

*LES VIÈMES ENTRETIENS DU CHU MUSTAPHA*

***MALADIES METABOLIQUES***

***ET RETARD MENTAL***

---

**Prs. Lyèce YARGUI – Arezki BERHOUNE**

**Laboratoire Central de Biochimie  
CHU Mustapha - Alger**

*Depuis plusieurs décennies, les maladies héréditaires du métabolisme ont acquis une place de plus en plus importante dans la pathologie pédiatrique et foetale.*

*Leur nombre ne cesse d'augmenter au fur et à mesure de la progression des connaissances en biologie cellulaire et des progrès techniques d'investigation.*

*Les maladies métaboliques à l'origine du retard mental sont des affections que nous avons rencontrées depuis une vingtaine d'années.*

*En effet, étant un laboratoire, initialement à orientation pédiatrique, nous avons eu à répondre à plusieurs demandes de diagnostic de ces pathologies.*

## Plusieurs questions doivent être soulevées

1. Que signifie « **maladies métaboliques** » ?
2. Quelle est **la part** des maladies métaboliques dans la **genèse** du retard mental ?
3. **Quand** demander un bilan métabolique ?
4. En quoi consiste ce **bilan métabolique** ?
5. Ce type de retard mental bénéficie-t-il d'un **traitement efficace** ?
6. Quelle est la part de **notre expérience** dans ce domaine ?

*Dans la sémantique classique*

*Que signifie maladies métaboliques ?*

*Maladies héréditaires qui résultent d'un déficit enzymatique sur l'une des nombreuses voies métaboliques touchant les glucides, acides aminés ou lipides.*

*Ces voies métaboliques permettent la transformation biochimique d'un composé en un autre, et par conséquent la dégradation et la synthèse de molécules nécessaires à l'organisme.*

*Un déficit de l'une des enzymes impliquées dans ces voies métaboliques entraîne l'absence d'un composé situé en aval de la voie biochimique bloquée et/ou l'accumulation d'un composé situé en amont du déficit enzymatique.*

*Ceci génère donc un désordre cellulaire par carence d'un composé ou toxicité de composés qui s'accumulent.*

*Ces affections sont identifiables par*

- des dosages de substrats accumulés dans les humeurs : sang, urines, LCR.*
- et/ou par des dosages enzymatiques dans le sang ou dans des cellules d'accès facile : leucocytes, fibroblastes, hépatocytes.*



*Qu'en est-il du retard mental ?*

*Le retard mental recouvre les anciennes notions d'arriération mentale et de déficience intellectuelle.*

*Il est considéré comme un trouble global du développement dans lequel s'intriquent des perturbations cognitives ( langage, conduites sociales ) et des malformations multi-tissulaires ( os, cœur, muscles, foie, rate, peau, œil ).*

*Pour comprendre*

*Le développement mental normal fait  
intervenir 4 séries de facteurs  
interdépendants :*

# Interactions & Transmissions Sociales

**Maturation  
Neurologique**

The diagram features two purple ovals stacked vertically. The top oval contains the text 'Maturation Neurologique' and the bottom oval contains 'Métabolisme Cellulaire intègre'. A large green arrow on the left curves from the bottom oval up to the top oval. A large yellow arrow on the right curves from the top oval down to the bottom oval. Below the ovals, the text 'Exercice & Expérience' is written in green, followed by 'acquise dans l'action effectuée sur les objets' in a smaller green font.

**Métabolisme  
Cellulaire  
intègre**

**Exercice & Expérience**

**acquise dans l'action effectuée sur les objets**

Tableau I. Classification des retards mentaux (RM) selon la chronologie et la nature de l'étiologie.

Chronologie	Nature	Cause exacte (et/ou signe cardinal)
Anténatal	Génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aberrations chromosomiques (nombre / structure) <b>≈ 27 %</b></li> <li>- Syndromes cliniques bien définis</li> <li>- avec substratum moléculaire connu (microdélétion, mutation génique)</li> <li>- sans substratum moléculaire connu</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies métaboliques <b>≈ 4 %</b></li> <li>- RM familiaux* : sans anomalie génétique retrouvée</li> </ul>
	Acquis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections (virus/ bactérie / parasite)</li> <li>- Toxiques (endogène / exogène)</li> <li>- Vasculaire (ischémique/ hémorragique)</li> </ul>
Périnatal [du début du travail à j28 postnatal]	Indéterminé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malformations cérébrales sans anomalie génétique connue</li> <li>- Polymalformations / dysmorphies non syndromiques</li> <li>- Atteintes neuromotrices (spasticité, dystonie, ataxie)</li> <li>- Epilepsies cryptogéniques sévères</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prématurité</li> <li>- Anoxo-ischémie à terme</li> <li>- Infection materno-fœtale</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méningite, encéphalite</li> </ul>
Postnatal [> 1 mois postnatal]	Indéterminé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accident : traumatisme crânien / noyade / toxique</li> <li>- Tumeur</li> <li>- Accident vasculaire</li> <li>- Contexte carenciel grave</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles autistiques</li> <li>- RM isolé, non spécifique</li> </ul>

*Quelles sont les maladies métaboliques à l'origine d'une déficience mentale ?*

*Comment les reconnaître ?*

*Quels examens biochimiques à effectuer pour étiqueter cette déficience ?*

# *03 groupes de maladies métaboliques ( selon leur physiopathologie )*

**1** → **Maladies d'intoxication**

**2** → **Maladies Énergétiques**

**3** → **Anomalies de synthèse et du catabolisme  
de molécules complexes**

1

## Maladies d'intoxication

- *Erreurs innées du métabolisme* intermédiaire
- Donnent lieu à une intoxication aiguë ou rapidement progressive après la naissance, secondaires à l'accumulation de métabolites toxiques retenus en amont d'un bloc enzymatique.



1

## Maladies d'intoxication

- *Amino-acidopathies*
  - . *Phénylcétonurie et  $\Sigma$  d'hyperPhe*
  - . *Tyrosinémie héréditaire de type II et III*
  - . *Leucinoses*
  - . *Homocystinurie*
  - . *Acidémies méthylmalonique, propionique et isovalérique*
  - . *Déficits de biosynthèse de L-Sérine*
- Galactosémie congénitale
- Hyperuricémie congénitale ( Leish Nyhan )
- Déficits du cycle de l'urée ( OTC ++ )


1

## Maladies d'intoxication

Apparition des premiers symptômes :

- . intervalle libre après la naissance
- . temps nécessaire à l'accumulation des composés toxiques.

Organes principalement touchés par l'intoxication :

- . SNC  Séquelles neurologiques
- . Foie ( déficits touchant la voie de la Tyr et celle des sucres ).

1

## Maladies d'intoxication : Diagnostic

- *Mise en évidence des composés accumulés en amont du déficit enzymatique :*

. *Uricémie*

. *Phe et Tyr plasmatiques*

. *Hcy plasmatique*

. *Chromatographie des AA plasmatiques*

. *Chromatographie des Acides organiques urinaires*

. *Chromatographie des Acylcarnitines plasmatiques*

. *Chromatographie des Sucres urinaires*

. *Galactose plasmatique*

*- Mise en évidence de l'acidose métabolique  
Haire à l'accumulation de certains  
composés :*

- . Ionogramme sanguin et calcul du trou anionique*
- . Ammoniémie*
- . Oroticurie*
- . Carnitine*
- . Lactate, Pyruvate, Corps cétoniques.*

*- Diagnostic anténatal biochimique possible :*

*. Dosage des acides organiques dans le liquide amniotique.*

*. Étude enzymatique ou moléculaire sur villosités choriales.*

*PS/ Étude sur villosités suivie pendant 2ans dans notre CHU, après un stage effectué par un gynécologue dans le service du Pr. Dumez ( hôpital Necker ), interrompue après départ du gynécologue.*

- *Erreurs innées du métabolisme intermédiaire liées à des carences de production d'énergie.*
- *Encore appelées Cytopathies Mitochondriales.*
- *Maladies à début anténatal, contrairement aux maladies d'intoxication.*

- Elles présentent un grand polymorphisme clinique et leur expression phénotypique associe volontiers des dysfonctions multi-tissulaires.
- Les malformations sont de tout type :
  - Cérébrales ( anomalies de la gyration, du corps calleux )
  - Hépatorénales ( polykystoses ).

- *Déficits de la néoglucogenèse*
- *Acidoses lactiques congénitales*
  - . *Déficit en Pyruvate kinase*
  - . *Déficit en Pyruvate déshydrogénase*
  - . *Déficit en enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale*
  - . *Déficits en enzymes du cycle de Krebs*
- *Déficits de l'oxydation mitochondriale des acides gras*
- *Glycogénoses hépatiques*

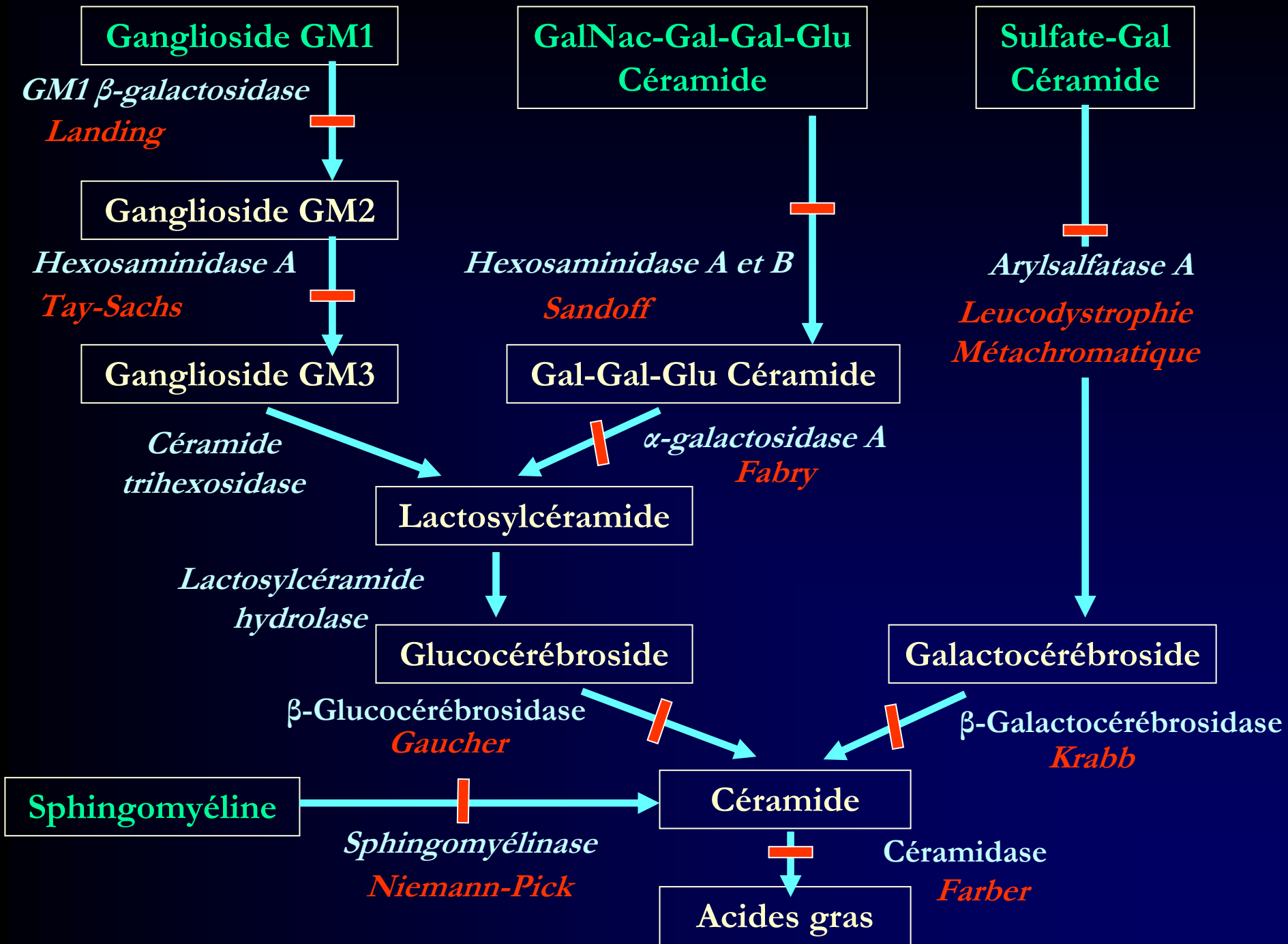


## - *Diagnostic d'orientation :*

- . Lactate, Pyruvate, Corps cétoniques*
- . Carnitine plasmatique*
- . Chromatographie des Acides organiques urinaires*
- . Chromatographie des AA plasmatiques*
- . Profil des Acylcarnitines plasmatiques*

## Anomalies de Synthèse et de Catabolisme de molécules complexes

- *Maladies héréditaires du métabolisme dues à un déficit enzymatique de la voie de synthèse ou du catabolisme de macromolécules.*
- Incluent :
  - . Maladies lysosomales :
    - Mucopolysaccharidoses
    - Sphingolipidoses.





Céramidase Farber

- |                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| GM1 $\beta$ -galactosidase    | Landing   |
| Hexosaminidase A              | Tay-Sachs |
| Hexosaminidase A et B         | Sandhoff  |
| $\alpha$ -galactosidase A     | Fabry     |
| $\beta$ -glucocérébrosidase   | Gaucher   |
| $\beta$ -galactocérébrosidase | Krabb     |



Aryl sulfatase Leucodystrophie métachromatique



Sphingomyélinase Niemann-Pick

# *Classification et caractères biochimiques des Mucopolysaccharidoses*

<b>Type</b>	<b>Nomenclature</b>	<b>MPS urinaires</b>	<b>Enzyme déficiente</b>
<b>Type I</b>	<b>Hurler</b>	<b>Dermatane sulfate Héparane sulfate</b>	<b><math>\alpha</math>-L-iduronidase</b>
<b>Type II</b>	<b>Hunter</b>	<b>Dermatane sulfate Héparane sulfate</b>	<b>L-idurono-sulfate sulfatase</b>
<b>Type III</b>	<b>San-Fillipo</b>	<b>Héparane sulfate</b>	<b>IIIA : N-sulfatase IIIB : N-Ac-<math>\alpha</math>- gluco- saminidase</b>
<b>Type IV</b>	<b>Morquio</b>	<b>Kératane sulfate Chondroïtine 6- S</b>	<b>N-Ac-hexosamine- sulfate-sulfatase</b>
<b>Type V</b>	<b>Scheie</b>	<b>Dermatane sulfate</b>	<b><math>\alpha</math>-L-iduronidase</b>
<b>Type VI</b>	<b>Maroteaux- Lamy</b>	<b>Dermatane sulfate</b>	<b>Arylsulfatase B</b>

- En plus des maladies lysosomales :
  - . Maladies peroxysomales :
    - Déficit d'oxydation des AG à longue chaîne :
      - $\Sigma$  Zellweger
      - adréno-leucodystrophies néonatales
  - .  $\Sigma$  d'Hypoglycosylation des protéines ( CDG )
    - Déficit en phosphomannomutase
    - Déficit en N-acétylglucoaminyl transférase

- . Déficits sur la voie de synthèse endogène du cholestérol :
  - Σ Smith-Lemli-Opitz  
( déficit en 7-déhydrocholestérol réductase )
  - Déficit en mévalonate kinase

- Sont rattachés à ce groupe :
  - . Les déficits du métabolisme des neurotransmetteurs :
    - Hyperglycinémie sans cétose
    - Déficit en GABA transaminase
  - . Autres erreurs innées nouvellement impliquées dans des encéphalopathies :
    - Déficit en créatine
    - Déficit en leucotriènes.



## *Cliniquement*

Pathologies à manifestations anté ou post-natales variées mais souvent évocatrices.

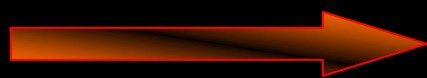
On retiendra :

Surcharge viscérale

Dysmorphies

Retard psychomoteur

Désordre statural



Maladies Lysosomales

Malformations cérébrales

Dysmorphie faciale

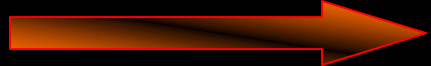
Surdité et C civit  centrale

Hépatomégalie

 Maladies peroxysomales

Pathologie « muscle-eye-brain »

Hypoplasie et Atrophie cérébelleuse

 CDG

Retard de croissance intra-utérin

Hydrocéphalie

Syndactylie des orteils

 Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

Anomalies squelettiques

 Maladies lysosomales

Voie de synthèse du cholestérol

# **Anomalies de Synthèse et de Catabolisme de molécules complexes**

## ***DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE***

### ***1. Tests d'orientation***

- **Recherche des substrats accumulés dans les urines ( MPS )**
- **Dosage des MPS urinaires**
- **Électrophorèse des MPS urinaires**
- **Chromatographie des AA urinaires**
- **Créatine Kinase**
- **Chromatographie des acides organiques**

## **2. Tests de confirmation**

- **Dosage de l'enzyme déficiente dans le sérum et les leucocytes à l'aide de substrats artificiels ( fluorescents ) : Sphingolipidoses.**
- **Dosage enzymatique sur fibroblastes cultivés : Maladies lysosomales et peroxysomales.**
- **Chromatographie des AA plasmatiques**
- **Isoélectrophorèse des sialotransferrines ( CDG )**
- **Créatine, Guanidino-acétate**
- **GABA dans les urines et le LCR**
- **Acides gras à très longue chaîne**

*Quand demander un bilan  
métabolique ?*

*Un bilan métabolique est indiqué en première intention devant un retard mental qui s'accompagne de régression motrice ou intellectuelle, de changement de comportement, d'épisodes aigus neurologiques ou de signes viscéraux associés.*

*Des examens métaboliques « ciblés » pourront être demandés en fonction de l'âge de l'enfant et de signes d'orientation neurologique ou extra-neurologique : cutanés, osseux, ophtalmologiques.*



**Dysmorphies**

**Stagnation Staturo-Pondérale**

**Cassure de la courbe du PC**

**Intolérance alimentaire sélective**

**Malformations cérébrales**

**Associations illégitimes**

**Atteinte simultanée d'organes sans lien anatomo-fonctionnel**

***MALADIES METABOLIQUES***

*Tous ces signes cliniques doivent être des éléments clés dans l'orientation du diagnostic phénotypique.*

*La condition sine qua none à toute demande diagnostique biologique passe par l'examen approfondi.*

*Maladies métaboliques  
et  
retard mental :*

*Est-t-il possible de traiter ?*

*Les maladies métaboliques ne sont plus une fatalité irréversible puisque plusieurs erreurs innées du métabolisme bénéficient actuellement d'un traitement.*

<b>THERAPEUTIQUE</b>	<b>MALADIE METABOLIQUE</b>	<b>SPECIALITE</b>
<b>Traitement Diététique</b>	Phénylcétonurie	<i>LOPHENALAC</i> ( MEAD JOHNSON )
<b>Vitaminothérapie</b>	Homocystinurie	<i>VITAMINES B<sub>6</sub>-B<sub>9</sub>-B<sub>12</sub></i>
<b>Hormones substitutives</b>	Hypothyroïdie	<i>LEVOTHYROX</i> ( MERCK LIPHA SANTE )
<b>Remplacement du transporteur déficitaire</b>	Cystinose	<i>CYSTEAMINE ( CYSTAGON® )</i> ( ORPHAN PHARMACEUTICALS )
<b>Remplacement de l'enzyme défaillante</b>	Gaucher	<i>CEREZYME</i> ( GENZYME )
	Fabry	<i>FABRAZYME</i> ( GENZYME ) <i>REPLAGAL</i> ( TKT )
	Hurler	<i>ALDURAZYME</i> ( GENZYME / BIOMARIN )
	Maroteaux - Lamy	<i>NAGLAZIME</i> ( BIOMARIN )
<b>Inhibiteurs d'enzymes</b>	Gaucher Tay-Sachs	<i>OGT 918 ou ZAVESCA</i> ( ACTELION LTD )
	Tyrosinémie Héréditaire type I, II	<i>NTBC 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3 cyclohexanedione</i> ( ORPHAN PHARMACEUTICALS )

***CONCLUSION***

***La déficience mentale de l'enfant est un enjeu majeur de santé publique et constitue un motif fréquent de consultation.***

***Devant une déficience mentale, le travail clinico-biologique essaie dans la mesure du possible de répondre à 04 questions essentielles posées par les parents :***



- 1. Pourquoi notre enfant a-t-il un retard ou des difficultés d'apprentissage ?***
- 2. Risque-t-il de régresser ou continuera-t-il à faire des progrès ? Arrivera-t-il à marcher, parler, apprendre un métier ?***
- 3. Que faire pour l'aider à progresser ?***
- 4. Quel est le risque d'avoir un autre enfant retardé ?***

***Seule l'identification de l'étiologie exacte  
permettra de répondre à ces questions...***

***Mais ...***

**La cause du retard mental est le plus  
souvent inconnue :**

**. 2/3 RM légers**

**+**

**. 1/2 RM sévères**

**restent actuellement inexpliqués**

***En effet, le diagnostic étiologique est devenu un art d'une grande complexité, qui requiert souvent la collaboration multidisciplinaire de neuropédiatres, généticiens cliniciens, cytogénéticiens, biochimistes et biologistes moléculaires.***

***La part des maladies métaboliques dans la genèse du retard mental reste quand même non négligeable et mérite d'être évoquée devant certains tableaux symptomatologiques caractéristiques.***

***La démarche diagnostique consiste à reconnaître le phénotype puis apporter la preuve de l'anomalie par un bilan métabolique ciblé avant toute exploration génétique.***

***Il est évident que ces mesures doivent s'effectuer dans un laboratoire ayant une expérience dans le diagnostic des maladies métaboliques.***

## **Aminoacidopathies**

- . PCU
- . TH
- . Homocystinurie
- . Leucinoses

## **Sphingolipidoses**

- . Gaucher
- . Fabry
- . Tay Sachs
- . Sandhoff
- . Leucodystrophie  
Métachromatique

**Notre  
Activité**

## **Autres**

- . Ionogramme
- . Point rédox
- . Acide orotique

## **Mucopolysaccharidoses**

***Plusieurs de ces maladies bénéficient actuellement d'un traitement efficace.***

***A titre d'information, les prévisions des chiffres d'affaires des laboratoires Biomarin et Genzyme ont envisagé dans le calendrier de leurs ventes, pour l'année 2006, 80 à 200 000 000 \$.***

***Jusqu'à présent, la recherche diagnostique concerne essentiellement des familles déjà éprouvées par ces affections.***

***S'agissant de maladies à fréquence élevée et pouvant être traitées, l'intérêt du dépistage systématique trouve toute sa signification.***



***Tous ces éléments supposent une concertation des différents partenaires et l'implication des autorités sanitaires dans la prise en charge nettement moins onéreuse quand le diagnostic est pris à temps.***

A painting of two cherubs (putti) floating in a blue sky. They are holding a large, glowing, golden ring that encircles the text. The cherub on the left is looking down, while the one on the right is looking up. The background is a soft, blue sky with some clouds and a hint of a landscape at the bottom.

*Merci  
de votre  
attention !*