطَانِكَ، اللّٰهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ مَعَدُ خَلْقِكَ وَرَضَى نَفْسِكَ وَزِنَةَ عَرْشِكَ  
وَمَدَادِ كَلِمَاتِكَ، اللّٰهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ حَتَّى تَرْضَى وَلَكَ الْحَمْدُ عَلَى الرِّضَى

*À ma chère mère **NAIMA FDIL***

*pilier de ma vie et source infinie d'amour.*

*Tes sacrifices, souvent silencieux, ont tracé le chemin que j'ai pu emprunter aujourd'hui. Tu as porté mes espoirs dans les moments de doute, soutenu mes efforts dans les périodes difficiles et célébré chaque petite victoire comme si elle était la tienne. Ta patience, ta bienveillance et ta force m'ont appris à ne jamais renoncer, à croire en moi et à avancer avec courage et humilité. Chaque étape de ce parcours porte ton empreinte, chaque réussite reflète ton dévouement et ton soutien inconditionnel. Cette thèse n'est pas seulement l'aboutissement d'un travail académique, elle est le témoignage de tout ce que tu m'as donné. Je te la dédie avec un amour profond, une gratitude infinie et un respect éternel.*

*À mon cher père **SAAD MAZZANI***

*mon premier soutien, mon exemple et ma force silencieuse.*

*Par ta présence constante, même discrète, tu as toujours été là pour me porter, me guider et me relever.*

*Tes sacrifices, souvent tus, ont construit le chemin que j'ai pu suivre aujourd'hui, et ton regard confiant m'a donné le courage d'avancer lorsque le doute s'installait.*

*Tu m'as appris la valeur du travail, le sens de l'effort et l'importance de la persévérance, non pas par de longs discours, mais par ton propre exemple. Chaque étape de ce parcours porte l'empreinte de ton engagement, de ta patience et de ta confiance inébranlable en moi. Cette thèse est bien plus qu'un aboutissement académique ; elle est le reflet de tout ce que tu m'as transmis et de tout ce que tu as sacrifié pour me voir réussir. Je te la dédie avec un amour profond, une immense gratitude et un respect infini.*

*À ma petite sœur ZAYNAB MAZZLANI*

*pour sa présence précieuse, sa douceur et l'énergie positive qu'elle apporte à chaque instant.*

*Ton sourire, ta spontanéité et ta manière unique de voir le monde ont souvent été pour moi une source de réconfort et de motivation, surtout dans les moments de fatigue et de doute.*

*Tu m'as rappelé, sans le savoir, l'importance de croire en ses rêves et d'avancer avec confiance et sincérité.*

*Ce travail est aussi un message pour toi : avec de la patience, de la détermination et du courage, tout est possible.*

*Je te dédie cette thèse avec beaucoup d'amour et de tendresse, en espérant qu'elle t'inspire à suivre ton propre chemin avec passion.*

*À mon grand frère NAOUFAL MAZZLANI*

*dont le parcours à l'étranger l'a souvent tenu éloigné, mais dont la présence et le soutien n'ont jamais cessé de m'accompagner. Malgré la distance, tu as toujours été là par tes encouragements, tes conseils et ton exemple de détermination et de courage. Ton engagement dans tes études, loin de nous, m'a appris la valeur du sacrifice, de la persévérance et de l'ouverture au monde. Tu as su me transmettre la force d'avancer et de croire en mes capacités, même dans les moments de solitude ou de doute. Cette thèse est aussi le reflet de l'admiration que j'ai pour ton parcours et de la place essentielle que tu occupes dans ma vie. Je te la dédie avec une profonde reconnaissance et beaucoup d'affection.*

*À mon petit frère **AYMANE MAZZANI***

*au tempérament diabolique et à l'énergie débordante.*

*Toujours prêt à bousculer la routine, à provoquer, à faire rire ou à agacer, tu as su, à ta manière bien à toi, apporter de la vie et du mouvement autour de moi.*

*Derrière ce caractère espiègle se cache une grande sensibilité, une curiosité sans limites et une force qui ne demandent qu'à s'exprimer. Même dans les périodes les plus intenses de ce parcours, ta présence, tes remarques inattendues et ton enthousiasme ont souvent été une source de distraction et de sourire.*

*Cette thèse est aussi pour toi, en espérant qu'elle te rappelle que, même avec un côté un peu diabolique, la persévérance et la passion permettent d'aller loin.*

*Je te la dédie avec beaucoup d'affection et de tendresse.*

*À mes deux grands-mères **NOUFISSA CHAGOUR ET FATIMA HAFID***

*pour leur sagesse, leur patience et l'amour discret qu'elles ont toujours su transmettre. Vos prières, vos paroles et votre bienveillance ont accompagné chaque étape de ce parcours, même dans le silence et la distance.*

*Vous représentez les racines sur lesquelles je me suis construite et la force tranquille qui m'a permis d'avancer. Je vous dédie ce travail avec un profond respect, une immense gratitude et beaucoup d'affection.*

*À toutes mes tantes,  
pour leur affection sincère, leur présence bienveillante et leur  
soutien constant tout au long de mon parcours.  
Vos encouragements, votre générosité et votre attention ont été  
pour moi une source précieuse de motivation et de réconfort.  
Je vous dédie ce travail avec une profonde reconnaissance et  
beaucoup d'affection.*

*À tous mes oncles,  
pour leur sens des responsabilités, leurs conseils avisés et  
l'exemple qu'ils ont su me transmettre.  
Votre regard encourageant, votre exigence et votre manière  
d'aborder les défis ont contribué à forger ma détermination et  
mon engagement dans ce parcours. Je vous dédie ce travail en  
témoignage de mon respect et de ma gratitude.*

*À mes chers cousins et cousines,  
pour les moments de partage, de complicité et de soutien qui  
ont accompagné mon parcours. Votre présence, vos encourage-  
ments et l'énergie positive que vous apportez ont contribué à  
rendre ce chemin plus léger et plus motivant. Je vous dédie ce  
travail avec affection et reconnaissance.*

*À toutes mes amies,  
celles qui ont été là dans les périodes intenses comme dans les  
moments plus légers, celles qui ont compris les silences, partagé  
les doutes et accompagné les étapes importantes de ce parcours.  
Chacune, à sa manière, a contribué à rendre ce chemin plus  
riche, plus humain et plus supportable. Cette thèse garde la  
trace de ces échanges, de ces soutiens parfois invisibles, mais  
toujours essentiels. Je vous dédie ce travail avec reconnais-  
sance et amitié*

*À tous mes collègues internes, résidents, étudiants, infirmiers  
et tout le personnel des services que j'ai eu la chance de côtoyer  
durant mes différents passages, À tous les patients, À tous ceux  
qui ont marqué ma vie de près ou de loin. À tous ceux à qui ma  
réussite tient à cœur. À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est  
pas celui du cœur. Et en fin à moi-même.*



*REMERCIEMENTS*



*A NOTRE CHÈRE MAÎTRESSE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE,  
Madame Nisrine Aboussair*

*Professeur d'enseignement supérieur et Cheffe de service de  
génétique au CHU MOHAMED VI*

*C'est avec un immense honneur que nous vous remercions  
d'avoir accepté de présider et d'évaluer ce travail de thèse.  
Votre rigueur, votre compétence et votre dévouement ont été  
pour nous une source d'inspiration.*

*Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de  
notre profonde gratitude, de notre respectueuse considération  
et de notre admiration pour vos grandes qualités scientifiques  
et humaines.*

*A NOTRE CHÈRE MAÎTRESSE ET RAPPORTEUR DE THÈSE  
PROFESSEUR NAÏMA FDIJ  
PROFESSEUR DE CHIMIE DE COORDINATION BIO-ORGA-  
NIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE DE  
MARRAKECH*

*Vous m'avez accordé un immense honneur en acceptant de di-  
riger ce travail de thèse. Votre disponibilité constante, votre  
écoute attentive et vos conseils éclairés ont été pour moi d'un  
soutien précieux à chaque étape de ce parcours.*

*Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre bienveillance,  
votre simplicité et la confiance que vous m'avez accordée. Vous  
avez su me guider avec patience et rigueur, tout en me laissant  
la liberté nécessaire pour mener ce travail à bien.*

*Si cette thèse a pu voir le jour, c'est en grande partie grâce à  
votre encadrement, votre engagement et votre précieuse colla-  
boration.*

*Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde grati-  
tude, de mon respect et de ma haute considération.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR RADA  
NOUREDDINE*

*PROFESSEUR DE PEDIATRIE AU CHU MOHAMMED VI*

*Je souhaite exprimer toute ma gratitude pour l'honneur que vous nous faites en faisant partie de ce jury. Votre généreuse acceptation de juger notre travail témoigne non seulement de votre engagement sans faille envers l'éducation des jeunes esprits, mais également de votre bienveillance et gentillesse innées. Je vous suis profondément reconnaissante pour les efforts considérables que vous consacrez chaque jour à notre développement académique. Je vous prie de croire, cher Maître, en l'expression de mon respect le plus sincère et de ma profonde reconnaissance.*

*A NOTRE MAÎTRESSE ET JUGE DE THÈSE*

*MADAME NISRINE LOUHAB*

*PROFESSEUR DE NEUROLOGIE AU CHU MOHAMMED VI*

*Je vous remercie vivement, Professeur, d'avoir chaleureusement accepté de nous honorer par votre présence dans le jury.*

*Vous incarnez des qualités enviabiles ; votre modestie exemplaire, ainsi que vos compétences professionnelles et humaines, sont un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude, de ma très haute considération et de mon profond respect*

*A NOTRE MAÎTRESSE ET JUGE DE THÈSE  
MADAME MO'UNA ZAHLANE  
PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE AU CHU MOHAM-  
MED VI*

*C'est avec gratitude que je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail, avec la bienveillance et la grâce qui vous caractérisent. Votre présence au sein de cet honorable jury constitue pour moi un immense honneur.*

*À travers votre enseignement, vous nous avez transmis les valeurs essentielles de rigueur, de discipline et d'assiduité. Pour cela, nous vous en sommes sincèrement reconnaissants. Puisse ce modeste travail être le témoignage de mon profond respect et de mon admiration pour vos qualités professionnelles, mais surtout humaines*



*LISTE DES TABLEAUX*



## Liste des tableaux :

Tableau I.	MHM par accumulation des molécules complexes
Tableau II.	MHM par déficit en molécules complexes
Tableau III.	Le Rawalpindi Inherited Metabolic Diseases Score (RISc)
Tableau IV.	Caractéristiques des aminoacidopathies
Tableau V.	Caractéristiques des aciduries organiques
Tableau VI.	Caractéristiques des déficits du cycle de l'urée
Tableau VII.	Caractéristiques des troubles métaboliques des sucres
Tableau VIII.	Caractéristiques des porphyries aiguës
Tableau IX :	Caractéristiques des porphyries cutanées ou chroniques
Tableau X.	Caractéristiques des troubles homéostatiques du cuivre
Tableau XI.	Caractéristiques des troubles homéostatiques du Fer
Tableau XII.	Caractéristiques des troubles homéostatiques du Mn
Tableau XIII.	Caractéristiques de l'acrodermatite entéropathique
Tableau XIV.	Caractéristiques des troubles du métabolisme des vitamines B
Tableau XV.	Caractéristiques des troubles du métabolisme des NT classiques
Tableau XVI.	Caractéristiques des troubles du métabolisme des purine et pyrimidines
Tableau XVII.	Caractéristiques des troubles du stockage du glycogène
Tableau XVIII.	Caractéristiques des déficits en créatine
Tableau XIX.	Critères diagnostiques de l'hyperinsulinisme au moment de l'hypoglycémie
Tableau XX.	Caractéristiques du syndrome d'hyperinsulinisme–hyperammoniémie
Tableau XXI.	Caractéristiques des déficits de la $\beta$ -oxydation des acides gras
Tableau XXII.	Caractéristiques des troubles du métabolisme des corps cétoniques
Tableau XXIII.	Les caractéristiques du déficit du complexe pyruvate déshydrogénase
Tableau XXIV.	Caractéristiques du trouble de stockage du glycogène type II
Tableau XXV.	Caractéristiques des sphingolipidoses
Tableau XXVI.	Caractéristiques des MPS I, II, III, IV et VI
Tableau XXVII.	Caractéristiques de la maladie de Niemann–Pick type C (NP–C)
Tableau XXVIII.	Caractéristiques des sialidoses
Tableau XXIX.	Caractéristiques de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD–X)
Tableau XXX.	Caractéristiques de la xanthomatose cérébrotendineuse (XCT)

**Tableau XXXI.** Score de suspicion de Mignarri pour la XCT

**Tableau XXXII.** Particularités cliniques de certaines MHM associées à une cholestase  $\pm$  hépatomégalie

**Tableau XXXIII.** Particularités cliniques de certaines MHM associées à une hépatomégalie sans cholestase

**Tableau XXXIV.** Particularités cliniques de certaines MHM dont le tableau est prédominé par des troubles du mouvement

**Tableau XXXV.** Particularités cliniques de certaines MHM se manifestant essentiellement par une épilepsie



# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations :

AA	:	Acides aminés
AAR	:	Acides aminés ramifiés
AB	:	Acides biliaires
ACTH	:	Hormone adrénocorticotrope
AD	:	Autosomique dominante
AdoCbl	:	Adénosylcobalamine
AG	:	Acides gras
AHV	:	Acide homovanillique
ALA	:	5-Aminolévulinique
ALAD	:	5-Aminolévulinique déshydratase
ALAT	:	Alanine aminotransférase
ALD-X	:	Adrénoleucodystrophie liée à l'X
AMM	:	Acide/Acidurie méthylmalonique
AO	:	Acide/ Aciduries organiques
AOU	:	Acides organiques urinaires
AR	:	Autosomique récessive
ASAT	:	Aspartate aminotransférase
ASB	:	Arylsulfatase B
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
A5HIA	:	acide 5-hydroxyindole acétique
BCKDK	:	Cétoacide déshydrogénase kinase à chaîne ramifiée
BCKDH	:	Cétoacide déshydrogénase à chaîne ramifiée
BH4	:	Tétra-hydrobioptérine
BOM	:	Biopsie ostéo-médullaire
CAA	:	Chromatographie des acides aminés
CAD	:	Carbamoyl-phosphate synthétase II, Aspartate transcarbamylase et Dihydroorotase
CAOU	:	Chromatographie des acides organiques urinaires
CDG	:	troubles congénitaux de la glycosylation

<b>CMH</b>	:	Cardiomyopathie hypertrophique
<b>CPH</b>	:	coproporphyrine héréditaire
<b>CPK</b>	:	Créatine phosphokinase
<b>CST</b>	:	Coefficient de saturation en transferrine
<b>DAGAT</b>	:	Déficit en L-arginine:glycine amidinotransférase
<b>DACDM</b>	:	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des AG à chaîne moyenne
<b>DBKT</b>	:	Déficit en bêta-kétothiolase
<b>DBT</b>	:	Déficiance en biotinidase
<b>DCPDH</b>	:	Déficits du complexe pyruvate déshydrogénase
<b>DCPS1</b>	:	Déficit en Carbamyl-phosphate synthétase
<b>DCPT2</b>	:	Déficit en carnitine palmitoyltransférase de type 2 DCPDH Déficits du complexe pyruvate déshydrogénase
<b>DCU</b>	:	Déficits du cycle de l'urée
<b>DDCAA</b>	:	Déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques
<b>DGALT</b>	:	Déficit en GALT
<b>DGALE</b>	:	Déficit en GALE
<b>DGALK</b>	:	Déficit en GALK
<b>DGAMT</b>	:	Déficit en guanidino-acétate méthyltransférase
<b>DHACDL</b>	:	le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des AG à longue chaîne
<b>DHMCL</b>	:	Déficit en 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA lyase
<b>DMTHFR</b>	:	Déficit en méthylène-tetra-hydrofolate réductase
<b>DNAGS</b>	:	Déficit en N-acétylglutamate synthase
<b>DOTC</b>	:	Déficit en Ornithine transcarbamylase
<b>DPNPO</b>	:	Déficit en pyridox(am)ine 5'-phosphate oxydase
<b>DPTF</b>	:	Déficit en protéine trifonctionnelle
<b>DTCF</b>	:	Déficit du transport cérébral du folate
<b>DTRCR</b>	:	Déficit en transporteur de créatine
<b>EPD-ALDH7A1</b>	:	Épilepsie pyridoxine-dépendante
<b>GAA</b>	:	Guanidinoacétate
<b>GABA</b>	:	Acide gamma-aminobutyrique
<b>GAG</b>	:	Glycosaminoglycanes
<b>GB4</b>	:	Globotétracosylcéramide
<b>GCSH</b>	:	Greffe des cellules souches hématopoïétiques

<b>HCT</b>	:	Hémochromatose
<b>HCU</b>	:	Homocystinurie
<b>HI/HA</b>	:	Syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammoniémie
<b>HIC</b>	:	Hyperinsulinisme congénital
<b>HMG</b>	:	Hépatomégalie
<b>HMNDYT1/2</b>	:	Hypermanganésémie avec dystonie type 1 ou 2
<b>HSMG</b>	:	Hépatosplénomégalie
<b>HTA</b>	:	hypertension artérielle
<b>IDS</b>	:	Iduronate-2-sulfatase
<b>IDUA</b>	:	Alpha-L-iduronidase
<b>IH</b>	:	Insuffisance hépatique
<b>IHF</b>	:	intolérance héréditaire au fructose
<b>IPL</b>	:	Intolérance aux protéines lysinuriques
<b>IRC</b>	:	Insuffisance rénale chronique
<b>IRT</b>	:	insuffisance rénale terminale
<b>LCR</b>	:	Liquide céphalo-rachidien
<b>LDH</b>	:	lactate déshydrogénase
<b>LDM</b>	:	Leucodystrophie métachromatique
<b>MCM</b>	:	Méthylmalonyl-CoA mutase
<b>MeCbl</b>	:	Méthylcobalamine
<b>MG</b>	:	Maladie de Gaucher
<b>MHM</b>	:	maladies héréditaires du métabolisme
<b>MHPG</b>	:	3-Méthoxy-4-hydroxy-phényléthylène glycol
<b>Mn</b>	:	Manganèse
<b>MPI</b>	:	Maladie de Pompe à début infantile
<b>MPS</b>	:	Mucopolysaccharidoses
<b>MPT</b>	:	Maladie de Pompe à début tardif
<b>NAD</b>	:	Nicotinamide adénine dinucléotide
<b>NADP</b>	:	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>NFS</b>	:	Numération formule sanguine
<b>NLSD</b>	:	lipidose avec surcharge en triglycérides
<b>NP</b>	:	Niemann-Pick
<b>NT</b>	:	Neurotransmetteur
<b>PAI</b>	:	porphyrie aiguë intermittente

<b>PAL</b>	:	phosphatase alcaline
<b>PBG</b>	:	Porphobilinogène
<b>PCT</b>	:	porphyrie cutanée tardive
<b>PCU</b>	:	Phénylcétonurie
<b>PEC</b>	:	porphyrie érythropoïétique congénitale
<b>PHE</b>	:	la porphyrie hépatoérythropoïétique
<b>PLP</b>	:	Pyridoxal-5'-phosphate
<b>PPE</b>	:	protoporphyrine érythropoïétique
<b>PPX</b>	:	protoporphyrine liée à l'X
<b>PAP</b>	:	Profil acylcarnitine plasmatique
<b>PNB</b>	:	Porphyrie cutanées non bulleuses
<b>PRS</b>	:	Phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase
<b>RCIU</b>	:	Retard de croissance intra-utérin
<b>RDD</b>	:	retard du développement
<b>SHHH</b>	:	Syndrome d' hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie
<b>SPHR</b>	:	Syndrome parkinsonien hypokinétique et rigide
<b>SPL</b>	:	Sphingolipides
<b>TA</b>	:	Trou anionique
<b>TCA</b>	:	Temps de céphaline activée
<b>TCM</b>	:	Triglycérides à chaîne moyenne
<b>TDAH</b>	:	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
<b>TMRC</b>	:	Tache maculaire couleur rouge cerise
<b>TND</b>	:	Troubles neurodéveloppementaux
<b>TNTC</b>	:	Troubles du métabolisme des neurotransmetteurs classiques
<b>TP</b>	:	Taux de prothrombine
<b>TRE</b>	:	Thérapie de remplacement enzymatique
<b>TRS</b>	:	Thérapie de réduction de substrat
<b>TSG</b>	:	Troubles du stockage du glycogène
<b>TSA</b>	:	Troubles du spectre de l'autisme
<b>XCT</b>	:	Xanthomatose cérébrotendineuse
<b>Zn</b>	:	Zinc
<b>3OMD</b>	:	3-Ortho-méthyl dopa
<b>5-MTHF</b>	:	5-méthyltétrahydrofolate



*PLAN*





<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	4
<b>I. Définition et physiopathologie</b> : .....	5
1. Définition des maladies héréditaires du métabolisme: .....	5
2. Classification des maladies héréditaires du métabolisme: .....	5
<b>II. Suspicion et diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme</b> : .....	19
1. Diagnostic clinique : .....	19
1.1. Antécédents : .....	19
1.2. Signes fonctionnels et physiques : .....	20
2. Diagnostic paraclinique : .....	23
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	26
<b>I. Nature et objectif du travail</b> : .....	27
<b>II. Population ciblée</b> : .....	27
<b>III. Analyse des besoins pédagogiques</b> : .....	28
<b>IV. Collecte des données</b> : .....	29
<b>V. Approche et organisation générale</b> : .....	30
1. Construction de tableaux diagnostiques : .....	30
2. Élaboration d'organigrammes et d'algorithmes de synthèse : .....	30
<b>VI. Validation du guide</b> : .....	31
<b>RÉSULTATS</b> .....	32
<b>I. Section A: Tableaux descriptifs</b> : .....	33
1. Troubles par atteinte des molécules simples : .....	34
1.1. Les Anomalies métaboliques des acides aminés : .....	34
1.2. Les aciduries/acidémies organiques (AO) : .....	34
1.3. Les déficits du cycle de l'urée (DCU) : .....	34
1.4. Les troubles du métabolisme des sucres : .....	34
1.5. Les Porphyries : .....	34
1.6. Les troubles du métabolisme des métaux : .....	61
1.7. Les troubles du métabolisme des vitamines B : .....	61
1.8. Les troubles du métabolisme des neurotransmetteurs classiques (TNTC) : .....	73
1.9. Les déficits de synthèse des purines et pyrimidines : .....	73
2. Troubles du métabolisme énergétique : .....	73
2.1. Les glycoséses : .....	73
2.2. Les troubles par déficit en créatine : .....	82
2.3. L'hyperinsulinisme congénital (HIC) : .....	82
2.4. Les déficit de la $\beta$ -oxydation des acides gras : .....	86

2.1. Les troubles du métabolisme des corps cétoniques : .....	89
2.2. Les déficits du complexe pyruvate déshydrogénase (DCPDH): .....	89
3. Troubles par atteinte des molécules complexes :.....	92
3.1. La maladie de Pompe :.....	92
3.2. Les sphingolipidoses : .....	92
3.3. Les mucopolysaccharidoses (MPS): .....	100
3.4. Maladie de Niemann–Pick type C :.....	100
3.5. Sialidoses : .....	100
3.6. Adrénoleucodystrophie liée à l’X : .....	108
3.7. Les troubles de synthèse des acides biliaires : .....	108
<b>II. Section B : Algorithmes et organigrammes .....</b>	<b>112</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>113</b>
<b>I. Pertinence et valeur ajoutée du guide : .....</b>	<b>114</b>
<b>II. Organisation et structuration : .....</b>	<b>117</b>
<b>III. Concepts pédagogiques adoptés : .....</b>	<b>118</b>
<b>IV. Adaptabilité au système de santé marocain : .....</b>	<b>119</b>
<b>V. Limites inhérentes au travail : .....</b>	<b>120</b>
<b>VI. Perspectives d’évolution : .....</b>	<b>121</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>122</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>124</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>142</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>147</b>



# *INTRODUCTION*



Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) ou erreurs innées du métabolisme sont des maladies individuellement rares, mais en somme, très diverses et nombreuses. En fait, environ 1015 maladies ont été identifiées jusque-là [1].

Ces pathologies résultent de mutations affectant des gènes codant pour des protéines essentielles au métabolisme humain. Elles se traduisent par une symptomatologie uni- ou multi-systémique, pouvant apparaître de façon aiguë ou progressive, à tout âge de la vie — de la période anténatale jusqu'à l'âge adulte. Dans certains cas, elles peuvent évoluer vers des complications sévères mettant en jeu le pronostic vital, d'où l'importance de savoir les suspecter et les évoquer précocement, afin d'assurer une prise en charge adaptée et, lorsque cela est possible, la mise en place d'un traitement spécifique.

Malheureusement, les MHM restent mondialement, moins connus . D'une part, la rareté de ces troubles rend les médecins, en général, moins exposés à ceux-ci et donc moins expérimentés dans leur diagnostic et prise en charge. D'autre part, les signes par lesquels s'expriment la majorité de ces maladies sont non spécifiques, induisant alors, le plus souvent, les médecins en erreur et augmentant le risque de faux diagnostics et de traitements inadaptés aggravant parfois même l'état du patient.

Il est donc important pour le clinicien d'avoir en tête ce type de pathologies et de savoir les naviguer moyennant la clinique et des examens complémentaires, d'abord simples (NFS, glycémie, bilan hépatique, rénal, lipidique...) puis plus spécialisés comme l'exploration des acides aminés, acides organiques, sucres réducteurs, métaux... dans le sang ou les urines, le dosage de métabolites, la mesure d'activité enzymatique, la génétique moléculaire, etc... tout en coopérant avec les biochimistes, généticiens, et autres spécialistes pour une intervention plus efficace.

D'où est née l'idée de cette thèse pédagogique, ayant comme objectif principal, la conception d'un guide pour soutenir et aider les jeunes médecins en formation (externes, internes et résidents) dans leur pratique courante à :

-

- Savoir quand et dans quel contexte suspecter une maladie héréditaire du métabolisme ;
- S'orienter vers la classe et le type de trouble concerné ;
- Demander les bilans nécessaires et les interpréter dans le cadre de l'enquête étiologique ;

En tenant en compte le contexte marocain, où ces pathologies présentent des défis encore plus complexes, en raison des moyens diagnostiques limités, des prises en charge souvent retardées ou incomplètes, et des particularités épidémiologiques propres à l'écosystème local: la forte consanguinité, la jeunesse de la population, l'influence de facteurs et pratiques culturels tels que le jeûne, le recours à la « Fraga », l'utilisation des plantes médicinales ..., qui compliquent davantage le diagnostic et la prise en charge. Ces spécificités soulignent la nécessité d'adapter les stratégies diagnostiques et thérapeutiques aux réalités marocaines, afin d'améliorer le repérage précoce, la prévention des complications et l'orientation vers des traitements appropriés.



# *REVUE BIBLIOGRAPHIQUE*



## I. Définition et physiopathologie :

### 1. Définition des maladies héréditaires du métabolisme:

Les MHM est un ensemble de pathologies héréditaires, souvent transmises de manière autosomique récessive (des formes autosomiques dominantes ou liées à l’X existent mais sont moins fréquentes). Elles se caractérisent par un déficit partiel ou total, quantitatif ou qualitatif, en protéines (enzymes/ cofacteurs/ transporteurs), engendrant un blocage des voies métaboliques. Cela induit, alors, une accumulation, en amont, de substances ou métabolites toxiques , et en aval, un manque en produits métaboliques, à l’origine des différents signes cliniques et paracliniques rencontrés chez les patients.[2]

### 2. Classification des maladies héréditaires du métabolisme:

Face à la grande diversité et variabilité des MHM, une classification simplifiée, facile à assimiler et à intégrer dans la pratique clinique des médecins, a été établie. Cette classification est créée en se basant essentiellement sur la clinique, le mécanisme physiopathologique, la taille des molécules (simple/complexe) et leur rôle dans le métabolisme énergétique [3], [4].Ainsi, elle permet aux praticiens de mieux comprendre, diagnostiquer et traiter ces maladies.

Cette classification physiopathologique distingue trois principaux groupes de maladies (Figure 1) [3], [4]:

→ **Groupe 1 : Troubles impliquant les molécules simples :**

Ce groupe de maladies se distingue par la présence de marqueurs biochimiques au niveau plasmatique, urinaire et parfois cérébral (LCR), dont le dosage permet d’orienter l’enquête étiologique. On le divise en deux sous-groupes :

**A) MHM causées par accumulation des petites molécules :**

Nommées aussi « MHM par intoxication » et dont la symptomatologie résulte de l'accumulation de composés métaboliques toxiques en amont du bloc enzymatique. Ces pathologies épargnent la période anténatale et se révèlent, généralement, après un intervalle libre de symptômes (fait de quelques jours à quelques années), suite à un facteur déclenchant tel que le jeûne, l'infection, la fièvre, une affection intercurrente, une charge protidique... Elles s'expriment via des signes d'intoxication aigus (troubles de conscience, convulsions, insuffisance hépatique,...), notamment lors des crises métaboliques, sinon par des signes chroniques (retard staturo-pondéral, retard du développement psychomoteur, cirrhose,...) et/ou progressifs (atteinte neurodégénérative).

La majorité de ces troubles sont traitables et exige l'élimination de la substance toxique soit par son éviction du régime alimentaire ou par des traitements médicamenteux (agents séquestrants, supplémentation vitaminique, etc), sans oublier l'importance de savoir juguler les décompensations.

Cette catégorie comprend, entre autres, les MHM suivantes :

- ***Les anomalies du catabolisme des acides aminés (AA)*** : Phénylcétonurie (PCU), Leucinose ou maladie des urines du sirop d'érable (par déficit du métabolisme des AA ramifiés : leucine, isoleucine, valine), Tyrosinémie type 1 et 2, Homocystinurie (par déficit du catabolisme des AA soufrés)... Leur diagnostic repose sur la réalisation d'un acidogramme ;
- ***Les aciduries ou acidémies organiques (AO)***: résultent d'un déficit enzymatique à un stade distal du catabolisme des acides aminés ( AA ramifiés, méthionine ou thréonine) ou des acides gras [5], à l'origine d'un excès d'acides organiques dans le sang et les urines, dont le dosage permet de poser le diagnostic, en plus d'un profil acylcarnitine souvent anormal. Parmi ces AO on cite: l'acidurie méthylmalonique, l'acidurie isovalérique, l'acidurie propionique, l'acidémie glutarique... ;

- **Les déficits du cycle de l'urée (DCU)** : dus soit à l'atteinte de certains transporteurs mitochondriaux des AA ou l'une des six enzymes qui interviennent dans la détoxification et la conversion de l'ammonium (produit de la dégradation des acides aminés) en urée, provoquant ainsi, comme signe principal de ces troubles, une hyperammoniémie neurotoxique importante ;
- **Anomalies du métabolisme des sucres** : dont fait partie la galactosémie et la fructosémie ou intolérance héréditaire au fructose (IHF). La galactosémie, est causée par la déficience de l'une des quatre enzymes métabolisant le galactose , alors que la fructosémie se caractérise par un déficit en aldolase B qui induit l'accumulation du fructose-1-phosphate, causant surtout une atteinte hépatique et rénale ;
- **Les porphyries** : sont des MHM par altération des voies métaboliques de synthèse de l'hème. Il existe plusieurs types (8 à 9 en total) classifiés cliniquement en 2 catégories :
  - 1) **Les porphyries aiguës** : qui regroupent la porphyrie aiguë intermittente (PAI), la porphyrie variegata (PV), la coproporphyrine héréditaire (CPH) et la porphyrie par déficit en ALA déshydratase (ALAD) et qui se manifestent par des crises dites crises neuroviscérales;
  - 2) **Les porphyries non aiguës ou porphyries cutanées** : dont les formes bulleuses (la porphyrie cutanée tardive [PCT], la porphyrie érythropoïétique congénitale [PEC] et la porphyrie hépatoérythropoïétique [PHE]) et les formes non bulleuses (la protoporphyrine érythropoïétique [PPE] et la protoporphyrine liée à l'X [PPX])[6], [7]. Leur diagnostic se fait via le dosage de porphyrines et précurseurs de porphyrine (ALA et PBG) au niveau urinaire, plasmatique ou fécal ;
- **Intoxications aux métaux** : telles que la maladie de Wilson (intoxication au cuivre), l'hypermanganésémie avec dystonie type 1 (HMNDYT1) et 2 (HMNDYT2) et l'hémochromatose définie par une surcharge en fer qui nait de l'altération de la synthèse ou de la fonction de l'hepcidine, l'hormone régulatrice de ce métal, ce qui entraîne une augmentation de son absorption intestinale et de sa libération par les macrophages, avec augmentation du pool de fer circulant et son accumulation au niveau de plusieurs organes,

principalement le foie [8] . D'autres maladies d'intoxication au fer comme la maladie de la ferroportine, la neuroferritinopathie, l'acéruлоplasminémie, les Neurodégénérescence avec accumulation de fer dans le cerveau... [9], [10];

- **Anomalies du métabolisme des vitamines B** : surtout les vitamines B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B5 (acide pantothénique), B6 (pyridoxine), B8 (biotine), B9 (acide folique) et B12 (cobalamine). Ces troubles ont été inclus dans cette catégorie de MHM car la plupart induit l'accumulation de métabolites toxiques [11] ;
- **Autres** : Certaines anomalies cataboliques des purines et pyrimidines et les déficits de réparation métabolique ;

#### **B) MHM causées par déficit en petites molécules :**

Comme il a été mentionné précédemment, le bloc enzymatique entraîne, aussi, une perte de produit en aval et c'est ce qui caractérise ce genre de MHM, où c'est la synthèse ou le transport de substances particulières et essentielles qui sont défectueux.

Nombreuses sont les similarités entre ces troubles et ceux qui concernent les molécules complexes. En fait, les MHM par déficit de molécules simples peuvent se révéler avant la naissance (en prénatal), en affectant le neurodéveloppement foetal et donnent lieu, ainsi, à des tableaux congénitaux d'encéphalopathie globale sévère voire létale. Par contre, les formes à révélation tardive donnent plutôt un tableau neurodégénératif.

Il faut préciser également que ces pathologies, sont plus ou moins traitables par supplémentation en substances manquantes.

Les principales MHM de ce groupe sont comme suit :

- **Les déficits de synthèse des AA non essentiels** : comme la sérine, l'asparagine, la glutamine et le glutathion ;

- **Les déficits de transport cérébral et trans-épithélial des AA** : qui sont dues à des mutations de gènes codant pour des transporteurs d'acides aminés. Parmi ces mutations on peut évoquer celles qui touchent le gène SLC7A5 responsables d'un transport déficient des AA ramifiés (AAR), à travers la barrière hémato-encéphalique, à l'origine de troubles du spectre autistique et de dysfonction motrice chez les patients [12]. Alors que les mutations des gènes SLC7A7 (Intolérance aux protéines lysinuriques) et SLC6A19 (Maladie de Hartnup) altèrent, respectivement, le transport des AA dibasiques et neutres à travers les membranes cellulaires épithéliales rénales et intestinales [13];
- **Les déficit en BCKDK (la cétoacide déshydrogénase kinase à chaîne ramifiée)** : qui est une enzyme régulatrice de la cétoacide déshydrogénase à chaîne ramifiée (BCKDH), protéine responsable de la dégradation des AAR lorsque ces derniers sont en excès. Ainsi, une BCKDK défectueuse provoque la suractivation de la BCKDH et donc un déficit en AAR, ce qui altère la synthèse protéique durant le développement et la croissance postnatale [14] ;
- **Les déficits de transport, synthèse et recyclage des acides gras (AG)**
- **Les déficits en métaux** : le cuivre (la maladie de Menkes et autres mutations de l'ATP7A, la maladie de MEDNIK, le syndrome Huppke-Brendel), le manganèse (atteinte du transporteur SLC39A8), le zinc (l'acrodermatite entéropathique, la déficience néonatale transitoire en zinc, etc)... [15]
- **Les troubles « classiques » des neurotransmetteurs (trouble de synthèse/transport/récepteur)**: notamment les monoamines (sérotonine, dopamine, adrénaline et noradrénaline) et les AA (GABA, glutamate, glycine) [16];
- **Les déficits de synthèse de purines et pyrimidines** : par exemple le syndrome d'Arts et le déficit en adénylosuccinate lyase qui sont des MHM par défaut de synthèse des purines et bien d'autres troubles pyrimidiques qui affectent la synthèse de la cytidine, uridine et thymidine [17]

→ **Groupe 2 : Troubles du métabolisme énergétique :**

Il s'agit de perturbations qui touchent la production et l'utilisation de substances énergétiques au niveau des organes consommateurs d'énergie, essentiellement le foie, le cerveau, le coeur, le muscle, etc. Elles portent sur les anomalies de transport membranaire des molécules énergétiques et sur les anomalies des voies du métabolisme énergétique cytoplasmiques et mitochondriales. Les atteintes mitochondriales sont les plus fréquentes.

Ces maladies se manifestent généralement par des crises métaboliques récurrentes évocatrices (hypoglycémiques, acidotiques ou acidocétotiques, hyperlactatémiques, rhabdomyolytiques...) déclenchées par des événements intercurrents d'hypercatabolisme. Leur diagnostic repose sur des tests fonctionnels (glycémie, lactatémie, cétonurie,...) itératifs, pendant le jeûne et en dehors de celui-ci et sera confirmé par le dosage enzymatique et la génétique moléculaire.

**A) Les troubles de transport membranaire des molécules énergétiques :**

Les transporteurs pouvant être affectés sont ceux du glucose (type GLUT/SGLT), et ceux des acides monocarboxyliques (lactate, pyruvate), corps cétoniques, acides gras et la créatine (type MCT).

**B) Les déficits énergétiques cytoplasmiques :**

Ils regroupent, d'une part, les déficits glycolytiques, les déficits de la néoglucogenèse et du métabolisme du glycogène ainsi que l'hyperinsulinisme qui sont, tous, des troubles traitables. D'autre part, ils comprennent les anomalies métaboliques de la créatine, partiellement traitables et celles de la voie des pentoses phosphates non traitables.

**C) Les déficits énergétiques mitochondriaux :**

C'est les MHM par déficit énergétique les plus sévères. Elles affectent les organes avec les besoins énergétiques les plus élevés, tels que le cerveau, les muscles squelettiques, les yeux ainsi que le cœur et sont, pour la plupart, non traitables.

Ils incluent les déficits de l'oxydation aérobie du glucose, dont les déficits du transport du pyruvate, les déficits de la pyruvate carboxylase, du système pyruvate déshydrogénase et du cycle de Krebs, qui sont à l'origine des acidoses lactiques congénitales. En plus des troubles de la chaîne respiratoire, des transporteurs mitochondriaux de molécules énergétiques et d'autres molécules indispensables, les déficits de biosynthèse du coenzyme Q, de la bêta-oxydation des AG, et du métabolisme des corps cétoniques, etc [3], [4]

→ **Groupe 3 : Troubles par atteinte des molécules complexes :**

Ce groupe rassemble les MHM par altération du métabolisme des macromolécules (sphingolipides, phospholipides, triglycérides, acides biliaires, glycogène, glycosaminoglycanes, oligosaccharides, acides nucléiques, etc), prenant lieu au sein d'organites: lysosomes, peroxyosomes, réticulum endoplasmique, mitochondrie, entre autres. À ces pathologies, on ajoute aussi les troubles affectant le cholestérol et les AG à longue chaîne, car ces éléments constituent une source de production de molécules complexes et leurs présentations cliniques se ressemblent .

La symptomatologie est communément, progressive, chronique, constante, et sans crises métaboliques ni facteurs déclenchants. De surcroît, ces troubles sont potentiellement réversibles sous traitement.

On distingue 3 sous-groupes :

**A) Accumulation des molécules complexe :**

L'accumulation des grosses molécules est à l'origine des « maladies de surcharge ». Elles découlent d'un déficit du catabolisme des macromolécules, ces substances non solubles, qui vont se déposer, ainsi, en intracellulaire et induire un dysfonctionnement à ce niveau voire une mort cellulaire. Ces MHM ne s'expriment, en général, que tardivement (atteinte rare en prénatale à type d'hydrops foetalis ou de malformations) par un syndrome neurodégénératif associé ou non à des signes de surcharge (dysmorphie faciale, hépatosplénomégalie, macroglossie,...). Les maladies lysosomales en sont l'exemple type.

Dans le tableau suivant, nous listons, de façon non exhaustive, les différentes maladies de surcharge existantes, en fonction de la molécule accumulée, le type du trouble métabolique dont résulte cette surcharge, sa localisation et ses principales manifestations :

**Tableau I. MHM par accumulation des molécules complexes [4], [18], [19], [20]**

Composés biochimiques	Déficit et localisation	Troubles héréditaires	Principales manifestations cliniques
Sphingolipides (SPL)	Dégradation des SPL (lysosome, Golgi)	Sphingolipidoses : maladie de Gaucher, Niemann–Pick type A et B , gangliosidoses, maladie de Krabbe, maladie de Fabry, leucodystrophie métachromatique...	Hépatosplénomégalie (HSMG), détérioration neurologique, crises osseuses
Lipopigments	Dégradation (lysosome)	Céroïdes–lipofuscinoses	Épilepsie, régression mentale, atrophie optique, rétinopathie pigmentaire
Glycosaminoglycanes (GAG)	Dégradation (lysosome)	Mucopolysaccharidose type I, II, III, IV, VI, VII et IX	Dysostose multiple, HSMG, troubles neurologiques et oculaires
Oligosaccharides / Glycoprotéines / glucosamines/Acide sialique	Dégradation (lysosome)	Oligosaccharidoses, glycoprotéinoses, mucolipidoses, sialidoses	Dysostose multiple, HSMG, troubles cognitifs, angiokératomes
Glycogène	Dégradation (cytosol, lysosome [Pompe] )	Glycogénoses [21]	Hépatomégalie (HMG), hypoglycémie, myopathie, cardiomyopathie (Pompe),

Lipides neutres (triglycérides)	Dégradation (cytosol, lysosome)	Maladies de stockage des lipides neutres (NLSL avec myopathie « type M »/ NLSL avec ichtyose « type I ») [22]	Myopathie, cardiomyopathie, ichtyose
Cholestérol	Dégradation et transport (lysosome)	Maladie de Wolman, maladie de surcharge en esters de cholestérol, Niemann-Pick type C	HSMG, troubles neurologiques et digestifs, etc
Les Acides Gras	Dégradation et oxydation	Anomalies de la biogenèse du péroxysome (troubles du spectre Zellweger) et les défauts de la $\beta/\alpha$ -oxydation péroxysomale primitifs (adrénoleukodystrophie, les déficits en Acyl-CoA oxydase...) [20]	Épilepsie, surdité, cécité, HMG, détérioration neurologique, insuffisance adrénérique...
Cystine	Transport (lysosome)	Cystinose [23]	Dysfonction tubulaire proximale (syndrome de Fanconi rénal) voire insuffisance rénale terminale (IRT), atteinte oculaire, thyroïdienne, gonadique et autres atteintes extrarénales
Oxalate	Synthèse (excessive)	Oxalose / Hyperoxalurie primitive [24]	Atteinte rénale (lithiases, néphrocalcinose, IR), atteintes extrarénales osseuses, cardiaques, endocrinienne, etc

N.B : → Les anomalies de cystine et oxalate, bien qu'il s'agisse de petites molécules, ont été admises dans cette liste, car elles présentent cliniquement des troubles de surcharge progressifs conduisant à une insuffisance rénale et à des signes multisystémiques.

- Les glycogénoses peuvent être classées, également, parmi les déficits du métabolisme énergétique.

**B) Déficit en molécules complexes :**

Dans ce type de MHM, le mécanisme physiopathologique principal consiste en un défaut dans les processus de synthèse, de recyclage et/ou de transport des macromolécules. La majorité de ces maladies sont multi-systémiques et non traitables. Elles sont représentées dans le tableau suivant :

**Tableau II. MHM par déficit en molécules complexes [3], [4], [20]**

Composé biochimique	Anomalie et localisation	Troubles héréditaires	Principales manifestations cliniques
Glycogène	Synthèse (cytoplasme)	→ Glycogénose type 0a → Glycogénose type 0b et déficit en glycogénine (glycogénose type XV)	Hypoglycémie cétosique Myopathie et cardiomyopathie
Acides gras à chaîne longue, très longue et ultra-longue, alcools gras, eicosanoïdes (leucotriènes)	→ Synthèse et dégradation extra-mitochondriale (réticulum endoplasmique, microsomes, peroxyosomes) → Anomalies de transport	Défauts de la $\beta/\alpha$ -oxydation péroxysomale des AG; Anomalies d'élongation des acides gras (ex : déficits en ELOV1,4 et 5...); Anomalies des eicosanoïdes ; Déficit du transporteur MFSD2A	Atteinte du système nerveux, os, œil, peau, foie, système immunitaire
Triglycérides et lipides neutres	Synthèse et recyclage (cytosol, réticulum endoplasmique, gouttelettes lipidiques)	Défauts de synthèse (ex : lipodystrophie congénitale généralisée, ...) [25]	Atteinte du foie, muscle, peau
Sphingolipides (SPL) : → Céramide → Phosphosphingolipides (sphingomyéline) → Glycosphingolipides (gangliosides, globosides, cérébrosides, sulfatides, etc.)	Synthèse et recyclage (réticulum endoplasmique, Golgi, membranes)	Défauts de synthèse et de recyclage des céramides et SPL ;	Atteinte du système nerveux (central et périphérique), peau (ichtyose), rétine (dystrophie)
Glycosaminoglycanes (GAG)	Synthèse et recyclage (cytosol, réticulum endoplasmique, Golgi)	Défauts de synthèse et de recyclage des GAG (ex : Spondyloocular syndrome) [26]	Atteinte des tissus conjonctifs : os, cartilage, ligaments, peau, la sclérotique

Phospholipides (PL) incluant les plasmalogènes, la cardiolipine et les polyphosphoinositides	Synthèse et recyclage (cytosol, réticulum endoplasmique, peroxyosome, membrane mitochondriale)	Défauts de plasmalogènes (chondrodysplasie ponctuée rhizomélique [27]) ; Trouble des cardiolipines (Sd de Barth ou de Sengers...[28]) et des phosphoinositides (ex : Sd de Joubert)	Atteinte du système nerveux, muscle, peau, os, œil, système immunitaire
Isoprénoïdes : Cholestérol, stéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, oestrogènes, androgènes et vitamine D), ubiquinone (coenzyme Q10)	Synthèse et recyclage (microsomes, réticulum endoplasmique, mitochondries, peroxyosome)	→ Troubles du cholestérol (ex : Sd de Smith-Lemli-Opitz (SLOS)) ;  → Défauts de synthèse des stéroïdes (ex : hyperplasie congénitale des surrénales);	Anomalies morphogéniques congénitales  Troubles hydroélectrolytiques, hypertension artérielle (HTA), virilisation, rachitisme...
Acides biliaires [29]	Synthèse	Ex: xanthomatose cérébrotendineuse	Cholestase et neurodégénérescence
Facteurs de coagulation et vitamine K	Synthèse	Les troubles hémorragiques rares	Coagulopathies et hémorragies

**C) Troubles du trafic et traitement cellulaire des molécules complexes:**

Ils présentent, en terme de caractéristiques, plusieurs similitudes avec les deux catégories précédentes de MHM par atteinte des molécules complexes. En effet, ces anomalies peuvent imiter les maladies lysosomales dans leur expression clinique. Par ailleurs, elles sont multi-systémiques et non traitables.

Les troubles congénitaux de la glycosylation (CDG) prédominent cette classe. Ils constituent un groupe hétérogène, sur le plan génétique et clinique, de plus de cent pathologies faisant suite à un défaut de glycosylation, c'est à dire l'ajout de molécules glucidiques à des protéines ou lipides à travers différentes voies métaboliques. De ce fait, le déficit peut concerner soit la N-glycosylation, l'O-glycosylation, ou les deux, comme il peut affecter la biosynthèse du glycosylphosphatidylinositol (GPI) [30].

Les CDG doivent être suspectées devant toute symptomatologie multi-organique (oculaire, gastro-intestinale, cutanée, osseuse, sanguine, immunologique...) avec participation neurologique et des troubles de croissance et de développement inexplicables. L'altération du neurodéveloppement foetal est aussi fréquente dans ce cas.

Les autres anomalies qui appartiennent à ce groupe sont représentées par les défauts de la vésiculation intracellulaire (ex : Syndrome neurocutané de CEDNIK), du traitement des molécules complexes et leur trafic (ex : mutation de l'AP5Z1 avec une paraplégie spastique héréditaire), des processus de contrôle qualité (ex : mutation de CHMP2B se manifestant par une démence fronto-temporale familiale), ainsi que les altérations de l'autophagie (ex : syndrome de SENDA ou Vici), du cycle vésiculaire synaptique, du métabolisme nucléotidique et les déficits des ARNt synthétases.

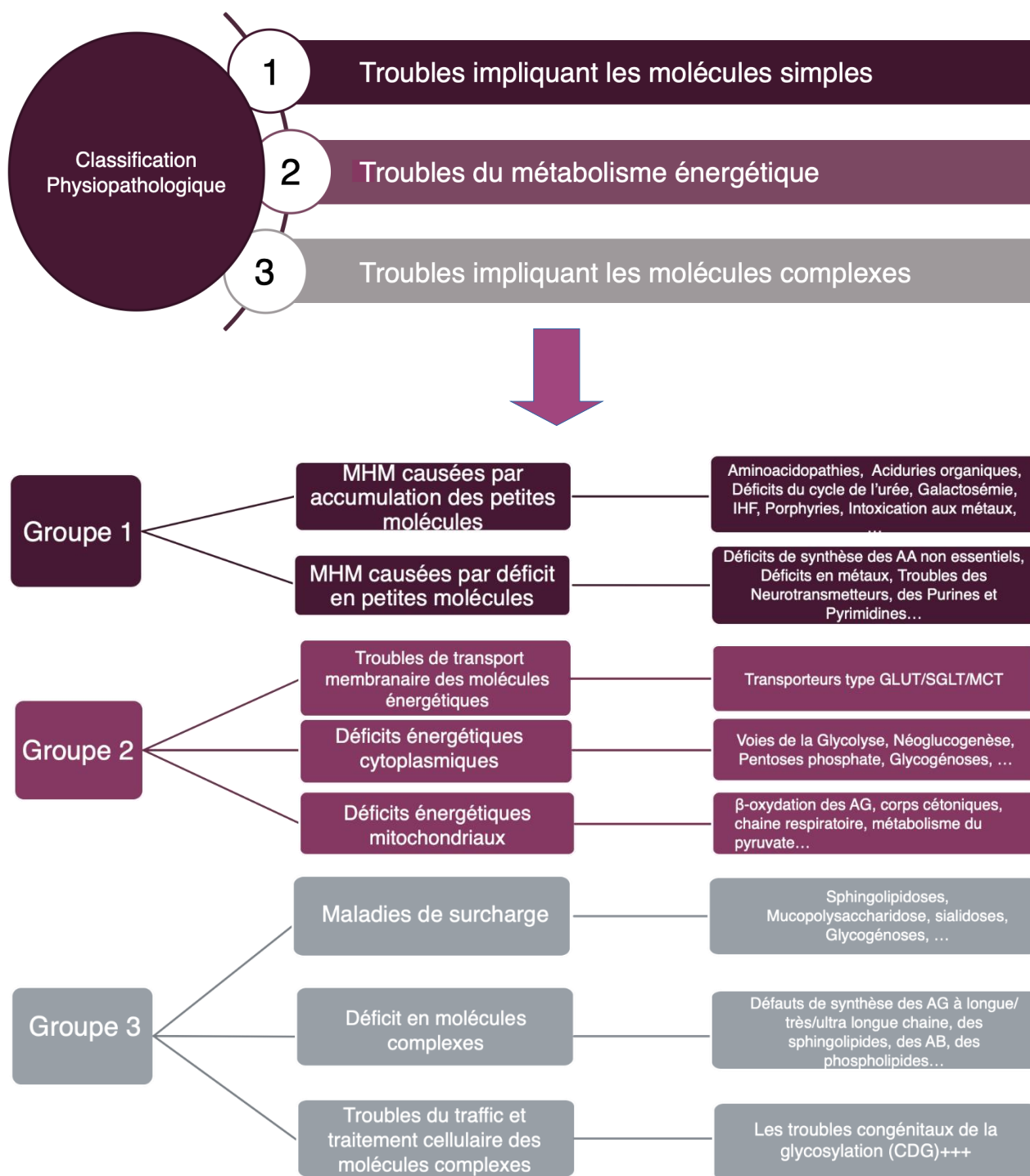


Figure 1 : Classification physiopathologique des maladies héréditaires du métabolisme

## **II. Suspicion et diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme :**

Les MHM se manifestent le plus souvent par des symptômes non spécifiques et à large spectre, suite à l'atteinte d'un ou plusieurs organes/systèmes à la fois. De plus, elles peuvent se révéler à l'âge néonatal, infantile, pubertaire ou adulte selon l'importance du déficit (total/partiel) enzymatique, rendant ainsi le diagnostic difficile, et facile à rater.

Il est donc indispensable de savoir dans quel contexte faut-il suspecter une maladie héréditaire du métabolisme, afin d'éviter toute errance diagnostique dont les conséquences peuvent être lourdes pour le patient et sa famille, surtout lorsque celui-ci se présente aux urgences en décompensation, devant laquelle une prise en charge rapide et efficace est nécessaire.

### **1. Diagnostic clinique :**

#### **1.1. Antécédents :**

L'historique du patient peut comporter des éléments essentiels et orientateurs tel que : la notion de consanguinité, d'avortements spontanés chez la mère, des antécédents de mort soudaine ou inexplicée dans la famille et surtout dans la fratrie à un jeune âge, des antécédents de MHM personnels/familiaux...

N.B : Même si les MHM sont des affections héréditaires, la majorité sont de transmission autosomique récessive, et donc elles se présentent fréquemment comme des cas sporadiques sans qu'il n'y ait aucune notion d'atteinte similaire dans la famille.

## 1.2. Signes fonctionnels et physiques :

Il faudrait préciser que les présentations cliniques varient en fonction de l'âge du patient :

### ► **Chez le nouveau-né :**

La clinique est pauvre et est souvent confondue avec le tableau de sepsis néonatal vu les nombreux points de ressemblance entre ces deux diagnostics et le fait que le sepsis soit un diagnostic bien plus fréquent et commun. Encore plus, ces deux entités peuvent s'associer chez le même patient. Ainsi, il a donc été admis que les MHM doivent être considérées chez tout nouveau-né souffrant, sans facteur de risque septique ou cause évidente [31], [32]

Les principales manifestations à cet âge sont :

- **L'atteinte neurologique** : se traduit généralement par un tableau d'encéphalopathie aiguë avec une irritabilité et des troubles de conscience, associé ou non à des troubles toniques (hyper/hypotonie), des mouvements anormaux, des troubles neurovégétatifs (instabilité thermique, cardiaque, respiratoire...) et/ou des crises convulsives [32]. Aussi, il est rare qu'un nouveau-né se présente avec un seul signe neurologique. En fait, l'association de plusieurs signes d'appel est souvent la règle, sauf dans quelques cas, par exemple de convulsions métaboliques isolées [31] ;
- **L'atteinte hépatique** : avec soit un ictère cholestatique, une hépatomégalie +/- splénomégalie, ou encore une insuffisance hépatocellulaire. L'hypoglycémie en est aussi un signe fréquent et peut être récurrente et fatale ;
- **L'atteinte cardiaque** : surtout une insuffisance cardiaque dans le cadre d'une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée et/ou des troubles de rythme ou de conduction ;
- **L'atteinte ophtalmique** : principalement la cataracte, luxation du cristallin, rétinopathies, anomalies des mouvements oculaires (nystagmus, crises oculogyres...) ;

- **L'atteinte cutanée** : photosensibilité avec des lésions cutanées bulleuses, vésiculeuses, ou érythémateuses (porphyries), ichtyose, ...
- **Autres atteintes** : émission d'odeurs urinaires anormales parfois caractéristiques (l'odeur de sirop d'érable dans la leucinose ou l'odeur de pieds suants dans le cas d'acidurie isovalérique...), dysmorphie, microcéphalie, malformations congénitales, diarrhée chronique...

► **Chez l'enfant et l'adulte :**

Les MHM peuvent toucher l'enfant comme l'adulte. Dans ce dernier cas, il peut s'agir soit d'une forme à révélation tardive ou plutôt d'une forme à révélation précoce (néonatale ou petite enfance) ayant évolué progressivement jusqu'à l'âge adulte.

Généralement, elles sont à suspecter devant la récurrence de symptômes, sans cause apparente, sous la forme de crises dites « crises métaboliques », sinon devant l'association « illogique » ou « anormale » d'atteinte de différents organes à la fois, ou une symptomatologie chronique à évolution progressive avec aggravations brutales déclenchées par des circonstances particulières telles que l'infection (MHM par intoxication) ou le jeûne (MHM par déficit énergétique) ... [33]

Concernant les présentations, en plus de celle déjà décrites chez le nouveau né, on peut trouver aussi :

- **Des troubles neurologiques** : comme un retard du développement psychomoteur, une ataxie, une neuropathie périphérique, une myopathie, une dysarthrie, une spasticité, une paralysie, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles du sommeil, des mouvements anormaux tels que la dystonie, le syndrome parkinsonien, la chorée, l'athétose,...
- **Des troubles psychiatriques** : troubles de l'humeur, anxiété, troubles du comportement (irritabilité, hyperactivité, trouble du spectre de l'autisme, agressivité, automutilation...), psychose... dont l'installation peut être aiguë, d'où l'intérêt d'évoquer les MHM devant toute symptomatologie psychiatrique aiguë.

- **Des troubles digestifs** : vomissements et diarrhée chroniques, anorexie, douleurs abdominales, organomégalie (hépatosplénomégalie),...
- **Autres troubles** : à type de déficience intellectuelle, retard de la croissance staturo-pondéral, un faciès dysmorphique, une atteinte osseuse (ostéopénie, dysplasie, douleurs osseuses...), malaises inexpliqués, infections fréquentes, anémie chronique, atteinte rénale...[4]

Par ailleurs, les patients atteints de MHM, et notamment de maladies par déficit énergétique ou par intoxication, peuvent connaître, à tout âge et en situations d'hypercatabolisme (infection ou autre maladie intercurrente, jeûne, chirurgie, traumatisme, exercice physique intense ou prolongé...), de charge protidique ou de prises médicamenteuses particulières, des décompensations aiguës ou crises métaboliques dont les tableaux les plus sévères sont comme suit:

- **Une détresse neurologique** : représentée par des troubles cognitifs, des troubles de conscience (coma+++), et/ou de comportement dans le cadre d'une encéphalopathie aiguë, le plus souvent secondaire à une hyperammoniémie, une acidose ou une hypoglycémie profonde. L'étude de la symptomatologie et de ses caractéristiques est indispensable pour une bonne orientation diagnostique et enquête étiologique ;
- **Un état de choc** : cardiogénique voire un syndrome de défaillance multiviscéral faisant suite à un déficit énergétique majeur ;
- Un tableau d'**acidocétose** non diabétique sévère ;
- Un tableau de **rhabdomyolyse aiguë grave** fait de myalgie, faiblesse musculaire, myoglobulinurie (urines foncées) associé ou non à une insuffisance rénale aiguë ;
- **Un pseudo-syndrome de Reye** avec insuffisance et stéatose hépatique ainsi qu'une HMG associée à une détresse neurologique (cas des déficits du cycle de l'urée ou de l'oxydation des acides gras) ; [34]

Les circonstances d'installation et d'apparition de la symptomatologie sont également importantes à définir car elles sont évocatrices des MHM surtout quand il s'agit de : la période néonatale, la période de diversification alimentaire (augmentation de la charge protidique et exposition à de nouveaux aliments comme le fructose), la fin de la première année de vie, la puberté et le post-partum (les déficits du cycle de l'urée) [35]

## 2. Diagnostic paraclinique :

Quand une MHM est suspectée, et pour mener l'enquête étiologique, des examens complémentaires, faits essentiellement d'analyses biochimiques, éventuellement génétiques doivent être effectués.

Dans ce contexte, les bilans à demander en première intentions sont plutôt des bilans biologiques sanguins et urinaires standards, de base : la glycémie, gazométrie artérielle (ABG), lactatémie, ammoniémie, cétonurie (« GALAK » ), urée, créatinine, fonction hépatique, ionogramme, bilan d'hémostase, CPK, NFS, uricémie, bilan lipidique [32]... Parfois la radiologie se prouve aussi utile.

En deuxième intention, des tests diagnostiques plus spécialisés seront à considérer en fonction des résultats obtenus lors du bilan initial, parmi ceux-ci :

- ***Le dosage des acides aminés plasmatiques*** par chromatographie liquide à haute performance (HPLC): pour la recherche d'une aminoacidopathie ou un déficit du cycle de l'urée (DCU), entres autres;
- ***Le dosage des acides organiques urinaires*** via la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) qui aide, notamment, dans la mise en évidence des aciduries organiques ou d'un déficit de l'oxydation des acides gras (DOAG) ;
- ***Le profil acylcarnitine*** par spectrométrie de masse se prouvant utile dans le diagnostic des aciduries organiques, les DOAG, les déficit de cétogénèse... ;

- **Le dosage d'activité enzymatique** sur des biopsies tissulaires (cutanée, hépatique, musculaire,...) ;
- **Les analyses génétiques et moléculaires** : devenant de plus en plus importantes et indispensables dans le diagnostic de certitude des MHM, et permettent la réalisation de futurs conseils génétiques. Ces analyses se font soit via le séquençage de première génération (séquençage de Sanger) ou le séquençage de nouvelle génération (séquençage de l'exome entier ou du génome entier)
- **Autres examens**: dosage sanguin et urinaire des métaux (fer, manganèse, plomb, cuivre,...), des glycosaminoglycanes, des sphingolipides et oligosaccharides (maladies lysosomales), de porphyrines,... ; [36]

Toutefois, il ne convient pas de demander ces bilans très spécialisés devant toute symptomatologie inexplicée. D'une part, il s'agit d'analyses coûteuses et d'autre part, vu leur complexité, elles nécessitent généralement du temps pour être réalisées et interprétées. Certaines parmi elles, nécessitent même des procédures invasives (biopsies). C'est dans ce cadre, qu'un score appelé le Rawalpindi Inherited Metabolic Diseases Score (RISc) (tableau III) a été récemment mis en place, afin d'éviter toute prise en charge excessive chez les patients.

En fait, ce score permet au médecin de sélectionner les sujets éligibles à ces investigations élaborées et sophistiquées pour une enquête diagnostique plus approfondie. Le RISc comporte des critères cliniques (consanguinité, cas similaires chez la fratrie, existence de signes comme un retard de croissance, un ictère ou des convulsions) et des critères biologiques (hyperammoniémie, présence de substances non réductrices urinaires, déséquilibre acido-basique, lactatémie élevée et anomalies du bilan hépatique).

Un score faible entre (0,5–2,5) signifie la non nécessité de tests additionnels alors qu'un score intermédiaire (3–5,5) ou élevé est une indication à effectuer des analyses secondaires [36]

**Tableau III. Le Rawalpindi Inherited Metabolic Diseases Score (RISc)**

Paramètres	Score
Consanguinité	2
Fratrie atteinte	2
Retard staturo-pondéral	1
Ictère	0,5
Convulsions	1
Ammoniémie élevée (> 150 µmol/L)	1
Présence de substance non-réductrice dans les urines	1
Trouble de l'équilibre acido-basique	0,5
Lactatémie élevée	0,5
Tests de la fonction hépatique perturbés	0,5
<b>=&gt; Score total</b>	<b>10</b>

Ainsi, lorsque la clinique oriente le praticien vers une MHM, celui-ci devra effectuer des prélèvements sanguins, urinaires et/ou du liquide céphalorachidien si besoin, en quantité suffisante, notamment lors des décompensations et avant l'administration de tout traitement. Il doit aussi savoir conserver, adéquatement, ces prélèvements pour des utilisations ultérieures (congélation, gouttes de sang ou d'urines séchées) car la phase pré-analytique est une phase très importante à respecter et est décisive pour le diagnostic et la prise en charge des MHM. Les conditions de réalisation de certains de ces prélèvements sont indiqués dans le tableau qui figure dans l' « Annexe n°16 »



---

*MATÉRIEL ET MÉTHODES*



---

## I. Nature et objectif du travail :

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une thèse pédagogique, dont le but principal consiste en l'élaboration d'un guide pratique d'aide au diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme, sans pour autant l'évaluer.

Ainsi, cette thèse, contrairement aux études de recherche et d'analyse clinique, relève d'un travail de synthèse, descriptif et éducatif, orienté vers la conception d'un support structuré, clair et visuel, destiné à améliorer la reconnaissance des phénotypes évocateurs des MHM et à guider l'orientation diagnostique en fonction des ressources disponibles au Maroc.

L'approche méthodologique entreprise, dans ce contexte, était comme suit :

- Identification de la population cible ;
- Analyse des besoins auprès du public identifié ;
- Revue de littérature structurée et sélection des maladies pertinentes;
- Création de tableaux diagnostiques, d'organigrammes et d'algorithmes décisionnels adaptés à la pratique clinique ;
- Validation du travail.

## II. Population ciblée :

Le guide élaboré visera une population plus ou moins large et diversifiée, en terme de niveaux de formation et de savoir médical. Celle-ci regroupe :

- Les étudiants de médecine :

Devant la rareté des maladies héréditaires du métabolisme (MHM), celles-ci sont, généralement, abordées de manière brève et non approfondie durant la formation des étudiants. Ces derniers peinent, alors, à intégrer ces connaissances dans une démarche clinique concrète.

Le guide leur permettra de reconnaître les signes d'appels devant lesquels il faudrait évoquer les MHM et leur offrira une vision globale des phénotypes métaboliques, ainsi qu'une approche pratique applicable en stage

➤ **Les internes et résidents :**

Qu'ils soient en pédiatrie, urgences, médecine interne, réanimation ou autres spécialités, les internes et résidents disposeront d'organigrammes clairs pour l'orientation diagnostique, avec une liste des maladies métaboliques traitables, leur facilitant l'identification des MHM dans des situations parfois urgentes et la demande des examens adéquats, pour une prise en charge initiale et précoce adaptée.

➤ **Les généralistes et praticiens de première ligne**

Dans les structures où les ressources spécialisées sont limitées, les médecins généralistes jouent un rôle central dans la suspicion initiale. Le guide peut leur permettre de reconnaître les phénotypes évocateurs, demander un premier bilan adapté et enfin orienter rapidement le patient vers un centre spécialisé.

### **III. Analyse des besoins pédagogiques :**

Afin que le guide soit rapportant et ait un intérêt auprès de la population choisie (étudiants, internes, résidents et généralistes), une enquête a été menée auprès de celle-ci, dans le but de définir leurs besoins pédagogiques. L'analyse des résultats de cette étude nous a permis de mettre en évidence les principales difficultés rencontrées par ce public.

En premier lieu, les MHM sont moins fréquemment suspectées, du fait de leur rareté apparente et leur présentation, majoritairement, non spécifique. En effet, les jeunes médecins se trouvent souvent désorientés, face à des tableaux polymorphes, rassemblant troubles neurologiques, hépatiques, cardiaques, musculaires et rénales, entre autres. Ils trouvent, aussi, une difficulté à rattacher ces divers signes, dont l'association pourrait paraître illogique, à une cause métabolique.

En deuxième lieu, il a été constaté qu'il existe un manque d'outils pédagogiques simplifiés proposant une démarche diagnostique systématisée. Les informations mis à disposition dans les articles scientifiques, sont souvent dispersées, très spécialisées sinon inaccessibles pour les médecins en formation. L'absence d'un support didactique, visuel et hiérarchisé constitue donc un obstacle essentiel.

En dernier lieu, nous avons déduit que les médecins en formation trouvent, parfois, des difficultés à demander les examens appropriés de première et deuxième intention. Surtout que dans le contexte marocain, existent des contraintes quant à la disponibilité de certains bilans.

#### **IV. Collecte des données :**

Dans la perspective de l'élaboration de ce guide, une recherche documentaire approfondie a été réalisée, en se basant sur des sources et bases de données scientifiques crédibles et fiables telles que PubMed, Google Scholar, Orphanet, IEMbase... En plus de divers autres ouvrages de référence en maladies héréditaires du métabolisme notamment l'«Atlas of Inherited Metabolic Diseases » et « Vademucum Metabolicum »

La recherche avait comme but principal, l'identification des manifestations cliniques, examens diagnostiques et possibilités thérapeutiques existantes, des différentes MHM. Néanmoins, vu la multiplicité de celles-ci et leur grande variété nous avons décidé de nous focaliser sur les maladies traitables.

Bien évidemment, toute pathologie dont le traitement existe et dont la prise en charge efficace est possible, doit être obligatoirement évoquée en premier, recherchée et diagnostiquée quand cela est nécessaire. Ainsi, les MHM auxquelles nous avons prêté plus d'intérêt sont celles appartenant, d'abord au groupe 1 de la classification physiopathologique, c'est à dire les maladies dues à un défaut du métabolisme des molécules simples et puis certaines des MHM par anomalies du métabolisme énergétique ou des molécules complexes, traitables.

Par ailleurs, il s'est avéré important d'aborder, aussi, les troubles les plus fréquemment rencontrés et diagnostiqués au sein de la plateforme métabolique établie dans notre faculté, même les non traitables parmi ceux-là, pour que les jeunes médecins en formation sachent les guetter, les suspecter et diminuer les chances de rater leur diagnostic.

La finalité n'était donc pas d'être exhaustif, mais de retenir les éléments pertinents pour une utilisation clinique pratique et pédagogique.

## V. Approche et organisation générale :

La conception et structuration du guide ont été réalisées selon un plan de travail, fait de deux étapes majeures :

- 1ère étape : Construction de tableaux diagnostiques
- 2ème étape : Élaboration d'organigrammes et d'algorithmes de synthèse

### 1. Construction de tableaux diagnostiques :

Lors de cette phase, les propriétés et caractéristiques de chacune des maladies héréditaires du métabolisme choisies, ont été arrangées dans des tableaux diagnostiques. Chaque tableau, précise la maladie, le(s) gène(s) muté(s), leur modes de transmission (autosomique récessive/dominante ou liée à l'X) et puis l'enzyme sinon le transporteur altérés. Ensuite, les manifestations ou signes cliniques, de ladite maladie, sont indiqués, de même pour les éléments paracliniques, notamment biochimiques (biomarqueurs), nécessaires et indispensables à son diagnostic. Enfin, le traitement, si existant, n'est abordé que brièvement, puisque la thérapeutique ne fait pas partie des objectifs de cette thèse.

Dans un souci de systématisation, les maladies ont été organisées et réparties en groupes selon la classification physiopathologique des MHM, détaillée précédemment dans la partie « revue bibliographique ».

### 2. Élaboration d'organigrammes et d'algorithmes de synthèse :

Dans cette deuxième phase du travail, des organigrammes ont été développés, offrant un enchaînement décisionnel pratique, simplifié et facile à entreprendre. Ils ne détaillent pas les maladies, mais fournissent une orientation diagnostique, face à des signes cliniques fréquemment rencontrés dans le cadre des MHM, tels que la cholestase, l'hépatomégalie, les convulsions... ou des tableaux de décompensations, surtout l'encéphalopathie aiguë, l'acidose métabolique et l'hypoglycémie.

À travers ces algorithmes, nous avons présenté une démarche de diagnostic et de raisonnement à suivre, commençant, pour la plupart, par l'élimination des causes courantes, puis l'identification de signes d'alerte, la recherche de particularités orientatrices associées (qui ont été détaillées dans des tableaux annexes) et la demande, par la suite, d'un bilan de 1ère et 2ème intention. Pour les cas de décompensation (l'encéphalopathie aigue et l'hypoglycémie), nous avons proposé une orientation basée, surtout, sur le bilan biologique.

Ces organigrammes ont été conçus, en prenant en considération le contexte marocain et particulièrement la problématique de disponibilité de beaucoup d'examens d'investigation nécessaires au diagnostic de ce type de maladies. Ainsi, nous précisons les bilans de base réalisables dans l'immédiat au sein des structures hospitalières classiques, et les tests plus spécifiques nécessitant un plateau technique spécialisé.

Il faudrait aussi ajouter que tous les organigrammes ont été élaborés par nos soins, hormis celui présenté dans l' Annexe n° 15, que nous avons extrait de l'article de Bonilla Guerrero et al [37]

## **VI. Validation du guide :**

L'élaboration du guide a été effectuée sous la supervision de l'encadrant, qui a lu, révisé et validé chaque partie. Certaines informations ont été rectifiées, des tableaux ont été ajustés pour améliorer leur lisibilité, et certaines étapes décisionnelles ont été simplifiées lorsque cela ne compromettait pas la rigueur diagnostique.

Cette validation a permis de s'assurer que le guide réponde à son objectif pédagogique : être clair, cohérent, utilisable et adapté aux besoins des apprenants et des praticiens.



## *RÉSULTATS*



Dans ce chapitre nous présentons le guide établi dans le cadre de cette thèse. Celui-ci est réparti en deux sections principales : section A et section B. La première regroupe des tableaux descriptifs des différentes MHM classées en fonction de leur mécanisme sous-jacent, et la seconde comprend des organigrammes qui proposent une conduite d'orientation diagnostique face à divers motifs.

## I. Section A: Tableaux descriptifs :

Cette partie comporte un ensemble de tableaux (26 tableaux au total) qui détaille les caractéristiques d'un nombre de maladies héréditaires du métabolisme. Elles sont organisées en fonction de leur catégorie physiopathologique comme suit :

- Les troubles par atteinte des molécules simples : qui regroupent les anomalies métaboliques des acides aminés, acides organiques, cycle de l'urée, sucres, hème, métaux, vitamines B, neurotransmetteurs et purines et pyrimidines ;
- Les troubles du métabolisme énergétique : qui incluent les glycogénoses, les déficits de la créatine, l'hyperinsulinisme congénital, les déficits de l'oxydation des acides gras, les troubles métaboliques des corps cétoniques et les déficits du complexe pyruvate déshydrogénase ;
- Les troubles par atteinte des molécules complexes : parmi lesquels on aborde la maladie de Pompe, les sphingolipidoses, les mucopolysaccharidoses, la maladie de Niemann– Pick type C, les sialidoses, l'adrénoleucodystrophie liée à l'X et les troubles de synthèse des acides biliaires ;

Un paragraphe introductif précède chacun de ces tableaux qui résumant les caractéristiques génétiques, enzymatiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de chaque pathologie.

Dans certains cas, des informations supplémentaires jugées importantes sont ajoutées soit sous forme de remarques ou sont inscrites dans des tableaux complémentaires.

Nous présentons le contenu de cette première partie dans les pages suivantes :

## **1. Troubles par atteinte des molécules simples :**

### **1.1. Les Anomalies métaboliques des acides aminés :**

Ces anomalies résultent le plus souvent d'un déficit enzymatique impliqué dans la dégradation, la synthèse ou le transport d'un ou de plusieurs acides aminés (AA). Elles entraînent une accumulation de métabolites toxiques ou, à l'inverse, un déficit en composés essentiels, responsables de manifestations cliniques variables. Il convient d'aborder les maladies classées dans ce groupe de manière détaillée, comme rapportée sur le tableau IV.

### **1.2. Les aciduries/acidémies organiques (AO) :**

Les aciduries organiques sont liées à un déficit enzymatique dans les voies de dégradation de certains acides aminés, des acides gras ou d'autres composés métaboliques. Ces anomalies entraînent l'accumulation d'acides organiques toxiques, responsables de troubles métaboliques souvent sévères.

Le diagnostic clinique, paraclinique et le traitement général de ce type de MHM sont précisés dans le tableau V.

### **1.3. Les déficits du cycle de l'urée (DCU) :**

Ces troubles sont la conséquence d'anomalies enzymatiques ou de transport affectant les voies d'élimination de l'ammoniaque, ils sont cités dans le tableau VI.

### **1.4. Les troubles du métabolisme des sucres :**

Les anomalies du métabolisme du galactose et fructose entraînent respectivement une galactosémie et fructosémie dont les caractéristiques figurent dans le tableau VII.

### **1.5. Les Porphyrries :**

Ces MHM surviennent suite au dysfonctionnement de l'une des 8 enzymes de biosynthèse de l'hème. Elles sont classées en 2 types : les porphyries aiguës (Tableau VIII) et les porphyries chroniques (Tableau IX)

**Tableau IV. Caractéristiques des aminoacidopathies**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficient	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Phénylcétonurie (PCU)</b> - mode de transmission autosomique récessif (AR) du gène <i>PAH</i>- [38], [39], [40]</p>	<p>Phénylalanine-hydroxylase (PAH) → cofacteur : la tétra-hydro-bioptérine BH4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit intellectuel (constant et irréversible)</li> <li>- Vomissements</li> <li>- Convulsions</li> <li>- Troubles neuropsychiatriques et comportementaux (hyperactivité, troubles de l'attention et des fonctions exécutives, troubles de l'humeur...)</li> <li>- Anomalies du mouvement et du tonus (spasticité, hypertonie, tremblements)</li> <li>- Dépigmentation (téguments et yeux clairs), eczéma et odeur de souris ou de moisi</li> <li>- Effets tératogène chez la femme enceinte non traitée (déficit intellectuel, microcéphalie, malformations congénitales)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperphénylalaninémie persistante sur la chromatographie des AA (CAA);</li> <li>- La confirmation génétique par la mise en évidence de mutations bialléliques pathogènes du gène <i>PAH</i> ;</li> <li>- L'exclusion d'un déficit en bioptérine BH4 (principal diagnostic différentiel) est systématique et se fait par le dosage urinaire des bioptérines et le dosage sanguin de l'activité de la DHPR (enzyme de recyclage de la BH4) ;</li> </ul> <p><b>Le diagnostic précoce est très important d'où l'importance du dépistage néonatal.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Établir le plus tôt possible un régime pauvre en phénylalanine : limiter l'apport en protéines naturelles et privilégier des formules et des aliments pharmaceutiques apportant des protéines synthétiques à faible teneur en phénylalanine ou sans phénylalanine, tout en apportant les autres nutriments et minéraux essentiels ± supplémentation en BH4</li> <li>→ But : Maintenir un taux plasmatique de phénylalanine entre 120 et 360 <math>\mu\text{mol/l}</math>.</li> </ul>

<p><b>Tyrosinémie type I ou tyrosinémie hépato-rénale</b> -mode de transmission AR du gène <i>FAH</i> [41], [42], [43]</p>	<p>Fumarylacéto-acétate hydrolase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge de révélation : les premiers 6 mois de vie</li> <li>- Dysfonction hépatique : allant de crises d'insuffisance hépatique (IH) aiguë souvent révélatrices (les premiers mois de vie) associées à des troubles de coagulations, hypoglycémie, HMG, ictère,... à la cirrhose qui peut évoluer vers un carcinome hépatocellulaire ;</li> <li>- Atteinte rénale : néphromégalie, dysfonction tubulaire type syndrome de Fanconi souvent compliqué par un rachitisme vitamino-résistant, une HTA, une néphrocalcinose, une glomérulopathie et une insuffisance rénale chronique ;</li> <li>- Atteinte neurologique : des crises aiguës de neuropathie périphérique (crises porphyria-like) avec des paresthésies, des douleurs neuropathiques avec ou sans posture hypertonique, une faiblesse musculaire voire une paralysie et des signes végétatifs (HTA, tachycardie, iléus) ;</li> <li>- Autres : odeur sulfureuse, retard de croissance, vomissement, diarrhée, cardiomyopathie hypertrophique,....</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tyrosinémie élevée inconstamment (CAA)</li> <li>- Autres anomalies : augmentation des concentrations plasmatiques de la phénylalanine et méthionine, perturbations du bilan hépatique (cytolyse, TP bas, TCA prolongé, alfa-foetoprotéine (AFP) élevé, hyperbilirubinémie,...), perturbations du bilan rénal (aminoacidurie, phosphaturie, glycosurie, protéinurie, acidose métabolique, insuffisance rénale chronique (IRC))</li> <li>- Confirmation diagnostique via le dosage du Succinylacétone sanguin ou urinaire qui doit être élevé ± la confirmation génétique ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise de nitisone (NTBC) qui inhibe une étape plus proximale de la voie de dégradation de la tyrosine</li> <li>- Restriction alimentaire en tyrosine et en phénylalanine pour maintenir les niveaux dans la plage souhaitable (taux de tyrosine sérique de 200 à 400 µmol/L tout en maintenant des niveaux adéquats de phénylalanine).</li> </ul>
--	---------------------------------------	--	---	--

**Maladies Héritaires du Métabolisme : guide pratique pour une bonne orientation diagnostique dans le contexte marocain**

<p><b>Tyrosinémie type II ou tyrosinémie oculo-cutanée</b>          – mode de transmission AR du gène <i>TAT</i>–          [38], [43], [44], [45]</p>	<p>Tyrosine aminotransférase hépatique cytoplasmique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Âge de révélation : 1ère année de vie</li> <li>– Symptômes oculaires (inauguraux) : kératite pseudo-dendritique bilatérale avec larmoiement, rougeur, photophobie ;</li> <li>– Symptômes cutanés : lésions hyperkératosiques, irrégulières, bien limitées, douloureuses et non prurigineuses, au niveau des zones de pression des paumes des mains et plantes des pieds ± hyperhydrose ;</li> <li>– Symptômes neurologiques : déficit intellectuel à degrés différents, hyperactivité, convulsions, ataxie, tremblements ;</li> <li>– Risque foetal chez la femme enceinte malade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertyrosinémie isolée importante (&gt;500 µmol/L) de même que pour la tyrosine au niveau urinaire et cérébral (LCR) ;</li> <li>– Concentrations élevées de métabolites tyrosiniques au niveau urinaire (4-hydroxy-phénylpyruvate, 4-hydroxy-phénylacétate, 4-hydroxy-phényllactate, tyramine...) ;</li> <li>– Absence du succinylacétone au niveau plasmatique et urinaire ;</li> <li>– La confirmation se fait via les tests moléculaires ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Régime alimentaire restreint en tyrosine et phénylalanine pendant la petite enfance ( il doit être instauré dès la suspicion de la maladie)</li> <li>– But : Abaisser le taux plasmatique à moins de 400 µmol/L.</li> <li>– Une supplémentation en acides aminés essentiels, vitamines et oligo-éléments est aussi nécessaire.</li> </ul>
<p><b>Tyrosinémie type III</b>          – mode de transmission AR du gène <i>HPD</i>–          [43], [46]</p>	<p>4-Hydroxyphénylpyruvate dioxygénase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Déficience intellectuel (minime à sévère)</li> <li>– Retard psychomoteur</li> <li>– Troubles de comportement (hyperactivité), d'apprentissage et d'attention</li> <li>– Troubles neurologiques : Convulsions, ataxie, hypotonie</li> <li>– Absence d'atteinte hépatique, cutanée ou oculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tyrosinémie élevé sans autres anomalies des AA ;</li> <li>– Concentrations urinaires élevées de métabolites de la tyrosine (4-hydroxy-phénylpyruvate, 4-hydroxy-phénylacétate, 4-hydroxy-phényllactate) ;</li> <li>– Les tests génétiques confirment le diagnostic</li> </ul>	<p>Le traitement implique une restriction de la tyrosine pour maintenir les taux plasmatiques de tyrosine de 200 à 500 µmol/L</p>

<p><b>Leucinose ou Maladie des urines du sirop d'érable</b></p> <p>- mode de transmission AR des gènes <i>BCKDHA</i>, <i>BCKDHB</i>, <i>DBT</i> ou <i>DLD</i> (chacun code pour une sous-unité du complexe alpha-cétoacide déshydrogénase des AA ramifiés)-[38], [47], [48]</p>	<p>Le complexe alpha-cétoacide déshydrogénase des acides aminés ramifiés → cofacteur : la thiamine (vitamine B1)</p>	<p>5 formes cliniques (en fonction de l'activité enzymatique résiduelle) :</p> <p>→ Forme classique : le nouveau-né présente à 12-24h de vie une odeur de sirop d'érable dans le cérumen et les urines, une irritabilité, des difficultés à s'alimenter, des mouvements de pédalage, des convulsions, et une léthargie progressant vers un coma avec apnée intermittente et opisthotonos, éventuellement un décès. Si l'enfant survie à cette décompensation, il présentera toujours des séquelles neurologiques sévères;</p> <p>→ Les formes intermédiaires et sensibles à la thiamine : connaissent une période néonatale normale à part l'émission d'urines à odeur typique anormale suivie de l'installation de troubles d'alimentation, d'un retard de croissance et de développement intellectuel. Les décompensations sous stress catabolique sont possibles avec un tableau d'encéphalopathie aigue ;</p> <p>→ Forme intermittente : sujet asymptomatique avec une croissance et un développement précoces normaux et des décompensations épisodiques pouvant être graves ;</p> <p>→ Forme par déficit en sous-unité E3: présentent un large spectre phénotypique, allant de manifestations neurologiques précoces à une maladie hépatique isolée à l'âge adulte.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation des concentrations des acides aminés ramifiés (Leu, Val, Ile) au niveau plasmatique (CAA)</li> <li>- Élévation de l'allo-isoleucine plasmatique (CAA) =&gt; marqueur pathognomonique</li> <li>- Élévation des cétoacides ramifiés urinaires à partir des 48-72h de vie</li> <li>- Cétose</li> <li>- Absence d'hypoglycémie et d'hyperammoniémie</li> <li>- Dans les formes par déficit en sous-unité E3 en plus des signes susmentionnés on trouve aussi une ↑ des concentrations du lactate, pyruvate et alanine au niveau plasmatique et de l'acide α-cétoglutarique dans les urines</li> <li>- La confirmation génétique est possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Régime limité en acides aminés ramifiés</li> <li>- Prise en charge adéquate des crises de décompensation</li> </ul>
---	--	---	---	--

<p><b>Homocystinurie « classique » (HCU)</b>          - mode de transmission AR du gène <i>CBS</i>- [38], [43], [49]</p>	<p>Cystathionine-<math>\beta</math>-synthase          - cofacteur : vitamine B6 (pyridoxine)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte oculaire : la luxation/subluxation cristalline avec myopie progressive sont très évocatrices. Un strabisme, un glaucome, un décollement de la rétine, et une atrophie optique peuvent aussi exister.</li> <li>- Atteinte squelettique et des tissus conjonctifs : un syndrome marfanôïde avec des os longs et minces et une arachnodactylie, ainsi que des déformations osseuses, une ostéopénie et autres complications.</li> <li>- Atteinte neuropsychiatrique : une déficience intellectuelle, des troubles neuro-développementaux (troubles du spectre autistique, troubles d'apprentissage...), des mouvements anormaux, des convulsions et des troubles psychiatriques (psychose, troubles de l'humeur et de la personnalité)</li> <li>- Atteinte vasculaire : troubles thromboemboliques veineux/artériels fréquents chez les jeunes adultes, surtout de type cérébrovasculaires avec des tableaux d'AVC</li> <li>- Risque thromboembolique augmenté chez la femme enceinte malade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperhomocystéinémie (&gt; 100 <math>\mu\text{mol/l}</math>) et hyperméthioninémie avec baisse de la cystine</li> <li>- L'exclusion d'autres causes d'hyperhomocystéinémie est nécessaire via la demande d'un hémogramme, les dosages vitaminiques (vitamines B12 et B9), le dosage des AA plasmatiques et de l'acide méthylmalonique plasmatique et urinaire (voir chapitre des troubles de la cobalamine)</li> <li>- Dans l'HCU classique la concentration d'acide méthylmalonique (AMM) plasmatique et urinaire est normale, de même pour les dosages vitaminiques .</li> <li>- La confirmation diagnostique se fait par l'analyse moléculaire et le dosage de l'activité enzymatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- But : Maintenir la concentration plasmatique de l'homocystéine à moins de 100 <math>\mu\text{mol/L}</math> chez les adultes et à moins de 50 <math>\mu\text{mol/L}</math> chez les enfants</li> <li>- Supplémentation en vitamines B6, B9 et B12</li> <li>- En cas d'échec : régime pauvre en méthionine avec supplémentation en cystine et bétaïne</li> <li>- Administration chez la femme enceinte d'héparine de bas poids moléculaire au cours du dernier trimestre et 6 semaines après l'accouchement.</li> </ul>
--	--	---	--	--

<p><b>Hyperglycinémie non cétosique</b>          - mode de transmission AR de l'un des gènes <i>GLDC</i> ou <i>AMT ± GCSH</i>- [38], [43], [50]</p>	<p>L'un des composants du système enzymatique de clivage de la glycine</p>	<p>- Les formes classiques sévères sont :          → La forme néonatale: patient normal à la naissance puis présente après un intervalle libre une anorexie, des difficultés alimentaires, des convulsions myocloniques, une léthargie avec hypotonie progressant vers un coma et une apnée souvent fatale. Les enfants qui survivent développent un tableau de type paralysie cérébrale spastique et hypertonique, sans le moindre progrès psychomoteur ou comportement adaptatif ou social          → La forme infantile (&lt;3mois) : avec des crises convulsives et un retard de développement psychomoteur          - Dans les formes atténuées l'atteinte neurologique est moins sévère, mais elles se caractérisent surtout par des troubles de comportement (une hyperactivité importante), une chorée et des épisodes intermittents de léthargie et ataxie déclenchés par la fièvre et l'infection.</p>	<p>- Élévation de la glycine au niveau du plasma et le LCR (CAA) avec un rapport, glycine LCR/ glycine plasma, élevé          - Analyse des acides organiques urinaires normale          - À l'IRM cérébrale : Atrophie cérébrale progressive et myélinisation retardée.          - Confirmation diagnostique par les tests génétiques moléculaires</p>	<p>- Il n'existe actuellement aucun traitement très efficace.          - Le benzoate de sodium peut augmenter l'excrétion de glycine, et le dextrométhorphan peut avoir un effet anticonvulsivant, probablement en atténuant l'hyperexcitation du récepteur NMDA dans le système nerveux central, mais leur effet reste limité.</p>
---	--	--	---	---

<p><b>Les déficits de synthèse de la sérine</b></p> <p>– mode de transmission AR de l'un des gènes <i>PHGDH</i>, <i>PSAT1</i>, ou <i>PSPH</i> [51], [52], [53]</p>	<p>3 enzymes :</p> <p>→ Phosphoglycérate déshydrogénase (PGDH) ou</p> <p>→ Phosphosérine aminotransférase (PSAT) ou</p> <p>→ Phosphosérine phosphatase (PSP)</p>	<p>Plusieurs phénotypes existent allant des plus sévères et létaux (forme prénatale) au moins sévères (forme adulte) :</p> <p>→ Syndrome de Neu-Laxova (prénatal) : avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU), une microcéphalie, un faciès dysmorphique, des anomalies et malformations congénitales des membres, de la peau, du système nerveux central et d'autres appareils. La mort est inévitable soit in utero ou en postnatal précoce ;</p> <p>→ Forme infantile: RCIU, microcéphalie, crises épileptiques, retard de croissance staturo-pondérale et de développement psychomoteur sévère, déficience intellectuelle, tétraplégie spastique, troubles oculaires (cataracte congénitale bilatérale, nystagmus), malformations cérébrales et d'autres organes ;</p> <p>→ Forme juvénile : épilepsie, troubles développementaux et intellectuels modérés, anomalies psychiatriques</p> <p>→ Forme adulte : avec une polyneuropathie progressive, un déficit cognitif léger ± une ataxie ;</p>	<p>– Diminution des concentrations de sérine plasmatique (doit être dosée à jeun sinon elle sera normale) et cérébrale (CAA)</p> <p>– Diminution des concentrations plasmatiques (à jeun) et dans le LCR de la glycine (peuvent être normales)</p> <p>– IRM cérébrale : présence d'anomalies structurales dans les formes prénatale et infantiles alors qu'elles sont absentes dans les formes juvénile et adulte.</p> <p>– Confirmation diagnostique soit génétique ou par dosage enzymatique</p>	<p>Supplémentation en L-sérine et glycine s'est montrée efficace</p>
--	--	--	--	--

<p><b>Intolérance aux protéines lysinuriques (IPL)</b>          - mode de transmission AR du gène <i>SLC7A7</i>- [13], [38], [39]</p>	<p>Transporteur des acides aminés cationiques dibasiques (lysine, arginine et ornithine) au niveau de la membrane basolatérale des cellules épithéliales des tubules rénaux et de l'intestin grêle</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le nouveau-né/ nourrisson sous allaitement maternel est asymptomatique. La maladie se déclare, une fois du lait artificiel ou des aliments solides riches en protéines sont introduits, par des décompensations métaboliques épisodiques d'hyperammoniémie post-prandiale se manifestant par des troubles d'alimentation, des vomissements et des troubles de conscience.</li> <li>Les autres signes :</li> <li>- Forte aversion pour les aliments riches en protéines, diarrhée, HSMG et un retard de croissance</li> <li>- Atteinte osseuse : ostéoporose avec des fractures pathologiques</li> <li>- Atteinte hématologique et immunologique : lupus, vitiligo, polyarthrite rhumatoïde, syndrome hémophagocytaire...</li> <li>- Atteinte pulmonaire : protéinose alvéolaire, fibrose, jusqu'à l'insuffisance respiratoire aiguë</li> <li>- Atteinte rénale et convulsions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baisse des concentrations plasmatiques de la lysine, arginine et ornithine (CAA) mais peuvent être normales</li> <li>- Augmentation des concentrations de ces AA cationiques au niveau urinaire notamment de la lysine de même pour l'acide orotique</li> <li>- Augmentation de la glutamine, alanine, glycine, sérine, proline et citrulline au niveau du plasma</li> <li>- Hyperammoniémie en postprandial</li> <li>- Autres : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, LDH élevé, hyperferritinémie, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, cytolysé hépatique modérée, syndrome de Fanconi...</li> <li>- Confirmation par l'analyse moléculaire.</li> </ul>	<p>Limitation de l'apport protéidique          + supplémentation en citrulline, lysine et carnitine</p>
---	--	---	--	---

<p><b>Maladie de Hartnup</b> - mode de transmission AR du gène <i>SLC6A19</i>- [13], [54]</p>	<p>Transporteur des AA neutres à travers la bordure en brosse des cellules épithéliales du tubule proximal rénal et de l'épithélium intestinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les sujets sont souvent asymptomatiques</li> <li>- Les symptômes apparaissent, de façon épisodique, suite à l'exposition au soleil, le temps chaud, la diarrhée, la fièvre, un régime inadéquat et le stress avec :             <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Une dermatite ressemblant à la pellagre (lésions érythémato-squameuses au niveau des zones exposées au soleil)</li> <li>→ Des signes neuropsychiatriques : ataxie cérébelleuse intermittente, tremblements, crises épileptiques, troubles d'humeur, psychose et un retard mental</li> </ul> </li> <li>- Les symptômes s'améliorent avec l'âge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Excrétion urinaire élevée des AA neutres notamment l'alanine, la sérine, la thréonine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, la tyrosine, l'asparagine, la glutamine, le tryptophane, l'histidine et la citrulline</li> <li>- Concentration plasmatique de ces AA diminuée ou normale</li> <li>- La confirmation est génétique</li> </ul>	<p>Un régime riche en protéines avec supplémentation en vitamine B3 (nicotinamide ou niacine)</p>
<p><b>Déficit en BCKDK</b> - mode de transmission AR du gène <i>BCKDK</i>- [14], [38]</p>	<p>La cétoacide déshydrogénase kinase des acides aminés ramifiés (BCKDK) =&gt; enzyme régulatrice de la BCKDH (le complexe alpha-cétoacide déshydrogénase des acides aminés ramifiés)</p>	<p>Déficience cognitive et intellectuelle, troubles du spectre de l'autisme (TSA), retard du développement psychomoteur sévère, épilepsie, microcéphalie postnatale et un eczéma type acrodermatite entéropathique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baisse des concentrations des AA ramifiés dans le plasma et LCR (CAA)</li> <li>- Confirmation par mise en évidence de mutation biallélique au niveau du gène BCKDK</li> </ul>	<p>Régime riche en protéines et supplémentation en AA ramifiés</p>

**Tableau V. Caractéristiques des aciduries organiques**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Acidurie méthylmalonique isolée (AMM)</b></p> <p>-mode de transmission autosomique récessif (AR) de l'un des gènes <i>MMUT</i>, <i>MMAA</i>, <i>MMAB</i> ou <i>MMADHC</i>- [5], [38], [55], [56]</p>	<p>→ AMM non-sensible à la vitamine B12 =&gt; déficit en méthylmalonyl-CoA mutase (MCM)</p> <p>→ AMM sensible à la vit B12 =&gt; déficit de synthèse de l'adénosylcobalamine (cofacteur de la MCM et dérivé de la vit B12)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez le nouveau-né : après un intervalle libre, se déclenche une décompensation aiguë souvent fatale avec une détérioration de l'état général, anorexie, vomissements, hypothermie, déshydratation, hyperventilation, troubles toniques et une léthargie progressant vers un coma (encéphalopathie aiguë)</li> <li>- Ces décompensations récidivent sans traitement et sous stress hypercatabolique</li> <li>- Les formes infantiles ou au-delà se caractérisent par des complications chroniques telles qu'un retard de croissance et développemental, une déficience cognitive et des troubles neuro-développementaux (TND), une atteinte neurologique (AVCs affectant surtout les noyaux gris centraux, ataxie, mouvements anormaux, troubles toniques, convulsions), une HMG, des vomissements chroniques, une pancréatite récurrente, une néphrite tubulo-interstitielle, une atrophie optique, des infections fréquentes et d'autres atteintes (cardiaques, dermiques, osseuses,...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élévation significative et persistante de l'acide méthylmalonique au niveau urinaire et plasmatique sur chromatographie des acides organiques urinaires (CAOU)</li> <li>- Élévation du 3-hydroxy-propionate, méthylcitrates et de la tiglylglycine urinaires</li> <li>- Exclure systématiquement les diagnostics différentiels (AMM par déficit en d'autres enzymes, les AMM combinées notamment à l'homocystinurie ou à l'acidurie malonique et la déficience acquise en cobalamine), via les tests de réponse à la vit B12, le dosage de l'homocystéine, l'acide malonique et la cobalamine</li> <li>- Lors des crises : acidocétose à trou anionique (TA) élevé, hypoglycémie, lactatémie élevée, hyperammoniémie, hyperglycinémie, neutropénie, thrombocytopénie et/ou anémie</li> <li>- Confirmation génétique</li> </ul>	<p>Un régime pauvre en protéines, complété par des aliments médicaux spéciaux à base d'acides aminés, dépourvus de la valine, l'isoleucine, la thréonine et la méthionine ± supplémentation en vit B12 (AMM sensible à la vit B12) et la carnitine</p>

<p><b>Acidurie propionique (AP)</b></p> <p>- mode de transmission AR des gènes <i>PCCA</i> ou <i>PCCB</i>- [38], [55], [57]</p>	<p>Propionyl-CoA carboxylase</p> <p>→cofacteur : biotine (vitamine B8)</p>	<p>Symptomatologie très similaire à celle de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme néonatale : caractérisée par une crise métabolique menaçante avec un tableau d'encéphalopathie aigue.</li> <li>- Forme tardive chronique : avec des Décompensations intermittentes semblables à celle du nouveau-né, associées à des symptômes chroniques pareils à ceux retrouvés dans l'AMM mais avec des TND plus prononcés, des atteintes psychiatriques (psychose), une atteinte cardiaque plus fréquente et rénale plus rare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élévation du 3-hydroxypropionate, 2-méthylcitrate (marqueur important), tiglylglycine et/ou propionylglycine (CAOU)</li> <li>- Élévation de la propionyl carnitine (C3) sur le profil acylcarnitine plasmatique (PAP)</li> <li>-Élévation de la glycine (CAA)</li> <li>- Concentration normale de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine</li> <li>- Durant la crise : mêmes caractéristiques biochimiques que l'AMM</li> <li>- Confirmation soit par séquençage génétique ou par dosage de l'activité enzymatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un apport calorique et protéique non propionique suffisant est nécessaire pour assurer une croissance et un développement normaux. Ceci, grâce à des préparations sans acides aminés propioniques tels que la valine, l'isoleucine, la méthionine et la thréonine.</li> <li>- Une restriction alimentaire des acides gras à chaîne impaire, autre précurseur de l'acide propionique, peut également s'avérer nécessaire +/- carnitine</li> </ul>
---	--	---	---	---

<p><b>Acidurie isovalérique (AIV)</b>          – mode de transmission AR du gène <i>IVD</i>– [55], [58]</p>	<p>Isovaléryl CoA déshydrogénase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Forme précoce néonatal : similaire à celles des autres AO, mais à laquelle s’ajoute l’odeur caractéristique et désagréable de « pieds suants »</li> <li>– Forme à révélation tardive (infantile/adulte) : avec un retard de croissance et de développement psychomoteur, une atteinte neurocognitive et intellectuelle moins sévère, des troubles toniques (hypotonie/dystonie), une ataxie, des troubles du mouvement (tremblements, syndrome extrapyramidal), des convulsions, une pancréatite, une atteinte cardiaque (arythmie) et hématologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Élévation de l’isovalérylglycine (CAOU) et de l’isovalérylcarnitine (PAP) =&gt; très évocateurs</li> <li>– Pendant les crises décompensatoires : Acidose métabolique à TA élevé, cétose avec élévation des corps cétoniques (acide 3-hydroxybutyrique et l’acétoacétate), hyperlactatémie, hypammoniémie, hyperglycémie, leucopénie, thrombocytopénie voire pancytopénie, élévation de l’acide 3-hydroxyisovalérique (CAOU)</li> <li>– La confirmation est soit génétique ou enzymatique</li> </ul>	<p>Restriction protéique visant à réduire la charge en métabolites toxiques, associée à une supplémentation en glycine et/ou en carnitine pour favoriser la synthèse et l’excrétion de conjugués moins toxiques, et utilisation d’une formule métabolique à teneur réduite en leucine</p>
---	--------------------------------------	--	--	---

<p><b>Acidurie glutarique type I (AG-I)</b>          -mode de transmission AR du gène <i>GCDH</i>- [38], [59]</p>	<p>Glutaryl-CoA déshydrogénase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme à révélation précoce : avec une macrocéphalie (inconstante) progressive et le développement d'une crise encéphalopathique aiguë (parfois récurrente) à l'origine de lésions striatales sévères irréversibles se traduisant par la perte de fonctions (contrôle de la tête, les réflexes de succion et de déglutition, la capacité de s'asseoir, de se mettre debout, la préhension), une hypotonie axiale profonde, une hypertonie périphérique et des mouvements dystoniques ou athétosiques des mains et des pieds. La déficience cognitive est aussi possible.</li> <li>- Forme insidieuse : sans crise mais avec une dégénérescence neurologique lente évoluant, comme la forme précoce, vers une spasticité paralysante, une dystonie et une déficience mentale</li> <li>- Forme tardive (adolescent/adulte): associée à une neuropathie périphérique, des maux de tête, vertiges, démarche ataxique transitoire, diminution de la motricité fine. Une atteinte rénale (IRC), une épilepsie ou une démence sont aussi possibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentrations urinaires, plasmatiques et dans le LCR, élevées de l'acide glutarique, 3-hydroxyglutarique et l'acide glutaconique (biomarqueurs spécifiques)</li> <li>- Anomalies et lésions striatales et extra-striatales caractéristiques à l'IRM cérébrales du patient (Annexe n°1). Des hématomes et hygromes sous-duraux peuvent aussi être retrouvés (= &gt; diagnostic différentiel : maltraitance de l'enfant)</li> <li>- Rarement lors des crises : cétose, hypoglycémie, hyperammoniémie et transaminases élevées</li> <li>- Confirmation diagnostique par la recherche de mutations pathogènes ou le dosage de l'activité enzymatique</li> </ul>	<p>Régime pauvre en lysine avec administration de mixture d'acides aminés (AAM) sans lysine, pauvre en tryptophane et riche en arginine          + supplémentation orale en carnitine</p>
---	------------------------------------	--	---	---

<p><b>Déficience en biotinidase (DBT)</b> =&gt; Une forme de déficit multiple en carboxylases</p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>BTD</i>- [38], [60]</p>	<p>Biotinidase (enzyme de recyclage de la biotine, cofacteur intrinsèque des carboxylases)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte cutanéomuqueuse: avec des lésions irrégulières érythémato-squameuses ou pseudo-séborrhéiques, parfois croûteuses, lichénifiées voire ouvertes au niveau périorificiel ou périnéal. Des stomatites, conjonctivites, alopecies et infections virales/fongiques cutanées sont aussi possibles.</li> <li>- Atteinte neurologique : Convulsions généralisées ou myocloniques ne répondant pas aux anticonvulsivants, hypotonie, ataxie, retard ou régression du développement psychomoteur, déficience intellectuelle, TSA, para/tétraplégie spastique, ainsi qu'une atrophie optique (cécité) et surdité irréversibles.</li> <li>- Immunodépression</li> <li>- Des troubles respiratoires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Épisodes récurrents aigus d'acidocétose, d'acidose lactique (lactate élevé même dans le LCR), et d'hyperammoniémie déclenchés par une maladie intercurrente</li> <li>- Profil des acides organiques urinaires anormal : élévation des acides 3-hydroxy-isovalérique, 3-hydroxypropionique, et 3-méthylcrotonyl glycine (peut être normal)</li> <li>- À l'IRM : leucoencéphalopathie bilatérale et symétrique fréquente</li> <li>- Le diagnostic est confirmé surtout par mesure de l'activité de la biotinidase sérique sinon par la recherche de mutations génétiques pathogènes</li> </ul>	<p>Supplémentation orale en biotine</p>
---	--	--	---	---

**Tableau VI. Caractéristiques des déficits du cycle de l'urée [38], [61], [62]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficientaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Déficit en Carbamyl-phosphate synthétase (DCPS1)</b></p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>CPS1</i> -</p>	<p>Carbamyl-phosphate synthétase (1ère enzyme du cycle)</p>	<p>- La forme néonatale (déficit enzymatique complet) se manifeste dès le début de l'alimentation. L'installation rapide d'une hyperammoniémie sévère entraîne une encéphalopathie aiguë avec œdème cérébral, se traduisant par des convulsions, une hypotonie ou hypertonie, une hypothermie, une hyperventilation et une léthargie évoluant vers le coma. Ces signes sont souvent précédés de difficultés alimentaires, de vomissements et d'une irritabilité. En l'absence d'une prise en charge adéquate, le coma devient profond, suivi d'une hypoventilation puis d'un arrêt respiratoire fatal.</p> <p>- Dans les formes à déficit partiel, la révélation est plus tardive. Les patients présentent un retard de croissance, un retard du développement psychomoteur et intellectuel, ainsi que des crises convulsives. L'évolution est marquée par des épisodes intermittents d'hyperammoniémie, se manifestant par des vomissements, des douleurs abdominales, une faiblesse musculaire et des troubles de la conscience. Des accidents vasculaires cérébraux métaboliques, responsables de déficits neurologiques, peuvent également survenir.</p>	<p>- Lors des décompensations : hyperammoniémie, alcalose respiratoire, élévation plasmatique de la glutamine, alanine ± aspartate (CAA)</p> <p>→ Remarque : l'acidose écarte, généralement, les suspicion de DCU</p> <p>- Baisse de la citrulline, arginine et urée plasmatiques</p> <p>- Pas d'élévation de l'acide orotique à la chromatographie des AOU (contrairement au déficit en OTC abordé plus tard)</p> <p>- La confirmation est génétique ou enzymatique</p>	<p>- Utilisation de chélateurs d'ammoniac : phénylacétate de sodium, benzoate de sodium, arginine ± citrulline</p> <p>- Traitement par N-carbamylglutamate</p>
<p><b>Déficit en N-acétylglutamate synthase (DNAGS)</b></p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>NAGS</i> -</p>	<p>N-acétylglutamate synthase (activateur allostérique de la <i>CPS1</i>) =&gt; conséquence : un déficit fonctionnel de la <i>CPS1</i></p>	<p>- Dans les formes à déficit partiel, la révélation est plus tardive. Les patients présentent un retard de croissance, un retard du développement psychomoteur et intellectuel, ainsi que des crises convulsives. L'évolution est marquée par des épisodes intermittents d'hyperammoniémie, se manifestant par des vomissements, des douleurs abdominales, une faiblesse musculaire et des troubles de la conscience. Des accidents vasculaires cérébraux métaboliques, responsables de déficits neurologiques, peuvent également survenir.</p>	<p>- Baisse de la citrulline, arginine et urée plasmatiques</p> <p>- Pas d'élévation de l'acide orotique à la chromatographie des AOU (contrairement au déficit en OTC abordé plus tard)</p> <p>- La confirmation est génétique ou enzymatique</p>	<p>- Utilisation de chélateurs d'ammoniac : phénylacétate de sodium, benzoate de sodium, arginine ± citrulline</p> <p>- Traitement par N-carbamylglutamate</p>

<p><b>Déficit en Ornithine transcarbamylyase (DOTC)</b>          -mode de transmission récessif  <i>lié à l'X</i> du gène <i>OTC</i>          -</p>	<p>Ornithine transcarbamylyase (2ème enzyme du cycle)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La maladie s'exprime généralement chez les sujets de sexe masculin avec un tableau similaire à celui des DCPS1 et DNAGS lorsque le déficit enzymatique est sévère.</li> <li>- Les femmes sont plutôt des porteuses saines et n'expriment la maladie qu'en cas d'inactivation du chromosome X sain (lyonisation) par un tableau souvent moins sévère, à révélation tardive avec un retard cognitif et développemental de degré variable associé à des crises récurrentes d'hyperammoniémie (potentiellement fatales) se manifestant par une aversion aux protéines, des nausées, vomissements, irritabilité, maux de tête, troubles d'élocution, ataxie, convulsions, rigidité musculaire et opisthotonos et des troubles de conscience. En plus de troubles du comportement (morsures, automutilation, agitation nocturne, hyperactivité) et psychiatriques chez les adultes jeunes.</li> <li>- Les formes atténuées à déficit partiel chez les hommes sont comparables à la présentation décrite chez la femme</li> <li>- Une hépatopathie (HMG, fibrose, IH, voire un carcinome hépatocellulaire) et des pseudo-AVC peuvent s'associer au DOTC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le profil biochimique est le même que celui des DCPS1 et DNAGS, hormis la concentration de l'acide orotique qui est plutôt élevé à la chromatographie AOU ce qui l'en distingue              ± des anomalies du bilan hépatique</li> <li>- Le diagnostic définitif se fait soit par mesure de l'activité enzymatique sur biopsie hépatique ou par analyse génétique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation de chélateurs d'ammoniac : phénylacétate de sodium, benzoate de sodium, arginine ± citrulline</li> <li>- Restriction des apports en protéines et supplémentation en mélanges d'acides aminés essentiels.</li> </ul>
---	---	---	---	--

<p><b>Citrullinémie type I (DASS)</b> -mode de transmission AR du gène <i>ASS1</i>-</p>	<p>Argininosuccinate synthétase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Même symptomatologie que celle citée dans le DOTC mais affectant, aussi bien, les filles que les garçons</li> <li>- Les décompensations comme pour tous les DCU peuvent être déclenchées par la période post-partum ou par les maladies intercurrentes accompagnées d'une forte fièvre, l'exercice physique intense, les convulsions, les traumatismes, les brûlures et les hémorragies gastro-intestinales. En plus de la prise de certains médicaments, notamment les stéroïdes, le valproate de sodium, l'halopéridol et la L-asparaginase/pégaspargase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lors des décompensations : hyperammoniémie, alcalose respiratoire, élévation plasmatique de la glutamine, alanine ± aspartate (CAA)</li> <li>- Concentration de la citrulline élevée dans le plasma et le LCR</li> <li>- Élévation modérée de l'acide orotique</li> <li>- Concentration diminuée de l'arginine</li> <li>- Élévation des transaminases et anomalies du bilan d'hémostase (TP et TCA prolongés)</li> <li>- Atrophie cérébrale à l'IRM</li> <li>- Le diagnostic définitif se fait par analyse génétique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation de chélateurs d'ammoniac : phénylacétate de sodium, benzoate de sodium, arginine</li> <li>- Un régime légèrement pauvre en protéines est suffisant sinon un régime hypercalorique et pauvre en protéines, complété par des acides aminés essentiels et, si nécessaire, des vitamines et des minéraux, peut s'avérer nécessaire chez certains patients.</li> </ul>
---	-------------------------------------	--	---	--

<p><b>Acidurie argininosuccinique (DASL)</b> -mode de transmission AR du gène <i>ASL</i>-</p>	<p>Argininosuccinate lyase ou argininosuccinase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme néonatale sévère typique des DCU</li> <li>- Forme atténuée à révélation tardive (grand enfant et adulte) : avec une déficience cognitive, épilepsie, mouvements anormaux, spasticité, ataxie, atteinte hépatique allant jusqu'à la cirrhose, coagulopathie, hypertension et une trichorrhexie noueuse (évocatrice) qui rend les cheveux très fragiles se cassant facilement. Des décompensations hyperammonémiques surviennent de façon intermittente et aggravent encore plus l'état neurologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mêmes anomalies biochimiques lors des crises métaboliques que celles retrouvées dans les DCU mentionnés précédemment</li> <li>- Augmentation de l'argininosuccinate (CAA) plasmatique, urinaire et cérébrale (spécifique)</li> <li>- Baisse des concentrations de l'arginine et élévation modérée de celle de la citrulline et de l'acide orotique</li> <li>- Élévation des transaminases concomitante à l'hyperammonémie</li> <li>- Troubles du bilan d'hémostase</li> <li>- Atrophie cérébrale à l'IRM</li> <li>- La confirmation est génétique</li> </ul>	<p>Traitement basé sur une supplémentation en arginine seule et un régime légèrement restreint en protéines</p>
---	---	--	---	---

<p><b>Argininémie (DARG1)</b> -mode de transmission AR du gène <i>ARG1</i>-</p>	<p>Arginase 1</p>	<p>Le tableau se caractérise par des épisodes décompensatoires répétitifs faits d'anorexie, vomissements, léthargie et troubles de comportement (irritabilité, agressivité, hyperactivité, cris incessants) dès la jeune enfance, avec parfois des convulsions à l'âge néonatal. L'évolution sans traitement est marquée par un retard de croissance et de développement et une régression cognitive associés à une di/quadriplégie spastique hypertonique d'installation progressive (marche sur la pointe des pieds et en ciseaux si possible), avec ataxie, troubles du mouvement (athétose, chorée, tremblements), hypersialorrhée et dysphagie ainsi qu'une microcéphalie ± HMG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La taux de mortalité est moins élevé comparé aux autres DCU</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les anomalies biochimiques observées lors des décompensations métaboliques sont similaires à celles décrites dans les déficits du cycle de l'urée mentionnés précédemment, avec parfois une élévation concomitante de l'ornithine, de la thréonine, de la glycine et de la méthionine.</li> <li>- Augmentation des concentrations d'arginine dans le plasma et LCR (spécifique)</li> <li>- Excrétion urinaire élevée de la lysine, cystine et ornithine</li> <li>- ASAT et ALAT élevées</li> <li>- À l'IRM : Microcéphalie et atrophie corticale, avec élargissement des ventricules latéraux et des sillons. En plus d'une atrophie cérébrale d'intensité variable et atrophie cérébelleuse légère.</li> <li>- L'analyse enzymatique est plus utile pour la confirmation diagnostique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation de chélateurs d'ammoniac : phénylacétate de sodium, benzoate de sodium</li> <li>- Restriction de l'apport en protéines et supplémentation en mélanges d'acides aminés excluant l'arginine</li> </ul>
---	-------------------	--	--	---

<p style="text-align: center;"><b>Syndrome d' hyperornithinémie- hyperammoniémie- homocitrullinurie (SHHH)</b></p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>SLC25A15</i>-</p>	<p>Transporteur mitochondrial d'ornithine =&gt; ORNT1</p>	<p>Tableau similaire à celui du DCPS1 mais avec quelques particularités :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les formes tardives sont plus fréquentes que les formes néonatales</li> <li>- le SHHH peut se manifester par une maladie de type hépatite, voire par une IH fulminante avec de graves anomalies de la coagulation nécessitant une transplantation hépatique</li> <li>- Les formes avec une paraplégie spastique progressive existent aussi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décompensation avec hyperammoniémie, hyperalaninémie ± cytolyse hépatique et une hyperlysinémie</li> <li>- L'hyperornithinémie et l'homocitrullinurie sont caractéristiques</li> <li>- Atrophie corticale et cérébelleuse, lésions multiples de type accident vasculaire cérébral ainsi que des calcifications des noyaux gris centraux et des anomalies de la substance blanche à l'IRM cérébrale</li> <li>- La confirmation est génétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation de chélateurs d'ammoniac : phénylacétate de sodium, benzoate de sodium, arginine ± citrulline</li> <li>- Restriction de l'apport en protéines</li> </ul>
--	---	---	---	---

<p><b>Déficit en citrine</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>SLC25A15</i>- [63]</p>	<p>Citrine =&gt;Transporteur membranaire mitochondrial d'aspartate-glutamate</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez le nouveau-né : tableau de cholestase intrahépatique souvent transitoire avec un ictère prolongé et une HMG, mais qui peut évoluer vers l'IH.</li> <li>-Chez l'adolescent ou l'adulte (citrullinémie type II): le sujet présente des crises fatales d'hyperammoniémie avec des symptômes neuropsychiatriques (troubles de conscience et de comportement et convulsions). Ils peuvent aussi développer une atteinte hépatique sévère (cirrhose, IH ou carcinome hépatocellulaire)</li> <li>- Entre ces 2 formes l'enfant peut présenter une fatigue, des hypoglycémies, une pancréatite récurrente, et surtout une préférence pour les aliments riches en protéines et/ou en lipides et aversion pour les aliments riches en glucides.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme néonatale: stéatose hépatique, hypoprotéïnémie, hypoglycémie, élévation des transaminases, hyperammoniémie et augmentation des concentrations plasmatiques de la citrulline, la phénylalanine, la thréonine, la tyrosine et la méthionine et celle du galactose</li> <li>- Forme adulte : hyperammoniémie, hyperlipidémie et stéatose hépatique, ainsi qu'une hypercitrullinémie et hyperargininémie</li> <li>- Confirmation diagnostique par la recherche de mutations pathogènes</li> </ul>	<p>La thérapie nutritionnelle est un traitement essentiel et important. L'huile de triglycérides à chaîne moyenne et le pyruvate de sodium se prouvent utiles pour prévenir l'hyperammoniémie.</p>
--	--	--	--	--

**Tableau VII. Caractéristiques des troubles métaboliques des sucres**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Galactosémie</b></p> <p>-mode de transmission AR des gènes <i>GALT</i>, <i>GALK1</i>, <i>GALE</i> ou <i>GALM</i>- [64], [65], [66]</p>	<p>4 enzymes :</p> <p>→ Galactose-1-P uridylyltransférase (GALT)</p> <p>→ Galactokinase (GALK)</p> <p>→ Uridine diphosphate galactose-4-épimérase (GALE)</p> <p>→ Aldose 1-épimérase</p>	<p>→ Galactosémie classique (DGALT) : la maladie s'exprime chez le nouveau-né une fois l'allaitement est initié par une intolérance alimentaire, vomissements, ictère, HMG, retard de croissance, léthargie et hypotonie. L'évolution, sans traitement, se fait vers la cirrhose et l'IH ainsi que rénale (dysfonction tubulaire), une coagulopathie, une septicémie à <i>Escherichia coli</i> et un décès. Les patients mis sous traitement, connaissent toujours des complications à long terme, telles que des troubles du développement neurologique et d'élocution, une ataxie, des troubles du mouvement et psychiatriques, ainsi qu'une ostéopénie et insuffisance ovarienne</p> <p>→ Déficit en GALK (DGALK) : cataracte bilatérale</p> <p>→ Déficit en GALE (DGALE) : Peut être asymptomatique ou avoir les mêmes symptômes que la galactosémie classique.</p>	<p>- Élévation plasmatique du galactose, galactitol et du galactose-1-phosphate érythrocytaire (spécifique)</p> <p>- Bilan urinaire : Élévation urinaire du galactitol, galactose et galactonate, substances réductrices urinaires positives</p> <p>- Un syndrome type Fanconi (glycosurie, aminoacidurie, protéinurie, acidose hyperchlorémique, hypophosphatémie) est possible</p> <p>- Bilan hépatique et d'hémostase perturbés</p> <p>- La mesure de l'activité enzymatique et la recherche des mutations génétiques, confirment le diagnostic et vont déterminer le type de galactosémie</p>	<p>Un régime pauvre en galactose qui consiste à éliminer le galactose et le lactose des produits laitiers. Les aliments non laitiers, contenant beaucoup moins de galactose, sont autorisés dans ce régime. Bien que ce dernier permette d'améliorer le tableau clinique néonatal, il ne prévient pas l'apparition de complications à long terme. C'est pourquoi, lors du suivi de ces patients, la surveillance de l'apparition de complications est primordiale</p>

<p><b>Intolérance héréditaire au fructose</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>ALDOB</i>- [67], [68]</p>	<p>Aldolase B</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La maladie se révèle une fois l'introduction chez l'enfant d'aliments contenant du fructose et se manifeste par des nausées, vomissements prolongés, douleurs abdominales, anorexie, transpiration, déshydratation, léthargie et parfois des convulsions et un coma. L'atteinte hépatique chronique est aussi fréquente avec une HMG, une stéatose, une insuffisance voire cirrhose hépatique. De même, une dysfonction rénale tubulaire proximale prend lieu et évolue vers une IRC et un retard de croissance staturo-pondéral</li> <li>- Une aversion protectrice pour les aliments contenant du fructose se développe souvent (très évocatrice)</li> <li>- Certains sujets peuvent rester asymptomatiques et ne présenter que des symptômes désagréables après la consommation d'aliments sucrés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglycémie postprandiale, acidose lactique, hypophosphatémie, hyperuricémie, hypermagnésémie, et anomalies du bilan hépatique</li> <li>- Substances réductrices urinaires positives</li> <li>- Élévation de la transferrine carboxy-déficiente</li> <li>- Confirmation par tests génétiques moléculaires</li> </ul>	<p>Instaurer un régime sans fructose à vie et éviter les médicaments contenant du fructose pour prévenir toute intoxication.</p>
--	-------------------	---	--	--

**Tableau VIII. Caractéristiques des porphyries aiguës [6], [7], [69], [70]**

Maladie et gènes		Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
Les porphyries aiguës	<b>Porphyrie aiguë intermittente (PAI)</b> -mode de transmission AD du gène <i>HMBS</i> -	Hydroxyméthylbilane synthase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La plupart des patients restent asymptomatiques, mais certains peuvent connaître des crises porphyriques aiguës dites crises neuroviscérales déclenchées par les médicaments inducteurs du cytochrome P450, un faible apport calorique ou glucidique, les fluctuations hormonales prémenstruelles et menstruelles, le stress métabolique, la consommation d'alcool et le tabagisme.</li> <li>- Elles se manifestent par des douleurs abdominales intenses et diffuses, des nausées, vomissements et troubles du transit. Ainsi que des symptômes neurologiques moteurs (d'une simple faiblesse musculaire à une paralysie), sensitifs, végétatifs (tachycardie, HTA et troubles vésicaux), convulsifs et psychiatriques.</li> <li>- Des urines foncées sont aussi présentes</li> <li>- Une atteinte cutanée peut rarement apparaître dans le cadre de la PV et la CPH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élévation urinaire des acides 5-Aminolévulinique (ALA) et Porphobilinogène (PBG) dans la PAI, CPH et PV</li> <li>- Le PBG est normal dans l'ALAD (élément spécifique)</li> <li>- Autres : transaminases élevées, hyponatrémie, hyperleucocytose</li> <li>- La différenciation entre la PAI, CPH et PV va ce faire via l'analyse des porphyrines plasmatiques, urinaires et fécales et puis confirmée par la génétique moléculaire</li> </ul>	Le traitement des crises se fait via une réhydratation et administration de glucose sinon dans les cas sévères par l'administration d'hémine/hématine
	<b>Coproporphyrine héréditaire (CPH)</b> -mode de transmission AD du gène <i>CPOX</i> -	Coproporphyrinogène oxidase			
	<b>Porphyrie variegata (PV)</b> -mode de transmission AD du gène <i>PPOX</i> -	Protoporphyrinogène oxidase			
	<b>Porphyrie par déficit en ALA déshydratase (ALAD)</b> - mode de transmission AR du gène <i>ALAD</i> -	5-Aminolévulinique acide déshydratase			

**Tableau IX : Caractéristiques des porphyries cutanées ou chroniques**

Maladie et gènes		Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
P. cutanées bulleuses (PB)	<b>Porphyrie cutanée tardive (PCT)</b> -mode de transmission autosomique dominant (AD) du gène <i>UROD</i> -	Uroporphyrinogène décarboxylase	- Les symptômes sont principalement cutanés : suite à une photosensibilité cutanée, la peau est fragile avec des lésions bulleuses et vésiculeuses à liquide séro-hématique au niveau des zones exposées au soleil, laissant des cicatrices permanentes, une pseudo-sclérodémie, une hyperpigmentation et une hypertrichose - L' Atteinte hépatique est possible pour toutes les PC et peut aboutir à une cirrhose ou un carcinome hépatique	- Élévation des porphyrines au niveau plasmatique, urinaire et fécal, dont le profil et l'analyse permet la différenciation entre les divers types de PB - Autres : perturbations du bilan hépatique et anémie hémolytique dans la PEC,	- Le traitement, en général, est axé sur l'évitement de l'exposition au soleil.  - Dans la PCT : utilisation d'antipaludéens à faible dose, tels que l'hydroxychloroquine ou la chloroquine, qui agissent comme des mobilisateurs de porphyrines à partir du foie. Lorsque la PCT est associée à une surcharge en fer, les saignées se prouvent aussi utiles.
	<b>Porphyrie hépatoérythro-poïétique (PHE)</b> -mode de transmission AD du gène <i>UROD</i> (mutation homozygote) -				
	<b>Porphyrie érythro-poïétique congénitale (PEC)</b> -mode de transmission AR du gène <i>UROS</i> -	Uroporphyrinogène III synthase	→ Remarque : il existent des formes sporadiques acquises de PCT (formes les plus fréquentes)		

P. cutanées non bulleuses (PNB)	<p><b>Protoporphyrine érythro-poïétique (PPE)</b>                      – mode de transmission AR du gène <i>FECH</i>–</p>	Ferrochélatase	<p>L'atteinte cutanée est plutôt sous forme d'un exanthème douloureux et prurigineux maculaire, parfois pétéchiial, qui apparait quelques minutes après l'exposition au soleil, et régressent en quelques heures ou quelques jours, sans séquelles, avec l'évitement du soleil. En cas d'exposition fréquente et prolongée, certains patients peuvent développer des lésions cutanées chroniques telles que des lichénifications et des pseudo-vésicules.</p>	<p>– Élévation des porphyrines au niveau érythrocytaire, dont le profil et l'analyse permet la différenciation entre les 2 types de PNB</p> <p>– Autres : perturbations du bilan hépatique et anémie hypochrome microcytaire dans les PNB</p>	<p>– Le traitement, en général, est axé sur l'évitement de l'exposition au soleil.</p>
	<p><b>Protoporphyrine liée à l'X (PPX)</b>                      – mutation de gain de fonction, du gène <i>ALAS2</i> à mode de transmission dominant lié à l'X–</p>	ALA synthase (suractivation de celle-ci)			

### **1.6. Les troubles du métabolisme des métaux :**

#### **a. Les troubles du métabolisme du Cuivre :**

Les principaux troubles traitables de l'homéostasie du Cuivre, auxquels nous allons nous intéresser sont la maladie de Wilson et le syndrome de MEDNIK. Ils figurent dans le tableau X.

#### **b. Les troubles du métabolisme du Fer :**

Il s'agit notamment de maladies par intoxication au Fer, dont les principales formes sont abordées dans le tableau XI.

#### **c. Les troubles du métabolisme du Manganèse :**

Il existe des MHM par surcharge en Manganèse (Mn) et d'autres par déficit en celui-ci, comme il est précisé dans le tableau XII.

#### **d. Les troubles du métabolisme du Zinc :**

Dans le tableau XIII, nous abordons les caractéristiques diagnostiques de l'une des principales MHM par déficit en Zinc : l'acrodermatite entéropathique.

### **1.7. Les troubles du métabolisme des vitamines B :**

Cette section abordera certaines MHM par défaut du métabolisme des vitamines (B1, B2, B3, B6, B8, B9 et B12). Outre la maladie de Hartnup (troubles de la vitamine B3), citée auparavant dans le chapitre « Anomalies du métabolisme des acides aminés » et le déficit en biotinidase (troubles de la vitamine B8), déjà évoqué dans le chapitre « Aciduries/ acidémies organiques », nous rapportons des exemples d'anomalies vitaminiques dans le tableau XIV.

**Tableau X. Caractéristiques des troubles homéostatiques du cuivre**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficient	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Maladie de Wilson</b></p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>ATP7B</i>- [71], [72], [73]</p>	<p>ATPase 2 =&gt; Transporteur transmembranaire du cuivre</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge moyen de présentation : 5-35ans</li> <li>- Atteinte hépatique : qui peut aller d'une simple stéatose hépatique asymptomatique à une hépatite sévère aboutissant à une IH aigue (fréquente chez les filles et associée souvent à une anémie hémolytique et un syndrome hépatorénal) ou une cirrhose avec toutes ses complications (surtout chez les adultes).</li> <li>- Atteinte neurologique : avec des mouvements involontaires (tremblements, dystonie, syndrome parkinsonien, chorée, myoclonies), une ataxie et autres troubles de la marche, la parole et la déglutition ainsi qu'une épilepsie et une atteinte des nerfs crâniens.</li> <li>- Atteinte ophtalmologique : l'anneau de Kayser Fleischer (pathognomonique) et la cataracte en tournesol.</li> <li>- Atteinte psychiatrique : troubles de l'humeur (dépression, troubles bipolaires), psychose, et troubles du comportement et de la personnalité (irritabilité, hyperactivité, agression, comportement antisocial...).</li> <li>- Atteinte cardiaque : des troubles du rythme et insuffisance cardiaque.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de céruloplasmine sérique bas</li> <li>- Élévation de la cuprurie de 24h et des taux de cuivre libre</li> <li>- Taux de cuivre tissulaire hépatique élevé sur la biopsie hépatique (score de Leipzig)</li> <li>- Autres : <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Anomalies du bilan et de l'imagerie hépatiques, et parfois présence d'une anémie hémolytique.</li> <li>→ À l'IRM cérébrale : Hyperintensités symétriques en T2, des noyaux gris centraux, thalamus, mésencéphale et du pont. Certaines anomalies sont caractéristiques comme le signe du « visage du panda géant » ou le signe du « visage du panda miniature » (Annexe n°2).</li> </ul> </li> <li>- L'analyse moléculaire met en évidence des mutations bi-alléliques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesures hygiéno-diététiques : éviter les aliments riches en cuivre et tout agent hépatotoxique</li> <li>- Traitements pharmacologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Traitements chélateurs : la D-pénicillamine et la trientine</li> <li>→ Traitements non chélateurs (inhibent l'absorption intestinale du cuivre) : les sels de zinc et le tétrathiomolybdate</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Syndrome de MEDNIK</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>AP1S1</i>- [15], [74]</p>	<p>La sous-unité sigma1A du complexe protéique adaptateur AP-1</p>	<p>MEDNIK est un acronyme rassemblant les principales manifestations cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Déficience intellectuelle</li> <li>→ Entéropathie dont témoigne la diarrhée</li> <li>→ Surdité de perception</li> <li>→ Neuropathie périphérique</li> <li>→ Ichtyose et érythrodermie</li> <li>→ Hyperkératose</li> <li>→ Autres : traits dysmorphiques (front long, traits mongoloïdes, ensellure nasale, oreilles bas implant�es), retard de croissance et une hépatopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de céruloplasmine et du cuivre sérique bas</li> <li>- élévation de la cuprurie de 24h et des taux de cuivre libre</li> <li>- Taux de cuivre tissulaire hépatique élevé sur biopsie hépatique</li> <li>- Légère augmentation des taux plasmatiques d'acides gras à très longue chaîne (VLCFA)</li> <li>- Autres : cholestase et transaminases �lev�es</li> <li>- à l'IRM cérébrale : Atrophie cérébrale et hypersignaux bilatéraux pondérés en T2 des noyaux gris centraux (Annexe n�3)</li> <li>- Confirmation par les tests moléculaires</li> </ul>	<p>Traitement par l'acétate de zinc</p>
---	--	--	--	---

**Tableau XI. Caractéristiques des troubles homéostatiques du Fer**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficient	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Hémochromatose (HCT)</b></p> <p>-mode de transmission AR des gènes <i>HFE</i> (HCT type 1), <i>HFE2/HAMP</i> (HCT type 2), <i>TFR2</i> (HCT3) et mutation de gain de fonction, du gène <i>SLC40A1</i> à mode de transmission AD (HCT4)- [8], [9], [75]</p>	<p>- HCT1 =&gt; L'hepcidine</p> <p>- HCT2 =&gt; L'hepcidine ou l'hémojuvéline</p> <p>- HCT3 =&gt; Le récepteur de transferrine 2</p> <p>- HCT4 =&gt; Ferroportine</p>	<p>- Les sujets restent longtemps asymptomatiques sinon présentent des symptômes non spécifiques tels qu'une fatigue, arthralgies ou une simple HMG. À un stade avancé de la surcharge en fer, apparaissent alors les signes sévères d'intoxication hépatique (fibrose, cirrhose et moins fréquemment un carcinome hépatique), endocrinienne (diabète et hypogonadisme hypogonadotrope), cutanée (pigmentation bronzée), cardiaque (cardiomyopathie et arythmie), ostéo-articulaire (arthropathie et ostéoporose).</p> <p>- L'âge de révélation et la fréquence des symptômes diffèrent en fonction du type d'HCT.</p>	<p>- Un coefficient de saturation en transferrine (CST) élevé (&gt;50% chez l'homme et &gt;45% chez la femme) et une ferritine sérique élevée (&gt;200 µg/L (femme) &gt;300 µg/L (homme))</p> <p>- Transaminases élevées</p> <p>-L'IRM hépatique peut mettre en évidence la surcharge en fer</p> <p>- Les tests génétiques de confirmation recherchent en premier les mutations HFE bi-alléliques puis les mutations non HFE</p>	<p>- Les saignées sont le traitement de 1ère intention</p> <p>- Les autres traitements sont l'érythrophérèse et la chélation du fer</p>
<p><b>Maladie de la ferroportine</b></p> <p>-mutation de perte de fonction du gène <i>SLC40A1</i> à mode de transmission AD - [9], [76], [77]</p>	<p>Ferroportine-1 (FPN1) =&gt; exportateur de fer</p>	<p>- La présentation clinique et l'atteinte hépatique sont moins sévères que celles de l'hémochromatose</p> <p>- Le tableau typique est celui d'un sujet avec une hyperferritinémie inexplicée</p>	<p>- Hyperferritinémie inexplicée, CST normal ou légèrement inférieur à la normale et, généralement, absence d'anémie.</p> <p>- Mise en évidence d'une surcharge ferrique hépatique et splénique à l'IRM</p> <p>- Surcharge en fer sinusoidale (cellules de Kupffer) au niveau du foie sur une biopsie hépatique</p> <p>- Recherche des mutations pathogènes via les tests génétiques</p>	<p>La saignée est également la pierre angulaire du traitement mais doit être bien contrôlée .</p>

**Tableau XII. Caractéristiques des troubles homéostatiques du Mn [78], [79], [80]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Hypermanganésémie avec dystonie type 1 (HMNDYT1)</b>                      –mode de transmission AR du gène <i>SLC30A10</i>–</p>	<p>Transporteur d'efflux de manganèse exprimé dans les hépatocytes et les entérocytes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La maladie se révèle souvent dès l'enfance (avant 5 ans) par :</li> <li>– Une atteinte neurologique : avec une association dystonie–parkinsonisme et une marche caractéristique en « pas de coq ». Les capacités intellectuelles sont épargnées.</li> </ul> <p>Parfois des tableaux avec paraparésie spastique et épilepsie peuvent se présenter.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une atteinte hépatique : allant d'une simple stéatose hépatique et HMG à une vraie cirrhose fatale</li> <li>– Une atteinte hématologique</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>– À l'âge adulte l'atteinte neurologique est dominée par le syndrome parkinsonien.</li> </ul> <p>Éliminer systématiquement le manganisme acquis soit par inhalation de poussières chargées de manganèse en milieu industriel (industries minières et de soudage) ou par surexposition due à de l'eau de puits contaminée, ou une nutrition parentérale ou encore en cas d'insuffisance hépatique terminale.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypermanganésémie</li> <li>– À l'hémogramme : la polyglobulie est caractéristique</li> <li>– Un épuisement des réserves du fer : ferritine basse et capacité totale de fixation du fer élevée</li> <li>– Bilan hépatique : élévation des transaminases et de la phosphatase alcaline (PAL), hyperbilirubinémie et hypoalbuminémie</li> <li>– L'échographie hépatique retrouve une HMG et une hyperéchogénicité hépatique</li> <li>–À l'IRM cérébrale (Annexe n°4) : Hyperintensité des noyaux gris centraux (cohérente avec les troubles du mouvement observés), de la substance blanche et de l'hypophyse sur l'imagerie pondérée en T1, accompagnée d'une hypointensité sur l'imagerie pondérée en T2 des régions correspondantes.</li> <li>– La confirmation diagnostique est génétique</li> </ul>	<p>Supplémentation en fer                      + Chélation par du Na<sub>2</sub>CaEDTA</p>

<p><b>Hypermanganésémie avec dystonie type 2 (HMNDYT2)</b> -mode de transmission AR du gène <i>SLC39A14</i>-</p>	<p>Transporteur d'absorption du manganèse</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge de révélation : jeune enfance</li> <li>- Atteinte neurologique isolée avec un retard du développement, une dystonie généralisée d'installation progressive avec toutes ses complications, associée à un syndrome parkinsonien (hypomimie, tremblement et bradykinésie) et une dysfonction bulbaire. La déficience intellectuelle est aussi possible.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypermanganésémie</li> <li>- Mêmes anomalies à l'IRM que celles retrouvées dans l'HMNDYT1</li> <li>- Absence des anomalies hématologiques et hépatiques</li> <li>- La confirmation diagnostique se fait par tests moléculaires</li> </ul>	<p>Chélation par du Na<sub>2</sub>CaEDTA</p>
<p><b>Déficit en SLC39A8</b> (souvent associé à un trouble de glycosylation) -mode de transmission AR du gène <i>SLC39A8</i>-</p>	<p>Transporteur d'absorption du Mn ZIP8</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retard du développement psychomoteur et de la croissance staturo-pondérale,</li> <li>- Déficience intellectuelle, surdité et strabisme</li> <li>- Caractéristiques dysmorphiques (front large, hirsutisme, narines antéversées, lèvres fines, philtrum lisse), un nanisme dysharmonieux et une craniosténose avec asymétrie crânienne ou microcéphalie</li> <li>- Autres signes neurologiques : troubles toniques (hypotonie et dystonie), ataxie et épilepsie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentrations sanguines du Mn et du Zn diminuées et excrétion urinaire élevée du Mn</li> <li>- Un profil de glycosylation anormal compatible avec un trouble congénital de la glycosylation de type II.</li> <li>- Lactate élevé dans le LCR (dans le cadre d'un tableau type syndrome de Leigh)</li> <li>- Le diagnostic se confirme par la génétique moléculaire</li> </ul>	<p>Supplémentation en manganèse ± en galactose</p>

**Tableau XIII. Caractéristiques de l'acrodermatite entéropathique [15], [81], [82]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficient	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Acrodermatite entéropathique</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>SLC39A4</i></p>	<p>Transporteur de zinc Zip4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte cutanéomuqueuse : telle que des lésions cutanées symétriques érythémateuses, vésiculo-bulleuses, pustuleuses, eczématiformes, érosives ou hyperkératosiques pouvant s'infecter secondairement. Se localisent au niveau périforiciel, périnéal, tronculaire, auriculaire et acral. Association à une glossite, gingivite ou stomatite.</li> <li>- Atteinte tégumentaire : alopecie complète et pertes des cils et sourcils ainsi que des anomalies unguéales</li> <li>- Atteinte ophtalmique : soit une photophobie, conjonctivite, blépharite ou kératite et une baisse de l'acuité visuelle</li> <li>- Atteinte digestive: diarrhée et anorexie avec retard staturopondéral</li> <li>- Atteinte neuropsychiatrique : irritabilité, apathie, dépression et léthargie.</li> </ul> <p>=&gt; Le diagnostic et surtout clinique : Triade caractéristique (inconstante) faite d'une dermatite périforicielle, diarrhée et alopecie installée après sevrage de l'allaitement s'aggravant lors des infections et suite à un stress</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux plasmatiques du zinc bas de même pour la PAL</li> <li>- Parfois, le cuivre plasmatique se situe dans la partie supérieure de la normale.</li> <li>- La confirmation du diagnostic se fait par la recherche de mutation pathogène biallélique</li> </ul>	<p>Supplémentation en zinc</p>

**Tableau XIV. Caractéristiques des troubles du métabolisme des vitamines B [83]**

Maladie et gènes		Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
Vitamine B1 (thiamine)	<p><b>Syndrome de Rogers</b></p> <p>-mode de transmission autosomique récessif (AR) du gène <i>SLC19A2</i>-</p>	Transporteur de thiamine de type 1 (THTR1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge de révélation : enfance et adolescence</li> <li>- Atteinte neurologique : crises d'épilepsie, ataxie, retard de développement, épisodes pseudo-AVC, quadriplégie spastique et surdité de perception</li> <li>- Atteinte ophtalmologique : rétinopathie pigmentaire, anomalies du nerf optique, dystrophie des cônes et des bâtonnets, amaurose congénitale de Leber, strabisme, dégénérescence maculaire.</li> <li>- Atteinte endocrinienne : diabète sucré, petite taille, cryptorchidie et syndrome des ovaires polykystiques</li> <li>- Atteinte cardiaque : Malformations cardiaques cong�nitaires avec troubles de la conduction et cardiomyopathie</li> <li>- Atteinte digestive : HMG et reflux gastro-œsophagien (RGO)</li> </ul> <p>=&gt; Triade clinique diagnostique (inconstante) : anémie mégaloblastique, diabète sucré, surdité de perception</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentration plasmatique de la thiamine et du monophosphate de la thiamine basses</li> <li>- à l'hémogramme : anémie macrocytaire mégaloblastique</li> <li>- L'IRM cérébrale peut mettre en évidence un AVC hémorragique ou ischémique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne</li> <li>- La confirmation est génétique</li> </ul>	La supplémentation orale en thiamine est la base du traitement [84]

Vitamine B1 (thiamine)	<p><b>Déficit en thiamine pyrophosphokinase</b></p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>TPPK-</i></p>	<p>Thiamine pyrophosphokinase (TPK1)</p>	<p>Tableau d'encéphalopathie récurrente, déclenché souvent par l'infection, qui se caractérise par des épisodes d'ataxie, dysarthrie, dystonie, crises convulsives et troubles oculaires (ophtalmoplégie et nystagmus) associés à une régression psychomotrice.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux plasmatique de la thiamine normal ou légèrement diminué</li> <li>- Diminution des taux plasmatique du pyrophosphate de thiamine</li> <li>- Durant les épisodes d'encéphalopathie :             <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Concentration du lactate élevée dans le sang (acidose lactique) et le LCR</li> <li>→ Concentration urinaire élevée de l'acide alpha-glutarique à la chromatographie des AOU</li> </ul> </li> <li>- Modifications observées à l'IRM cérébrale au niveau des noyaux gris centraux, du cervelet et du tronc cérébral</li> <li>- La recherche de mutations bialléliques pathogènes permet un diagnostic de certitude</li> </ul>	<p>Supplémentation orale en thiamine</p>
Vitamine B2 (riboflavine)	<p><b>Neuropathie par déficit du transporteur de riboflavine</b></p> <p>-mode de transmission AR de l'un des gènes <i>SLC52A3</i> ou <i>SLC52A2</i>-[85]</p>	<p>Transporteurs de riboflavine humains RFVT2 (<i>SLC52A2</i>) et RFVT3 (<i>SLC52A3</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La maladie s'exprime communément chez l'enfant ou l'adolescent via une neuropathie périphérique et crânienne progressive à l'origine d'une surdité, une atrophie optique avec perte de vision, une impotence fonctionnelle, une ataxie, un syndrome pseudobulbaire et une atteinte respiratoire pouvant être fatale.</li> <li>- Les capacités cognitives sont conservées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies inconstantes dans le profil des AOU et acylcarnitine</li> <li>- Anomalies à l'ENMG</li> <li>- L'IRM cérébrale est normal ou présente une atrophie cérébelleuse</li> <li>- Les mutations bialléliques pathogènes retrouvées vont confirmer le diagnostic</li> </ul>	<p>Supplémentation orale en vitamine B2</p>

Vitamine B6 (pyridoxine)	<p><b>Épilepsie pyridoxine-dépendante (EPD-ALDH7A1)</b></p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>ALDH7A1</i> - [38], [86]</p>	<p>Alpha-aminoadipique semialdéhyde déshydrogénase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tableau classique d'une épilepsie néonatale tonique, clonique ou myoclonique, résistante aux anticonvulsivants habituels, qui s'installe dans les premières 24h de vie, se compliquant souvent d'état de mal épileptique. L'épilepsie s'associe aussi à des signes encéphaliques tels que des vomissements, irritabilité et agitation</li> <li>- Diagnostic différentiel : encéphalopathie hypoxique-ischémique</li> <li>- Le retard du développement (RDD) psychomoteur et la déficience cognitive sont fréquents</li> <li>- Les formes d'apparition tardives existent</li> <li>- Le test de réponse à la pyridoxine, effectué après la collecte des prélèvements nécessaires, est souvent positif.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le semi-aldéhyde <math>\alpha</math>-aminoadipique (<math>\alpha</math>-AASA) est présent en concentrations élevées dans le sang, l'urine et LCR de même que pour la pipéridéine-6-carboxylate</li> <li>- Élévation des taux plasmatique et cérébral de l'acide pipécolique</li> <li>- L'imagerie cérébrale est fréquemment normale ou peut révéler un amincissement du corps calleux, une hyperintensité périventriculaire, une hémorragie intracérébrale, une atrophie, une mégaciterne, ou plus rarement une dysplasie corticale</li> <li>- Les analyses génétiques vont confirmer le diagnostic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supplémentation orale en pyridoxine <math>\pm</math> folate et autres anticonvulsivants habituels</li> <li>- Régime pauvre en lysine</li> </ul>
	<p><b>Déficit en pyridox(am)ine 5'-phosphate oxydase (DPNPO)</b></p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>PNPO</i>-</p>	<p>Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxydase (PNPO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tableau identique voire plus sévère que celui de l'EPD-ALDH7A1</li> <li>- Prématurité fréquente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de la pyridoxamine au niveau plasmatique</li> <li>- Rapport pyridoxamine/acide pyridoxique plasmatique élevé</li> <li>- Pyridoxal-5'-phosphate (PLP), acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) et acide homovanillique (HVA) bas dans le LCR</li> <li>- Acide vanillactique urinaire élevé sur la chromatographie des AOUs</li> <li>- Acidose lactique et hypoglycémies</li> <li>- Augmentation des taux de lactate, de glycine, de thréonine, de taurine et d'histidine dans le LCR, et faible taux d'arginine.</li> <li>- L'IRM est normale ou montre des altérations et atrophie de la substance blanche</li> <li>- La confirmation se fait par analyse génétique ou par mesure de l'activité de la PNPO</li> </ul>	<p>Supplémentation en pyridoxine ou Pyridoxal-5'-phosphate (forme active de la vitamine B6) <math>\pm</math> anticonvulsivants courants</p>

Vitamine B6 (pyridoxine)	<p><b>Déficit de la pyridoxal phosphate-binding protéine (PLPBP)</b> -mode de transmission AR du gène <i>PLPBP</i>-</p>	Pyridoxal phosphate-binding protéine (PLPBP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tableau similaire à celui de l'EPD-ALDH7A1 et le DPNPO</li> <li>- Association à une microcéphalie congénitale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de biomarqueurs d'identification</li> <li>- IRM cérébrale retrouve des anomalies de migration neuronales et lésions de la substance blanche</li> <li>- La confirmation se fait par analyse moléculaire</li> </ul>	Supplémentation en pyridoxine ou Pyridoxal-5'-phosphate ± anticonvulsivants courants
Vitamine B9 (Folate)	<p><b>Déficit du transport cérébral du folate (DTCF)</b> -mode de transmission AR du gène <i>FOLR1</i>- [87], [88]</p>	Récepteur alpha du folate (FR $\alpha$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge moyen du début de la maladie est à 2 ans après un intervalle libre de symptômes</li> <li>- La symptomatologie est surtout neurologique et consiste en : un retard et régression développementaux, une ataxie cérébelleuse, hypotonie, épilepsie, mouvements involontaires (tremblements, chorée, athétose), microcéphalie progressive et des troubles du spectre de l'autisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentration basse du 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF) dans le LCR (spécifique)</li> <li>- Les taux plasmatiques et érythrocytaires de folate sont normaux, ce qui indique l'absence de carence en folate suite à un apport alimentaire insuffisant ou à une absorption intestinale altérée.</li> <li>- L'IRM révèle un retard de myélinisation entraînant une hypomyélinisation ainsi qu'une atrophie cérébelleuse et cérébrale.</li> <li>- La confirmation est génétique</li> </ul>	Supplémentation orale en acide folinique ± Administration de l'acide lévofolinique en intraveineux (l'acide folique est contre-indiqué)
	<p><b>Déficit en méthylène-tetrahydrofolate réductase (DMTHFR)</b> - mode de transmission AR du gène <i>MTHFR</i>-</p>	Méthylène-tetrahydrofolate réductase (MTHFR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme précoce : se manifeste par une encéphalopathie progressive avec un RDD, une hypotonie, des convulsions, une microcéphalie acquise et une hydrocéphalie</li> <li>- Forme tardive : avec une détérioration neurologique, ataxie, épilepsie, spasticité, polyneuropathie ainsi que des AVCs et une psychose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperhomocystéinémie avec taux plasmatiques de méthionine légèrement inférieurs à la normale, et faible concentration du 5-MTHF dans le LCR</li> <li>- Taux plasmatiques totaux de folate légèrement inférieurs à la normale.</li> <li>- Absence d'anémie mégaloblastique et concentration normale de la cobalamine et de l'acide méthylmalonique (AMM)</li> <li>- La recherche de mutations génétiques pathogènes ou la mesure de l'activité enzymatique permettent de confirmer le diagnostic.</li> </ul>	Supplémentation en bétaine ± acide folinique, méthionine, pyridoxine et cobalamine

Vitamine B12 (Cobalamine)	<p><b>Les déficits combinés d'Ado- et de MeCbl (type cbl C, D, F et J)</b>                  – mode de transmission autosomique récessif (AR) des gènes <i>ABCD4</i>, <i>LMBDR1</i>, <i>MMACHC</i> ou <i>MMADHC</i> –</p>	<p>Les protéines de transport et métabolisme intracellulaires de la cobalamine codés par les gènes <i>ABCD4</i>, <i>LMBDR1</i>, <i>MMACHC</i>, <i>MMADHC</i>, <i>MTRR</i> et <i>MTR</i></p>	<p>– Ces MHM se révèlent souvent à l'âge néonatal et infantile précoce par un retard de croissance et de développement, des difficultés alimentaires, une microcéphalie et une encéphalopathie associés à des troubles hématologiques et ophtalmologiques (nystagmus, rétinopathie et atrophie optique), et parfois un syndrome hémolytique urémique (SHU).</p> <p>– Chez le grand enfant et l'adulte le tableau est fait d'une encéphalopathie, une déficience cognitive, des anomalies psychiatriques, en plus de complications thromboemboliques et myélopathiques</p>	<p>→ Points en commun :</p> <p>– Hyperhomocystéinémie (tHcy) et hypométhioninémie</p> <p>– Anémie macrocytaire ± neutropénie ou pancytopenie avec concentration normale de la vit B12 sérique</p> <p>→ Spécificités :</p> <p>– Les déficits combinés : Élévation de l'AMM à la chromatographie des AOU</p> <p>– Les déficits de reméthylation isolés : Absence d'élévation de l'AMM</p> <p>→ Le diagnostic de certitude est fait via l'analyse génétique</p>	<p>Supplémentation en hydroxycobalamine (injections), acide folinique et la bétaine ± méthionine</p>
	<p><b>Les déficits de reméthylation isolés (type cbl E, G, et D)</b>                  – mode de transmission AR des gènes <i>MMADHC</i>, <i>MTRR</i> et <i>MTR</i> – [89], [90]</p>				

### **1.8. Les troubles du métabolisme des neurotransmetteurs classiques (TNTC) :**

Les neurotransmetteurs assurent l'essentiel de la communication entre les cellules nerveuses dans le système nerveux, et toute perturbation de leur métabolisme peut entraîner divers dysfonctionnements neurologiques.

Les TNTC comprennent les troubles des acides aminés (GABA, glycine et glutamate), des purines, de la transmission cholinergique (Acétylcholine) et des monoamines (sérotonine, dopamine, adrénaline et noradrénaline) [91]. Certaines de ces anomalies sont répertoriées dans le tableau XV.

### **1.9. Les déficits de synthèse des purines et pyrimidines :**

Les purines et les pyrimidines sont des constituants essentiels des acides nucléiques mais interviennent également dans le métabolisme des lipides et des glucides.

La synthèse de ces molécules peut être altérée, donnant lieu à différents troubles métaboliques. Parmi eux, on distingue d'une part le déficit en carbamoyl-phosphate synthétase II, aspartate transcarbamylase et dihydroorotase (ou déficit en CAD) ainsi que l'acidurie orotique, qui relèvent du métabolisme des pyrimidines, et d'autre part le déficit en phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase (PRS), associé à une altération du métabolisme des purines. Le tableau XVI permet de préciser les caractéristiques de ces MHM.

## **2. Troubles du métabolisme énergétique :**

### **2.1. Les glycogénoses :**

Les glycogénoses ou troubles du stockage du glycogène (TSG), désignent un ensemble hétérogène de MHM qui résultent d'un défaut de synthèse ou de dégradation du glycogène, à l'origine d'un stockage et/ou une utilisation anormaux de ce dernier. Elles peuvent être classées en trois types, selon les tissus affectés : hépatiques, musculaires et hépato-musculaires. Étant donné la diversité des TSG ( $\pm 15$  types), nous nous limiterons, dans le tableau XVII, à l'étude de quelques-uns d'entre eux.

**Tableau XV. Caractéristiques des troubles du métabolisme des NT classiques [16], [38], [92]**

Maladie et gènes		Enzyme/ transporteur déficientaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
Monoamines	<p><b>Déficit en tyrosine hydroxylase (DTH)</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>TH</i>-[95]</p>	Tyrosine hydroxylase	<p>Il y a 2 types phénotypiques essentiels de DTH :</p> <p>→ Type A (sensible à la DOPA) : se manifeste par l'installation progressive d'un syndrome parkinsonien hypokinétique et rigide (SPHR), souvent associé à une dystonie et à des signes pyramidaux tels que l'hyperréflexie, la spasticité et un réflexe cutané plantaire en extension.</p> <p>Un retard mental et du développement, d'autres troubles du mouvement (chorée, tremblements, myoclonies), ainsi que différents signes neurologiques – notamment ptosis, crises oculogyres et manifestations dysautonomiques – peuvent également être présents, bien qu'ils soient plus fréquents dans le type B. En plus d'une fluctuation caractéristique des symptômes avec aggravation nocturne et amélioration diurne.</p> <p>→ Type B (forme sévère à réponse faible à la DOPA) : La symptomatologie est globalement similaire à celle du type A, mais elle se caractérise par une sévérité accrue et une installation plus précoce, dès la période néonatale ou la petite enfance. Le tableau clinique est dominé par une encéphalopathie et un SPHR. Les épisodes typiques de « <i>léthargie-irritabilité</i> » et l'absence de fluctuation symptomatique sont évocatrices.</p>	<p>- Concentrations basses de l'acide homovallinique (AHV), le 3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylène glycol (MHPG) et normale de l'acide 5-hydroxyindole-acétique (A5HIA) dans le LCR.</p> <p>- Rapport AHV / A5HIA réduit</p> <p>- Concentrations normales des biopptérides (BP) et néoptérides (NP) totaux dans le LCR</p> <p>- La confirmation diagnostique est génétique</p>	Traitement par la L-DOPA

Monoamines	<p><b>Déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (DDCAA)</b>                      - mode de transmission AR du gène <i>DDC</i>-</p>	<p>Décarboxylase des acides aminés aromatiques</p>	<p>Symptomatologie générale indiscernable de celle du DTH, hormis les signes végétatifs qui sont, dans ce cas, plus sévères et complexes : une congestion nasale chronique, hypersialorrhée, des problèmes digestifs liées à des troubles de la motilité intestinale, au reflux gastro-œsophagien, à la diarrhée et/ou à la constipation, une instabilité thermique et tensionnelle, et une transpiration excessive). L'épilepsie s'ajoute aussi au tableau avec insomnie et irritabilité.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le LCR : diminution de l'AHV, le A5HIA et le MHPG + élévation des 3-ortho-methyl dopa (3OMD) et 5-hydroxy-tryptophane (5-HTP)</li> <li>- Élévation du 3OMD aussi dans le plasma</li> <li>- Augmentation du vanillactate (VLA) sur chromatographie des AOU</li> <li>- La mesure de l'activité enzymatique et le séquençage du gène DDC confirment le diagnostic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement par les agonistes de la dopamine, les inhibiteurs de la monoamine oxidase (MAO) avec supplémentation en vitamine B6 ± doses fortes en L-DOPA et des médicaments anticholinergiques.</li> <li>- La thérapie génique est aussi possible.</li> </ul>
	<p><b>Déficit en transporteur vésiculaire de monoamines de type 2 (DTVM2)</b>                      - mode de transmission AR du gène <i>SLC18A2</i> -[96]</p>	<p>Transporteur vésiculaire de monoamines type 2</p>	<p>Tableau imitant celui du DDCAA avec retard global de développement, hypotonie, dystonie, parkinsonisme et atteinte du système nerveux autonome ainsi que des troubles psychiatriques (insomnie et troubles de l'humeur)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'AHV, le A5HIA sont normaux dans le LCR, par contre ils sont élevés dans les urines.</li> <li>- La confirmation génétique est obligatoire pour différencier ce déficit des autres cités en-dessus</li> </ul>	<p>Le traitement par le pramipexole (agoniste dopaminergique) a montré son efficacité .</p>

GABA	<p><b>Déficit en Succinate-semi-aldéhyde déshydrogénase (DSSADH)</b>                      – mode de transmission autosomique récessif (AR) du gène <i>ALDH5A1</i>– [93], [94]</p>	Succinate-semi-aldéhyde déshydrogénase	<p>Signes neurologiques faits d'un retard développemental et mental (RDM) avec des troubles de la parole et du langage, une hypotonie, hyporeflexie, ataxie et épilepsie, de même que des troubles psychiatriques, comportementaux et du sommeil, ainsi que des troubles du spectre de l'autisme.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Élévation de l'acide gamma-hydroxybutyrique dans les urines (chromatographie des AOU), plasma et LCR.</li> <li>– L'IRM peut révéler des anomalies telles qu'une hyperintensité du globus pallidus, un retard de myélinisation et une atrophie cérébelleuse.</li> <li>– L'analyse génétique confirme le diagnostic.</li> </ul>	<p>Vigabatrin, antagonistes des récepteurs GABA(B) et GHB, la thérapie de remplacement enzymatique, les médicaments modulant les canaux chlorure et les inhibiteurs mTOR</p>
------	---	--	---	--	--

N.B : Devant l'association de mouvements dyskinétiques ou un syndrome extra-pyramidal avec un dérèglement du système nerveux autonome, il faut évoquer une maladie des neurotransmetteurs.

**Tableau XVI. Caractéristiques des troubles du métabolisme des purine et pyrimidines [97]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Déficit en PRS</b></p> <p>-mode de transmission récessif lié à l'X du gène <i>PRPS1</i> - [98]</p>	<p>Phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase</p>	<p>Les phénotypes cliniques sont multiples et dépendent de l'activité résiduelle enzymatique et du degré d'inactivation du chromosome X chez les femmes.</p> <p>Les 3 principaux phénotypes identifiés sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ La perte auditive non syndromique liée au chromosome X (DFNX1) : avec une surdité de perception isolée</li> <li>→ Syndrome d'Arts (forme sévère)</li> <li>→ Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 5 (CMTX5)</li> </ul> <p>Les deux derniers phénotypes connaissent l'association commune d'une neuropathie périphérique et optique, une hypotonie ainsi qu'une ataxie, surdité et rétinopathie, auxquels s'ajoutent, dans le cas du syndrome d'Arts, un retard mental et développemental et des infections récurrentes surtout respiratoires.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'acide urique normal à diminué dans le sang, faibles taux d'hypoxanthine dans les urines et légère augmentation de l'acide orotique dans les urines</li> <li>- L'activité réduite de la PRS et la mise en évidence de mutations pathogènes confirment le diagnostic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supplémentation en S-adenosyl-méthionine (SAM =&gt; source de précurseurs nucléotidiques)</li> <li>± nicotinamide riboside (précurseur du NAD et du NADP)</li> </ul>

<p><b>Déficit en CAD</b></p> <p>– mode de transmission AR du gène <i>CAD</i>-[99]</p>	<p>Complexe enzymatique qui comporte les enzymes :</p> <p>→ Carbamoyl-phosphate synthétase II</p> <p>→ Aspartate transcarbamylase</p> <p>→ Dihydroorotase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Encéphalopathie épileptique progressive précoce avec une épilepsie résistante aux anticonvulsivants et des états de mal récurrents</li> <li>– Un retard de développement et perte de capacités acquises</li> <li>– Ataxie et tremblements</li> <li>– Atteinte hématologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anémie et anisopoikilocytose (évocatrices)</li> <li>– Absence de biomarqueurs spécifiques</li> <li>– IRM cérébrale normale au début puis montre une atrophie cérébrale et cérébelleuse</li> <li>– La génétique moléculaire confirme le diagnostic</li> </ul>	<p>La supplémentation en uridine constitue le traitement pour ces deux troubles</p>
<p><b>Acidurie orotique</b></p> <p>– mode de transmission AR du gène <i>UMPS</i>-[38], [100]</p>	<p>Uridine monophosphate synthase (UMPS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Syndrome anémique (première manifestation)</li> <li>– Retard de croissance et du neurodéveloppement</li> <li>– Atteinte du tractus urinaire (hématurie, obstruction)</li> <li>– Autres : épilepsie, malformations congénitales (oculaires/cardiaques) et infections fréquentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anémie mégaloblastique résistante au traitement vitaminique avec concentrations du folate et cobalamine normales</li> <li>– Leucopénie et neutropénie</li> <li>– Acide orotique très élevé au niveau urinaire de même pour l'orotidine ± cristallurie</li> <li>– Confirmation génétique</li> </ul>	

**Tableau XVII. Caractéristiques des troubles du stockage du glycogène [21]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>TSG type I ou maladie de von Gierke (2 sous-types : Ia et Ib)</b></p> <p>– mode de transmission autosomique récessif (AR) des gènes <i>G6PC</i> (type Ia) ou <i>SLC37A4</i> (type Ib)– [101], [102]</p>	<p>→ Glucose-6-phosphatase (TSG type Ia)</p> <p>→ Transporteur du glucose-6-phosphate SLC37A4 (TSG type Ib)</p>	<p>– Cette MHM se présente chez le nouveau-né ou, plus communément, chez le nourrisson avec des épisodes d'hypoglycémie (tremblements, pâleur, transpiration excessive, hyperventilation, cyanose, apnée, irritabilité, convulsions, somnolence...), surtout le matin et avant les repas (jeun de courte durée) ou lors d'une maladie intercurrente, avec une HMG, une néphromégalie, un retard de croissance et de développement moteur et parfois des xanthes. Les patients, généralement, possèdent un « faciès de poupée » avec des joues pleines, des extrémités relativement fines et une distension abdominale.</p> <p>– Absence générale de déficience cognitive</p> <p>Les complications à long terme sont: l'ostéoporose, une atteinte rénale, une hypertension pulmonaire, les adénomes hépatiques avec risque de dégénérescence, une atteinte hématologique (anémie, troubles d'hémostase...), une pancréatite, une entérocolite et des infections fréquentes (surtout dans TSG Ib), puberté retardée...</p>	<p>– Hypoglycémie avec acidose lactique</p> <p>– Dyslipidémie (hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie)</p> <p>– Hyperuricémie</p> <p>– Transaminases modérément élevées</p> <p>– À l'échographie : HMG et néphromégalie</p> <p>– À l'hémogramme : anémie et neutropénie (la neutropénie est caractéristique du type Ib)</p> <p>– Un syndrome de Fanconi est possible</p> <p>– Confirmation diagnostique par analyse génétique ou enzymatique</p>	<p>– Mesures hygiéno-diététiques :</p> <p>→ Prise de fécule de maïs (source de glucose à libération lente)</p> <p>→ Repas fréquents pendant la journée</p> <p>→ Alimentation continue nocturne par sonde nasogastrique ou par gastrostomie</p> <p>→ Régime spécifique avec restriction en lactose, fructose et saccharose</p> <p>– Pour les patients neutropéniques (TSG-Ib), le traitement par le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) est aussi nécessaire.</p> <p>– Prise en charge des complications</p>

<p><b>TSG type III ou maladie de Cori- Forbes (2 sous-types : IIIa et IIIb)</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>AGL</i>- [103], [104]</p>	<p>Enzyme de débranchement du glycogène</p>	<p>Le tableau initial est semblable à celui du TSG-I mais avec quelques différences :</p> <p>→ TSG-IIIa (forme la plus fréquente: l'hypoglycémie est moins sévère (tolérance au jeûne plus élevée) avec une atteinte hépatique progressive pouvant se compliquer d'une fibrose, cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. Cela s'associe à une myopathie se manifestant d'abord par une intolérance à l'exercice (rarement douloureuse) avec faiblesse musculaire proximale des membres inférieurs puis distale sans atteinte respiratoire. Le patient peut aussi présenter une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) gauche avec risque de mort subite par troubles rythmiques.</p> <p>→ TSG-IIIb : ce type connaît une atteinte hépatique isolée</p> <p>Les complications à long terme sont de type osseux et endocrinien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglycémie cétosique du jeun</li> <li>- Hyperlactatémie post-prandiale</li> <li>- Hypertriglycéridémie</li> <li>- Transaminases élevées</li> <li>- Créatine phosphokinase (CPK) élevée de façon permanente</li> <li>- Pas d'hyperuricémie</li> <li>- La confirmation se fait par mesure de l'activité enzymatique ou la recherche de mutations bi-alléliques pathogènes.</li> </ul>	<p>- Mesures hygiéno-diététiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Prise de fécule de maïs</li> <li>→ Repas fréquents sans restriction en fructose ou galactose</li> <li>→ Régime hyperprotéiné et riche en glucides complexes ± céto-gène</li> <li>- Prise en charge des complications</li> </ul>
--	---	---	--	---

<p><b>TSG type IX (4 sous-types : IXa, IXb, IXc et IXd)</b></p> <p>–mode de transmission AR des gènes <i>PHKG2</i> (TSG-IXc) ou <i>PHKB</i> (TSG- IXb) sinon mode de transmission récessif lié à l’X des gènes <i>PHKA2</i> (TSG-IXa) ou <i>PHKA1</i> (TSG-IXd) – [105], [106]</p>	<p>Phosphorylase kinase :</p> <p>→ sous-unité alfa hépatique (TSG- IXa)</p> <p>→ sous-unité bêta (TSG-IXb)</p> <p>→ sous-unité gamma (TSG-IXc)</p> <p>→ sous-unité alfa musculaire (TSG-IXd)</p>	<p>– Dans le cas des TSG type IXa, IXb et IXc la symptomatologie est prédominée par l’atteinte hépatique (HMG, ictère, fibrose, cirrhose, adénomes et carcinome hépatique), s’associant à un retard de croissance et de développement moteur ainsi que des épisodes modérés d’hypoglycémie cétosique de jeûne, une CMH, une ostéoporose et un syndrome des ovaires polykystiques. Ces symptômes varient en terme de fréquence et de sévérité d’un sous-type à l’autre avec, comme élément caractéristique du TSG-IXa, l’atteinte des sujets de sexe masculin alors que les femmes le sont rarement (cas d’inactivation chromosomique X). Ce tableau est indifférenciable, cliniquement, de celui du TSG type VI.</p> <p>– Pour le TSG-IXd, les manifestations sont souvent tardives et, exclusivement, musculaires (intolérance à l’effort, myalgie, faiblesse musculaire, crampes et rarement une myoglobulinurie =&gt;rhabdomyolyse) prenant lieu lors d’une activité physique intense. Elles affectent essentiellement les hommes.</p>	<p>– Hypoglycémie cétosique du jeûne</p> <p>– Hyperlactatémie post-prandiale</p> <p>– Hypertriglycéridémie</p> <p>– Transaminases élevées</p> <p>– CPK élevée dans le TSG-IXd</p> <p>– La confirmation se fait par mesure de l’activité enzymatique et la recherche de mutations pathogènes.</p>	<p>– Mesures hygiéno-diététiques :</p> <p>→ Prise de fécule de maïs</p> <p>→ Repas fréquents</p> <p>→ Régime riche en protéines</p> <p>– Prise en charge des complications</p>
--	--	---	--	--

**Remarque :** la maladie de Pompe (TSG type II) sera étudiée ultérieurement dans le chapitre des maladies de surcharges puisqu’il s’agit d’une atteinte lysosomale.

## **2.2. Les troubles par déficit en créatine :**

La créatine, également appelée N-amino-iminométhyl-N-méthylglycine, est essentielle au métabolisme énergétique humain. Elle peut être synthétisée au sein de l'organisme comme elle peut provenir de l'alimentation.

Des défauts primitifs de la synthèse ou du transport de la créatine sont à l'origine d'un déficit en celle-ci. Ces anomalies métaboliques sont détaillées dans le tableau XVIII.

Il existe, également, des déficits en créatine secondaires à d'autres MHM, notamment certains déficits du cycle de l'urée, l'intolérance aux protéines lysinuriques, le déficit en pyruvate carboxylase, en ornithine aminotransférase ou en delta-1-pyrroline-5-carboxylate synthase. Dans ces situations, le rapport créatine/créatinine dans l'urine est normal et les taux de guanidinoacétate dans l'urine, le plasma ou le LCR sont normaux ou légèrement inférieurs à la normale.

## **2.3. L'hyperinsulinisme congénital (HIC) :**

L'HIC désigne l'ensemble des troubles hétérogènes, sur le plan physiopathologique clinique et génétique, caractérisés par une libération d'insuline inappropriée par rapport au niveau de la glycémie. C'est la cause la plus fréquente d'hypoglycémie persistante chez l'enfant. L'HIC peut résulter de mutations monogéniques affectant des gènes clés de régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, UCP2, HNF4A, HNF1A, HK1, PGM1 et PMM2), comme il peut survenir dans le cadre de syndromes spécifiques, où il représente une manifestation caractéristique (ex. syndrome de Beckwith-Wiedemann) [109].

Le diagnostic précoce de l'HIC est essentiel afin de prévenir les lésions cérébrales hypoglycémiques à l'origine de séquelles neurologiques irréversibles. Ainsi, l'HIC doit être suspectée chez tout nouveau-né ou enfant présentant une hypoglycémie récurrente ou persistante, et sera confirmée via la réalisation de prélèvements critiques effectués au moment des épisodes hypoglycémiques spontanés ou provoqués associés à l'évaluation de la réponse glycémique au glucagon. Les critères diagnostiques de l'HIC sont détaillés dans le tableau XIX.

Dans ce contexte, et face à la grande diversité étiologique de l'HIC, nous nous contenterons d'étudier l'une des plus fréquentes cause de HIC : **le syndrome d'hyperinsulinisme-hyperammoniémie (HI/HA)** (voir Tableau XX)

**Tableau XVIII. Caractéristiques des déficits en créatine [107], [108]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficient	Clinique	Paraclinique	Traitement
<b>Déficit en L-arginine:glycine amidinotransfér-ase (DAGAT)</b> -mode de transmission autosomique récessif (AR) du gène <i>GATM</i> -	L-arginine:glycine amidinotransférase	-Les symptômes communs aux trois déficits : → Le retard global de développement psychomoteur → La déficience intellectuelle → Les crises convulsives → Les troubles de comportement tels que les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles du spectre de l'autisme, agressivité, impulsivité et automutilation	- Communément : un pic de créatine absent ou fortement diminué en spectroscopie par résonance magnétique nucléaire du proton. Ce pic est absent ou légèrement diminué chez les femmes hétérozygotes présentant un déficit en CRTR lié à l'X - DAGAT : → Taux élevés de guanidinoacétate (GAA) dans l'urine, le plasma et le LCR → Taux de créatine et de créatinine faibles dans l'urine, le plasma ou le LCR	- Pour les trois déficits, le traitement est basé sur la supplémentation orale en créatine. - DGAMT : ajout d'une supplémentation en ornithine et une restriction en arginine ou en protéine
<b>Déficit en guanidino-acétate méthyltransférase (DGAMT)</b> -mode de transmission AR du gène <i>GAMT</i> -	Guanidino-acétate méthyltransférase	→ Les troubles du langage et de la parole - Les particularités de chaque type de déficit : → DAGAT : se caractérise par une myopathie avec faiblesse musculaire sans troubles du mouvement → DGAMT : connaît des troubles du mouvement tels que la chorée, l'athétose, la dystonie et l'ataxie	- DGAMT : → Faibles taux de GAA dans l'urine, le plasma ou le LCR → Taux de créatine et de créatinine faibles dans l'urine, le plasma ou le LCR	- DTRCR : ajout d'une supplémentation en arginine et glycine
<b>Déficit en transporteur de créatine (DTRCR)</b> -mode de transmission récessif lié à l'X du gène <i>SLC6A8</i> -	Transporteur de créatine TRCR	→ DTRCR : en plus des troubles de mouvement, le patient peut présenter une hypotonie, spasticité, surdité de perception, strabisme ou paralysie bilatérale du nerf abducens, un faciès myopathique, un ptosis, une hyperlaxité articulaire et une diminution de la masse musculaire. De même que pour des traits dysmorphiques, des signes gastro-intestinaux et cardiaques (syndrome du QT long). Sans oublier que le tableau affecte les mâles essentiellement.	- DTRCR : → Chez les hommes, le rapport créatine/créatinine urinaire est élevé. → Chez les femmes, ce rapport peut être normal ou légèrement élevé. - L'analyse moléculaire permet la confirmation diagnostique	

**Tableau XIX. Critères diagnostiques de l'hyperinsulinisme au moment de l'hypoglycémie [110]**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Preuves d'une action insulinique excessive au moment de l'hypoglycémie</b></li></ul>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Diminution du <math>\beta</math>-hydroxybutyrate plasmatique (<math>&lt; 1,8</math> mmol/L)</li><li>2. Diminution des acides gras libres plasmatiques (<math>&lt; 1,7</math> mmol/L)</li><li>3. Réponse glycémique excessivement élevée après administration de glucagon (<math>\geq 30</math> mg/dL [<math>\geq 1,7</math> mmol/L])</li><li>4. Augmentation du débit de perfusion de glucose nécessaire pour maintenir l'euglycémie :<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>&gt; 8</math> mg/kg/min chez les nouveau-nés</li><li>• <math>&gt; 3</math> mg/kg/min chez les adultes</li></ul></li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Preuves d'une sécrétion excessive d'insuline ou suppression inadéquate de celle ci au moment de l'hypoglycémie</b> (ces critères sont moins spécifiques que les preuves d'une action insulinique excessive)</li></ul>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Insulinémie plasmatique <math>&gt; 1,25</math> <math>\mu</math>U/mL (8,7 pmol/L)</li><li>2. C-peptide <math>&gt; 0,5</math> ng/mL (<math>&gt; 0,17</math> nmol/L)</li></ol>

**Tableau XX. Caractéristiques du syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammoniémie [111], [112]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>HI/HA</b> -mode de transmission autosomique dominant du gène <i>GLUD1</i>-</p>	<p>Glutamate déshydrogénase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids normal à la naissance</li> <li>- Âge moyen de révélation est de 4 mois (rarement à l'âge adulte)</li> <li>- Les symptômes consistent en des épisodes hypoglycémiques modérés déclenchés par le jeûne ou les repas hyperprotéinés (surtout riches en leucine) se manifestant par des difficultés alimentaires, faim, palpitations, transpiration, des convulsions, une hypotonie musculaire, une diminution de la réactivité, une somnolence... À cela s'associe une épilepsie résistante aux anti-convulsivants habituels, un retard mental, des troubles d'apprentissage, une ataxie, une dystonie et des anomalies du comportement (TDAH et troubles sociaux).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglycémie non cétosique</li> <li>- Présence de critères diagnostiques d'hyperinsulinisme</li> <li>- Hyperammoniémie persistante et stable</li> <li>- Confirmation diagnostique par analyse génétique</li> </ul>	<p>Le traitement repose sur l'administration du diazoxide (sulfamide non diurétique) associé à un régime pauvre en protéines.</p>

## **2.4. Les déficit de la $\beta$ -oxydation des acides gras :**

La  $\beta$ -oxydation des acides gras (AG) est la principale voie mitochondriale de dégradation des acides gras en unités acétyles. Elle est essentielle au maintien de l'homéostasie énergétique dans le corps humain.

Toute altération affectant l'une des enzymes ou des protéines de transport (système de la navette carnitine) impliquées dans cette voie métabolique peut en perturber le fonctionnement, conduisant ainsi aux déficits de la  $\beta$ -oxydation des acides gras (DOAG).

Les DOAG se caractérisent par un large spectre de manifestations cliniques, affectant les systèmes organiques à forte demande énergétique, notamment le cœur, le foie, les muscles squelettiques et le système nerveux. Il en existe plusieurs sous-types, classés principalement selon la longueur de l'AG dont le métabolisme est perturbé ou selon le déficit de la protéine de transport spécifique des AG.

Parmi ces DOAG, figurent le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des AG à chaîne moyenne (DACDM), le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des AG à longue chaîne (DHACDL)/ le déficit en protéine trifonctionnelle (DPTF), le déficit en carnitine palmitoyltransférase de type 2 (DCPT2) et le déficit primaire en carnitine (défaut de transport de la carnitine) dont les caractéristiques sont précisées dans le tableau XXI. [38], [113], [114]

Il y a, également, des DAOG dits secondaires, qui résultent de mutations dans les gènes codant pour des enzymes ou des transporteurs non impliqués directement dans l'oxydation des AG. L'exemple type serait l'acidurie glutarique type 2 ou le déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase (DMAD) [116]

**Tableau XXI. Caractéristiques des déficits de la  $\beta$ -oxydation des acides gras**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>DCPT2</b></p> <p>- mode de transmission AR du gène <i>CPT2</i>-</p>	<p>Carnitine palmitoyl-transférase de type 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La présentation typique est celle d'une atteinte myopathique tardive qui apparaît chez l'adolescent ou l'adulte associée à des crises rhabdomyolitiques sévères avec risque d'insuffisance rénale.</li> <li>- Une forme néonatale rare et fatale avec des malformations congénitales multiples existe aussi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de carnitine plasmatique normal et élévation du taux des esters de carnitine dans les urines.</li> <li>- Profil caractéristique des acylcarnitines : élévation des C16, C16:1, C18, C18:1</li> <li>- Le diagnostic sera confirmé par la recherche de mutations bialléliques ou par le dosage enzymatique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement généralement similaire à celui du DHACDL/DPTF</li> <li>- Traitement par le bézafibrate (abaisseur du taux de graisse dans le sang)</li> </ul>
<p><b>DHACDL/DPTF</b></p> <p>-mode de transmission AR des gènes <i>HADHA</i> ou <i>HADHB</i>-</p>	<p>Le complexe protéique trifonctionnel</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La forme néonatale se caractérise par une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique rapidement progressive fatale <math>\pm</math> arythmie cardiaque avec mort subite.</li> <li>- Chez le petit enfant le tableau clinique comporte en plus de l'atteinte cardiaque, des hypoglycémies hypocétosiques récurrentes, une dysfonction hépatique cholestatique (ictère, selles décolorées et urines foncées) ou type syndrome de Reye. Plus tard l'enfant va développer une myopathie (faiblesse et hypotonie musculaire, intolérance à l'exercice,) avec des crises de rhabdomyolyse aiguë, déclenchées par des exercices d'endurance, le jeûne ou le stress, faites de myalgies et myoglobulinurie.</li> <li>- Complications à long terme : une neuropathie périphérique sensorimotrice progressive, une myopathie des ceintures une rétinopathie pigmentaire (altération de la vision des couleurs, de la vision nocturne et de la vision centrale) et des troubles du neurodéveloppement .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baisse des taux plasmatiques de la carnitine et des AG libres</li> <li>- Profil caractéristique des acylcarnitines : élévation du C16:1-OH, C16-OH, C18:1-OH et C18-OH</li> <li>- Lors des décompensations : hypoglycémie hypocétosique, hyperammoniémie, CPK et acide urique élevés, acidose lactique (parfois persistante), perturbation du bilan hépatique (transaminases élevées, hyperbilirubinémie et élévation des gamma-GT)</li> <li>- Confirmation par la génétique moléculaire ou le dosage de l'activité enzymatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Régime pauvre en lipides (à longue chaîne), riche en protéines et supplémentation en TCM</li> <li>- Le traitement par la triheptanoïne (source d'énergie alternative)</li> </ul>

<p><b>DACDM</b></p> <p>-mode de transmission autosomique récessif (AR) du gène <i>ACADM</i>-</p>	<p>Acyl-CoA déshydrogénase des AG à chaîne moyenne</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se révèle chez les nourrissons par des épisodes critiques d'hypoglycémie hypocétosique, déclenchés par l'infection ou tout autre situation d'hypercatabolisme. La symptomatologie peut aussi se présenter sous la forme d'un syndrome de Reye -association d'une hypoglycémie, encéphalopathie hépatique, HMG et une stéatose microvésiculaire - évoluant vers le coma et le décès.</li> <li>- L'atteinte cardiaque est exceptionnelle voire absente dans ce cas, de même pour l'atteinte musculaire qui n'est pas aussi marquée par rapport aux autres DOAG.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baisse des taux plasmatiques de la carnitine libre et élévation du taux des esters de carnitine dans les urines.</li> <li>- Profil plasmatique caractéristique des acylcarnitines : élévation du C6, C8, C10 et C10:1</li> <li>- Lors des décompensations : hypoglycémie hypocétosique, hyperammoniémie, CPK et acide urique élevés</li> <li>- La confirmation est possible par analyse génétique et enzymatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comme pour tous les DOAG : éviter le jeûne, prévenir et bien prendre en charge les crises de décompensations et supplémentation en carnitine si celle-ci est déficitaire</li> <li>- Repas fréquents pendant la journée et avant le coucher</li> <li>- Éviter l'huile de triglycérides à chaîne moyenne (TCM).</li> </ul>
<p><b>Déficit primaire en carnitine</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>SLC22A5</i> -[115]</p>	<p>Transporteur de cations/carnitine de type 2 (OCTN2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les présentations avant l'âge de 2ans se caractérisent par des décompensations métaboliques, potentiellement graves, ressemblant à un syndrome de Reye. Elles s'expriment cliniquement par des signes encéphalopathiques (léthargie, irritabilité et anorexie) avec HMG et hypoglycémie.</li> <li>- Au delà de cet âge la maladie est insidieuse par l'installation progressive d'une myopathie se manifestant par une hypotonie et faiblesse musculaire, associée à une cardiomyopathie hypertrophique/dilatée ou une arythmie avec risque de mort soudaine.</li> <li>- Des cas d'adultes asymptomatiques ou souffrant d'une simple fatigabilité sont aussi possibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de carnitine libre plasmatique très bas contrastant avec une excrétion élevée de celle ci dans les urines</li> <li>-L'analyse des acides organiques urinaires est généralement normale.</li> <li>- Lors des décompensations : hypoglycémie hypocétosique, hyperammoniémie, transaminases élevés, CPK et acide urique élevés</li> <li>- Confirmation par la génétique moléculaire et l'évaluation du transport de la carnitine sur des fibroblastes en culture.</li> </ul>	<p>Supplémentation en carnitine</p>

**2.1. Les troubles du métabolisme des corps cétoniques :**

L'acétoacétate (AcAc) et le 3-hydroxybutyrate (3HB) sont les 2 principaux corps cétoniques. Ils constituent une source d'énergie essentielle pour les tissus extra-hépatiques, spécifiquement le cerveau, pendant les périodes de jeûne et de stress lipolytique.

Ce groupe de troubles comprend les MHM par altération de la voie de synthèse des corps cétoniques (la cétogénèse) ou la voie de dégradation de ces molécules (la cétolyse). Nous prendrons, le déficit en 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase (DHMCL=> anomalie de la cétogénèse) et le déficit en bêta-kéthiolasase (DBKT=> anomalie de la cétolyse) comme exemples que l'on détaille dans le tableau XXII.

**2.2. Les déficits du complexe pyruvate déshydrogénase (DCPDH):**

Le complexe pyruvate déshydrogénase (CPDH) est un système multi-enzymatique mitochondrial qui catalyse l'oxydation du pyruvate en CO<sub>2</sub> et en acétylCoA et génère simultanément du nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH). Ce système comprend 3 protéines catalytiques fonctionnelles (E1 ou la pyruvate déshydrogénase, E2 ou la dihydrolipoamide acétyltransférase et E3 ou la dihydrolipoamide déshydrogénase), 2 protéines régulatrices (la E1 kinase et la phospho-E1-phosphatase) et la protéine X ou la E3 binding-protéine codées chacune par différents gènes. Les déficits du système pyruvate déshydrogénase sont dus à l'altérations de l'une de ces protéines comme il est indiqué dans le tableau XXIII.

**Tableau XXII. Caractéristiques des troubles du métabolisme des corps cétoniques [117]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>DHMGCL</b> -mode de transmission AR du gène <i>HMGCL</i> - [38], [118]</p>	<p>3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl-CoA Lyase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dès la première année de vie, l'enfant présentera, à la suite d'une infection, des vomissements persistants suivis de crises métaboliques hypoglycémiques hypocéto-siques ressemblant au syndrome de Reye, avec une encéphalopathie (léthargie, hypotonie, convulsion, coma ± apnée fatale) associée à une HMG.</li> <li>L'enfant peut développer, par conséquence, des lésions cérébrales à l'origine d'un retard mental, parfois même de déficits moteurs</li> <li>- Absence de traits dysmorphiques mais une microcéphalie peut se présenter chez le patient.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lors de la décompensation: hypoglycémie hypocéto-sique (une cétonurie peut quand même être présente), acidose métabolique à trou anionique élevé, hyperlactatémie, élévation des transaminases, hyperammoniémie.</li> <li>- Élévation du 3-hydroxy-3-méthylglutari- que, 3-méthylglutari- que, 3-méthylglutaconique et 3-méthylcrotonylglycine sur la chromatographie des AOU</li> <li>- Un profil acylcarnitines plasmatique anormal : élévation du C5-OH et du C6DC</li> <li>- Élévation des esters de carnitine au niveau urinaire ± baisse de la carnitine libre</li> <li>- Confirmation génétique ou enzymatique .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention des décompensations par l'évitement du jeûne prolongé et des régimes riches en lipides, une restriction protéique modérée et la supplémentation en carnitine.</li> <li>- Prise en charge adéquate des décompensations dont l'essentiel repose sur la perfusion du glucose et la correction des troubles hydro-électrolytiques.</li> </ul>
<p><b>DBCT</b> -mode de transmission AR du gène <i>ACAT1</i> - [119]</p>	<p>Bêta-cétothiolase ou T2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge de présentation : 6 à 18 mois</li> <li>-Tableau typique: épisodes récurrents d'acidocétose, de degré de sévérité variable, déclenchés par le jeûne, l'infection et tout autre cause de stress céto-génique. Le sujet est asymptomatique en phase intercritique, sinon peut présenter des signes extra-pyramidaux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lors des crises :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Acidocétose hypoglycémique ou hyperglycémique, ammoniémie normale à légèrement haute</li> <li>→ Profil des AOU anormal : augmentation de l'excrétion du 2-méthylacétoacétate, 2-méthyl-3-hydroxybutyrate et la tiglyglycine</li> <li>→ Profil acylcarnitines anormal : C5:1 et C5-OH élevés</li> </ul> </li> <li>- Confirmation diagnostique est soit génétique ou enzymatique.</li> </ul>	<p>Traitement similaire à celui du DHMCL</p>

**Tableau XXIII. Les caractéristiques du déficit du complexe pyruvate déshydrogénase**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficient	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>DCPDH</b></p> <p>– mode de transmission AR des gènes <i>PDHB</i>, <i>PDHX</i>, <i>PDPI</i>, <i>PK3</i>, <i>DLAT</i> ou <i>DLD</i> sinon lié à l’X du gène <i>PDHA1</i> –</p> <p>[38], [120]</p>	<p>E1 (sous-unité alpha ou bêta), E2, E3, E1 kinase, phospho-E1-phosphatase ou E3 binding-protéine</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le nouveau-né peut présenter une acidose lactique sévère et fatale, un retard de croissance in utero, une microcéphalie et parfois un dysmorphisme facial.</li> <li>– Les formes plus tardives se déclarent par un retard du développement psychomoteur et de la croissance avec hypotonie axiale pouvant s’associer à une épilepsie, une dystonie (épisode) et ataxie (parfois intermittentes), une neuropathie périphérique avec paralysie épisode ainsi que des anomalies oculaires (atrophie optique, nystagmus, ptosis, ophtalmoplégie ou strabisme).</li> <li>– Parmi les présentations figure aussi le syndrome de Leigh.</li> <li>– Des troubles psychiatriques affectent les adolescents et les adultes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Concentration élevée du lactate et pyruvate dans le plasma, les urines et le LCR avec un rapport lactate/pyruvate plasmatiques normal</li> <li>– Élévation du taux d’alanine et proline plasmatiques</li> <li>– D’autres anomalies peuvent être présentes en fonction du gène muté.</li> <li>– À l’IRM cérébrale : Atrophie cérébrale, ventriculomégalie asymétrique, dysgénésie ou agénésie du corps calleux, hypersignaux en pondération T2 touchant généralement davantage les noyaux gris centraux que le tronc cérébral et le cervelet et/ou des kystes périventriculaires (Annexe n°5).</li> <li>– La confirmation diagnostique se fait par la mise en évidence d’une activité diminuée du CDPH et la recherche de mutations pathogènes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Régime cétogène ± supplémentation en carnitine</li> <li>– Supplémentation en thiamine</li> <li>– Autres : traitement par dichloroacétate et phénylbutyrate (inhibiteurs de la pyruvate déshydrogénase kinase1), supplémentation en coenzyme Q,..</li> <li>– Traitement symptomatique</li> </ul>

N.B : Le syndrome de Leigh se définit par un tableau neurodégénératif progressif épisode, fait d’un retard et une régression du développement, une hypotonie, une ataxie, une dystonie et des anomalies ophtalmologiques, notamment un nystagmus et une atrophie optique, inhérents au développement de lésions bilatérales symétriques au sein du tronc cérébral et des noyaux gris centraux évidentes sur l’IRM cérébrale. En plus d’anomalies biochimiques et moléculaires témoignant d’un métabolisme énergétique déficient (ex. lactate élevé dans le plasma et/ou le LCR) [121]

### 3. Troubles par atteinte des molécules complexes :

#### 3.1. La maladie de Pompe :

La maladie de Pompe ou trouble de stockage du glycogène type II (TSG-II) est une maladie héréditaire du métabolisme se distinguant du reste des glycogénoses par l'accumulation du glycogène lysosomal notamment dans les tissus cardiaque et musculaire.

Le TSG-II comprend deux principales formes :

- ▶ Maladie de Pompe à début infantile (MPI) : se révélant avant l'âge d'1 ans avec une cardiomyopathie ;
- ▶ Maladie de Pompe à début tardif (MPT) : qui se prononce soit avant l'âge d'1 ans mais sans cardiomyopathie, ou après l'âge de 12 mois.

Nous décrivons chaque forme dans le tableau qui suit (Tableau XXIV).

#### 3.2. Les sphingolipidoses :

Les sphingolipidoses constituent un groupe composite de MHM causées par une dégradation lysosomale défectueuse et un stockage tissulaire subséquent de différents sphingolipides (cérébrosides, gangliosides, sphingomyélines, glycosphingolipides...).

Il faut savoir que les sphingolipidoses se distinguent par des manifestations à large spectre. Les présentations et les formes cliniques sont multiples et diffèrent par l'âge d'apparition, le mode d'évolution et le degré de sévérité des symptômes.

Elles sont classées, selon l'enzyme déficitaire, en plusieurs types, dont seuls certains seront évoqués et décrits (Tableau XXV).

**Tableau XXIV. Caractéristiques du trouble de stockage du glycogène type II:**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>TSG-II</b></p> <p>-mode de transmission autosomique récessif (AR) du gène GAA- [122], [123]</p>	<p>Acide alpha-glucosidase (GAA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans la MPI : le patient souffre généralement d'une atteinte cardiaque sévère (cardiomyopathie surtout hypertrophique et cardiomégalie) et de troubles respiratoires (dyspnée et infections respiratoires), associés à des difficultés alimentaires, un retard de croissance et moteur, une faiblesse musculaire, une HMG et une macroglossie avec des capacités cognitives intactes.</li> <li>- Dans la MPT : la symptomatologie est dominée par l'installation progressive d'une myopathie démarquée par une faiblesse musculaire des ceintures, notamment la ceinture pelvienne, et une intolérance à l'exercice. L'évolution se fait vers une insuffisance respiratoire grave. D'autres manifestations sont évidentes telles qu'une HMG, une macroglossie et des anomalies musculo-squelettiques (scoliose, hyperlordose lombaire, camptocormie, ostéoporose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CPK augmentée surtout dans la MPI (peut être normale dans la MPT)</li> <li>- Présence de tétrasaccharides au niveau urinaire</li> <li>- Pas d'hypoglycémie, et les concentrations d'acide lactique, d'acide urique et de lipides sont normales</li> <li>- Le diagnostic définitif sera établi via la mesure de l'activité enzymatique ou les tests moléculaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thérapie de remplacement enzymatique : la GAA recombinante humaine, l'alpha-glucosidase alfa, l'avalglucosidase...</li> <li>- Thérapie génique</li> <li>- Traitement symptomatique</li> </ul>

**Tableau XXV. Caractéristiques des sphingolipidoses**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Maladie de Gaucher (MG)</b></p> <p>–mode de transmission AR du gène <i>GBA</i>- [38], [124]</p> <p>→ Remarque : Il faut savoir que la maladie de Gaucher expose, au long cours, au risque de développer un myélome multiple et autres maladies cancéreuses.</p>	<p>Glucosylcéramide-<math>\beta</math>-glucosidase</p>	<p>→ MG type 1 : se révèle typiquement à l'âge adulte par une HSMG, une atteinte osseuse allant d'une simple ostéopénie à de vraies lésions lytiques ou sclérotiques voire nécrotiques, à l'origine de douleurs osseuses importantes et de fractures secondaires. L'atteinte hématologique, avec les troubles de coagulation, et pulmonaires font, également, partie du tableau clinique. En plus de l'absence primitive de signes neurologiques.</p> <p>→ MG type 2 (forme infantile aiguë) : apparaît chez le jeune enfant (&lt; 2 ans) qui, en plus de l'HSMG, l'atteinte hématologique et pulmonaire, va présenter des convulsions, un strabisme, des signes bulbaires à type de stridor, troubles de déglutition..., une spasticité et opisthotonos, à évolution rapidement progressive et un décès précoce suite à des complications secondaires.</p> <p>→ MG type 3 (forme juvénile subaiguë) : dont le tableau chronique est fait de myoclonies cérébrales, un déficit cognitif, des crises convulsives, des troubles oculaires (paralysie du regard supranucléaire horizontal, apraxie oculomotrice, nystagmus), en plus des autres manifestations systémiques (viscérales, osseuses et pulmonaires) ainsi qu'une démence et ataxie tardives. Le décès ne survient souvent qu'à un âge avancé.</p>	<p>– Enzyme de conversion de l'angiotensine et ferritine plasmatiques élevées</p> <p>– Élévation des Lyso-GL1 plasmatiques et excrétion des glucosylcéramides dans les urines</p> <p>– Élévation de l'activité de la phosphatase acide plasmatique</p> <p>– Chitotriosidase augmentée</p> <p>– À l'hémogramme : anémie, thrombocytopénie et/ou leucopénie</p> <p>– Présence de cellules de Gaucher sur myélogramme (MO) ou biopsie ostéo-médullaire (BOM)</p> <p>– Anomalies osseuses radiologiques</p> <p>– La confirmation du diagnostic est faite via la mesure de l'activité enzymatique ou par l'identification de mutations pathogènes</p>	<p>– Thérapie de remplacement enzymatique (TRE): imiglucérase (Cerezyme®); velaglucérase alfa (VPRIV®) et taliglucérase alfa (Elelyso®)</p> <p>– Thérapie de réduction de substrat (TRS) : Miglustat ou Eliglustat</p> <p>– Greffe de cellules souches hématopoïétiques</p> <p>– Prise en charge symptomatique</p>

<p style="text-align: center;"><b>Gangliosidose à GM1</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>GLB1</i>- [125], [126], [127]</p>	<p style="text-align: center;">β-galactosidase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Type 1 (forme infantile) : débute dans les premiers mois de vie et entraîne le décès précoce de l'enfant (&lt; 4ans). Les symptômes comporte une régression psychomotrice, une déficience intellectuelle profonde, des traits grossiers du visage, une atteinte ostéo-articulaire (dysplasie squelettique généralisée, déformations vertébrales et raideur articulaire), une HSMG, une cardiomyopathie, une hypertrophie gingivale. À cela s'ajoutent l'hypotonie, les convulsions, la surdité et les troubles oculaires (strabisme, opacification de la corn�e et cécité), sans oublier la présence d'une tache rouge cerise maculaire au fond d'oeil.</li> <li>→ Type 2 (forme infantile tardive ou juvénile) : En plus de l'hypotonie, la régression d�evveloppementale, le retard mental, les convulsions, sinon des signes pyramidaux (spasticité et hyperréflexie) avec des anomalies squelettiques, ces patients se distinguent par l'installation progressive d'une ataxie, de troubles de la marche, une dysarthrie et des troubles de déglutition. En plus de l'absence fréquente d'HSMG et de dysmorphie faciale.</li> <li>→ Type 3 (forme adulte/chronique) : se révèle chez les adolescents et les adultes jeunes. Se distingue des autres formes par la progression lente de la neurod�eg�en�escence, avec la dystonie comme élément évocateur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chitotriasidase et aspartate aminotransférase (ASAT) plasmatiques peuvent être élevées</li> <li>- Les oligosaccharides urinaires peuvent augmenter</li> <li>- Anomalies radiologiques osseuses (hypoplasie odontoide, scoliose,...)</li> <li>- à l'IRM c�erebrale : atrophie c�erebrale, hypomy�elination, anomalies du thalamus et des noyaux gris centraux</li> <li>- La confirmation du diagnostic se fait par analyse enzymatique (activité diminu�e) ou génétique</li> </ul>	<p>Les approches thérapeutiques jusque-là entreprises, mais pas encore approuvées, sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ La TRS : se basant sur des inhibiteurs de la glucosylc�eramide synthase =&gt; le Miglustat et le Venglustat</li> <li>→ Thérapie par chaperon pharmacologique comme le NOEV (N-octyl-4-�pi-β-vali�enammine =&gt; analogue de galactose) qui permet la stabilisation de l'enzyme mutante potentiellement instable ou mal repli�e</li> <li>→ Greffe de moelle osseuse</li> <li>→ Thérapie de remplacement enzymatique (TRE)</li> <li>→ Thérapie génique</li> </ul>
--	--	---	---	--

Gangliosidose à GM2 [38], [128], [129]	<p><b>Maladie de Tay-Sachs (variante B)</b> -mode de transmission AR du gène <i>HEXA</i> (code pour la sous-unité alpha)-</p>	β-hexosaminidases lysosomales A et S	<p>- Ces trois variantes de la gangliosidose à GM2 présentent, en général, la même symptomatologie, hormis quelques différences qui concernent notamment la variante O.</p> <p>- On distingue 3 formes majeurs :</p> <p>→ Forme infantile aiguë : s'installe aux environs de 6 mois avec une hyperacousie (réaction de sursaut exagérée aux sons), hypotonie et faiblesse suivies d'une perte des capacités motrices acquises jusque-là. L'enfant devient de moins en moins réactif, et développe, en plus d'une macrocéphalie et des crises convulsives, une spasticité puis une posture décérébrée, une dysphagie et un état végétatif. La perte de vision et l'atrophie optique sont aussi caractéristiques avec la présence d'une tache rouge cerise au fond d'oeil.</p> <p>Dans le cas de la maladie de Sandhoff, une HSMG s'ajoute au tableau.</p> <p>→ Forme juvénile subaiguë (&gt;2ans) : marquée par une ataxie, une dysarthrie et une dysphagie avec régression psychomotrice et déficience intellectuelle. L'installation progressive d'une spasticité, une décérébration et enfin un état aréactif est la règle, de même pour la cécité.</p> <p>→ Forme adulte/chronique : qui apparaît à l'adolescence ou plus tard, et se manifeste par une atteinte neuronale motrice inférieure (faiblesse et atrophie musculaire, fasciculations, crampes...), une régression neurocognitive, une dystonie, une ataxie cérébelleuse et dysarthrie. Dans ce cas, les symptômes psychiatriques (troubles d'humeur et psychose) existent aussi.</p>	<p>- À l'imagerie cérébrale : Hyperdensité des noyaux gris centraux, pouvant s'accompagner d'autres anomalies de la substance blanche et d'une atrophie cérébrale, cérébelleuse et/ou de la moelle épinière. L'hyperintensité T1 /hypointensité T2 au niveau thalamique est caractéristique.</p> <p>- Dans la variante O : présence élevée de globosides (GB4) et oligosaccharides dans les urines</p> <p>- Le diagnostic définitif se fait par mise en évidence d'activité réduite des β-hexosaminidases ou de mutations bialléliques pathogènes.</p>	<p>- Aucun traitement spécifique n'a encore été approuvé (en cours de développement)</p> <p>-Traitement symptomatique</p>
	<p><b>Maladie de Sandhoff (variante O)</b> -mode de transmission AR du gène <i>HEXB</i> (code pour la sous-unité bêta)-</p>	β-hexosaminidases lysosomales A et B			
	<p><b>Variante AB</b> -mode de transmission AR du gène <i>GM2A</i>-</p>	Protéine activatrice du GM2			

<p><b>Maladie de Fabry</b></p> <p>-mode de transmission récessif lié à l’X du gène <i>GLA</i> - [130]</p>	<p>Alpha-galactosidase A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La maladie touche généralement les sujets de sexe masculin mais peut affecter aussi les femmes dans le cadre du phénomène de lyonisation.</li> <li>- La forme classique (la plus sévère=&gt; activité enzymatique quasi nulle) : se manifeste depuis l’âge jeune par des angiokératomes, des troubles de la transpiration, une acroparesthésie et neuropathie des petites fibres, une atteinte ophtalmique (cornea verticillata, tortuosité des vaisseaux rétiniens, cataractes...), auditive (surdité), cardiaque (hypertrophie et troubles du rythme/conduction), rénale (d’une simple microalbuminurie à l’insuffisance rénale), gastro-intestinale, cérébro-vasculaire (AVC, accidents ischémiques transitoires et déficit cognitif), ainsi que d’autres complications osseuses, pulmonaires...</li> <li>- D’autres formes non classiques et moins sévères à révélations tardives, présentant des manifestations limitées à un seul organe sont possibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La globotriaosyl-sphingosine (Lyso-Gb3) qui est un produit de dégradation des globotriaosylcéramide (la molécule accumulée dans la maladie de Fabry) est généralement élevée dans le plasma</li> <li>- Présence d’anomalies biologiques et radiologiques en rapport avec les différentes affections organiques</li> <li>- Le dosage enzymatique de l’alpha-galactosidase A et l’analyse moléculaires confirment le diagnostic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les traitements spécifiques prouvés efficaces sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>→ La TRE avec l’agalsidase alfa et l’agalsidase</li> <li>→ La thérapie par chaperon pharmacologique notamment le migalastat</li> </ul> </li> <li>- D’autres approches thérapeutiques sont en cours de développement (TRS et thérapie génique)</li> <li>- Le traitement symptomatiques est aussi important.</li> </ul>
---	------------------------------	--	--	--

<p><b>Maladie de Niemann-Pick type A, B et A/B (NP)</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>SMPD1</i>- [131]</p>	<p>Acide sphingomyélinase (ASM)</p>	<p>→ NP-A ou forme neuroviscérale infantile : se révèle dans sa forme classique à l'âge de 2-4 mois par une HSMG suivie, après une période de développement normal, d'un arrêt puis régression psychomoteurs avec une hypotonie et abolition des réflexes ostéotendineux. Le retard de croissance et la malnutrition s'installent, dans le cadre de difficultés alimentaires, en plus d'une atteinte pulmonaire (signes restrictifs et infections respiratoires fréquentes) et une dysfonction voire insuffisance hépatique. Sans oublier la présence d'une tache maculaire couleur rouge cerise (TMRC) au fond d'oeil.</p> <p>→ NP-B ou forme viscérale chronique : dont le début des symptômes – de la jeune enfance à l'âge adulte– le tableau clinique et le degré de sévérité varient. La présentation classique comprend une HSMG, une pneumopathie interstitielle restrictive et des troubles d'hémostase avec un syndrome hémorragique. Des manifestations ostéoarticulaires (douleurs, ostéoporose et fractures pathologiques), hépatique (fibrose, cirrhose et insuffisance hépatique), ainsi qu'un retard de croissance et pubertaire. L'absence de signes neurologiques primitifs est la règle.</p> <p>→ NP-A/B ou variante intermédiaire ou forme neuroviscérale chronique : qui se caractérise par une détérioration neurologique plus tardive, moins marquée et plus lente que celle du type A, associée à une ataxie et une atteinte viscérale.</p>	<p>- À l'hémogramme : une thrombopénie, anémie et/ou leucopénie ± pancytopénie</p> <p>- Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie totale avec HDL-cholestérole diminué</p> <p>- Élévation des transaminases, et de la bilirubinémie</p> <p>- Syndrome interstitiel à la radio ou tomodynamométrie (TDM) thoraciques</p> <p>- Au myélogramme ou la BOM (non recommandés) : présence des cellules « Niemann-Pick »</p> <p>- La lysosphingomyéline et la chitotriosidase sont élevées dans le plasma</p> <p>- La confirmation diagnostique dépend du dosage de l'activité de l'ASM et les tests moléculaires</p>	<p>La maladie est toujours non curable et son traitement repose sur la prise en charge symptomatique</p>
---	-------------------------------------	---	--	--

<p><b>Maladie de Krabbe (ou leucodystrophie à cellules globoïdes)</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>GALC</i>- [38]</p>	<p>Galactocérébrosidase</p>	<p>→ Forme infantile classique : se manifeste précocement par une irritabilité, une hyperesthésie, photophobie et une hyperacousie, associées à des vomissements. La régression psychomotrice fait suite, avec des crises épileptiques, une hyperthermie inexplicée et une neuropathie périphérique. Puis l'évolution se fait rapidement vers une spasticité, opisthotonos, surdité, cécité et finalement une flaccidité avec aréactivité et décès. Présence d'une TMRC (élément caractéristique de surcharge lipidique sévère) et absence d'HSMG et d'atteinte osseuse.</p> <p>→ Forme tardive : caractérisée par une grande diversité phénotypique avec certains tableaux similaires à la forme classique mais moins sévères, d'autres présentent une paralysie spastique, une ataxie, une neuropathie périphérique ou une démence surtout chez les adultes.</p>	<p>- Hyperprotéïnorachie avec hyperalbuminorachie</p> <p>- À l'IRM cérébrale : atrophie cérébrale diffuse</p> <p>- Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une activité enzymatique réduite ou la recherche de mutations pathogènes</p>	<p>Le traitement jusque-là valable est la greffe des cellules souches hématopoïétiques</p> <p>+</p> <p>Le traitement symptomatique</p>
<p><b>Leucodystrophie métachromatique (LDM)</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>ARSA</i>- [38], [132]</p>	<p>Arylsulfatase A</p>	<p>→ Forme infantile tardive (&lt;3 ans) : avec perte des capacités motrices acquises -la marche surtout-, hypotonie, hyporéflexie, troubles de la parole (dysarthrie/aphasie) et régression mentale. Ensuite, l'installation progressive d'une quadriplégie spastique s'associant à une dystonie, épilepsie et des troubles de déglutition. L'atteinte ophtalmique (nystagmus, atrophie optique et cécité ± TMRC) existe aussi.</p> <p>→ Forme juvénile (4-16ans) : où l'enfant présentera des difficultés scolaires et des troubles du comportement avec des troubles de la marche, ataxie et des anomalies psychiatriques (démence, psychose,) chez certains. Le tableau rejoint, par la suite, celui de la forme infantile, dans ses stades finals.</p> <p>→ Forme adulte (après la puberté) dont la symptomatologie est similaire à celle de la forme juvénile avec prédominance des troubles psychiatriques et des signes extra-pyramidaux. Le patient fini par perdre la vision, la parole et le contact avec l'extérieur.</p>	<p>- Sulfatides urinaires élevées (spécifique)</p> <p>- Hyperprotéïnorachie</p> <p>- À l'imagerie cérébrale (Annexe n°6) =&gt; Des hypodensités à la TDM et des hypersignaux en T2 à l'IRM dans la substance blanche périventriculaire (signes de leucodystrophie) ± atrophie</p> <p>- L'analyse enzymatique et moléculaire posent le diagnostic définitif</p>	<p>- La thérapie génique</p> <p>- La greffe des cellules souches hématopoïétiques</p> <p>- Le traitement symptomatique</p>

### **3.3. Les mucopolysaccharidoses (MPS):**

Cette catégorie regroupe les maladies de surcharge lysosomales causées par à un déficit affectant les enzymes qui interviennent dans le catabolisme des glycosaminoglycanes (GAGs). Ces dernières, s'accumulent au niveau du lysosome et de la matrice extracellulaire de différents tissus et organes, les endommageant et perturbant leur fonctionnement, ce qui est à l'origine de signes multi-systémiques et variables.

Les MPS sont divisées en de multiples classes, caractérisées par une hétérogénéité phénotypique importante en rapport avec l'activité enzymatique résiduelle.

Nous nous focaliserons sur l'étude des MPS type I, II, III, IV et VI, comme indiqué dans le tableau XXVI :

### **3.4. Maladie de Niemann-Pick type C :**

Cette MHM est une maladie de surcharge lysosomale par défaut de dégradation du cholestérol, ce qui induit une accumulation de ce dernier dans sa forme non estérifiée avec d'autres sphingolipides. Les présentations et phénotypes cliniques identifiés varient en fonction de l'âge du patient et peuvent se chevaucher. Les propriétés diagnostiques et thérapeutiques figurent dans le tableau XXVII.

### **3.5. Sialidoses :**

Les sialidoses se distinguent par une surcharge lysosomale en composés sialylés (contenant de l'acide sialique), survenant comme conséquence à un déficit du catabolisme de ces molécules complexes. Elles sont classées en 2 principaux types, décrits dans le tableau XXVIII [139]

**Tableau XXVI. Caractéristiques des MPS I, II, III, IV et VI [38], [132], [133]**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficient	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>MPS-I</b></p> <p>– mode de transmission autosomique récessif (AR) du gène IDUA- [134]</p>	<p>Alpha-L-iduronidase (IDUA)</p>	<p>– Forme sévère (syndrome de Hurler) : dans laquelle l'enfant va présenter précocement (6 mois) une gibbosité lombaire visible en position assise, des hernies ombilicales et/ou inguinales et des infections respiratoires hautes récurrentes. Par la suite, l'évolution est marquée par un dysmorphisme craniofacial (macrocéphalie, front proéminent, nez court et plat, macroglossie avec bouche ouverte), une HSMG, des anomalies dysplasiques squelettiques dans le cadre d'une dysostose multiple avec déformations osseuses et raideur articulaire à l'origine d'un retard de croissance. En plus d'une opacification cornéenne, une atteinte cardiaque valvulaire évoluant vers l'insuffisance cardiaque (cause fréquente de décès), une surdité progressive ainsi qu'une régression et retard mentaux ± une hydrocéphalie.</p> <p>– Forme att�nu�e (syndrome de Sheie/ Hurler-Sheie) : connaît des tableaux cliniques variables, en général, moins sévères et d'évolution plus lente, sauf pour l'atteinte cardiaque, ostéoarticulaire et oculaire qui restent marqu�es. Le développement cognitif est normal.</p>	<p>– Anomalies biologiques et radiologiques en rapport avec l'atteinte multisystémique</p> <p>– Taux élevé des glycosaminoglycannes urinaires totales et en particulier des sulfates d'héparane (SH) et de dermatane (SD)</p> <p>– Le dosage de l'activité de l'IDUA et l'analyse de l'ADN chez le patient, confirment le diagnostic.</p>	<p>– La maladie est toujours non curable, mais certains traitements se sont montrés partiellement bénéfiques :</p> <p>→ La greffe des cellules souches hématopoïétiques (GCSH)</p> <p>→ La thérapie de remplacement enzymatique (TRE) par la laronidase (Aldurazyme®)</p> <p>– La prise en charge adéquate des complications est indispensable.</p>

<p><b>MPS-2 ou Syndrome de Hunter</b></p> <p>-mode de transmission récessif lié à l'X du gène <i>IDS</i> - [135]</p>	<p>Iduronate-2-sulfatase (IDS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La maladie touche surtout les garçons et rarement les filles.</li> <li>- On distingue 2 types majeurs : neuronopathique et non neuronopathique.</li> <li>- Le patient évolue normalement durant les premières années jusqu'à voir apparaître des hernies ombilicales et inguinales avec survenue d'infections respiratoires et ORL ainsi qu'une diarrhée récidivantes, associées à une HSMG, une obstruction des voies respiratoires hautes avec apnées de sommeil, une surdité et une dysmorphie faciale avec macrocéphalie, macroglossie. Sans oublier les anomalies ostéo-articulaires (dysostose multiple, cyphose, scoliose, raideur articulaire, syndrome du canal carpien, compression médullaire secondaire...), l'atteinte cardiaque valvulaire et oculaire.</li> <li>- Les manifestations neurologiques sont présentes dans les formes neuronopathiques et commencent par un ralentissement puis régression développementaux avec un déficit intellectuel, des troubles du comportement (hyperactivité et agressivité) et parfois des convulsions ou une ataxie.</li> <li>- Le décès dans les formes non neuronopathiques est plus tardif par rapport aux formes neuronopathiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies biologiques et radiologiques en rapport avec l'atteinte multisystémique</li> <li>- Taux élevé des glycosaminoglycanes urinaires totales et en particulier des sulfates d'héparane (SH) et de dermatane (SD)</li> <li>- Le dosage de l'activité de l'IDS et l'analyse de l'ADN chez le patient, confirmer le diagnostic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRE : par l'idursulfase intraveineuse (Elaprase®) qui est une forme recombinante de l'IDS humaine</li> <li>- La greffe des cellules souches hématopoïétiques</li> <li>- Soins de soutien et traitement symptomatique.</li> </ul>
--	------------------------------------	--	---	---

<p><b>MPS-III ou Maladie de Sanfilippo</b> (4 sous-types)</p> <p>-mode de transmission AR des gènes <i>SGSH</i> (type III A), <i>NAGLU</i> (type IIIB), <i>HGSNAT</i> (type IIIC) ou <i>GNS</i> (type IIID)- [136]</p>	<p>→ MPS-III A : Héparane sulfamidase</p> <p>→ MPS-III B : Alpha-N-acétylglucosaminidase</p> <p>→ MPS-III C : Héparane-alpha-glucosaminide-N-acétyltransférase</p> <p>→ MPS-III D : N-acétylglucosamine-6-sulfate sulfatase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les 4 sous-types sont quasi semblables mais différent de sévérité (IIIC et IIID sont moins sévères)</li> <li>- Le tableau est dominé par la détérioration neurologique et ses conséquences alors que l'atteinte systémique est moins prononcée par rapport aux autres MPS.</li> <li>- Sur le plan neurologique l'enfant, étant normal au début, manifesterait un retard de développement qui concerne le langage plus que la motricité puis des troubles du comportement (hyperactivité et agressivité) et du sommeil avec des crises épileptiques et parfois une démence précoce (formes tardives). À un stade avancé, s'installe la paralysie, la dysphagie et l'état végétatif</li> <li>- L'atteinte somatique comporte la dysmorphie craniofaciale (macro/dolichocéphalie, hirsutisme, monosourcil...), les signes musculo-squelettiques notamment la dysostose multiple, la luxation congénitale de la hanche, la raideur articulaire..., la surdité, les valvulopathies ainsi que les troubles gastro-intestinaux, respiratoires (infections r�curren�tes, apnée du sommeil) et oculaires dont l'opacification cornéenne, la rétinopathie... ± HSMG.</li> <li>- Des formes att�nu�es pauci-symptomatiques existent.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies biologiques et radiologiques en rapport avec l'atteinte multisystémique</li> <li>- L'IRM cérébrale met en évidence des altérations de la substance blanche, un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens et périvasculaires, une ventriculomégalie et un élargissement des sillons corticaux compatibles avec une atrophie cérébrale diffuse</li> <li>- Taux élevé des glycosaminoglycanes urinaires totales et en particulier des sulfates d'héparane (SH)</li> <li>- Des dosages ultérieurs d'activité enzymatique dans le plasma/les leucocytes sont utilisés pour déterminer le sous-type spécifique, de même pour l'analyse génétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de traitement spécifique et même la GCSH s'est prouv�e inefficace.</li> <li>- Le traitement symptomatique est la base de la prise en charge.</li> </ul>
--	---	---	---	--

<p><b>MPS-IV ou maladie de Morquio</b> (2 sous-types)</p> <p>-mode de transmission AR des gènes <i>GALNS</i> (type IVA) ou <i>GLB1</i> (type IVB)-</p>	<p>→ MPS-IVA : N-acétylgalactosamine-6-sulfatase</p> <p>→ MPS-IVB : Béta-galactosidase</p>	<p>- Les deux types sont cliniquement indistinguables l'un de l'autre, dont la forme classique se caractérise par un début précoce (&gt;1 an) avec une petite taille et des déformations squelettiques généralisées, à évolution progressive, telles qu'un cou court, un pectus carinatum, un genu valgum, des articulations hypertrophiées et proéminentes, une scoliose, une dysplasie vertébrale et coxo-fémorale et une sténose du canal rachidien, associés à une hyperlaxité ligamentaire (surtout du poignet et des genoux) et une ostéopénie. L'atteinte extra-squelettique comprend des anomalies dentaires structurelles, une surdité, une opacification cornéenne/cataracte, une valvulopathie, des troubles respiratoires, des hernies et un dysmorphisme facial. Sur le plan neurologique, il peut y avoir une paraplégie spastique mais l'intelligence est conserv�e.</p> <p>- Les formes non classiques sont tardives avec des tableaux moins sévères.</p>	<p>- Anomalies biologiques et radiologiques en rapport avec l'atteinte multisystémique</p> <p>- Taux élevé du sulfate de kératane (GAGs) dans les urines</p> <p>- Des dosages d'activité enzymatique sont utilisés pour déterminer le sous-type spécifique, de même pour l'analyse génétique.</p>	<p>- TRE : � l'�losulfase alfa est le seul traitement valable</p> <p>- Traitement symptomatique</p>
--	--	---	---	---

<p><b>MPS-VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy</b></p> <p>-mode de transmission AR du gène <i>ARSB</i>- [137]</p>	<p>Arylsulfatase B (ASB)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les présentations sont classées en formes rapidement progressives (sévères) et formes lentement progressives (atténuées).</li> <li>- Les tableaux rapidement progressifs (&lt;2ans) sont dominés par des anomalies ostéoarticulaires caractéristiques, notamment une dysostose multiple avec des déformations affectant les mains (en griffe), le rachis, les genoux et la hanche ainsi qu'une raideur articulaire altérant le mouvement et la croissance. Les affections somatiques ORL, oculaires, cardiaques, pulmonaires/respiratoires et dentaires se présentent, en plus d'un faciès dysmorphique (bosse frontale, ensellure nasale déprimée, langue hypertrophiée, hypertrophie gingivale, hirsutisme), une HSMG et des complications neurologiques secondaires avec souvent une conservation des capacités intellectuelles.</li> <li>- Les tableaux lentement progressifs peuvent être pauci-symptomatiques et présentent un début plus tardif et des signes moins marqués.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies biologiques et radiologiques en rapport avec l'atteinte multisystémique</li> <li>- À l'imagerie cérébrale : anomalies structurelles du cerveau, notamment des lésions de la substance blanche et des espaces périvasculaires, ainsi qu'un élargissement ventriculaire</li> <li>- Taux élevé des glycosaminoglycanes urinaires totales et en particulier des sulfates de dermatane</li> <li>- Le dosage de l'activité de l'ASB et l'analyse de l'ADN chez le patient, confirment le diagnostic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRE : par l'arylsulfatase B humaine recombinante (galsulfase, Nagalazyme®)</li> <li>± La greffe des cellules souches hématopoïétiques</li> <li>- Prise en charge symptomatique</li> </ul>
---	------------------------------	---	--	--

**Tableau XXVII. Caractéristiques de la maladie de Niemann-Pick type C (NP-C)**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficient	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p align="center"><b>NP-C</b></p> <p>–mode de transmission AR des gènes <i>NPC1</i> ou <i>NPC2</i>– [132], [138]</p>	<p align="center">Protéines de transport du cholestérol : NPC1 ou NPC2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ &lt; 2 ans : certains cas sévères vont présenter en périnatal un hydrops foetalis ou ascite foetale suivis, après la naissance, d'une IH sévère avec ictère cholestatique et une insuffisance respiratoire par infiltration pulmonaire souvent fatale. Alors que dans les cas moins graves, le nouveau-né présentera un ictère cholestatique prolongé avec HSMG qui se résolvent souvent sans séquelles.</li> <li>→ &lt;15ans : l'atteinte neurologique prédomine, avec un retard psychomoteur, hypotonie, déficit intellectuel progressif, altération des saccades verticales évoluant vers une paralysie supranucléaire du regard vertical puis horizontal ainsi que l'installation graduelle d'une ataxie, dystonie, dysarthrie, dysphonie et dysphagie associées à des crises convulsives, une cataplexie gélastique et/ou une spasticité. Le décès survient suite à une insuffisance respiratoire.</li> <li>– Chez l'adolescent et l'adulte : l'atteinte neurologique est identique à celle décrite chez l'enfant mais d'évolution plus lente et la présence d'anomalies psychiatriques (troubles de l'humeur et psychose)</li> <li>– D'autres phénotypes atténués mono/pauci-symptomatiques existent telles qu'une organomégalie isolée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les oxystérols cholestane-3<math>\beta</math>,5<math>\alpha</math>,6<math>\beta</math>-triol et 7-kétocholestérol, l'acide biliaire 3<math>\beta</math>,5<math>\alpha</math>,6<math>\beta</math>-trihydroxy-cholanoyl-glycine et la N-palmitoyl-O-phosphocholine-sérine (PPCS) (structure et nom corrects de « lysosphingomyéline-509 ») sont élevés dans le plasma</li> <li>– Absence d'élévation de la lysosphingomyéline</li> <li>– Test à la filipine positif (mise en évidence, dans des cellules en culture, d'une accumulation de cholestérol non estérifié dans les vésicules périnucléaires, visualisée par microscopie à fluorescence après coloration à la filipine)</li> <li>– Confirmation diagnostique par analyse génétique.</li> </ul>	<p>Les traitements pharmacologiques valables : Miglustat, Arimoclomol et Lévacylleucine</p>

**Tableau XXVIII. Caractéristiques des sialidoses**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>Sialidoses</b></p> <p>–mode de transmission AR du gène <i>NEU1</i>– [140], [141]</p>	<p><math>\alpha</math>-N-acétyl neuraminidase</p>	<p>→ Type 1 : connu sous le nom de « syndrome myoclonies-taches rouge cerise », apparaît chez le grand enfant ou le jeune adulte, avec, principalement, une ataxie et myoclonie progressives devenant invalidantes et une baisse de l'acuité visuelle avec une tache couleur rouge cerise maculaire (TMRC) au fond d'oeil. L'intelligence est conservée sinon légèrement altérée.</p> <p>→ Type 2 : comprend 3 sous-types :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La forme congénitale (la plus sévère): qui débute en prénatal par une ascite ou hydrops foetalis, une HMG et une mort foetale ou peu après la naissance.</li> <li>– Les formes infantile et juvénile : qui se manifestent par un tableau type mucopolysaccharidose, caractérisé par un dysmorphisme facial, une organomégalie, une dysostose multiple, un retard mental et de développement, une hypotonie, une atteinte oculaire (nystagmus, cataracte, TMRC, opacification cornéenne ou strabisme), cardiaque et rénale. Une surdité et ataxie se présentent dans les formes tardives avec une survie plus longue.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Présence anormale de sialyloigosaccharides dans les urines</li> <li>– Activité réduite de la neuraminidase alors que celle de la <math>\beta</math>-galactosidase est normale</li> <li>– La recherche de mutations pathogènes va confirmer le diagnostic</li> </ul>	<p>Maladie toujours non curable dont la prise en charge repose surtout sur les soins de soutien.</p>

### **3.6. Adrénoleucodystrophie liée à l'X :**

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X) est une maladie péroxysomale caractérisée par une  $\beta$ -oxydation péroxysomale défectueuse des acides gras à très longue chaîne. Ainsi, ces derniers s'accumulent au niveau du système nerveux central, des testicules et du cortex surrénalien, expliquant les diverses manifestations rencontrées lors de cette affection, dont l'insuffisance surrénalienne.

Les phénotypes cliniques majeurs de l'ALD-X sont : l'ALD cérébrale pédiatrique, l'adrénomyéloneuropathie chez l'adulte et les formes d'Addison isolées ou asymptomatiques. Le tableau XXIX aborde la maladie avec plus de détails.

### **3.7. Les troubles de synthèse des acides biliaires :**

Les anomalies de synthèse des acides biliaires (AB) entraînent souvent une carence en acides biliaires primaires (acide cholique et acide chénodésoxycholique), indispensables à l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles. La malabsorption des graisses provoque une stéatorrhée et un retard de croissance, tandis que la carence en vitamines liposolubles peut induire des troubles de la coagulation et un rachitisme. Étant nécessaires aussi à la sécrétion de bile, la carence en ces éléments va se traduire par une cholestase, un ictère et une hépatopathie. Alors que l'accumulation des intermédiaires et dérivés métaboliques de ces AB va provoquer d'autres symptômes, notamment neurologiques. [143]

Ces troubles sont nombreux et variables sur le plan clinique et biochimique. Parmi ceux-là, on cite la xanthomatose cérébrotendineuse explorée davantage dans le tableau XXX.

**Tableau XXIX. Caractéristiques de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X)**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>ALD-X</b></p> <p>-mode de transmission récessif lié à l'X du gène ABCD1 – [38], [142]</p>	<p>Protéine de transport membranaire péroxysomal des acides gras à très longue chaîne</p>	<p>- L'ALD cérébrale pédiatrique (forme la plus sévère) débute chez le garçon entre 4-8ans par des troubles du comportement, de l'apprentissage et de l'attention. L'évolution est ensuite marquée par une perte de la vision et de l'audition, des convulsions et l'installation progressive d'une quadriparésie spastique, d'une régression cognitive, ainsi qu'une dysarthrie, une dysphagie et enfin un handicap global. L'adolescent peut aussi être affecté mais de façon moins sévère et plus lente.</p> <p>- L'adrénomyélonéuropathie chez l'adulte : caractérisée par l'apparition de troubles moteurs des membres inférieurs allant d'une simple faiblesse à l'impotence totale avec paraplégie spastique. À cela s'associent un déficit sensitif, des troubles urinaires et sexuels et parfois un déclin cognitif plus tardif. Un hypogonadisme primaire peut se présenter dans ce cas avec infertilité.</p> <p>Dans toutes ces formes, en plus de l'atteinte neurologique, existe une insuffisance surrénalienne primitive se manifestant par une asthénie, un amaigrissement, une hypotension, des crises de vomissements, en plus d'une mélanodermie. L'atteinte des femmes n'est pas fréquente.</p>	<p>- Profil biologique d'une insuffisance surrénalienne primaire : cortisolémie basse, réponse insuffisante au test au synacthène, ACTH diminuée dans le sang.</p> <p>- À l'imagerie cérébrale : une leucodystrophie cérébrale est visible dans la substance blanche notamment au niveau temporal et pariéto-occipital, mais elle peut être diffuse, incluant la substance blanche cérébelleuse et les faisceaux corticospinaux (Annexe n°7).</p> <p>- Élévation des acides gras à très longue chaîne au niveau plasmatique (critère suffisant pour le diagnostic)</p> <p>- Le diagnostic définitif est posé à la suite de l'analyse de l'ADN</p>	<p>- Traitement substitutif par l'hydrocortisone ± le fludrocortisone</p> <p>- La greffe des cellules souches hématopoïétiques</p>

**Tableau XXX. Caractéristiques de la xanthomatose cérébrotendineuse (XCT)**

Maladie et gènes	Enzyme/ transporteur déficitaire	Clinique	Paraclinique	Traitement
<p><b>XCT</b></p> <p>-mode de transmission autosomique récessif (AR) du gène <i>CYP27A1</i>- [29], [144]</p>	<p>Stérol 27-hydroxylase (enzyme mitochondriale)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez l'enfant jeune, elle se manifeste par un ictère néonatal cholestatique spontanément résolutif et transitoire, sans complications graves, une diarrhée chronique souvent sans stéatorrhée associée, ni syndrome de malabsorption ou retard de croissance ainsi qu'une cataracte bilatérale et un retard mental.</li> <li>- Chez le grand enfant et l'adulte apparaissent des symptômes neurologiques à type de syndrome pyramidal (hyperreflexie et spasticité entraînant une paraparésie), cérébelleux (ataxie et dysarthrie), des mouvements involontaires (parkinsonisme, dystonie, myoclonie et tremblements), des crises épileptiques, un déficit intellectuel et une neuropathie périphérique motrice ou sensori-motrice. En plus de troubles psychiatriques et d'autres atteintes systémiques telles que les xanthomes tendineux et des manifestations cardiovasculaires</li> </ul> <p>L'indice de suspicion de Mignarri (Tableau XXXI) peut être utilisé pour calculer le score de prédiction de la XCT et orienter vers la meilleure approche diagnostique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des concentrations sériques élevées de cholestanol constituent le principal marqueur diagnostique</li> <li>- L'image typique de la XCT à l'IRM est un hypersignal en pondération T2 au niveau du noyau dentelé, avec parfois un hyposignal cérébelleux (Annexe n°8).</li> <li>- Taux plasmatiques du 7-déshydrocholestérol et 8-déshydrocholestérol élevés</li> <li>- Des taux élevés d'alcools biliaires, tels que les glucuronides, dans le plasma et l'urine</li> <li>- Concentration sérique normale ou basse du cholestérol</li> <li>- L'analyse moléculaire et enzymatique confirment le diagnostic.</li> </ul>	<p>Supplémentation en acide chénodésoxycholique</p>

**Tableau XXXI. Score de suspicion de Mignarri pour la XCT**

	<i>Critères très forts (A)</i>	<i>Critères forts (B)</i>	<i>Critères modérés (C)</i>
<i>Antécédents familiaux</i>	Fratrie atteinte de XCT	Patient issu d'un mariage entre apparentés	—
<i>Atteinte multisystémique</i>	Xanthomes tendineux	Cataracte juvénile ; diarrhée chronique débutant dans l'enfance ; ictère néonatal prolongé	Ostéoporose précoce
<i>Atteinte neurologique</i>	—	Ataxie cérébelleuse et/ou paraparésie spastique ; anomalie du noyau dentelé en neuro-imagerie ; déficience intellectuelle et/ou atteinte neuropsychiatrique	Épilepsie ; parkinsonisme ; polyneuropathie

→ Score pour chaque groupe de critères : critères très forts = 100 / critères forts = 50 / critères modérés = 25.

→ Un score  $\geq 200$  avec au moins un critère (A) ou quatre critères (B) indique la nécessité d'un test génétique du gène CYP27A1 ou, si indisponible, du dosage du cholestanol plasmatique.

→ Un score  $\geq 100$  indique le dosage du cholestanol plasmatique en premier. Des taux plasmatiques élevés indiquent la nécessité d'un test génétique complémentaire. Les patients ayant un taux normal mais une fratrie atteinte doivent également être testés.

## II. Section B : Algorithmes et organigrammes

La deuxième partie du guide présente un ensemble d'organigrammes qui proposent, chacun, un schéma d'orientation diagnostique face à différents signes cliniques et biologiques.

Les points d'entrée choisis sont :

- Une cholestase
- Une hépatomégalie associée ou non à une splénomégalie
- Des troubles du mouvement
- Des convulsions/épilepsie
- Des tableaux de décompensation :
  - Une encéphalopathie aiguë
  - Une hypoglycémie
  - Une acidose métabolique

Des tableaux supplémentaires accompagnent certains de ces organigrammes. Dans ces tableaux sont inscrites quelques particularités cliniques de différentes maladies vers lesquelles le clinicien pourra être orienté selon la présentation du patient.

Les divers algorithmes, au nombre de sept, avec leurs tableaux complémentaires, sont présentés dans la partie « Annexes » (Annexes 9 à 15)



## *DISCUSSION*



## I. Pertinence et valeur ajoutée du guide :

L'apport majeur de ce guide réside dans sa capacité à répondre à une problématique qui fait l'unanimité parmi les praticiens : la suspicion et l'investigation des maladies héréditaires du métabolisme. Nombreux sont les patients dont le diagnostic est retardé en raison d'une présentation trompeuse.

Le guide vient alors pour fournir une approche claire au moment le plus critique lors duquel le clinicien se demande s'il doit évoquer et rechercher une MHM. Cette étape est décisive, car tout retard diagnostique traduit un retard de la mise en route d'une prise en charge correcte.

En offrant des repères précis et des signes d'alerte (antécédents particuliers personnels et familiaux, présentations atypiques, agencement anormal de signes cliniques,) auxquels le clinicien doit faire attention et qui doivent l'alarmer, si présents, le guide permet alors, d'augmenter la probabilité que tout médecin, même peu familiarisé avec les MHM, adopte une attitude convenable.

Bien évidemment, il ne peut remplacer l'expert et le médecin spécialisé en ce domaine, mais il joue un rôle primordial dans l'activation du raisonnement. Il agit, de ce fait, comme un sensibilisateur qui éveille les médecins en formation à guetter les MHM lorsque la clinique devient déroutante.

Aussi, ce guide ne sert pas uniquement à répertorier les différentes maladies mais stimule et amène à développer une vision et représentation globale des MHM. Il contribue, également, au développement du raisonnement clinique —processus fondamental dans la pratique de chaque clinicien. En effet, le raisonnement clinique ne s'apprend pas instinctivement mais s'acquiert progressivement. Les étudiants et jeunes médecins ont souvent besoin d'un support qui les assistera jusqu'à ce qu'ils deviennent autonomes.

Ainsi, il soutient les jeunes médecins en formation dans :

→ L'orientation diagnostique :

Le guide les aide à hiérarchiser les hypothèses diagnostiques. En fait, la grande variabilité et hétérogénéité sémiologique qui démarque les maladies métaboliques, est souvent à l'origine d'une confusion et désorientation, sinon au contraire, peuvent pousser le clinicien à s'axer sur des maladies très fréquentes et à en omettre d'autres qui sont rares mais graves.

On leur offre, donc, un moyen pour organiser les idées selon des éléments cliniques simples et reproductibles. En fonction des manifestations (détresse neurologique, atteinte hépatique, acidose, hypoglycémie...), l'utilisateur est orienté vers un ensemble de maladies probables, surtout celles qui sont traitables qu'il faudra, naturellement, prioriser.

→ L'identification de configurations cliniques évocatrices :

Malgré la diversité symptomatologique qui caractérise ce genre de maladies, ces dernières se manifestent souvent par des combinaisons de signes qui ne prennent tout leur sens que lorsqu'on les rattache à celles-ci. C'est ainsi que le guide contribuera à l'identification de ces configurations ou "patterns" en mettant en parallèle plusieurs maladies partageant les mêmes mécanismes.

Ce concept de patterns est essentiel car il permet au médecin de remarquer rapidement qu'une association particulière faite par exemple de « convulsions + hépatomégalie + hypoglycémie » n'est peut-être pas une coïncidence, mais rentre dans le cadre d'un trouble métabolique précis.

Grâce aux tableaux, le praticien peut comparer aisément les manifestations caractéristiques des différentes maladies, ce qui facilite la mémorisation et l'assimilation des présentations et tableaux cliniques.

→ L'identification des modes évolutifs possibles :

Les MHM ne connaissent pas, toutes, la même évolution. Certaines se caractérisent par une alternance de crises aiguës et de phases de rémission, d'autres par une atteinte progressive ou

silencieuse. Prendre conscience de ces tableaux évolutifs est essentiel, pour pouvoir reconnaître les formes insidieuses ou frustes et prévoir les complications.

Grâce à ses tableaux, le guide aide à mettre en évidence ces divers modes d'évolution :

- Les formes aiguës ou épisodiques déclenchées par le jeûne, l'infection ou tout autre stress catabolique ;
- Les formes chroniques avec déclin progressif ;
- Les formes mixtes où des décompensations aiguës surviennent sur un fond d'évolution continu et permanent.

L'assimilation de ces modèles d'évolution temporelle va inciter tout clinicien, faisant face à un épisode aigu, à relier ce dernier à un contexte évolutif plus large, lui évitant, ainsi, une vision limitée de la pathologie. Elle l'amène, également, à anticiper les risques, à expliquer le pronostic aux familles et à reconnaître un schéma évolutif compatible avec une MHM.

→ L'identification des bilans opportuns :

L'autre bénéfice qu'apporte ce travail, à part l'orientation clinique, est le fait qu'il oriente vers les bilans adéquats à demander en fonction du contexte clinique.

Il aide à déterminer :

- Les examens indispensables au diagnostic de chaque MHM ;
- Les bilans de première intention, notamment ceux à réaliser systématiquement en cas d'urgence (lors des décompensations), en insistant sur le « GALAK » c'est à dire les dosages de la glycémie, la gazométrie artérielle, la lactatémie, l'ammoniémie et la cétonémie/cétonurie, qui sont généralement omis ou ne sont demandés que partiellement, par les médecins en formation, lors de la prise en charge de patients chez qui une MHM est suspectée. Or, il s'agit de tests indispensables pour l'orientation et l'enquête étiologique ;

- Les tests spécialisés nécessitant un transfert ou un avis d'expert ;
- Les analyses ciblées en fonction des signes dominants.

En reliant les manifestations cliniques aux explorations appropriées, nous limitons les bilans inutiles et orientons vers les examens les plus pertinents. Cette approche favorise une utilisation rationnelle des ressources.

Par ailleurs, dans les cas d'urgence, nous soulignons l'importance d'effectuer les prélèvements sanguins et urinaires nécessaires avant la mise en route de tout traitement (perfusion, transfusion, chélation,...), pour éviter de fausser les résultats.

## **II. Organisation et structuration :**

L'un des avantages de ce moyen pédagogique, est qu'il permet de gérer la diversité marquante des MHM, sans trop la simplifier, en offrant une structure qui respecte la complexité individuelle de chaque maladie tout en restant facile à comprendre.

Le but principal de la mise en page utilisée est de permettre une navigation fluide entre différents niveaux de complexité. D'une part, les tableaux fournissent une présentation organisée des pathologies et d'autre part, les algorithmes proposent une démarche décisionnelle synthétique.

De plus, le choix de lister les différentes MHM selon leur classe physiopathologique influe profondément sur la manière dont le lecteur comprend, mémorise et utilise les informations.

L'approche physiopathologique permet une sorte d'homogénéisation des informations cliniques. Les maladies d'un même groupe partagent des mécanismes sous-jacents qui expliquent leurs manifestations, leur évolution, leurs complications et leur prise en charge. Regrouper les pathologies selon leurs mécanismes facilite l'apprentissage.

Sur le plan pratique, la classification physiopathologique oriente le raisonnement en fonction de la présentation clinique prédominante. Une symptomatologie aiguë évocatrice d'intoxication renvoie naturellement au groupe des molécules simples. Une insuffisance énergétique aiguë ou chronique oriente vers les troubles énergétiques. Et une atteinte progressive multi-systémique évoque les molécules complexes.

### III. Concepts pédagogiques adoptés :

La conception de ce guide se base sur plusieurs principes pédagogiques, permettant une meilleure assimilation des informations. Parmi les concepts utilisés :

- *La réduction de la charge cognitive* : Les MHM comportent beaucoup de données difficiles à organiser. Les tableaux et organigrammes viennent pour alléger cette charge d'informations et les présenter de manière claire.
- *L'approche comparative* : L'organisation en tableaux permet une lecture transversale, facilitant la comparaison entre les maladies d'un même groupe. Le fait de voir côte à côte plusieurs maladies du même groupe aide le lecteur à comprendre ce qui les rapproche et ce qui les différencie. En plus, cela va aider le clinicien à repérer rapidement les éléments compatibles avec le tableau clinique présenté par son patient.
- *La schématisation* : Les organigrammes, notamment, montrent clairement la démarche logique à suivre, ce qui contribue à la rétention plus facile des étapes du raisonnement clinique.
- *Le transfert d'apprentissage* : ces outils pédagogiques permettent le passage de la théorie à la pratique et aident l'apprenant à utiliser ce qu'il a appris face à un vrai patient. En partant de motifs pour lesquels les patients consultent fréquemment ou se présentent aux urgences, les algorithmes proposent une conduite à tenir pratique pour s'orienter dans l'investigation étiologique.

#### IV. Adaptabilité au système de santé marocain :

L'une des forces de ce travail est son adaptation au contexte national marocain où les ressources sont limitées. L'accès variable aux examens spécialisés rend indispensable une démarche diagnostique flexible.

Le guide tient compte de ces contraintes en distinguant entre les examens, plus ou moins disponibles partout, qui doivent être effectués en 1<sup>ère</sup> intention (NFS, ammoniémie, glycémie, lactatémie, gazométrie, bilan lipidique, hépatique, rénale, ionogramme, ferritine, acide urique, CPK, échographie...), et les examens de 2<sup>ème</sup> intention (dosage plasmatique des AA, des métaux, de la céruloplasmine, de la carnitine et acylcarnitines,..., dosage urinaire des acides organiques, oligosaccharides, sulfatides, sucres réducteurs,...ainsi que les analyses enzymatiques et moléculaires) qui sont plutôt des analyses avancées, dont l'accès est restreint et qui ne peuvent être réalisées que dans des centres disposant d'un équipement spécialisé. Cette distinction évite au médecin de se sentir bloqué lorsqu'un examen n'est pas disponible.

Grâce à cette organisation, le guide permet aussi d'unifier les pratiques dans tout le pays, en donnant aux médecins une base commune et des repères clairs pour orienter le diagnostic.

Cette approche adaptative inclus, par ailleurs, l'introduction dans les tableaux et organigrammes de certaines MHM telles que l'hyperglycémie non cétosique, la gangliosidose à GM2, la sialidose, les mucopolysaccharidoses,... qui ne disposent pas de traitement mais dont le diagnostic est établi au Maroc et qu'il ne faut manquer, ne serait-ce que pour réaliser un conseil génétique.

En effet, le conseil génétique représente un élément clé de la prise en charge globale de ces maladies, notamment dans le contexte marocain où l'intérêt de cette procédure est encore plus marqué vu la prévalence élevée de la consanguinité, et l'importance de la biodiversité génétique.

Dans ce contexte, le conseil génétique contribue à améliorer la compréhension des MHM et de leur mode de transmission (souvent récessif exposant à un risque de récurrence de 25 %), par la famille. Il joue, aussi, un rôle majeur dans la prévention, via le dépistage des sujets porteurs de la mutation et l'identification précoce des personnes à risque, permettant, ainsi, de mettre en place une surveillance adaptée ou un traitement précoce, dans le but d'améliorer le pronostic.

La consultation génétique constitue également un soutien précieux dans le choix reproductif et offre un accompagnement psychologique aux parents et aux familles confrontées à une MHM qui peuvent vivre un choc émotionnel important. Par conséquent, le dialogue avec un professionnel formé permet de répondre aux questions, d'éclaircir les zones d'incompréhension et de mieux soutenir les parents dans leur parcours.

## **V. Limites inhérentes au travail :**

Ce travail pédagogique connaît plusieurs limites qu'il convient de noter et mentionner.

Tout d'abord, il faudrait préciser que les maladies héréditaires du métabolisme constituent un domaine d'étude en évolution permanente. Ainsi, les connaissances progressent rapidement, de nouvelles pathologies sont mises en évidence, des moyens diagnostiques et traitements innovants sont découverts constamment, et les classifications peuvent changer. En conséquence, ce guide devra être actualisé régulièrement.

Ensuite, les procédés de simplification et de synthèse adoptés lors de l'élaboration de ce guide exposent au risque de perdre des informations et données particulières. Nombreuses sont les maladies qui présentent des formes et phénotypes atypiques difficiles à évoquer en totalité. Aussi, il est nécessaire d'admettre que le guide (tableaux et organigrammes) n'intègre pas l'ensemble des maladies traitables vu la multiplicité de celles-ci.

En outre, l'utilisation de ce support peut varier d'un médecin à l'autre, selon l'expérience de celui-ci. Il est créé pour soutenir et accompagner, mais il ne peut, en aucun cas, remplacer le jugement et l'expérience clinique.

Ces limites n'abaissent pas la valeur du guide, elles indiquent simplement qu'il s'agit d'un outil éducatif modulable qui devra être amélioré et mis à jour constamment.

## VI. Perspectives d'évolution :

Le guide ouvre plusieurs perspectives d'évolution :

- Une version numérique permettrait de le rendre plus facile à utiliser et à explorer. Un tel moyen faciliterait, aussi, les mises à jour régulières et l'intégration d'autres pathologies ainsi que d'autres algorithmes.
- L'ajout de cas cliniques serait aussi d'une utilité indéniable, en donnant aux apprenants l'opportunité de tester leur raisonnement clinique.
- Le guide pourrait servir de base à plusieurs projets prometteurs tels que :
  - Des programmes de formation continue sur les maladies héréditaires du métabolisme pour une meilleure reconnaissance et gestion de ces pathologies ;
  - L'établissement d'un programme de dépistage néonatal des maladies héréditaires du métabolisme, car celui-ci constitue l'un des moyens les plus efficaces pour identifier précocement certaines de ces pathologies avant l'apparition des premiers signes cliniques, souvent graves ou irréversibles. Dans de nombreuses maladies métaboliques, l'installation des symptômes est précédée d'une phase silencieuse, durant laquelle l'enfant paraît cliniquement sain. Le dépistage permet d'intervenir durant cette période cruciale et d'éviter des complications parfois sévères, notamment neurologiques.



## *CONCLUSION*



Les maladies héréditaires du métabolisme représentent un groupe de pathologies rares et complexes, dont le diagnostic reste difficile en raison de la diversité des présentations cliniques et de la variabilité de l'âge de révélation. Au Maroc, ces défis sont encore plus marqués vu les difficultés rencontrées, dans le cadre de notre système de santé, en rapport avec l'accessibilité limitée à un nombre d'examen essentiels quant à l'investigation et l'exploration de ce type de maladies. Par conséquent, beaucoup de patients voient leur diagnostic retardé et bénéficient d'une prise en charge inadéquate.

Cette thèse pédagogique avait pour objectif la création d'un guide pratique d'orientation diagnostique, destiné, avant tout, aux jeunes médecins en formation (externes, internes et résidents). Étant élaboré sous la forme de tableaux de synthèse descriptifs et d'organigrammes décisionnels, ce support didactique vient pour structurer le raisonnement clinique et faciliter la reconnaissance des situations évocatrices de maladies héréditaires du métabolisme, en particulier les formes traitables.

L'organisation des maladies selon leurs mécanismes physiopathologiques sous-jacents, offre une vision globale et cohérente. Elle permet, par ailleurs, une sorte d'homogénéisation des tableaux et présentations cliniques qui sont autrement diversifiés et hétérogènes. De même, cet arrangement des données multiples dans des tableaux et organigrammes permet une navigation et accès rapide aux informations, facilitant ainsi l'apprentissage et l'assimilation de celles-ci.

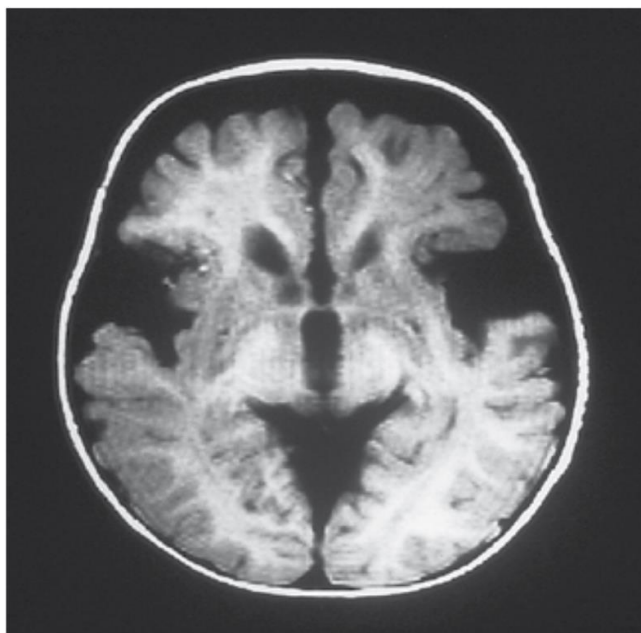
Bien qu'il ait ses propres limites, ce guide constitue une base pouvant contribuer à améliorer l'orientation diagnostique et la prise en charge des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme, ainsi qu'à renforcer la formation médicale initiale et continue.



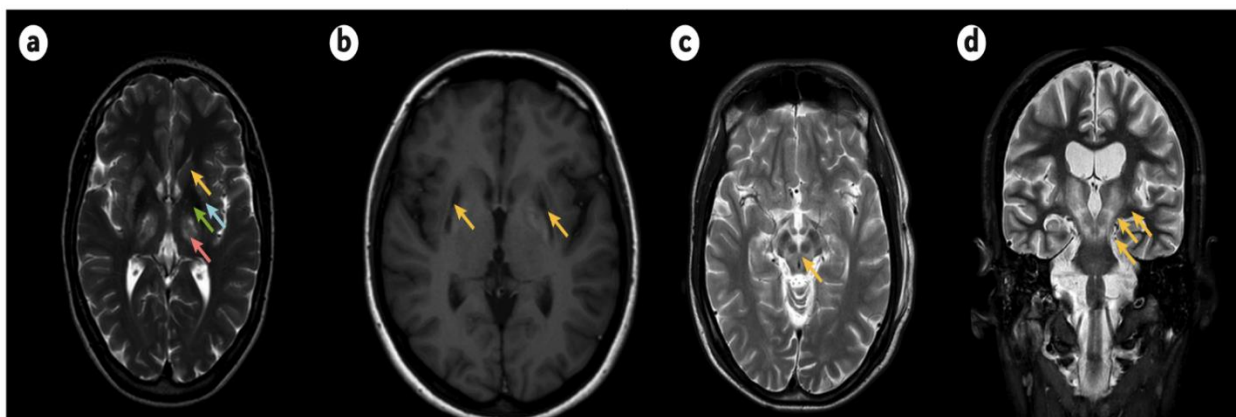
## *ANNEXES*



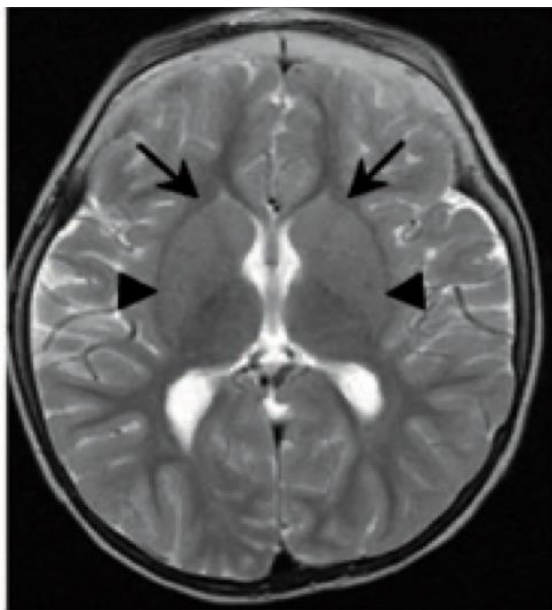
**Annexe n° 1. IRM d'un patient atteint d'acidurie glutarique type I, illustrant une perte de volume extrême, une atrophie striatale et le schéma d'atrophie frontotemporale.**



**Annexe n° 2. Modifications à l'IRM cérébrale dans la maladie de Wilson**

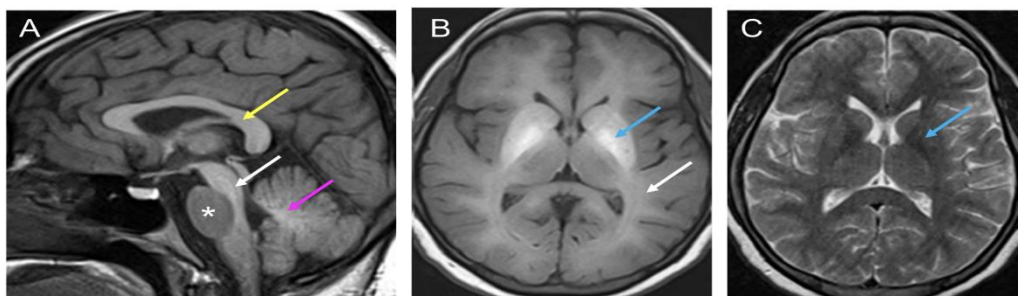


**Annexe n°3. Coupe IRM axiale pondérée en T2 d'un patient avec un syndrome de MEDNIK : légère hyperintensité T2 des noyaux caudés bilatéraux (flèches noires) et des putamens (pointes de flèches) [145]**

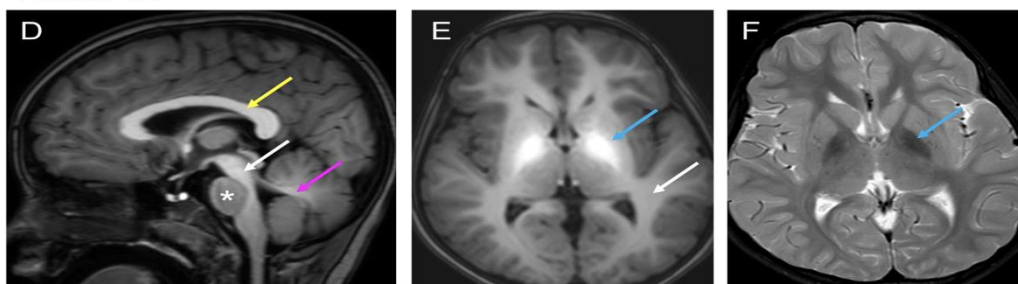


**Annexe n°4. Modifications à l'IRM cérébrale dans l'hypermanganisme avec dystonie type 1 et 2 [146]**

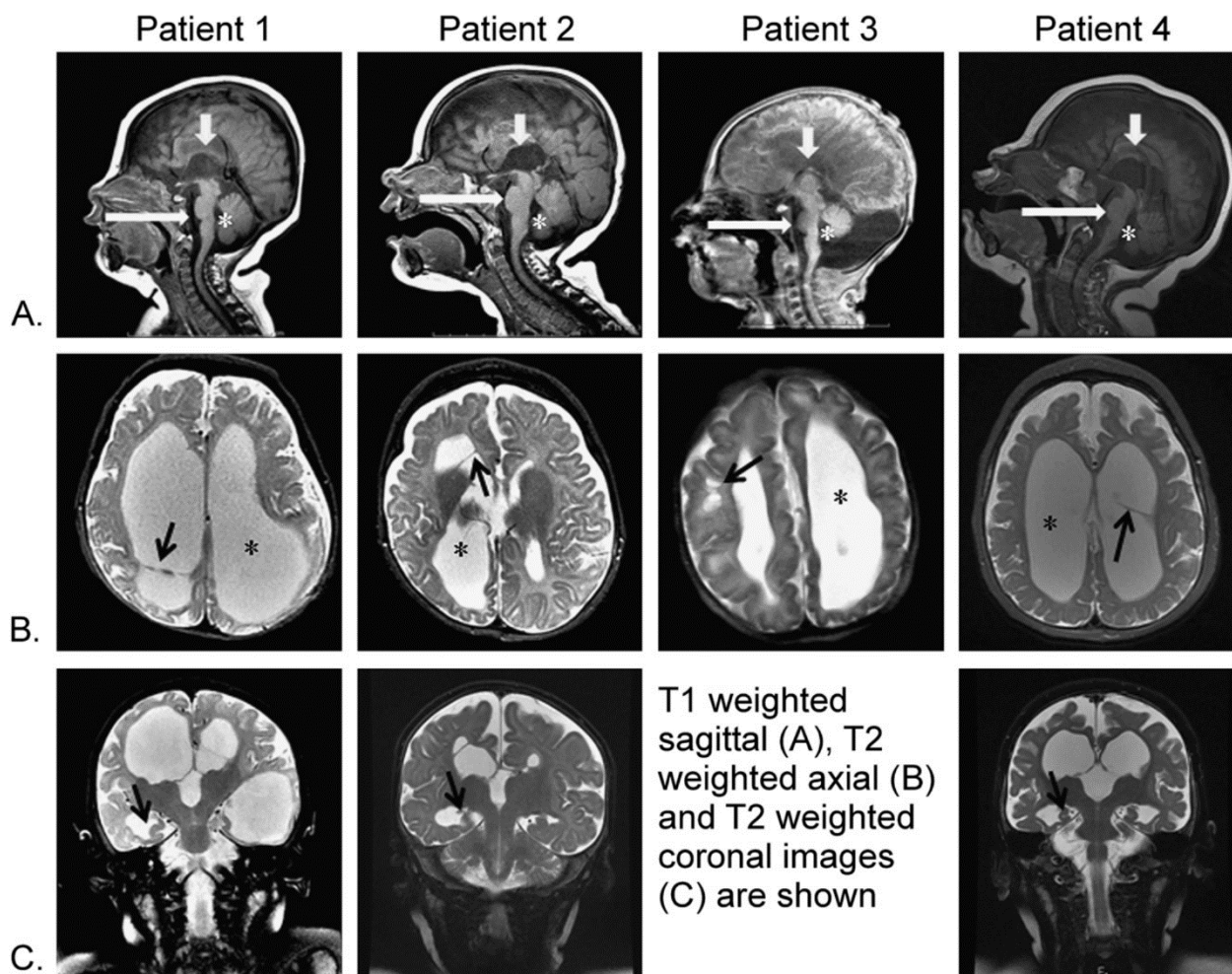
HMNDYT1



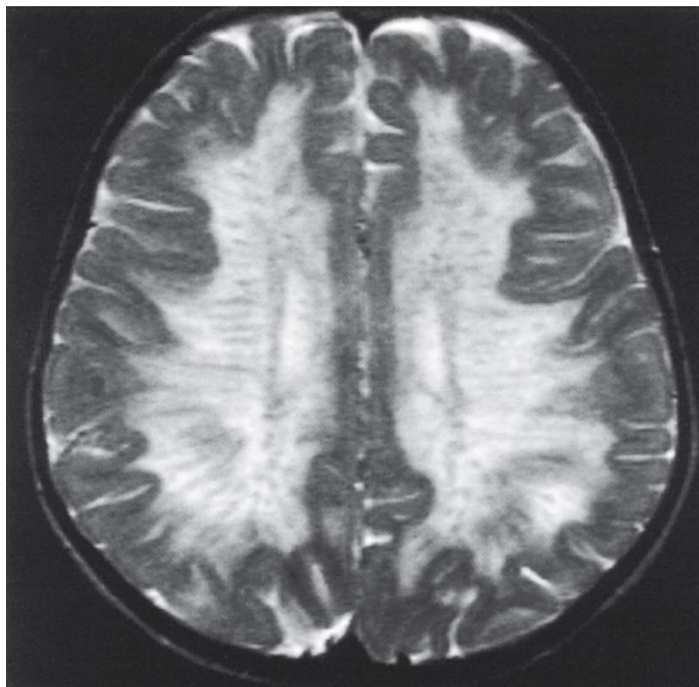
HMNDYT2



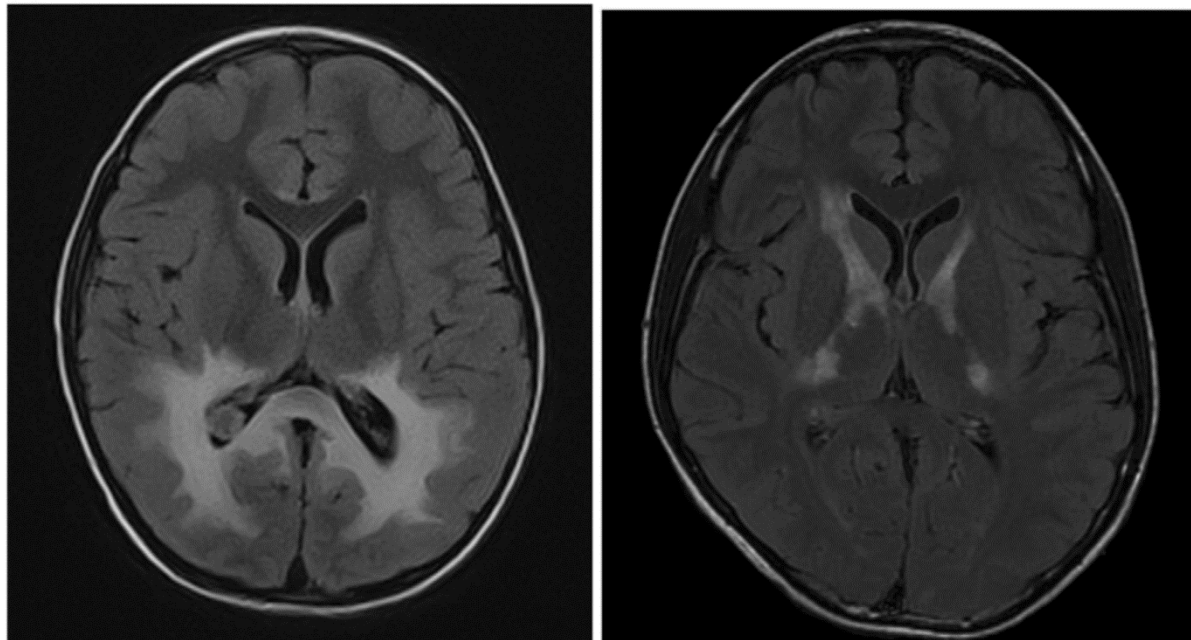
**Annexe n°5. Modifications à l'IRM cérébrale chez des patients atteints d'un déficit du complexe pyruvate déshydrogénase [147]**



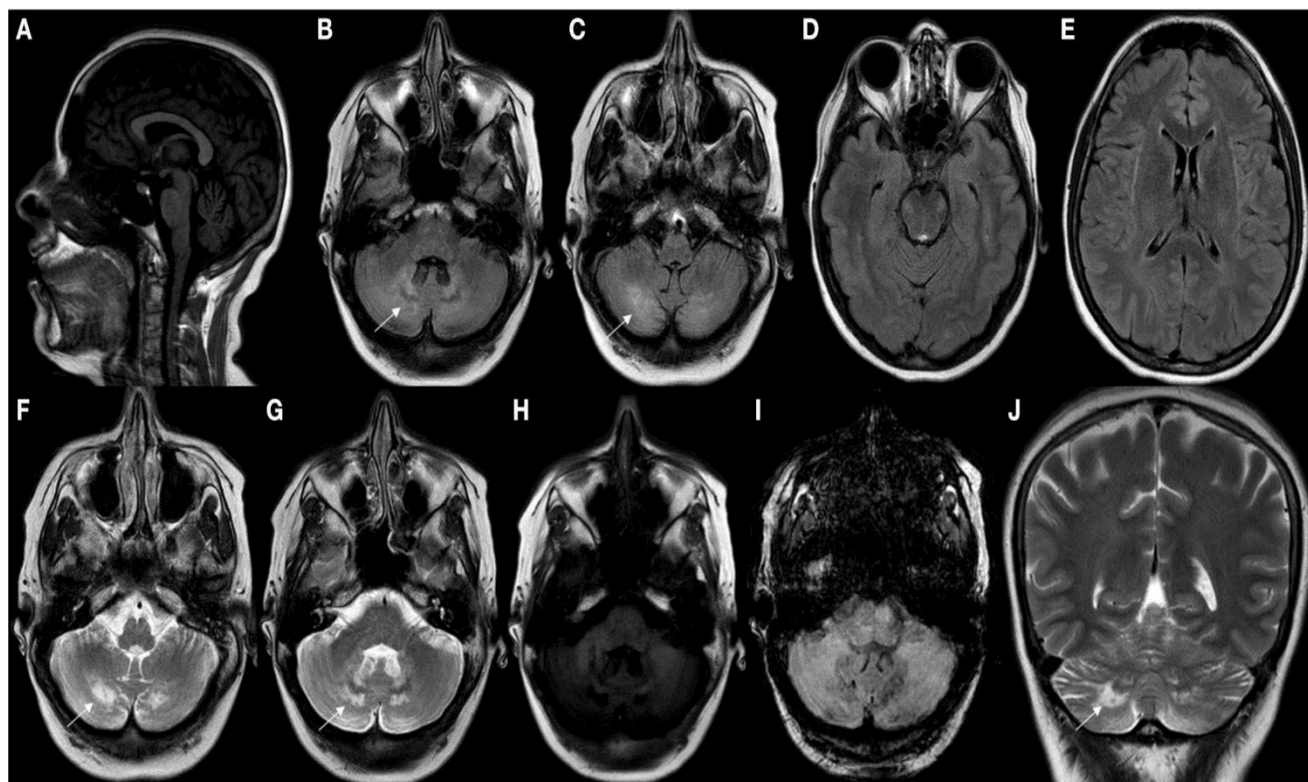
**Annexe n°6. Modifications à l'IRM cérébrale chez une patiente atteinte de leucodystrophie métachromatique**



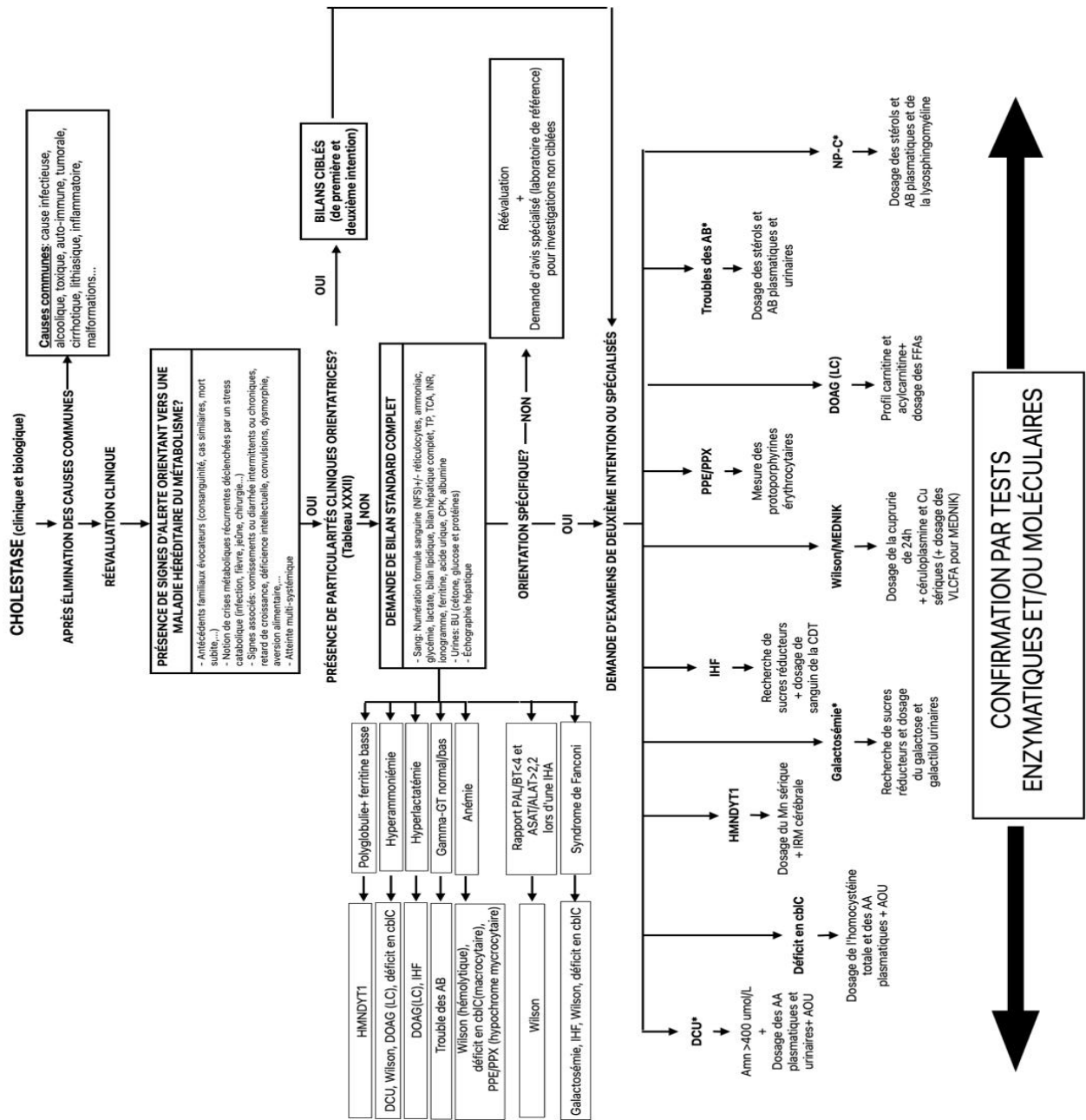
**Annexe n°7. Modifications à l'IRM cérébrale dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X [148]**



**Annexe n°8. Modifications à l'IRM cérébrale dans la xanthomatose cérébrotendineuse**



Annexe n° 9. Orientation diagnostique devant une cholestase± hépatomégalie : [149], [150], [151]



\* : MHM à l'origine d'une cholestase chez le nouveau-né

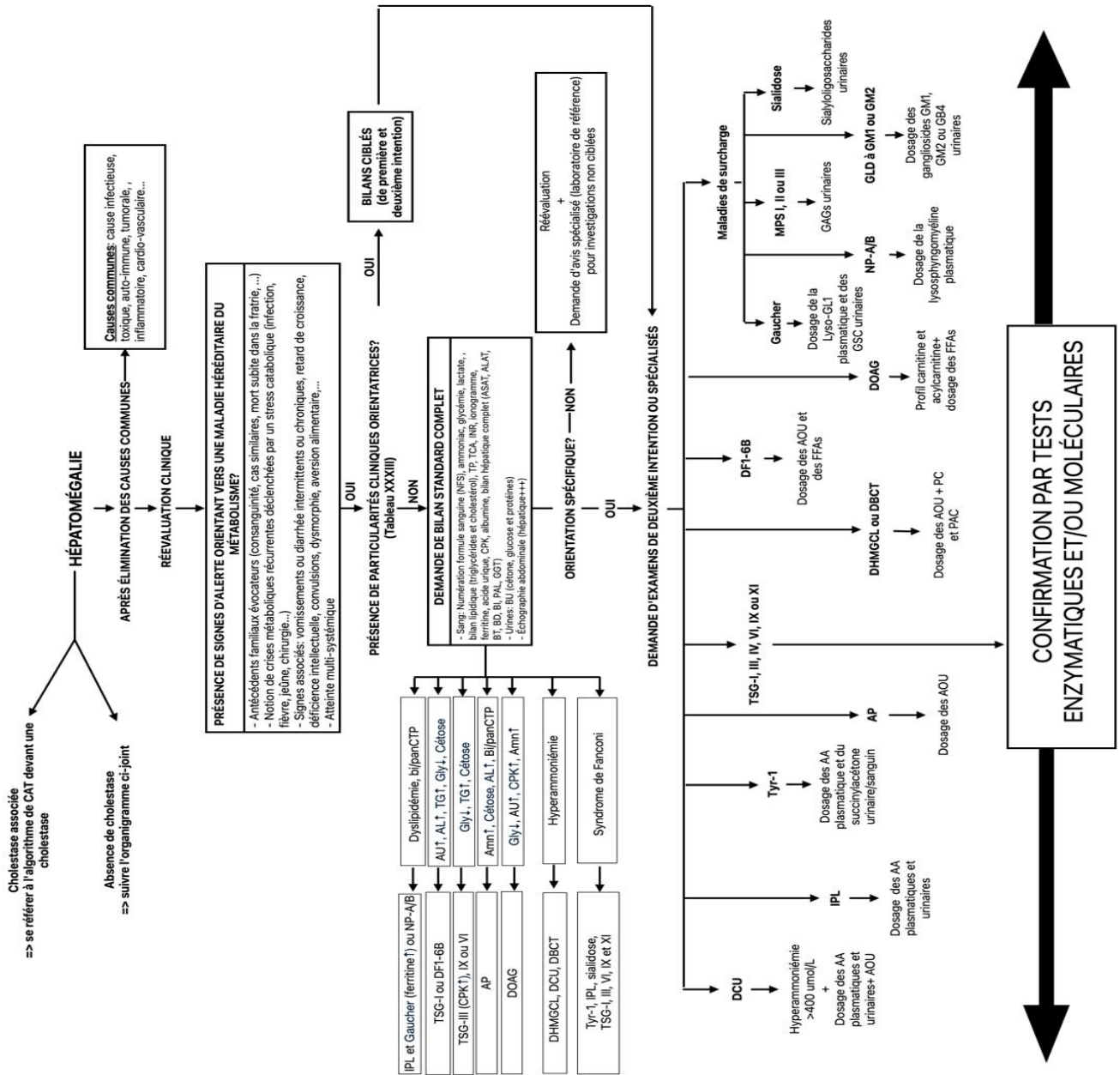
AA. acides aminés; AB. Acides biliaires ; AOU. Acides organiques urinaires ; BT. Bilirubine totale; BU. Bandelette urinaire ; CDT. Transferrine carboxy-déficente ; CPK. Créatine phosphokinase; Cu. Cuivre ; DCU. Déficits du cycle de l'urée; DOAG (LC). Déficit de l'oxydation des acides gras à longue chaîne ; FFA. Acides gras libres; HMNDYT1. Hypermanganésémie avec dystonie type 1 ; IHA. Insuffisance hépatique aiguë ; IHF. Intolérance héréditaire au fructose ; Mn. Manganèse ; NP-C. Niemann-Pick type C ; PAL. Phosphatase alcaline; PPE. Protoporphyrine érythropoïétique ; PPX. Protoporphyrine liée à l'X ; TCA. Temps de céphaline activée; TP. Taux de prothrombine; VLCFA. Acides gras à très longue chaîne ;

**Tableau XXXII. Particularités cliniques de certaines MHM associées à une cholestase**

**± hépatomégalie**

Absence d'hépatomégalie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Maladie de MEDNIK</li> <li>- Protoporphyrurie érythropoïétique (PPE) et protoporphyrurie liée à l'X (PPX)</li> </ul>
Présence de troubles du mouvement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypermanganisme avec dystonie type 1 (HMNDYT1)</li> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Niemann-Pick type C (NP-C)</li> <li>- Troubles des acides biliaires (AB)</li> <li>- Déficit en cbIC (trouble de la vitamine B12)</li> <li>- Déficits du cycle de l'urée (DCU)</li> </ul>
Diarrhée chronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MEDNIK</li> <li>- Troubles des AB</li> <li>- Intolérance héréditaire au fructose (IHF)</li> </ul>
Atteinte cutanée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PPE et PPX (exanthème)</li> <li>- MEDNIK (ichtyose et hyperkératose)</li> </ul>
Atteinte cardio-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit de l'oxydation des acides gras à longue chaîne (DOAG à longue chaîne)</li> <li>- Troubles des acides biliaires (AB)</li> <li>- Déficit en cbIC</li> <li>- Maladie de Wilson</li> </ul>
Atteinte oculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Wilson (anneau de Kayser Fleischer)</li> <li>- DOAG à longue chaîne (rétinopathie)</li> <li>- Déficit en cbIC (rétinopathie)</li> <li>- NP-C (paralysie du regard supranucléaire vertical)</li> <li>- Galactosémie (cataracte)</li> </ul>
Surdité	MEDNIK
Troubles psychiatriques et de comportement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Déficit en cbIC</li> <li>- Troubles des AB (surtout la xanthomatose cérébrotendineuse)</li> <li>- NP-C</li> <li>- DCU</li> </ul>
Insuffisance hépatique aigue	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Galactosémie</li> <li>- IHF</li> <li>- DCU</li> </ul>

Annexe n° 10. Orientation diagnostique devant une hépatomégalie [149], [152]

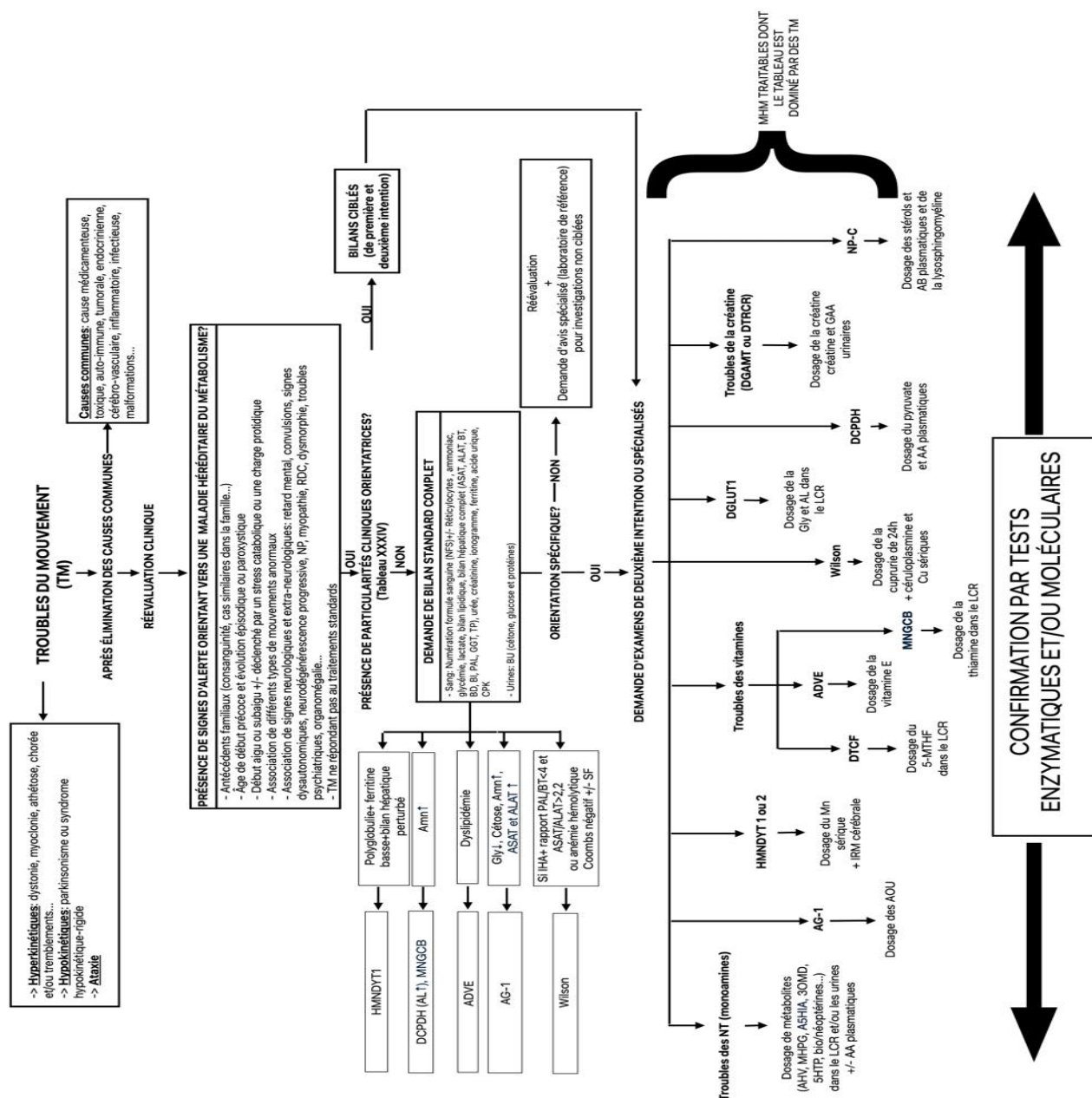


AA. acides aminés ; AL. Acide lactique; AOU. Acides organiques urinaires ; AP. Acidurie protonique; Amn. Ammoniac; AU. Acide urique;BD. Bilirubine directe; BI. Bilirubine indirecte; Bi/panCTP. Bi-ou pancytopenie; BT. Bilirubine totale; BU. Bandelette urinaire ; CPK. Créatine phosphokinase; DBCT. Déficit en bêta-cétothiolase ; DCU. Déficiants du cycle de l'urée; DF1-6B. Déficit en fructose 1-6 biphosphatase; DHMGCL. Déficit en 3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl-CoA Lyase; DOAG. Déficit de l'oxydation des acides gras ; FFA. Acides gras libres; GLD. Gangliosidose ; GGT. Gamma-GT ; Gly. Glycémie; GSC. Glucosylcéramide ; IPL. Intolérance aux protéines lysinuriques; MPS. Mucopolysaccharidose ; NP-A/B. Niemann-Pick type A ou B; PAL. Phosphatase alcaline; TSG-I, III, IV, VI, IX ou XI. Trouble de stockage du glycogène type I, III, IV, VI, IX ou XI; Tyr-1. Tyrosinémie type 1; TG. Triglycérides; TCA. Temps de céphaline activée; TP. Taux de prothrombine;

**Tableau XXXIII . Particularités cliniques de certaines MHM associées à une hépatomégalie sans cholestase**

Présence de troubles du mouvement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies de surcharge : Maladie de Gaucher, gangliosidose à GM1 et GM2, sialidose</li> <li>- Déficit en bêta-cétothiolase</li> </ul>
Diarrhée chronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intolérance aux protéines lysinuriques</li> <li>- Tyrosinémie type 1</li> <li>- Glycogénose type XI (syndrome de Fanconi-Bickel)</li> <li>- Mucopolysaccharidose type I, II et III</li> </ul>
Atteinte cardio-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit d'oxydation des acides gras</li> <li>- Trouble de stockage du glycogène type III et IV</li> <li>- Déficit en bêta-cétothiolase</li> <li>- Acidurie propionique</li> <li>- Mucopolysaccharidose type I, II et III</li> </ul>
Atteinte oculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrophie optique : acidurie propionique, gangliosidose à GM1 et GM2</li> <li>- Rétinopathie : déficit d'oxydation des acides gras, Niemann-Pick type A/B, sialidose, mucopolysaccharidose type II et III</li> <li>- Opacification cornéenne : gangliosidose à GM1, sialidose, mucopolysaccharidose type I et III</li> <li>- Tache maculaire rouge cerise : Niemann-Pick type A/B, gangliosidose à GM1 et GM2, sialidose</li> <li>- Gaucher (paralysie du regard supranucléaire horizontal, apraxie oculomotrice)</li> </ul>
Surdité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gangliosidose à GM1</li> <li>- Mucopolysaccharidose type I, II et III</li> <li>- Sialidose</li> </ul>
Atteinte cutanée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angiokératomes : gangliosidose à GM1 et sialidose</li> </ul>
Troubles psychiatriques et de comportement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intolérance aux protéines lysinuriques</li> <li>- Gangliosidose à GM2</li> <li>- Mucopolysaccharidose type III</li> </ul>
Dysostose multiple	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gangliosidose à GM2</li> <li>- Mucopolysaccharidose type I, II et III</li> </ul>
Insuffisance hépatique aiguë	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tyrosinémie type 1</li> <li>- Déficit du cycle de l'urée</li> <li>- Déficit en fructose 1-6 biphosphatase</li> </ul>

Annexe n° 11. Orientation diagnostique devant des troubles du mouvement [153], [154], [155]

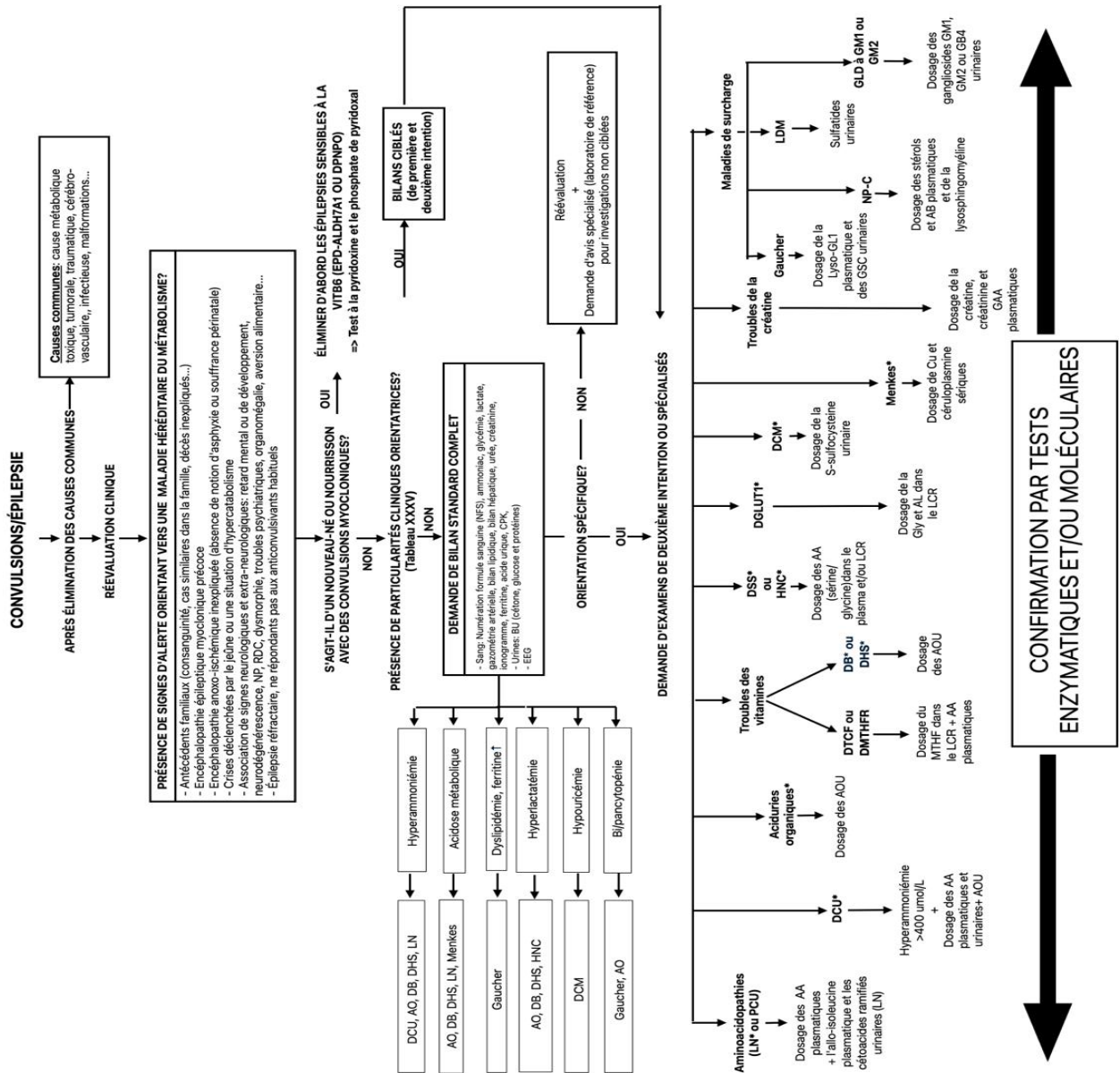


AA. acides aminés ; ADVE. Ataxie par déficit en vitamine E ; AG-1. Acidurie glutarique type 1 ; AHV. Acide homovalinique ; A5HIA. Acide 5-hydroxyindole-acétique ; AL. Acide lactique ; AOU. Acides organiques urinaires ; Amn. Ammoniac ; BD. Bilirubine directe ; BI. Bilirubine indirecte ; BT. Bilirubine totale ; BU. Bandelette urinaire ; CPK. Créatine phosphokinase ; Cu. Cuivre ; DCPDH. Déficits du complexe pyruvate déshydrogénase ; DGLUT1. Déficit en GLUT1 ; DGAMT. Déficit en guanidino-acétate méthyltransférase ; DTCF. Déficit du transport cérébral du folate ; DTRCR. Déficit en transporteur de créatine ; GAA. Guanidinoacétate ; GGT. Gamma-GT ; Gly. Glycémie ; HMNDYT1 ou 2. Hypermanganésémie avec dystonie type 1 ou 2 ; LCR. Liquide céphalo-rachidien ; Mn. Manganèse, MNGCB. Maladie des noyaux gris centraux sensible à la thiamine et biotine ; 5-MTHF. 5-méthyltetrahydrofolate ; NP. Neuropathie périphérique ; NT. Neurotransmetteurs ; NP-C. Maladie de Niemann-Pick type C ; PAL. Phosphatase alcaline ; RDC. Retard de croissance ; SF. Syndrome de Fanconi ; TG. Triglycérides ; TP. Taux de prothrombine ; 3OMD. 3-ortho-methyl dopa ; 5HTP. 5-hydroxy-tryptophane ;

**Tableau XXXIV. Particularités cliniques de certaines MHM dont le tableau est prédominé par des troubles du mouvement**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome hypokinétique- rigide (&lt; 2 ans)</li> <li>• Fluctuation des signes</li> <li>• Signes végétatifs</li> <li>• Sensibilité à la L-Dopa</li> <li>• Crises oculogyres (Spasme des muscles oculomoteurs figeant les globes oculaires dans une orientation fixe, le plus souvent vers le haut)</li> </ul>	<p>Troubles des Neurotransmetteurs (monoamines)</p>
Syndrome hypokinétique-rigide (> 2 ans)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Maladie de Niemann-Pick type C</li> <li>- Déficit en GLUT1</li> <li>- Hypermanganisme avec dystonie type 1 et 2</li> </ul>
Tremblement dystonique de la tête	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Niemann-Pick type C</li> <li>- Ataxie par déficit en vitamine E</li> </ul>
Dystonie oromandibulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles de la créatine</li> <li>- Troubles des monoamines (Déficit en GTP cyclohydrolase I)</li> <li>- Maladie des noyaux gris centraux sensible à la thiamine et biotine</li> <li>- Hypermanganésémie avec dystonie type 2</li> </ul>
Installation aiguë ± association à une encéphalopathie/coma	Acidurie glutarique type 1
Évolution paroxystique ou intermittente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficiences du complexe pyruvate déshydrogénase</li> <li>- Déficit en GLUT1 (induits par l'exercice)</li> </ul>
État de mal dystonique (status dystonicus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Troubles des monoamines (Déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques)</li> </ul>
Microcéphalie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en transporteur de créatine</li> <li>- Déficit en siaptérine réductase (trouble des monoamines)</li> <li>- Déficit du transport cérébral du folate</li> <li>- Hypermanganisme avec dystonie type 2</li> <li>- Déficit en GLUT1</li> <li>- Déficiences du complexe pyruvate déshydrogénase</li> </ul>
Macrocéphalie	Acidurie glutarique type 1
Troubles oculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ptosis : troubles des monoamines, maladie des noyaux gris centraux sensible à la thiamine et biotine, déficiences du complexe pyruvate déshydrogénase</li> <li>- Maladie de Wilson (anneau de Kayser Fleischer)</li> <li>- Maladie de Niemann-Pick type C (paralysie du regard supranucléaire vertical)</li> </ul>

Annexe n° 12 . Orientation diagnostique devant une épilepsie [156], [157], [158]



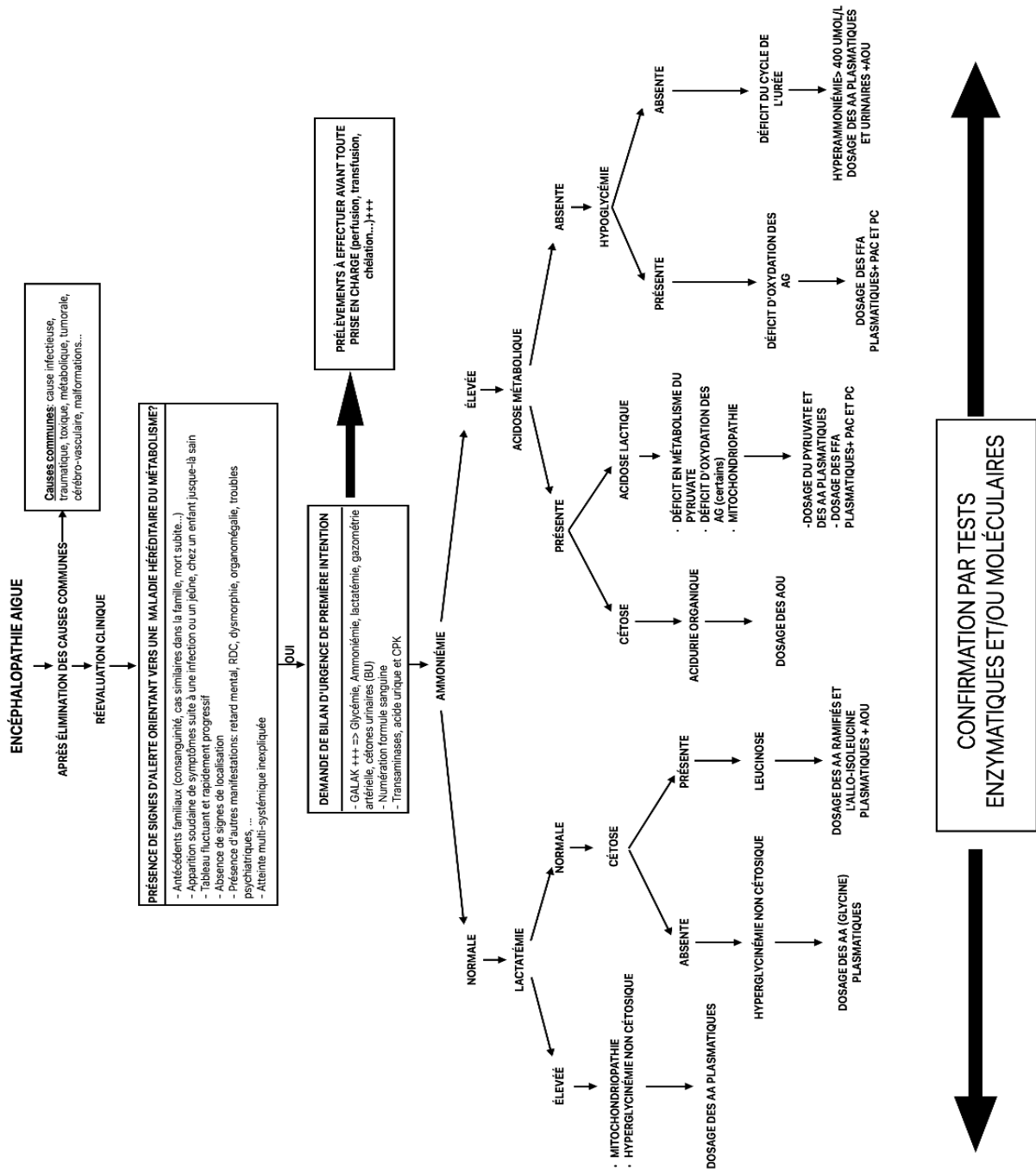
\* : MHM à l'origine de convulsions chez le nouveau-né.

AA. acides aminés ; AL. Acide lactique; Amn. Ammoniac; AO. Aciduries organiques ; AOU. Acides organiques urinaires ;BD. Bilirubine directe; BI. Bilirubine indirecte; BT. Bilirubine totale; BU. Bandelette urinaire ; CPK. Créatine phosphokinase ; Cu. Cuivre ; DCM. Déficit en cofacteur de molybdène ; DB. Déficit en biotinidase ; DGLUT1. Déficit en GLUT1 ; DHS. Déficit en holocarboxylase synthase ; DMTHFR. Déficit en méthylène-tétrahydrofolate ; DPNPO. Déficit en pyridox(am)ine 5'-phosphate oxydase ; DTCF. Déficit du transport cérébral du folate ; DSS. Déficiences de synthèse de la sérine ; EPD-ALDH7A1. Épilepsie pyridoxine-dépendante ; GAA. Guanidinoacétate ; GGT. Gamma-GT GLD. Gangliosidose ; Gly. Glycémie; GSC. Glucosylcéramides ; HNC. Hyperglycinémie non cétosique ; LCR. Liquide céphalo-rachidien ; LDM. Leucodystrophie métagangliosidose ; LN. Leucine ; 5-MTHF. 5-méthyltetrahydrofolate ; NP. Neuropathie périphérique ; NP-C. Maladie de Niemann-Pick type C ; PAL. Phosphatase alcaline; PCU. Phénylcétonurie ; RDC. Retard de croissance ; TG. Triglycérides; TP. Taux de prothrombine;

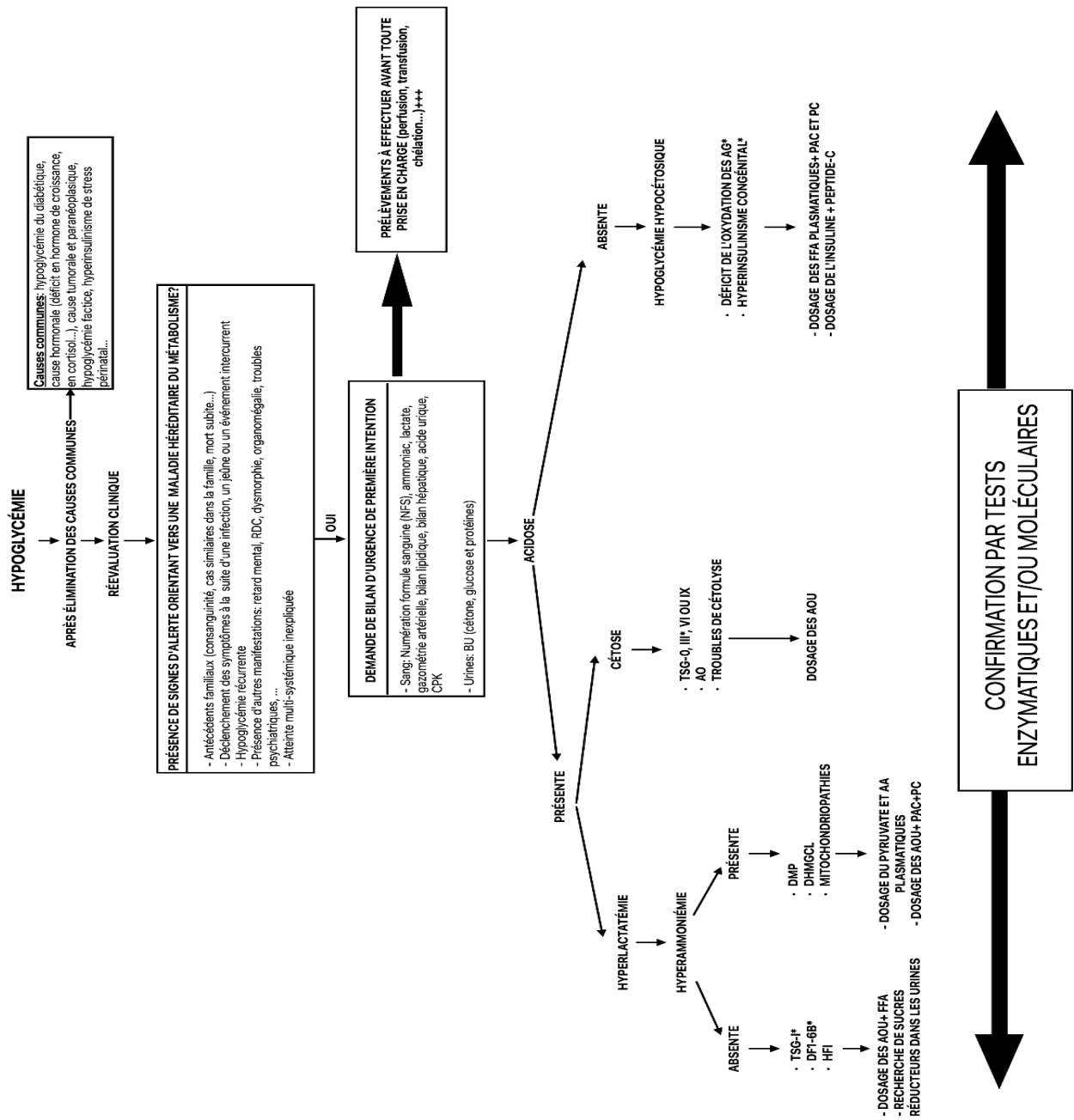
**Tableau XXXV . Particularités cliniques de certaines MHM se manifestant essentiellement par une épilepsie**

Microcéphalie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en GLUT-1</li> <li>- Les déficits de synthèse de la sérine</li> <li>- Phénylcétonurie</li> <li>- Déficit du transport cérébral du folate</li> <li>- Déficit en transporteur de créatine</li> </ul>
Macrocéphalie	Gangliosidose à GM2
Mamelons inversés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aciduries organiques</li> <li>- Maladie de Menkes</li> <li>- Déficit en cofacteur de molybdène</li> <li>- Maladie de Niemann-Pick type C</li> <li>- Phénylcétonurie</li> </ul>
Atteinte cutanéomuqueuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en biotinidase</li> <li>- Déficit en holocarboxylase synthétase</li> <li>- Phénylcétonurie (dépigmentation)</li> <li>- Les déficits de synthèse de la sérine (ichtyose)</li> </ul>
Anomalie des cheveux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alopecie : Déficit en biotinidase, holocarboxylase synthétase et certaines aciduries organiques</li> <li>- Pili torti et trichorrhexis nodosa : maladie de Menkes</li> </ul>
Troubles du mouvement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en GLUT-1</li> <li>- Déficit du métabolisme de la créatine</li> <li>- Maladies de surcharge : Maladie de Gaucher, gangliosidose à GM1 et GM2, Niemann-Pick type C, leucodystrophie métachromatique</li> <li>- Déficit du transport cérébral du folate</li> <li>- Déficit du cycle de l'urée</li> <li>- Aciduries organiques</li> </ul>
Surdité	Déficit en biotinidase
Troubles psychiatriques et de comportement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niemann-Pick type C</li> <li>- Déficit du cycle de l'urée</li> <li>- Leucodystrophie métachromatique</li> <li>- Gangliosidose � GM2</li> <li>- Déficit en transporteur de créatine</li> <li>- Hyperglycinémie non cétosique (forme tardive)</li> <li>- Leucinose</li> </ul>
Atteinte oculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subluxation du cristallin : déficit en cofacteur de molybdène</li> <li>- Gaucher (paralysie du regard supranucléaire horizontal, apraxie oculomotrice)</li> <li>- NP-C (paralysie du regard supranucléaire vertical)</li> <li>- Atrophie optique : acidurie propionique, gangliosidose à GM1 et GM2, leucodystrophie métachromatique, Maladie de Menkes, Déficit en biotinidase</li> <li>- Opacification cornéenne : gangliosidose à GM1</li> <li>- Tache maculaire rouge cerise : gangliosidose à GM1 et GM2</li> </ul>
Odeur anormal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucinose (odeur du sirop d'érable)</li> <li>- Phénylcétonurie (odeur de souris)</li> <li>- Acidurie isovalérique (odeur de pieds suants)</li> </ul>

Annexe n° 13. Orientation diagnostique devant une encéphalopathie aigue [159]



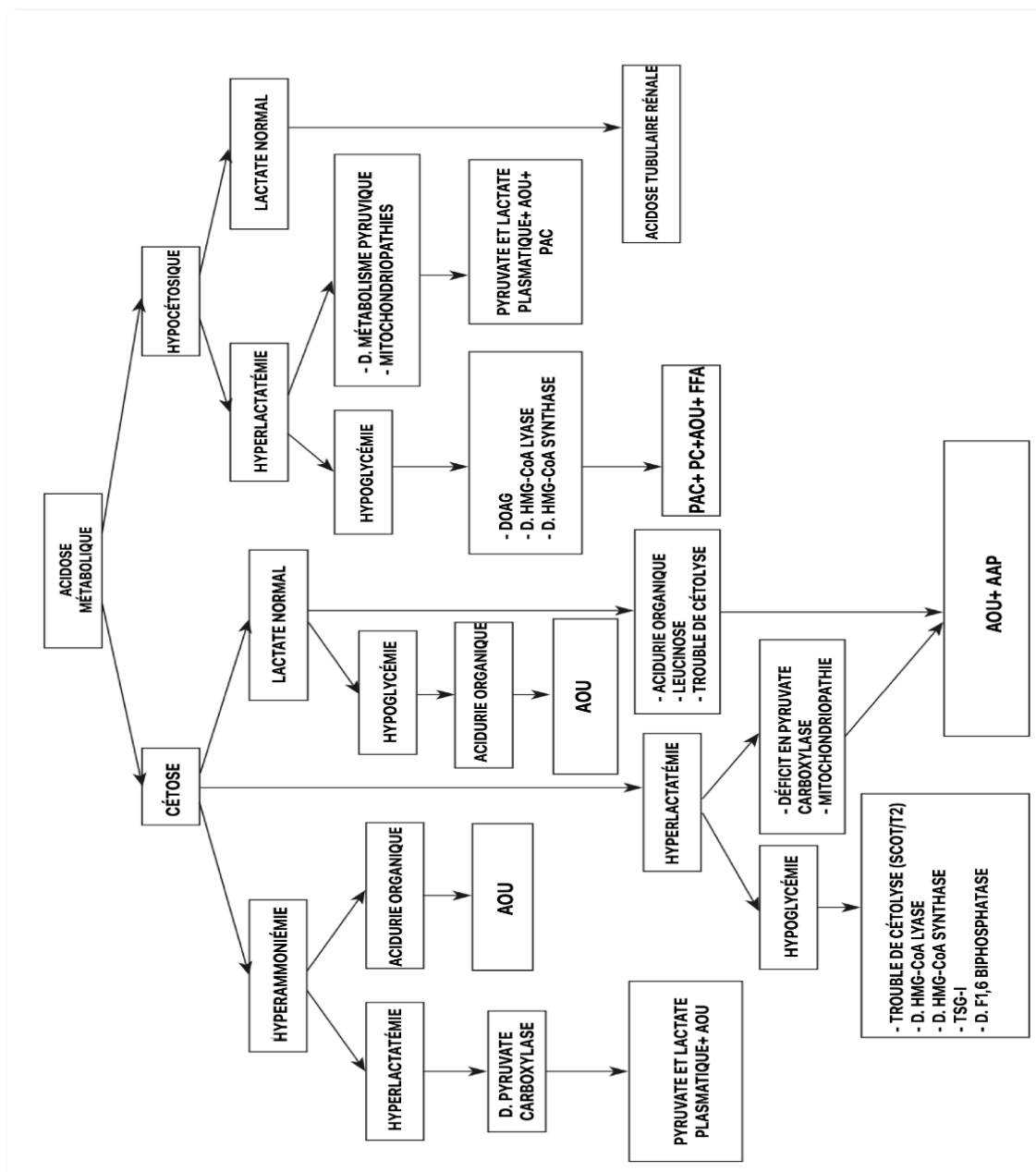
Annexe n° 14. Orientation diagnostique devant une hypoglycémie [160], [161]



\* : Les MHM à l'origine d'hypoglycémie chez le nouveau-né

AA. Acides aminés ; AG. Acides gras ; AO. Aciduries organiques ; AOU. Acides organiques urinaires; BU. Bandelette urinaire ; CPK. Créatine phosphokinase ; DF1-6B. Déficit en fructose 1-6 biphosphatase; DHMGCL. Déficit en 3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl-CoA Lyase; DMP. Déficits du métabolisme du pyruvate ; FFA. Free fatty acids/acides gras libres ; PAC. Profil acylcarnitine ; PC. Profil carnitine ; RDC. Retard de croissance ; TSG-0, I, III, VI ou IX. Trouble de stockage du glycogène

Annexe n° 15. Orientation diagnostique devant une acidose métabolique



[162] Guerrero RB, Salazar D, Tanpaiboon P. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. Annals of Translational Medicine. 2018 Dec;6(24):470.

AAP. Acides aminés plasmatiques ; AO. Aciduries organiques ; AOU. Acides organiques urinaires ; D. Déficit ; DOAG. Déficit de l'oxydation des acides gras ; PAC. Profil acylcarnitine ; PC. Profil carnitine ; TSG-1. Trouble de stockage de glycogène type I

**Annexe n° 16. Conditions de réalisation de certains prélèvements selon l'analyse biochimique**

[162]

<b>Examens</b>	<b>Conditions de prélèvement</b>
Analyse des acylcarnitines plasmatiques	Sang à prélever dans un tube EDTA, obligatoirement lors de la décompensation
Toute analyse urinaire (Acides organiques, Glycosaminoglycanes, Sphingolipides,...)	Les urines doivent être recueillies le matin, après un jeûne nocturne de 5 à 8 heures, en éliminant préalablement les urines postprandiales du dîner de la veille ; Il est aussi recommandé de collecter les urines lors des décompensations
Analyse des acides aminés plasmatiques	Prélever le sang dans un tube hépariné après un jeûne nocturne si possible, ou au minimum après 4 heures de jeûne ; chez l'enfant, prélever avant le prochain repas programmé ; éviter de laisser le sang à température ambiante avant la centrifugation ; l'hémolyse altère les résultats
Analyse des acides gras et galactose plasmatiques	Sang à prélever dans un tube EDTA (mêmes conditions de prélèvement que celles suivies pour l'analyse des AA plasmatiques)
Porphyries urinaires/plasmatiques/fécales/érythrocytaires, acide $\delta$ -aminolévulinique (D-ALA) et porphobilinogène (PBG) urinaires	Pour l'analyse du D-ALA, du PBG et des porphyries, les échantillons doivent être protégés de la lumière UV en utilisant un tube/contenant ambré ou en enveloppant complètement le contenant dans du papier aluminium



## *RESUME*



## Résumé

### Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme constituent un groupe de pathologies rares et hétérogènes, dont le diagnostic reste difficile en raison de la diversité des présentations cliniques. Dans le contexte marocain, ces difficultés sont accentuées par un accès limité à certains examens, entraînant des retards diagnostiques et des prises en charge parfois inadéquates.

### Objectifs

L'objectif principal de cette thèse pédagogique est de concevoir un guide pratique destiné à aider les jeunes médecins en formation (externes, internes et résidents) à mieux orienter le diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme, en particulier des formes traitables.

### Matériels et méthodes

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier les principales maladies héréditaires du métabolisme et leurs caractéristiques. Les pathologies ont été organisées selon une classification physiopathologique. Des tableaux synthétiques et des organigrammes décisionnels ont été élaborés, en tenant compte des réalités du système de santé marocain et de l'accessibilité aux examens diagnostiques.

### Résultats

Le guide final comprend des tableaux récapitulatifs présentant les caractéristiques génétiques, enzymatiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des principales maladies héréditaires du métabolisme, ainsi que des organigrammes d'orientation diagnostique accompagnés de tableaux annexes. L'ensemble vise à structurer le raisonnement clinique et à faciliter l'identification des situations évocatrices.

### Conclusion

Ce guide constitue un outil pédagogique structuré et accessible, permettant d'améliorer l'orientation diagnostique des maladies héréditaires du métabolisme. Bien que perfectible et appelé à être régulièrement actualisé, il représente une base solide pour la formation médicale et pourrait contribuer à réduire l'errance diagnostique, notamment dans le contexte marocain.

## Abstract

### Introduction

Inherited metabolic disorders is a group of rare and heterogeneous pathologies, the diagnosis of which remains difficult due to the diversity of clinical presentations. In the Moroccan context, these difficulties are exacerbated by limited access to certain tests, leading to diagnostic delays and sometimes inadequate management.

### Objectives

The main objective of this educational thesis is to develop a practical guide to help young physicians in training (medical students, interns, and residents) to better guide the diagnosis of inherited metabolic disorders, particularly treatable forms.

### Materials and Methods

A literature review was conducted to identify the main inherited metabolic disorders and their characteristics. The pathologies were organized according to a pathophysiological classification. Summary tables and decision flowcharts were developed, taking into account the realities of the Moroccan healthcare system and the accessibility of diagnostic tests.

### Results

The final guide includes summary tables presenting the genetic, enzymatic, clinical, paraclinical, and therapeutic characteristics of the main inherited metabolic diseases, as well as diagnostic flowcharts with accompanying tables. The overall aim is to structure clinical reasoning and facilitate the identification of suggestive situations.

### Conclusion

This guide is a structured and accessible educational tool that improves the diagnostic approach to inherited metabolic diseases. While it can be improved and will require regular updates, it represents a solid foundation for medical training and could contribute to reducing diagnostic delays, particularly in the Moroccan context.

## ملخص

مقدمة :

تُشكل الاضطرابات الأيضية الوراثية مجموعة من الأمراض النادرة والمتنوعة، والتي لا يزال تشخيصها صعبًا نظرًا لتعدد مظاهرها السريرية. وفي السياق المغربي، تتفاقم هذه الصعوبات بسبب محدودية الوصول إلى بعض الفحوصات، مما يؤدي إلى تأخير التشخيص وأحيانًا إلى سوء إدارة الحالة.

الأهداف :

الهدف الرئيسي من هذه الأطروحة التعليمية هو وضع دليل عملي لمساعدة الأطباء الشباب المتدربين (طلاب الطب، والمتدربين، والأطباء المقيمين) على تحسين تشخيص الاضطرابات الأيضية الوراثية، ولا سيما الأنواع القابلة للعلاج.

المواد والأساليب :

أُجريت مراجعة للأدبيات لتحديد الاضطرابات الأيضية الوراثية الرئيسية وخصائصها. وصُنفت الأمراض وفقًا لتصنيف فيزيولوجي مرضي. ووضعت جداول ملخصة ومخططات انسيابية لاتخاذ القرارات، مع مراعاة واقع نظام الرعاية الصحية المغربي وتوافر الفحوصات التشخيصية.

النتائج :

يتضمن الدليل النهائي جداول ملخصة تعرض الخصائص الجينية والإنزيمية والسريرية وشبه السريرية والعلاجية لأهم الأمراض الأيضية الوراثية، بالإضافة إلى مخططات انسيابية تشخيصية مصحوبة بجداول. الهدف العام هو تنظيم التفكير السريري وتسهيل تحديد الحالات التي تستدعي التشخيص.

الخلاصة: يُعدّ هذا الدليل أداة تعليمية منظمة وسهلة الاستخدام تُحسّن من منهجية تشخيص الأمراض الأيضية الوراثية. ورغم إمكانية تطويره وتحديثه دوريًا، إلا أنه يُمثّل أساسًا متينًا للتدريب الطبي، ويمكن أن يُسهم في تقليل التأخير في التشخيص، لا سيما في السياق المغربي



## *BIBLIOGRAPHIE*



1. **Ferreira, C. R.; Van Karnebeek, C. D. M.; Vockley, J.; Blau, N.**  
A proposed nosology of inborn errors of metabolism  
*Genetics in Medicine*, vol. 21, no 1, p. 102–106, janvier 2019. doi:10.1038/s41436-018-0022-8
2. **Solares, I.; et al.**  
Diagnosis and Management of Inborn Errors of Metabolism in Adult Patients in the Emergency Department  
*Diagnostics*, vol. 11, no 11, p. 2148, novembre 2021. doi:10.3390/diagnostics11112148
3. **Saudubray, J.; Mochel, F.; Lamari, F.; Garcia-Cazorla, A.**  
Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 42, no 4, p. 706–727, juillet 2019. doi:10.1002/jimd.12086
4. **Saudubray, J.-M.; Garcia-Cazorla, A.**  
Inborn Errors of Metabolism Overview  
*Pediatric Clinics of North America*, vol. 65, no 2, p. 179–208, avril 2018. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.002
5. **Villani, G. R.; Gallo, G.; Scolamiero, E.; Salvatore, F.; Ruoppolo, M.**  
“Classical organic acidurias”: diagnosis and pathogenesis  
*Clinical and Experimental Medicine*, vol. 17, no 3, p. 305–323, août 2017. doi:10.1007/s10238-016-0435-0
6. **Edel, Y.; Mamet, R.**  
Porphyria: What Is It and Who Should Be Evaluated?  
*Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 9, no 2, p. e0013, avril 2018. doi:10.5041/RMMJ.10333
7. **Rigor, J.; Pinto, S. A.; Martins-Mendes, D.**  
Porphyrias: A clinically based approach  
*European Journal of Internal Medicine*, vol. 67, p. 24–29, septembre 2019. doi:10.1016/j.ejim.2019.06.014

8. **Zoller, H.; et al.**  
EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis  
*Journal of Hepatology*, vol. 77, no 2, p. 479–502, août 2022.  
*doi:10.1016/j.jhep.2022.03.033*
9. **Piperno, A.; Pelucchi, S.; Mariani, R.**  
Inherited iron overload disorders  
*Translational Gastroenterology and Hepatology*, vol. 5, p. 25, avril 2020.  
*doi:10.21037/tgh.2019.11.15*
10. **Gregory, A.; Kurian, M. A.; Wilson, J.; Hayflick, S.**  
Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview  
*GeneReviews®*, University of Washington, Seattle.
11. **Najeh S.; et al.**  
Exploring inherited vitamin B responsive disorders in the Moroccan population: cutting-edge diagnosis via GC–MS profiling  
*Turkish Journal of Biochemistry*. 2025;50(3):455–463. *doi:10.1515/tjb-2025-0081*
12. **Tărlungeanu DC.; et al.**  
Impaired Amino Acid Transport at the Blood Brain Barrier Is a Cause of Autism Spectrum Disorder  
*Cell*. 2016;167(6):1481–1494.e18. *doi:10.1016/j.cell.2016.11.013*
13. **Yahyaoui R.; Pérez–Frías J.**  
Amino Acid Transport Defects in Human Inherited Metabolic Disorders  
*International Journal of Molecular Sciences*. 2019;21(1):119. *doi:10.3390/ijms21010119*
14. **Tangeraas T.; et al.**  
BCKDK deficiency: a treatable neurodevelopmental disease amenable to newborn screening  
*Brain*. 2023;146(7):3003–3013. *doi:10.1093/brain/awad010*
15. **Ferreira CR.; Gahl WA.**  
Disorders of metal metabolism  
*Translational Science of Rare Diseases*. 2017;2(3–4):101–139. *doi:10.3233/TRD-170015*

- 16. Brennenstuhl H.; Jung–Klawitter S.; Assmann B.; Opladen T.**  
Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment  
*Neuropediatrics*. 2019;50(1):2–14. doi:10.1055/s-0038-1673630
- 17. Handbook of Clinical Neurology.**  
Disorders of purines and pyrimidines  
*Elsevier*. 2014;120:827–838. doi:10.1016/B978-0-7020-4087-0.00055-3
- 18. Saudubray J.; Mochel F.; Lamari F.; Garcia–Cazorla A.**  
Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(4):706–727. doi:10.1002/jimd.12086
- 19. Bellettato CM.; Hubert L.; Scarpa M.; Wangler MF.**  
Inborn Errors of Metabolism Involving Complex Molecules  
*Pediatric Clinics of North America*. 2018;65(2):353–373. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.011
- 20. Lizard G. (Ed.)**  
Peroxisome Biology: Experimental Models, Peroxisomal Disorders and Neurological Diseases  
*Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2020. doi:10.1007/978-3-030-60204-8
- 21. Gümüş E.; Özen H.**  
Glycogen storage diseases: An update  
*World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(25):3932–3963.  
doi:10.3748/wjg.v29.i25.3932
- 22. Italian NLSL Group; et al.**  
Neutral Lipid Storage Diseases: clinical/genetic features and natural history in a large cohort of Italian patients  
*Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):90. doi:10.1186/s13023-017-0646-9
- 23. Veys KRP.; et al.**  
Cystinosis: a new perspective  
*Acta Clinica Belgica*. 2016;71(3):131–137. doi:10.1179/2295333714Y.0000000113

24. **Fogo AB.; Lusco MA.; Najafian B.; Alpers CE.**  
AJKD Atlas of Renal Pathology: Oxalosis  
*American Journal of Kidney Diseases.* 2017;69(3):e13–e14.  
*doi:10.1053/j.ajkd.2017.01.006*
25. **Patni N.; Garg A.**  
Congenital generalized lipodystrophies—new insights into metabolic dysfunction  
*Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11(9):522–534. *doi:10.1038/nrendo.2015.123*
26. **Sasarman F.; et al.**  
Biosynthesis of glycosaminoglycans: associated disorders and biochemical tests  
*Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2016;39(2):173–188. *doi:10.1007/s10545-015-9903-z*
27. **Argyriou C.; D’Agostino MD.; Braverman N.**  
Peroxisome biogenesis disorders  
*Translational Science of Rare Diseases.* 2016;1(2):111–144. *doi:10.3233/TRD-160003*
28. **Wortmann SB.; et al.**  
Inborn errors of metabolism in the biosynthesis and remodelling of phospholipids  
*Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2015;38(1):99–110. *doi:10.1007/s10545-014-9759-7*
29. **Vaz FM.; Ferdinandusse S.**  
Bile acid analysis in human disorders of bile acid biosynthesis  
*Molecular Aspects of Medicine.* 2017;56:10–24. *doi:10.1016/j.mam.2017.03.003*
30. **Chang IJ.; He M.; Lam CT.**  
Congenital disorders of glycosylation  
*Annals of Translational Medicine.* 2018;6(24):477. *doi:10.21037/atm.2018.10.45*
31. **MacNeill EC.; Walker CP.**  
Inborn Errors of Metabolism in the Emergency Department (Undiagnosed and Management of the Known)  
*Emergency Medicine Clinics of North America.* 2018;36(2):369–385.  
*doi:10.1016/j.emc.2017.12.014*

32. **Balakrishnan U.**  
Inborn Errors of Metabolism—Approach to Diagnosis and Management in Neonates  
*Indian Journal of Pediatrics.* 2021;88(7):679–689. doi:10.1007/s12098-021-03759-9
33. **Goetz V.; Tardieu M.; Denamur S.; Lefort B.; Labarthe F.**  
Quand évoquer une maladie héréditaire du métabolisme ?  
*Perfect. En Pédiatrie.* 2021;4(2):152–160. doi:10.1016/j.perped.2021.04.003
34. **De Lonlay P.; Dubois S.; Valayannopoulos V.; Depondt E.; Ottolenghi C.; Rabier D.**  
Prise en charge des détresses métaboliques aiguës  
*In: Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme.*  
Paris: Springer; 2013. p. 35–57. doi:10.1007/978-2-8178-0046-2\_3
35. **Champion M.**  
An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease: Table 1  
*Archives of Disease in Childhood – Education and Practice Edition.* 2010;95(2):40–46.  
doi:10.1136/adc.2008.151183
36. **Ijaz A.; et al.**  
Inherited metabolic disorders: presentation, clinical types, laboratory diagnosis and genetic markers  
*Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2025;20(1):422. doi:10.1186/s13023-025-03979-8
37. **Guerrero RB.; Salazar D.; Tanpaiboon P.**  
Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders  
*Annals of Translational Medicine.* 2018;6(24):470. doi:10.21037/atm.2018.11.05
38. **Atlas of Inherited Metabolic Diseases.**  
Atlas-of-Inherited-Metabolic-Diseases  
*Ouvrage de référence.*
39. **Ziegler SG.; Kim J.; Ehmsen JT.; Vernon HJ.**  
Inborn errors of amino acid metabolism – from underlying pathophysiology to therapeutic advances  
*Disease Models & Mechanisms.* 2023;16(11):dmm050233. doi:10.1242/dmm.050233
40. **Van Spronsen FJ.; Blau N.; Harding C.; Burlina A.; Longo N.; Bosch AM.**  
Phenylketonuria  
*Nature Reviews Disease Primers.* 2021;7(1):36. doi:10.1038/s41572-021-00267-0

41. **Morrow G.; Tanguay RM.**  
Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1  
*In: Hereditary Tyrosinemia. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer; 2017. p. 9-21. doi:10.1007/978-3-319-55780-9\_2*
  
42. **Chinsky JM.; et al.**  
Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations  
*Genetics in Medicine. 2017;19(12):1380-1395. doi:10.1038/gim.2017.101*
  
43. **Aliu E.; Kanungo S.; Arnold GL.**  
Amino acid disorders  
*Annals of Translational Medicine. 2018;6(24):471. doi:10.21037/atm.2018.12.12*
  
44. **Locatelli F.; Puzenat E.; Arnoux JB.; Blanc D.; Aubin F.**  
Richner-Hanhart Syndrome (Tyrosinemia Type II)  
*Cutis. 2017;100(6):E20-E22*
  
45. **Bayzaei Z.; Dehghani SM.; Geramizadeh B.**  
Tyrosinemia Type II  
*GeneReviews®. 2024*
  
46. **Barroso F.; et al.**  
Tyrosinemia Type III: A case report of siblings and literature review  
*Revista Paulista de Pediatria. 2020;38:e2018158. doi:10.1590/1984-0462/2020/38/2018158*
  
47. **Blackburn P.; et al.**  
Maple syrup urine disease: mechanisms and management  
*Applied Clinical Genetics. 2017;10:57-66. doi:10.2147/TACG.S125962*
  
48. **Strauss KA.; Puffenberger EG.; Carson VJ.**  
Maple Syrup Urine Disease  
*GeneReviews®. 2020*
  
49. **Gerrard A.; Dawson C.**  
Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical  
*Journal of Clinical Pathology. 2022;75(11):744-750. doi:10.1136/jcp-2021-208029*

50. **VAN HOVE, Johan LK, COUGHLIN, C. II, SWANSON, Michael, et al.**  
Nonketotic Hyperglycinemia  
*GeneReviews®. 2019*
51. **De Koning TJ.**  
Amino acid synthesis deficiencies  
*Journal of Inherited Metabolic Disease. 2017;40(4):609-620. doi:10.1007/s10545-017-0063-1*
52. **El-Hattab AW.**  
Serine biosynthesis and transport defects  
*Molecular Genetics and Metabolism. 2016;118(3):153-159. doi:10.1016/j.ymgme.2016.04.010*
53. **Mp A.**  
Serine Deficiency Disorders  
*GeneReviews®, 2023.*
54. **Hashmi MS.; Gupta V.**  
Hartnup Disease  
*In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
55. **Ramsay J.; Morton J.; Norris M.; Kanungo S.**  
Organic acid disorders  
*Annals of Translational Medicine. 2018;6(24):472. doi:10.21037/atm.2018.12.39*
56. **Aldubayan SH.; Rodan LH.; Berry GT.; Levy HL.**  
Acute Illness Protocol for Organic Acidemias: Methylmalonic Acidemia and Propionic Acidemia  
*Pediatric Emergency Care. 2017;33(2):142-146. doi:10.1097/PEC.0000000000001028*
57. **Aima CIG.; Shchelochkov OA.; Jerves T.; Venditti CP.**  
Propionic Acidemia  
*GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2019.*

58. **Thimm E.; et al.**  
Practical Considerations for the Diagnosis and Management of Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase Deficiency (Isovaleric Acidemia)  
*International Journal of Neonatal Screening*. 2025;11(4):92. doi:10.3390/ijns11040092
59. **Boy N.; et al.**  
Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2023;46(3):482-519. doi:10.1002/jimd.12566
60. **Canda E.; Uçar SK.; Çoker M.**  
Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact and Management Strategies  
*Pediatric Health, medicine and therapeutics*, 2020, p. 127-133.
61. **Simpson KL.; MacLeod EL.; Kakajiwala A.; Gropman AL.; Ah Mew N.**  
Urea Cycle Disorders Overview  
*GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993.*
62. **Matsumoto S.; Häberle J.; Kido J.; Mitsubuchi H.; Endo F.; Nakamura K.**  
Urea cycle disorders—update  
*Journal of Human Genetics*. 2019;64(9):833-847. doi:10.1038/s10038-019-0614-4
63. **Komatsu M, Tanaka N, Kimura T, Yazaki M.**  
Citrin Deficiency: Clinical and Nutritional Features.  
*Nutrients*. 2023; 15(10):2284. <https://doi.org/10.3390/nu15102284>
64. **Demirbas D.; Coelho AI.; Rubio-Gozalbo ME.; Berry GT.**  
Hereditary galactosemia  
*Metabolism*. 2018;83:188-196. doi:10.1016/j.metabol.2018.01.025
65. **Succoio M.; Sacchettini R.; Rossi A.; Parenti G.; Ruoppolo M.**  
Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment  
*Biomolecules*. 2022;12(7):968. doi:10.3390/biom12070968
66. **Lafhal K.; et al.**  
Update of a colorimetric method for quantitative determination of galactose in blood samples  
*Carbohydrate Research*. 2020;498:108179. doi:10.1016/j.carres.2020.108179

67. **Úbeda F.; Santander S.; Luesma MJ.**  
Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Fructose Intolerance  
*Diseases*. 2024;12(3):44. doi:10.3390/diseases12030044
68. **Singh SK.; Sarma MS.**  
Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review  
*World Journal of Clinical Pediatrics*. 2022;11(4):321–329. doi:10.5409/wjcp.v11.i4.321
69. **Thapar M.; Singh A.; Robinson K.; Bonkovsky H.**  
Obstacles to Early Diagnosis of Acute Hepatic Porphyrria: Current Perspectives on Improving Early Diagnosis and Clinical Management  
*Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2024;17:1–8. doi:10.2147/CEG.S348507
70. **Aarsand AK.; To-Figueras J.; Whatley S.; Sandberg S.; Schmitt C.**  
Practical recommendations for biochemical and genetic diagnosis of the porphyrias  
*Liver International*. 2025;45(3):e16012. doi:10.1111/liv.16012
71. **Lucena-Valera A.; Ruz-Zafra P.; Ampuero J.**  
Wilson’s disease: overview  
*Medicina Clínica (English Edition)*. 2023;160(6):261–267.  
doi:10.1016/j.medcle.2022.12.004
72. **Członkowska A.; et al.**  
Wilson disease  
*Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):21. doi:10.1038/s41572-018-0018-3
73. **Lafhal K.; et al.**  
Clinical, biochemical and molecular characterization of Wilson’s disease in Moroccan patients  
*Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2023;36:100984.  
doi:10.1016/j.ymgmr.2023.100984
74. **Incecik F.; Bisgin A.; Yilmaz M.**  
MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features  
*Metabolic Brain Disease*. 2018;33(6):2065–2068. doi:10.1007/s11011-018-0313-4

75. **Adams PC.; Ryan JD.**  
Diagnosis and Treatment of Hemochromatosis  
*Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2025;23(9):1477–1485.  
*doi:10.1016/j.cgh.2024.10.041*
76. **Pietrangelo A.**  
Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment  
*Haematologica.* 2017;102(12):1972–1984. *doi:10.3324/haematol.2017.170720*
77. **Sandnes M.; Ulvik RJ.; Vorland M.; Reikvam H.**  
Hyperferritinemia—A Clinical Overview  
*Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(9):2008. *doi:10.3390/jcm10092008*
78. **Fang S.; et al.**  
Consensus of Expert Opinion for the Diagnosis and Management of Hypermanganesemia With Dystonia 1 and 2  
*Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2025;48(3):e70031. *doi:10.1002/jimd.70031*
79. **Zogzas CE.; Mukhopadhyay S.**  
Inherited Disorders of Manganese Metabolism  
*Advances in Neurobiology. Springer;* 2017. p.35–49. *doi:10.1007/978-3-319-60189-2\_3*
80. **Bonaventura E.; et al.**  
Clinical, molecular and glyco-phenotype insights in SLC39A8–CDG  
*Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2021;16(1):307. *doi:10.1186/s13023-021-01941-y*
81. **Kumar S.; Thakur V.; Choudhary R.; Vinay K.**  
Acrodermatitis Enteropathica  
*The Journal of Pediatrics.* 2020;220:258–259. *doi:10.1016/j.jpeds.2020.01.017*
82. **Cui W.; Wang N.; Shi M.; Xu X.; Jiang H.**  
Acrodermatitis enteropathica in the pediatric population: a literature review of real-world studies  
*Frontiers in Nutrition.* 2025;12:1590075. *doi:10.3389/fnut.2025.1590075*

- 83. Plecko B.**  
Inherited disorders of vitamin metabolism  
*European Journal of Paediatric Neurology*. 2025;55:18–32.  
*doi:10.1016/j.ejpn.2025.02.008*
- 84. Marcé–Grau A.; Martí–Sánchez L.; Baide–Mairena H.; Ortigoza–Escobar JD.; Pérez–Dueñas B.**  
Genetic defects of thiamine transport and metabolism: A review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(4):581–597. *doi:10.1002/jimd.12125*
- 85. Mosegaard S.; Dipace G.; Bross P.; Carlsen J.; Gregersen N.; Olsen RKJ.**  
Riboflavin Deficiency—Implications for General Human Health and Inborn Errors of Metabolism  
*International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):3847.  
*doi:10.3390/ijms21113847*
- 86. Wilson MP.; Plecko B.; Mills PB.; Clayton PT.**  
Disorders affecting vitamin B6 metabolism  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(4):629–646. *doi:10.1002/jimd.12060*
- 87. Goldman ID.**  
FOLR1–Related Cerebral Folate Transport Deficiency  
*GeneReviews®. University of Washington, Seattle*. 2024
- 88. Pope S.; Artuch R.; Heales S.; Rahman S.**  
Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(4):655–672. *doi:10.1002/jimd.12092*
- 89. Huemer M.; et al.**  
Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin–related remethylation disorders  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017;40(1):21–48. *doi:10.1007/s10545–016–9991–4*
- 90. Sloan JL.; Carrillo N.; Adams D.; Venditti CP.**  
Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism  
*GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993 (consulté 14/11/2025)*.

91. **Tristán–Noguero A.; García–Cazorla À.**  
Synaptic metabolism: a new approach to inborn errors of neurotransmission  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41(6):1065–1075. doi:10.1007/s10545-018-0235-7
92. **García–Cazorla À.; Artuch R.**  
Neurotransmitter disorders  
*Elsevier*; 2020. p.917–929. doi:10.1016/B978-0-12-813955-4.00067-2
93. **Kölker S.**  
Metabolism of amino acid neurotransmitters: the synaptic disorder underlying inherited metabolic diseases  
*Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41(6):1055–1063. doi:10.1007/s10545-018-0201-4
94. **Didiasova M.; et al.**  
Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency: An Update  
*Cells*. 2020;9(2):477. doi:10.3390/cells9020477
95. **Furukawa Y.; Kish S.**  
Tyrosine Hydroxylase Deficiency  
*GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993 (consulté 15/11/2025).
96. **Saida, K., Maroofian, R., Sengoku, T., Mitani, T., Pagnamenta, A. T., Marafi, D., ... & Matsumoto, N.**  
Brain monoamine vesicular transport disease caused by homozygous SLC18A2 variants: A study in 42 affected individuals.  
*Genetics in Medicine*, 2023;25(1), 90–102.
97. **Marie S.; Dewulf JP.; Nassogne MC.**  
Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism  
*Springer*; 2022. p.587–614. doi:10.1007/978-3-662-63123-2\_32
98. **Dewulf JP.; Marie S.; Nassogne MC.**  
Disorders of purine biosynthesis metabolism  
*Molecular Genetics and Metabolism*. 2022;136(3):190–198.  
doi:10.1016/j.ymgme.2021.12.016

99. **Rymen D.; et al.**  
Expanding the clinical and genetic spectrum of CAD deficiency  
*Genetics in Medicine. 2020;22(10):1589-1597. doi:10.1038/s41436-020-0933-z*
100. **Staretz-Chacham O.; et al.**  
Hereditary orotic aciduria identified by newborn screening  
*Frontiers in Genetics. 2023;14:1135267. doi:10.3389/fgene.2023.1135267*
101. **Bali DS.; El-Gharbawy A.; Austin S.; Pendyal S.; Kishnani PS.**  
Glycogen Storage Disease Type I  
*GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993 (consulté 16/11/2025).*
102. **Kishnani PS.; et al.**  
Diagnosis and management of glycogen storage disease type I  
*Genetics in Medicine. 2014;16(11):e1-e29. doi:10.1038/gim.2014.128*
103. **Schreuder AB.; Rossi A.; Grünert SC.; Derks TG.**  
Glycogen Storage Disease Type III  
*GeneReviews®.*
104. **Wicker C.; et al.**  
French recommendations for the management of glycogen storage disease type III  
*European Journal of Medical Research. 2023;28(1):253. doi:10.1186/s40001-023-01212-5*
105. **Candela E.; et al.**  
Understanding Glycogen Storage Disease Type IX  
*Genes. 2025;16(5):584. doi:10.3390/genes16050584*
106. **Kishnani PS.; et al.**  
Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX  
*Genetics in Medicine. 2019;21(4):772-789. doi:10.1038/s41436-018-0364-2*
107. **Mulik C.; Mercimek-Andrews S.; et al.**  
Creatine Deficiency Disorders: Phenotypes, Genotypes, Diagnosis, and Treatment Outcomes  
*Turkish Archives of Pediatrics. 2023;58(2):129-135. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2023.23022*

108. **Mercimek–Andrews S.; Salomons GS.**  
Creatine Deficiency Disorders  
*GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993 (consulté 17/11/2025).*
109. **Galcheva S.; Demirbilek H.; Al–Khawaga S.; Hussain K.**  
The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism  
*Frontiers in Endocrinology. 2019;10:1111. doi:10.3389/fendo.2019.00111*
110. **De Leon DD.; et al.**  
International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism  
*Hormone Research in Paediatrics. 2024;97(3):279–298. doi:10.1159/000531766*
111. **Q.; Sang YM.**  
Glutamate dehydrogenase hyperinsulinism: mechanisms, diagnosis, and treatment  
*Orphanet Journal of Rare Diseases. 2023;18(1):21. doi:10.1186/s13023-023-02624-6*
112. **Rosenfeld E.; Ganguly A.; De Leon DD.**  
Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics  
*American Journal of Medical Genetics Part C. 2019;181(4):682–692.  
doi:10.1002/ajmg.c.31737*
113. **Merritt JL.; MacLeod E.; Jurecka A.; Hainline B.**  
Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders  
*Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2020;21(4):479–493.  
doi:10.1007/s11154-020-09568-3*
114. **Merritt JL.; Norris M.; Kanungo S.**  
Fatty acid oxidation disorders  
*Annals of Translational Medicine. 2018;6(24):473. doi:10.21037/atm.2018.10.57*
115. **Almannai M.; Alfadhel M.; El–Hattab AW.**  
Carnitine Inborn Errors of Metabolism  
*Molecules. 2019;24(18):3251. doi:10.3390/molecules24183251*
116. [116] **Wanders RJA.; Visser G.; Ferdinandusse S.; Vaz FM.; Houtkooper RH.**  
Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders  
*Journal of Lipid and Atherosclerosis. 2020;9(3):313. doi:10.12997/jla.2020.9.3.313*

117. **Sass JO.; Fukao T.; Mitchell GA.**  
Inborn Errors of Ketone Body Metabolism and Transport  
*Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.* 2018;6:2326409818771101.  
*doi:10.1177/2326409818771101*
118. **Sait H.; et al.**  
Inborn Errors of Ketogenesis: Novel Variants, Clinical Presentation, and Follow-Up in a Series of Four Patients  
*Journal of Pediatric Genetics.* 2024;13(1):022-028. *doi:10.1055/s-0042-1749362*
119. **Abdelkreem E.; et al.**  
Beta-Ketothiolase Deficiency: Resolving Challenges in Diagnosis  
*Journal of Inborn Errors of Metabolism Screening.* 2016;4:232640981663664.  
*doi:10.1177/2326409816636644*
120. **Ganetzky R.; McCormick EM.; Falk MJ.**  
Primary Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Overview  
*GeneReviews®.* 2021
121. **Lake NJ.; Compton AG.; Rahman S.; Thorburn DR.**  
Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes  
*Annals of Neurology.* 2016;79(2):190-203. *doi:10.1002/ana.24551*
122. **Sperry, Ethan, et al.**  
Pompe disease.  
*GeneReviews®.* 2025
123. **Stevens D.; Milani-Nejad S.; Mozaffar T.**  
Pompe Disease: a Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Overview  
*Current Treatment Options in Neurology.* 2022;24(11):573-588. *doi:10.1007/s11940-022-00736-1*
124. **Hughes, Derralynn A., and Gregory M. Pastores.**  
Gaucher disease.  
*GeneReviews®.* 2023

125. **Nicoli ER.; Annunziata I.; d’Azzo A.; Platt FM.; Tifft CJ.; Stepien KM.**  
GM1 Gangliosidosis—A Mini-Review  
*Frontiers in Genetics. 2021;12:734878. doi:10.3389/fgene.2021.734878*
126. **Rha AK.; Maguire AS.; Martin DR.**  
GM1 Gangliosidosis: Mechanisms and Management  
*Applied Clinical Genetics. 2021;14:209-233. doi:10.2147/TACG.S206076*
127. **Arash-Kaps L.; et al.**  
The Clinical and Molecular Spectrum of GM1 Gangliosidosis  
*Journal of Pediatrics. 2019;215:152-157.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2019.08.016*
128. **Xiao C.; Tifft C.; Toro C.**  
Sandhoff Disease  
*GeneReviews®. 2022*
129. **Lui F.; Ramani PK.; Parayil Sankaran B.**  
Tay-Sachs Disease  
*StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
130. **Michaud M.; et al.**  
When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice  
*American Journal of the Medical Sciences. 2020;360(6):641-649. doi:10.1016/j.am-jms.2020.07.011*
131. **Geberhiwot T.; et al.**  
Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B)  
*Orphanet Journal of Rare Diseases. 2023;18(1):85. doi:10.1186/s13023-023-02686-6*
132. **Mehta AB.; Winchester B.**  
Front Matter  
*In: Lysosomal Storage Disorders. 1st ed. Wiley; 2022.*  
*doi:10.1002/9781119697312.fmatter*

133. **Fdil N.; et al.**  
Implementation of an Affordable Method for MPS Diagnosis from Urine Screening to Enzymatic Confirmation: Results of a Pilot Study in Morocco  
*Clinical Laboratory*. 2020;66. doi:10.7754/Clin.Lab.2019.190720
134. **Clarke LA.**  
Mucopolysaccharidosis Type I  
*GeneReviews*®. 2021.
135. **Scarpa M.; Lampe C.**  
Mucopolysaccharidosis Type II  
*GeneReviews*®, 2025.
136. **Wagner VF.; Northrup H.**  
Mucopolysaccharidosis Type III  
*GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993.
137. **D'Avanzo F.; Zanetti A.; De Filippis C.; Tomanin R.**  
Mucopolysaccharidosis Type VI, an Updated Overview of the Disease  
*International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13456.  
doi:10.3390/ijms222413456
138. **Bremova-Ertl T.; Patterson M.**  
Niemann-Pick Disease Type C  
*GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993.
139. **Assiri I.; Fdil N.**  
Sialic acid-Related disorders: Advances in pathophysiology, diagnostic challenges, and differentiating mimics  
*Clinica Chimica Acta*. 2026;579:120620. doi:10.1016/j.cca.2025.120620
140. **Peng ML.; et al.**  
Genetic Insights and Clinical Implications of NEU1 Mutations in Sialidosis  
*Genes*. 2025;16(2):151. doi:10.3390/genes16020151
141. **Khan A.; Sergi C.**  
Sialidosis: A Review of Morphology and Molecular Biology of a Rare Pediatric Disorder  
*Diagnostics*. 2018;8(2):29. doi:10.3390/diagnostics8020029

142. **Cappa M.; Todisco T.; Bizzarri C.**  
X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency  
*Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1309053. doi:10.3389/fendo.2023.1309053
143. **Vaz FM.; Cassiman D.; Ferdinandusse S.**  
Disorders of Bile Acid Synthesis  
*In: Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer; 2022. p. 1095-1112. doi:10.1007/978-3-030-67727-5\_56
144. **Nóbrega PR.; et al.**  
Cerebrotendinous Xanthomatosis: A practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment  
*Frontiers in Neurology*. 2022;13:1049850. doi:10.3389/fneur.2022.1049850
145. **Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA, Ceballos-Picot I, Rizza T, Bertini E, et al.**  
MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy.  
*Brain*. 2013;136(3):872-81. doi:10.1093/brain/awt012
146. **Anagianni S, Tuschl K.**  
Genetic Disorders of Manganese Metabolism.  
*Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(6):33.  
doi:10.1007/s11910-019-0942-y
147. **Ah Mew N, Loewenstein JB, Kadom N, Lichter-Konecki U, Gropman AL, Martin JM, et al.**  
MRI Features of 4 Female Patients With Pyruvate Dehydrogenase E1 alpha Deficiency.  
*Pediatric Neurology*. 2011;45(1):57-9. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.02.003.
148. **Kemp S, Berger J, Aubourg P.**  
X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects.  
*Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(9):1465-74.  
doi:10.1016/j.bbadis.2012.03.012
149. **IEMbase.**  
Liver disorders in inherited metabolic disorders. 24 Feb 2019 . Disponible sur:  
[https://iembase.org/gamuts/store/docs/Liver\\_disorders\\_in\\_inherited\\_metabolic\\_disorders.pdf](https://iembase.org/gamuts/store/docs/Liver_disorders_in_inherited_metabolic_disorders.pdf)

150. **Ferreira CR.; Cassiman D.; Blau N.**  
Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases  
*Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;127(2):117-121.  
doi:10.1016/j.ymgme.2019.04.002
151. **Moreira-Silva H.; Maio I.; Bandeira A.; Gomes-Martins E.; Santos-Silva E.**  
Metabolic liver diseases presenting with neonatal cholestasis: at the crossroad between old and new paradigms  
*European Journal of Pediatrics*. 2019;178(4):515-523. doi:10.1007/s00431-019-03328-5
152. **Jerves Serrano T.; et al.**  
Hepatomegaly and Splenomegaly: An Approach to the Diagnosis of Lysosomal Storage Diseases  
*Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(5):1465. doi:10.3390/jcm13051465
153. **Koens LH.; De Vries JJ.; Vansenne F.; De Koning TJ.; Tijssen MAJ.**  
How to detect late-onset inborn errors of metabolism in patients with movement disorders – A modern diagnostic approach  
*Parkinsonism & Related Disorders*. 2021;85:124-132.  
doi:10.1016/j.parkreldis.2021.02.029
154. **Ortigoza-Escobar JD.**  
A Proposed Diagnostic Algorithm for Inborn Errors of Metabolism Presenting With Movements Disorders  
*Frontiers in Neurology*. 2020;11:582160. doi:10.3389/fneur.2020.582160
155. **Ferreira CR.; Hoffmann GF.; Blau N.**  
Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. I. Movement disorders  
*Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;127(1):28-30.  
doi:10.1016/j.ymgme.2019.03.007
156. **Kapoor D.; et al.**  
Seizures and electroencephalographic findings in inborn errors of metabolism  
*Epileptic Disorders*. 2025;27(5):745-802. doi:10.1002/epd2.70065

157. **Brimble E.; Ruzhnikov MRZ.**  
Metabolic Disorders Presenting with Seizures in the Neonatal Period  
*Seminars in Neurology.* 2020;40(2):219-235. doi:10.1055/s-0040-1705119
158. **Almannai M.; El-Hattab AW.**  
Inborn Errors of Metabolism with Seizures  
*Pediatric Clinics of North America.* 2018;65(2):279-299. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.007
159. **Sugiyama Y.; Murayama K.**  
Acute Encephalopathy Caused by Inherited Metabolic Diseases  
*Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(11):3797. doi:10.3390/jcm12113797
160. **Weinstein DA.; Steuerwald U.; De Souza CFM.; Derks TGJ.**  
Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia  
*Pediatric Clinics of North America.* 2018;65(2):247-265. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.005
161. **Lord K.; De León DD.**  
Approach to the Neonate With Hypoglycemia  
*Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2024;109(9):e1787-e1795.  
doi:10.1210/clinem/dgae267
162. **Guerrero RB, Salazar D, Tanpaiboon P.**  
Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders.  
*Annals of Translational Medicine.* 2018 Dec;6(24):470.



# قسم الطبيب

## أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإدلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأسئر عورتهم، وأكتم سيرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل رعايتي الطبية

لل قريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم المستخر لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوفر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها ثجاة الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 357

سنة 2025

# الأمراض الأيضية الوراثية: دليل عملي للتوجيه التشخيصي الفعال في السياق المغربي

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/12/23  
من طرف

الآنسة نهيلة المزلاني

المزداة في 08 يوليوز 2000 بمراكش  
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية:

الأمراض الوراثية للاستقلاب – دليل عملي – المغرب – التوجيه التشخيصي

## اللجنة

الرئيسة

المشرفة

الحكام

ن. أبوساير

أستاذة في علم الوراثة

ن. فضيل

أستاذة في الكيمياء التناسقية الحيوية العضوية

ن. راضي

أستاذ في طب الأطفال

ن. لوهاب

أستاذة في طب الأعصاب

م. زحلان

أستاذة في الطب الباطني

السيدة

السيدة

السيد

السيدة

السيد