

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

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.

- *Amino-acidopathies*
 - . *Phénylcétonurie et Σ 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).

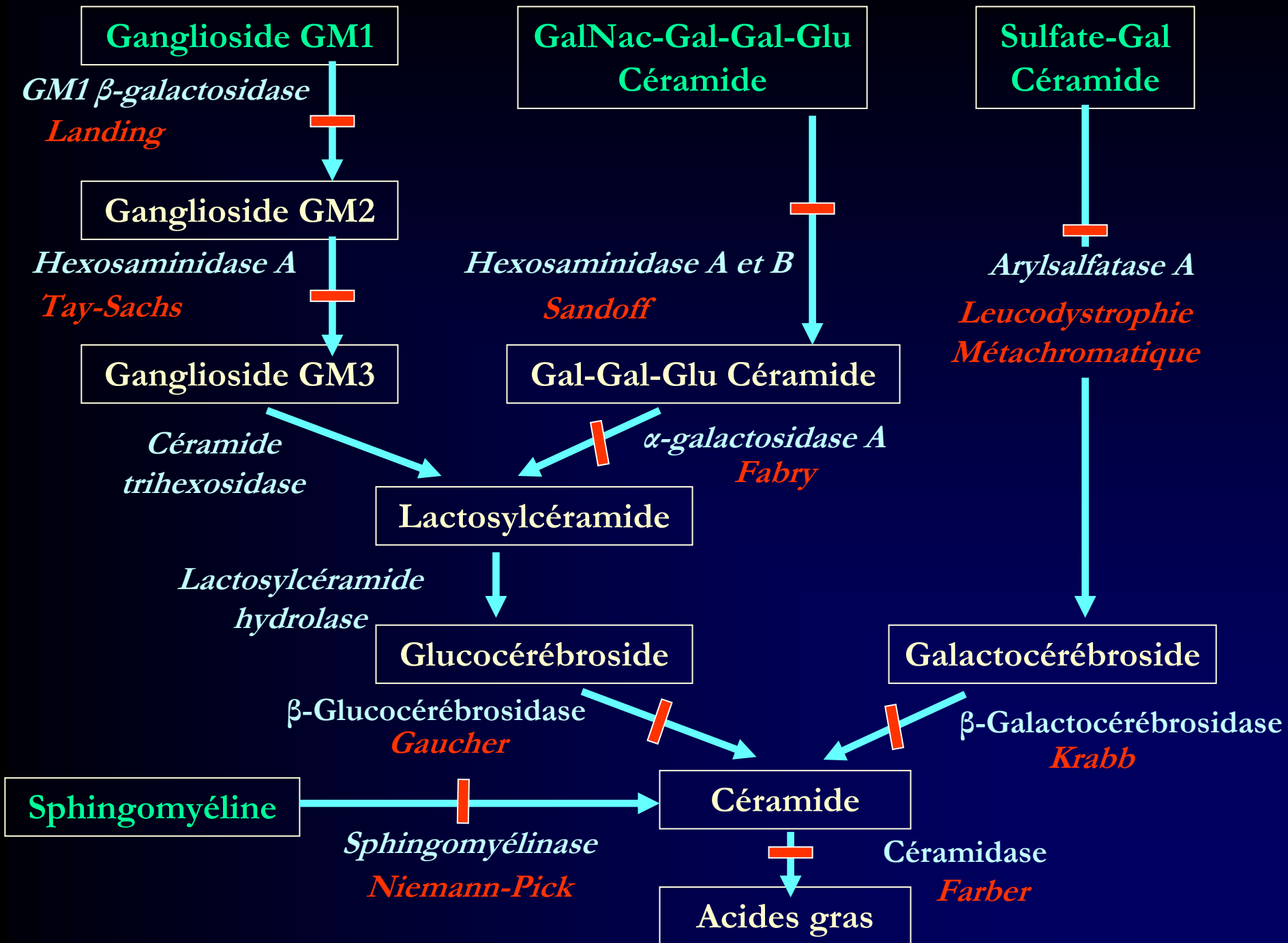
- *Déficits de la néoglucogenèse*
- *Acidoses lactiques congénitales*
 - . *Déficit en Pyruvate kinase*
 - . *Déficit en Pyruvate déshydrogénase*
 - . *Déficit en enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale*
 - . *Déficits en enzymes du cycle de Krebs*
- *Déficits de l'oxydation mitochondriale des 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 β -galactosidase | Landing |
| Hexosaminidase A | Tay-Sachs |
| Hexosaminidase A et B | Sandhoff |
| α -galactosidase A | Fabry |
| β -glucocérébrosidase | Gaucher |
| β -galactocérébrosidase | Krabb |



Aryl sulfatase Leucodystrophie métachromatique



Sphingomyélinase Niemann-Pick

Classification et caractères biochimiques des Mucopolysaccharidoses

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

- En plus des maladies lysosomales :
 - . Maladies peroxysomales :
 - Déficit d'oxydation des AG à longue chaîne :
 - Σ Zellweger
 - adréno-leucodystrophies néonatales
 - . Σ 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

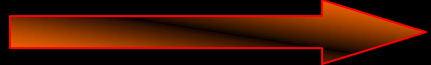
Surdité et C civit  centrale

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.

THERAPEUTIQUE	MALADIE METABOLIQUE	SPECIALITE
Traitement Diététique	Phénylcétonurie	<i>LOPHENALAC</i> (MEAD JOHNSON)
Vitaminothérapie	Homocystinurie	<i>VITAMINES B₆-B₉-B₁₂</i>
Hormones substitutives	Hypothyroïdie	<i>LEVOTHYROX</i> (MERCK LIPHA SANTE)
Remplacement du transporteur déficitaire	Cystinose	<i>CYSTEAMINE (CYSTAGON®)</i> (ORPHAN PHARMACEUTICALS)
Remplacement de l'enzyme défaillante	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)
Inhibiteurs d'enzymes	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 light clouds and a hint of a landscape at the bottom.

*Merci
de votre
attention !*