



Université Mohamed Khider de Biskra

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Référence..... /2025

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Présenté et soutenu par :

Ouarab Katia

Ben Aissa Sabrina

Le :

THEME : Les maladies métaboliques héréditaires

(Gaucher, Phénylcétonurie et Mucopolysaccharidose)

Jury :

Titre	1er membre du jury	Grade	Université de Biskra	Président
Mr.	ABBA Abderrahmane	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Titre	3e membre du jury	Grade	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2024/2025

Remerciement

Avant tout, nous remercions Allah, le tout puissant pour la santé, la patience, et la volonté qu'il nous a données, ce qui nous a permis d'arriver à ce stade et de réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier vivement notre encadrant Monsieur ABBA Abderrahmane, docteur à l'Université Mohamed Khider pour ces conseils et ses orientations.

Nous exprimons notre gratitude envers les membres du jury Dret Dr d'avoir accepté d'examiner et évaluer notre modeste travail.

Nos sincères remerciements vont également à tout le corps professionnel, enseignant et administratif du Département de biologie de l'université Mohamed khider

Pour terminer, nous souhaitons remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des Tableaux	i
Liste des Figures	ii
Liste des abréviations	iii
Introduction.....	1

CHAPITRE I GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

1.1. Définition	3
1.2. Classification.....	3
1.3. Mode de transmission.....	3
1.3.1. Transmission autosomique récessive.....	3
1.3.2. Transmission autosomique dominante	3
1.3.3. Transmission récessive liée à l’X.....	4
1.3.4. Transmission mitochondriale (maternelle)	4
1.3.5. Les mutations de novo	4
1.4. Maladies héréditaires du métabolisme qui touchent principalement les enfants	4

CHAPITRE II LA MALADIE DE GAUCHER

2.1. Définition	6
2.2. Description Clinique	6
2.3. Complication des signes cliniques	10
2.4. Physiopathologie	11
2.5. Transmission.....	13
2.6. Diagnostic	14
2.6.1. Orientation clinique.....	14
2.6.2. Examens biologiques	14
2.6.3. Le dosage enzymatique	15
2.6.4. Dosage des Biomarqueurs.....	15
2.6.5. Séquençage du gène GBA : pour identifier les mutations responsables. Elle permet :	15
2.6.6. Examens d’imagerie	15
2.6.7. Un diagnostic prénatal (ou préimplantatoire)	15
2.7. Traitement :	16

2.7.1.	Traitements médicamenteux spécifiques	16
2.7.2.	Traitements non spécifiques	17
2.8.	Suivi à long terme	18
2.8.1.	Suivi clinique régulier	18
2.8.2.	Suivi biologique	19
2.8.3.	Imagerie / examens spécialisés	19
2.9.	Épidémiologie	19
2.9.1.	Incidence et prévalence	19
2.10.	Mortalité.....	21
2.10.1.	États-Unis.....	21
2.10.2.	Brésil	21
2.10.3.	Inde.....	22
2.10.4.	France	22
CHAPITRE III LA PHENYLACETONURIE		
3.1.	Définition	23
3.2.	Historique	23
3.3.	Description Clinique	24
3.4.	Physiologie et physiopathologie de la maladie	24
3.5.	Transmission.....	27
3.6.	Diagnostic	28
3.6.1.	Dépistage néonatal systématique	28
3.6.2.	Le contrôle métabolique (taux plasmatiques de PHE)	28
3.7.	Traitement.....	29
3.7.1.	Diminuer les apports alimentaires en phénylalanine.....	30
3.7.2.	Inhiber le transport de la Phé au niveau digestif et cérébral	31
3.7.3.	Dégrader la Phé plasmatique	31
3.7.4.	Restaurer l'activité enzymatique hépatique	32
3.8.	Suivi à long terme	32
3.9.	Epidémiologie	33
3.9.1.	Incidence et prévalence	33
3.10.	Mortalité.....	36
CHAPITRE IV LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES		
4.1.	Définition	38
4.2.	Types de Mucopolysaccharidoses (MPS) avec signes cliniques	38
4.2.1.	MPS I (Maladie de Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	38
4.2.1.1.	Type I-H (Hurler).....	38

4.2.2.	MPS II (Maladie de Hunter)	38
4.2.3.	MPS III (Sanfilippo A, B, C, D).....	39
4.2.4.	MPS IV (Maladie de Morquio A et B).....	39
4.2.5.	MPS VI (Maladie de Maroteaux-Lamy).....	39
4.2.6.	MPS VII (Maladie de Sly).....	39
4.2.7.	MPS IX (Forme rare de Natowicz)	40
4.3.	La Physiopathologie.....	40
4.4.	Diagnostic	41
4.4.1.	Orientation biologique	41
4.4.2.	Confirmation biochimique du diagnostic	41
4.4.3.	Confirmation génétique du diagnostic.....	41
4.4.4.	Conseil génétique	42
4.4.5.	Diagnostic prénatal.....	42
4.5.	Traitement.....	43
4.5.1.	Traitements spécifiques	43
4.5.2.	Thérapeutiques non spécifiques	44
4.6.	Suivi	46
4.6.1.	Éducation Thérapeutique du Patient (ETP).....	46
4.7.	Epidémiologie	46
4.7.1.	Mondiale.....	46
4.7.2.	En Algérie.....	47
4.7.3.	Discussion comparative : Données épidémiologiques sur les MPS I en Algérie, Tunisie et Maroc:49	
4.8.	Problèmes rencontrés lors de l'épidémiologie des maladies héréditaires en Algérie	50
	Conclusion	52
	Bibliographie.....	54
	Résumé	

Liste des Tableaux

Tableau 1. Recommandations de suivi clinique régulier chez les patients atteints de la maladie de Gaucher (Elstein, D et al.,1999).	18
Tableau 2. Suivi biologique recommandé chez les patients atteints de maladie de Gaucher (Gaucher Patient Monitoring Working Group. 2023)	19
Tableau 3. Recommandations d'imagerie et examens spécialisés pour le suivi des patients atteints de maladie de Gaucher (Mistry, P. K et al., 2017).	19
Tableau 4. Prévalence, incidence et type dominant de la maladie de Gaucher selon les pays et régions(Castillon G et al.,2022).....	19
Tableau 5. Prévalence estimée et types dominants de la maladie de Gaucher dans plusieurs wilayas d'Algérie (Bekkouche, S et al.,2021).	21
Tableau 6. Teneur en acides aminés (AA) et en phénylalanine (Phé) de différents aliments et quantité d'aliment pour une portion contenant 20 mg de Phé (Grisch-C et al.,2019).	31
Tableau 7. Incidence, prévalence et stratégies de dépistage de la phénylcétonurie par pays (Jiang, J et al.,2003).(LaphénylcétonurieEncyclopédieOrphanetGrandPublic2012).....	33
Tableau 8. Répartition régionale de la phénylcétonurie en Algérie : estimation de l'incidence par wilaya (Anonyme,2021). (INSP,2007).....	35
Tableau 9. Comparaison de la fréquence des différents types de MPS en Europe (Copperman, C et al.,2012).....	47

Liste des Figures

Figure 1. Comparaison d'un lysosome dans une cellule (macrophage) saine et dans une cellule dite de Gaucher (Loumé, 2014)	6
Figure 2. Maladie de Gaucher : Déficit en Glucocérébrosidase et Conséquences Systémiques (Pichard, s. d.).....	12
Figure 3. La physiopathologie de la maladie de Gaucher (Anonyme, 2023)	13
Figure 4. Mode de transmission pour la maladie de gaucher (H.Boufettal et al.,2014)	13
Figure 5. Transformation (métabolisme) de la phénylalanine dans l'organisme :(La phénylcétonurie Encyclopédie Orphanet Grand Public 2012).....	25
Figure 6. Physiopathologie de la phénylcétonurie(Feillet F et al.,2010).....	27
Figure 7. Les niveaux de contrôle métabolique au cours du temps. (Feillet F et al.,2004).	29

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
AA	Acides aminés
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AAN	Acides Aminés Neutres
AND	(Probable erreur, devrait être corrigé en ADN)
BH4	Tétrahydrobioptérine
BREF	Batterie Rapide d'Évaluation des Fonctions cognitives
CCL18	Chemokine (C-C motif) Ligand 18
CDG	Congenital Disorders of Glycosylation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CST	Coefficient de Saturation de la Transferrine
DADFMS	Direction de l'Appui à la Formation et au Développement des Métiers de la Santé
DEXA	Densitométrie Osseuse par Absorptiométrie à Rayons X
EAL	Exploration d'Anomalie Lipidique
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
GAGs	Glycosaminoglycanes
Gamma GT	Gamma-Glutamyl Transférase
GBA	Glucocerebrosidase Beta Acid (gène)
HAS	Haute Autorité de Santé
IL-1, IL-6, IL-10, IL-18	Interleukines 1, 6, 10 et 18
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAT1	Large Amino Acid Transporter 1
Lyso GL1 / Lyso-Gb1	Glucosylsphingosine
MG	Maladie de Gaucher
MG1, MG2, MG3	Types 1, 2 et 3 de la maladie de Gaucher
MMSE	Mini-Mental State Examination
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
MPS	Mucopolysaccharidoses
NFS	Numération Formule Sanguine

ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PAH	Phénylalanine Hydroxylase
PAL	Phosphatases Alcalines
PCU	Phénylcétonurie
Phe	Phénylalanine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
QI	Quotient Intellectuel
REM	Relevé Épidémiologique Mensuel
TCA	Temps de Céphaline Activée
TCSH	Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques
TES	Traitement Enzymatique Substitutif
TNF alpha	Tumor Necrosis Factor alpha
TP	Taux de Prothrombine
TQ	Temps de Quick
TRS	Traitement par Réduction de Substrat
Tyr	Tyrosine

Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) constituent un groupe de pathologies génétiques rares causées par des anomalies enzymatiques affectant le métabolisme des protéines, des glucides ou des lipides. Ces affections, souvent graves et évolutives, peuvent entraîner des handicaps irréversibles, voire le décès en l'absence de diagnostic et de prise en charge précoces (Ricquier, D.2005)

À l'échelle mondiale, la détection des maladies héréditaires du métabolisme (MHM) connaît une évolution significative grâce à l'amélioration des technologies de dépistage néonatal, à la généralisation des tests génétiques, et à la sensibilisation croissante des systèmes de santé publique. Dans de nombreux pays développés, ces maladies sont désormais diagnostiquées dès la naissance, ce qui permet d'éviter les complications sévères et d'assurer une prise en charge adaptée dès les premiers mois de vie (Anales de Pediatría 2019).

En Algérie, bien que des efforts aient été initiés par certains services hospitaliers et spécialistes, les MHM demeurent largement sous-diagnostiquées et peu surveillées au niveau national. Selon plusieurs cliniciens, la fréquence de ces pathologies est probablement en augmentation, notamment en raison de la consanguinité élevée dans certaines régions, mais cette tendance reste difficile à quantifier précisément en l'absence de registre national et de programme de dépistage systématique (Therrell, B .2014).

Des pédiatres algériens ont signalé une hausse du nombre de cas détectés dans certaines wilayas, en particulier dans les zones à forte endogamie. Cependant, de nombreux obstacles freinent encore la lutte efficace contre ces maladies : manque de centres spécialisés, coût élevé des examens, absence de dépistage néonatal généralisé, et manque de formation du personnel médical aux maladies rares (Moutchou, M. 2022).

Les MHM sont d'une importance capitale en santé publique en raison de leur impact direct sur la survie, le développement et la qualité de vie des enfants (Topri, S.et *al.*,2022).

Ces maladies provoquent des troubles graves du développement neurologique ainsi que des atteintes hépatiques, cardiaques, osseuses ou rénales. En l'absence de diagnostic et de traitement précoces, elles peuvent entraîner une mort précoce. Leur gravité tient également au fait qu'elles sont souvent silencieuses à la naissance, ce qui rend le dépistage néonatal essentiel pour permettre une prise en charge avant l'apparition des premiers symptômes (OM S,2020).

Ce mémoire se propose d'explorer trois maladies héréditaires du métabolisme : la maladie de Gaucher, la phénylcétonurie (PCU) et les mucopolysaccharidoses (MPS). Ces pathologies génétiques rares peuvent entraîner des conséquences graves en l'absence de diagnostic. L'étude vise à mettre en évidence leurs mécanismes physiopathologiques, leurs manifestations cliniques, leur répartition épidémiologique, ainsi que les principaux enjeux liés au dépistage, au traitement et au suivi médical. Une attention particulière est portée à la situation en Algérie, où ces maladies demeurent peu connues du grand public et parfois insuffisamment prises en charge dans le système de santé.

De ce fait, l'objectif final de cette étude est de collecter et d'analyser des données bibliographiques et épidémiologiques disponibles à l'échelle mondiale et nationale concernant ces trois maladies.

Ce mémoire s'articule autour de quatre chapitres. Le premier chapitre englobe l'ensemble des généralités sur les maladies héréditaires du métabolisme. Le deuxième chapitre portera sur la maladie de Gaucher. Le troisième chapitre est consacré à la phénylcétonurie. Le quatrième chapitre présente les mucopolysaccharidoses. Enfin une conclusion et des perspectives clôturent cette étude.

CHAPITRE I
GÉNÉRALITÉS SUR
LES MALADIES
HÉRÉDITAIRES DU
MÉTABOLISME

1.1. Définition

Les maladies métaboliques héréditaires (MMH) sont des erreurs innées du métabolisme résultant d'une anomalie des transformations biochimiques au sein de l'organisme. Elles sont caractérisées par une défaillance enzymatique causant soit une accumulation de substrat potentiellement toxique, suite à un défaut de dégradation ou bien par l'arrêt de la synthèse d'un substrat nécessaire au fonctionnement de l'organisme (Hoffmann et *al.*, 2010). Dans la plupart des cas, elles sont héréditaires et se transmettent par mutation de l'ADN selon une hérédité autosomique récessive (Saudubray et *al.*, 2012).

1.2. Classification

Les maladies héréditaires du métabolisme sont classées en trois grands groupes :

1. Les maladies dues à une intoxication endogène : aminoacidopathies, aciduries organiques, déficits du cycle de l'urée, anomalies du métabolisme du galactose, maladies des métaux.

2. Les maladies métaboliques énergétiques : déficits de la chaîne respiratoire, de l'oxydation des acides gras, de la néoglucogenèse, du métabolisme des corps cétoniques, glycogénoses, hypoglycémies induites par hyper-insulinisme.

3. Les maladies du métabolisme des molécules complexes : erreurs de la synthèse du cholestérol, du métabolisme des polyols, de la glycosylation des protéines, maladies des peroxysomes, des lysosomes (Ferreira, C et *al.*, 2021).

1.3. Mode de transmission

1.3.1. Transmission autosomique récessive

Ce mode de transmission est le plus fréquent pour les maladies héréditaires du métabolisme. Il nécessite que l'enfant hérite de deux copies du gène muté, l'une provenant du père et l'autre de la mère. Les parents, bien que porteurs du gène défectueux, ne présentent généralement aucun symptôme, car ils possèdent également une copie saine du gène. Chaque enfant issu d'un couple de porteurs a 25 % de risque d'être atteint, 50 % de chance d'être porteur sain et 25 % d'être non porteur. Ce mode est souvent observé dans les populations où les mariages consanguins sont fréquents (Sidney, K et *al.*, 2005).

1.3.2. Transmission autosomique dominante

Dans ce cas, une seule copie du gène muté suffit pour provoquer la maladie, même si l'autre copie est normale. L'un des deux parents est généralement atteint et peut transmettre la mutation à

ses enfants avec un risque de 50 % à chaque grossesse, quel que soit le sexe de l'enfant. Ce mode de transmission est plus rare dans les maladies métaboliques, mais il peut être observé dans certaines formes particulières, souvent à début tardif (Scriver, C et *al.*, 2001).

1.3.3. Transmission récessive liée à l'X

Cette forme de transmission concerne des gènes situés sur le chromosome X. Les garçons, qui n'ont qu'un seul chromosome X, sont plus souvent touchés s'ils héritent du gène muté. Les filles, ayant deux chromosomes X, sont en général porteuses et ne présentent pas ou peu de symptômes, sauf si le chromosome sain est inactivé. Une mère porteuse a 50 % de risque de transmettre le gène muté à ses fils (atteints) et 50 % à ses filles (porteuses). Ce mode concerne des maladies comme la maladie de Fabry ou le syndrome de Lesch-Nyhan (NORD – National Organization for Rare Disorders).

1.3.4. Transmission mitochondriale (maternelle)

Ce mode particulier concerne les gènes présents dans les mitochondries, les organites responsables de la production d'énergie dans les cellules. Les mitochondries sont transmises exclusivement par la mère. Ainsi, une femme porteuse d'une mutation mitochondriale peut transmettre la maladie à tous ses enfants, filles et garçons. En revanche, un père atteint ne transmettra pas la maladie. Les symptômes affectent souvent des tissus à haute demande énergétique comme les muscles et le cerveau (Chinnery, P et *al.*, 2013).

1.3.5. Les mutations de novo

Aussi appelées nouveaux variants, désignent des mutations génétiques qui apparaissent pour la première fois chez un enfant, sans qu'elles soient présentes chez les parents. Cela signifie que ni le père ni la mère ne sont porteurs de la mutation dans leurs cellules somatiques. Cette mutation peut survenir de façon spontanée dans une cellule reproductrice (spermatozoïde ou ovule) ou peu après la fécondation, durant les premières divisions cellulaires de l'embryon. Ainsi, même en l'absence d'antécédents familiaux, l'enfant peut développer une maladie génétique. Ce type de mutation est souvent à l'origine de maladies rares et sévères, et peut expliquer des cas isolés dans une famille (Girard, S et *al.*, 2013). (Hanna, N et *al.*, 2005).

1.4. Maladies héréditaires du métabolisme qui touchent principalement les enfants

Les MHM peuvent se révéler chez l'enfant dès la période néonatale ou ultérieurement durant l'enfance. Les symptômes cliniques sont fréquemment non spécifiques (tels que les vomissements, l'hypotonie, les problèmes neurologiques, le retard de croissance), ce qui complique le diagnostic

sans une forte présomption clinique. Il existe des cas où l'état est critique et sévère, mettant rapidement en danger la vie du patient, tandis que d'autres présentent une progression lente avec des symptômes chroniques (Saudubray, J et *al.*, 2018). Une attention particulière sera portée à la situation en Algérie, où certains facteurs socioculturels, comme la consanguinité, peuvent influencer la fréquence de ces maladies.

Parmi les MHM les plus connues figurent la maladie de Gaucher, la phénylcétonurie (PCU) et les Mucopolysaccharidoses, toutes trois liées à un déficit enzymatique spécifique qui altère le métabolisme cellulaire dès les premiers jours de vie.

CHAPITRE II

LA MALADIE DE

GAUCHER

2.1. Définition

La maladie de Gaucher (MG), une rare pathologie génétique de surcharge lysosomale, est la plus courante parmi celles-ci. Elle se caractérise par une atteinte simultanée de plusieurs organes, dont l'aspect et la gravité peuvent varier. Le nom de cette maladie vient du médecin français Philippe Ernest Gaucher qui l'a décrit pour la première fois dans sa thèse de doctorat en médecine en 1882. Cette affection est liée à une mal-fonction du lysosome situé dans la cellule. La fonction des lysosomes est de supprimer et de réorganiser les résidus que nos cellules produisent constamment. On peut considérer le lysosome comme « l'atelier de recyclage » de ces détrit. Le dysfonctionnement lysosomal est attribué à l'absence ou à la carence d'une enzyme, et cela aboutit à une accumulation dans les lysosomes du produit qui n'a pas été dégradé ou évacué. Cette accumulation va surcharger la cellule, d'où le nom de maladie de surcharge lysosomale (anonyme 2016).

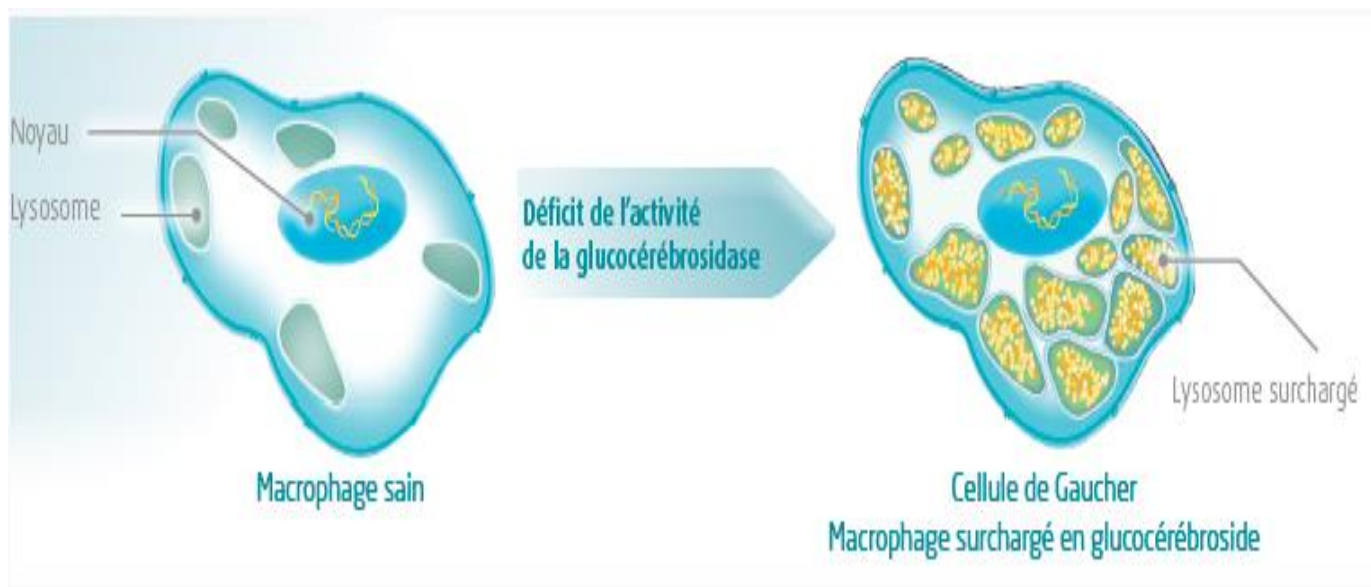


Figure 1. Comparaison d'un lysosome dans une cellule (macrophage) saine et dans une cellule dite de Gaucher (Loumé, 2014)

Les cellules qui nécessitent une forte capacité lysosomale sont les macrophages qui jouent le rôle d'éboueur de l'organisme (anonyme2016).

2.2. Description Clinique

L'âge du diagnostic est extrêmement variable de 0 à 90 ans. Cependant, la moitié des patients ont moins de 10 ans lors du diagnostic. Trois types sont décrits: (Stirnemann,J et *al.*,2004).

➤ Type 1, non neuronopathique (MG1)

C'est la forme classique de la maladie. Il est défini par l'absence d'atteinte neurologique. Il Constitue approximativement 95 % des situations. Il présente une expression clinique extrêmement

variable, allant de formes complètement asymptomatiques tout au long de l'existence à des formes graves qui se manifestent dès la petite enfance. Il est donc possible de poser le diagnostic à n'importe quel âge (Stirnemann J et *al.*,2012).

Cette variabilité se manifeste par divers signes cliniques, dont l'un des plus courants est une asthénie marquée, Souvent débilitantes. Elles peuvent avoir un impact sur la vie scolaire et professionnelle. Il est fréquent de constater une organomégalie, en particulier une splénomégalie notée chez 95 % des patients, qui peut parfois être très prononcée et conduire à des infarctus de la rate (éventuellement infectés) ou, bien que rare, à une rupture splénique. L'hépatomégalie est aussi courante (observée dans plus de 80% des cas), bien que la progression vers la fibrose ou la cirrhose soit peu fréquente. Une hépatosplénomégalie peut provoquer un gonflement abdominal accompagné de douleur, comprimant parfois les organes adjacents et gênant la respiration (Mistry, P et *al.*,2015).

Des cytopénies sont souvent associées, avec une thrombopénie, une anémie, et plus rarement une leucopénie. Sur le plan biologique, les phosphatases alcalines sont augmentées dans 50 % des cas tandis que la cytolysé hépatique reste rare. Si une ponction-biopsie hépatique est réalisée, elle met en évidence une infiltration par les cellules de Gaucher (cellules de Küpffer remplies de glycosylcéramide) (Sidransky, E et *al.*,2023). Les atteintes osseuses, présentes dans environ 80 % des cas, jouent un rôle central dans le pronostic fonctionnel. Elles peuvent se manifester par des déformations caractéristiques (notamment l'élargissement métaphyso-diaphysaire en forme de flacon d'Erlenmeyer), une ostéopénie pouvant entraîner des fractures pathologiques, des infarctus osseux provoquant des douleurs aiguës invalidantes, ou encore une ostéonécrose aseptique évoluant vers une arthropathie dégénérative pouvant nécessiter la pose d'une prothèse. Les radiographies standard, la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ainsi que l'ostéodensitométrie sont essentielles au diagnostic et à la surveillance de ces complications (Hughes, D et *al.*,2019).

L'atteinte d'autres organes est rare mais possible :

- Biliaires : incidence des lithiases biliaires élevée au cours de la MG (Taddei, THet *al.*,2010).
- Cardiaques : souffle cardiaque en lien avec une valvulopathie et beaucoup plus rare ;douleurs thoraciques en lien avec une péricardite, parfois hémorragique,voire constrictive (Roghi A et *al.*,2017).
- Cutanées : pigmentation brun-jaune prédominant sur le visage et les tibias (Goldblatt J et *al.*,1984).

- Dentaires liées à l'infiltration mandibulaire : pseudo-kystes, parodontopathies (Saranjam H.R et *al.*,2012).
- Gastro-intestinales (très rares) : diarrhée et douleurs abdominales devant faire rechercher une entéropathie exsudative, adénopathies mésentériques, hyperplasie lymphoïde iléale, hémorragie digestive, infiltration colique (Kocic M et *al.*,2018)
- Hépatiques : cytolyse hépatique, stéatose, cirrhose (Starosta RT et *al.*,2020).
- Métaboliques : développement d'une insulino-résistance (Kaluzna M et *al.*,2019)
- Ophtalmologiques : opacités cornéennes, amincissement de la rétine (Eghbali A et *al.*,2019)
- Pulmonaires : toux et dyspnée liées à une pneumopathie interstitielle, syndrome restrictif secondaire aux déformations du rachis, hypertension artérielle pulmonaire notamment chez les splénectomisés (Mistry PK et *al.*,2002)
- Rénales : insuffisance rénale ou syndrome néphrotique exceptionnellement rapportés, d'imputabilité à la MG incertaine (Becker-Cohen R et *al.*,2005). Salivaires (très rares) : diminution de sécrétion salivaire (Dayan B et *al.*,2003).

La présentation clinique de la MG1 chez l'enfant s'apparente à celle de l'adulte. L'apparition des symptômes est généralement corrélée avec la sévérité de la maladie. La splénomégalie est présente dans environ 95% des cas. En l'absence de traitement, il s'associe, dans la majorité des cas, un retard de la croissance et/ou pubertaire (Dweck A et *al.*,2002) (Kauli R et *al.*,2000). L'atteinte osseuse est comparable à celle de l'adulte. Les crises osseuses douloureuses sont classiques chez les enfants (30%) (Stirnemann J et *al.*,2017). L'asthénie, la douleur et la qualité de vie sont évaluées par des échelles adaptées à l'enfant.

➤ Type 2, Forme aiguë neuronopathique

Il est caractérisé par une atteinte neurologique précoce.

La maladie de Gaucher de type 2 (MG2) est la forme la plus rare et la plus sévère, représentant moins de 1 % des cas. Elle débute généralement chez le nourrisson entre 3 et 6 mois, mais peut également se révéler in utero, notamment dans la forme périnatale létale. À la naissance, les patients sont parfois asymptomatiques, mais développent très tôt une atteinte systémique marquée par une hépatosplénomégalie et un syndrome neurologique sévère et rapidement évolutif (Gupta N et *al.*,2011). Les premiers signes sont souvent une paralysie oculomotrice ou un strabisme bilatéral fixé, qui évoluent

vers une ophtalmoplégie complète. D'autres manifestations neurologiques apparaissent progressivement : spasticité, mouvements choréo-athétosiques, hypotonie ou hypertonie, irritabilité marquée, et épilepsie myoclonique résistante aux traitements. Les troubles bulbaires, en particulier les difficultés de déglutition, un stridor, une dysphagie et une cachexie, sont fréquents à un stade avancé. Le décès survient généralement avant l'âge de 2 à 3 ans (Roshan Lal T et *al.*,2020). Il n'existe pas de traitement spécifique à ce jour pour la MG2 ; la prise en charge est palliative et symptomatique (Vellodi A et *al.*,2009).

➤ Forme périnatale létale (sous-type de MG2)

La forme périnatale létale est une variante extrêmement rare et particulièrement grave de la MG2. Elle débute en anténatal et se manifeste par une anasarque fœto-placentaire non immune, souvent associée à une thrombopénie anténatale, un immobilisme fœtal, une ichtyose (Mignot C et *al.*,2006). Une arthrogrypose, une dysmorphie faciale et une hépatosplénomégalie. Le décès survient généralement in utero ou peu de temps après la naissance, parfois à la suite d'un accouchement prématuré. Le diagnostic doit être confirmé par des méthodes biochimiques, permettant d'apporter un conseil génétique adapté aux familles concernées.

➤ Type 3, Forme juvénile ou neurologique subaiguë

Il est caractérisé par une atteinte neurologique d'apparition plus tardive et d'évolution plus progressive que dans le type 2.

La maladie de Gaucher de type 3 (MG3) est une forme rare de la maladie (5%) et se caractérise par une grande hétérogénéité phénotypique. Le diagnostic peut être posé dans l'enfance ou même à l'âge adulte, en particulier dans les formes à expression neurologique modérée (Daykin EC et *al.*,2021). Comme dans le type 1, les patients peuvent présenter des signes systémiques modérés (splénomégalie, hépatomégalie, atteinte osseuse), mais ce type se distingue par la présence de manifestations neurologiques progressives, parfois discrètes dans les formes débutantes.

❖ Atteintes neurologiques caractéristiques

- Trouble du regard

Le symptôme neurologique le plus fréquent est une ophtalmoplégie supranucléaire horizontale, qui peut être le seul signe neurologique détectable. Elle se manifeste par une lenteur voire une absence des saccades oculaires horizontales, avec conservation de la poursuite oculaire et du réflexe oculo-céphalique. Le patient peut cligner des paupières pour compenser. Cette anomalie est souvent méconnue car elle n'entraîne pas de plainte spontanée. Trois tests doivent être réalisés pour détecter ce trouble :

1. Examen de la poursuite oculaire

2. Réflexe oculo-céphalique**3. Examen des saccades oculaires**

- Troubles moteurs

1. Syndrome cérébelleux (ataxie, tremblements)**2. Myoclonies, parfois prenant la forme de tremblements irréguliers****3. Dystonie****4. Syndrome pyramidal avec spasticité****5. Syndrome parkinsonien**

- Épilepsie

Très variable : crises généralisées tonico-cloniques (avec perte de conscience) ou myocloniques (sans perte de conscience).

Parfois épilepsie myoclonique progressive, sévère et pharmaco-résistante, associée à une encéphalopathie chronique.

- Troubles cognitifs et comportementaux

1. Retard de développement intellectuel**2. Troubles des apprentissages****3. Troubles du spectre autistique****4. Troubles de l'attention/hyperactivité****5. Déclin cognitif progressif à l'âge adulte (tests MMSE, BREF) (Steward AM et *al.*,2019).**

- Autres manifestations spécifiques :

1. Cyphose thoracique, même sans tassement vertébral**2. Opacités cornéennes****3. Calcifications valvulaires (Altunbas G et *al.*,2015).****2.3. Complication des signes cliniques**

- Syndrome hémorragique, lié à la sévérité de la thrombopénie (60 à 90% descas) ou à une thrombopathie ou à des troubles de la coagulation (Stirnemann J et *al.*,2017).

- Cancers : notamment de carcinomes hépatocellulaires et rénaux (Arends M, et *al.*, 2013). (Taddei TH et *al.*, 2009).
- Augmentation du risque de syndrome parkinsonien (Goker-Alpan O et *al.*, 2008).
- Augmentation de risque de neuropathie périphérique en cas de MG1 (Biegstraaten M et *al.*, 2010).

2.4. Physiopathologie

La maladie de Gaucher est une maladie lysosomale génétique héréditaire causée par une mutation du gène GBA1, situé sur le chromosome 21. Ce gène code pour l'enzyme glucocérébrosidase, une enzyme lysosomale responsable de la dégradation d'un type de lipide complexe appelé glucocérébroside (ou glucosylcéramide). Lorsque ce gène est muté, la glucocérébrosidase est soit absente, soit produite en quantité insuffisante ou sous une forme non fonctionnelle. Cette déficience enzymatique empêche la dégradation correcte des glucocérébrosides, qui s'accumulent alors dans les lysosomes des cellules, notamment dans les macrophages, formant les cellules de Gaucher caractéristiques de la maladie (Grabowski GA; 2016). (Beutler E et *al.*, 2001). Cette accumulation lipidique se produit dans plusieurs organes, principalement la rate, le foie, la moelle osseuse et, dans certaines formes, le système nerveux central, ce qui entraîne une variété de symptômes cliniques. La sévérité de la maladie varie en fonction du type de mutation et de la forme clinique, allant d'une atteinte uniquement viscérale à une atteinte neurologique grave (Stirnemann J et *al.*, 2017).

Dans le domaine de la microscopie optique, on observe généralement que ces cellules sont étendues, avec un noyau décentré et une apparence similaire au papier mâché. Les cellules de Gaucher pénètrent dans les tissus du foie, de la rate et de la moelle osseuse, ainsi que d'autres organes. Cela entraîne une augmentation de la taille des organes (organomégalie), un affaiblissement des os (fragilisation osseuse), une intensification de la résorption trabéculaire et l'émergence de régions où le corticale s'amincit et où il y a destruction osseuse (lyse osseuse). Cette croissance osseuse stimule la compression externe des vaisseaux intra-osseux, qui combinée à un changement du microenvironnement de la moelle et à des irrégularités des globules rouges, conduit à une ischémie osseuse responsable des infarctus et ostéonécroses.

L'accumulation macrophagique du glucosylcéramide génère un phénotype de macrophage activé, avec un profil cytokinique conférant un caractère systémique à la MG. Chez les patients atteints de MG, des enzymes lysosomales dont la chitotriosidase, des cytokines et des chémokines (parmi lesquelles l'IL-1 bêta, l'IL-6, le TNF alpha, l'IL-10, l'IL-18 et le CCL18) sont retrouvées à des taux sanguins élevés (Michelakakis H, et *al.*,1996). Le CCL 18 et la chitotriosidase semblent être directement sécrétés par la cellule de Gaucher et sont tous deux des biomarqueurs de l'activité et de l'évolutivité de la MG (Stirnemann J,et *al.*,2017). Le glucosylcéramide accumulé est également le substrat d'une voie différente, le transformant par déacétylation en glucosylsphingosine, encore appelé lysosphingosine, L-glucosylcéramide ou encore LysoGL1), métabolisée ensuite en sphingosine (Mistry PK et *al.*,2010).. Cette augmentation de la sphingosine pourrait être responsable d'une atteinte directe des cellules hématopoïétiques et hépatocytaires, d'une hyperstimulation lymphocytaire parfois responsable d'une auto-immunité ainsi que d'une toxicité directe sur les cellules osseuses. La sphingosine pourrait également expliquer les atteintes du système nerveux central chez les patients ayant un phénotype neurologique, car les cellules de Gaucher ne s'accumulent pas dans le cerveau (Orvisky E et *al.*,2002).

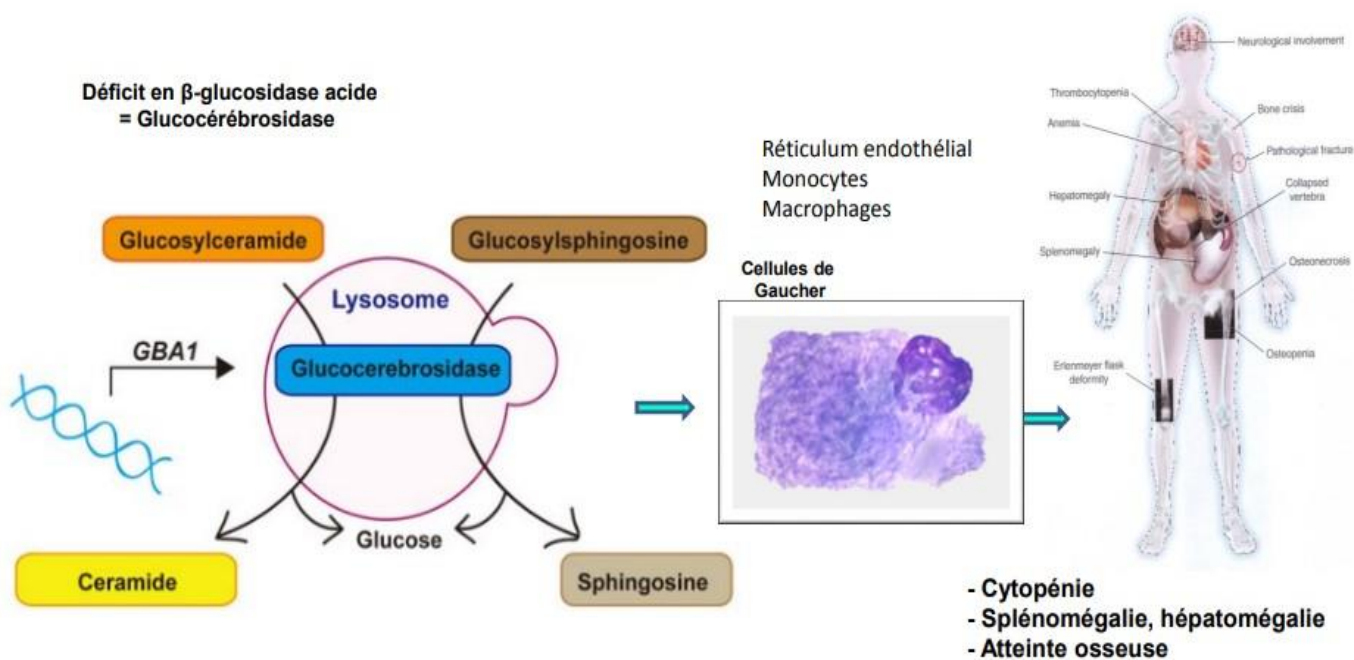


Figure 2. Maladie de Gaucher : Déficit en Glucocérébrosidase et Conséquences Systémiques (Pichard, s. d.)

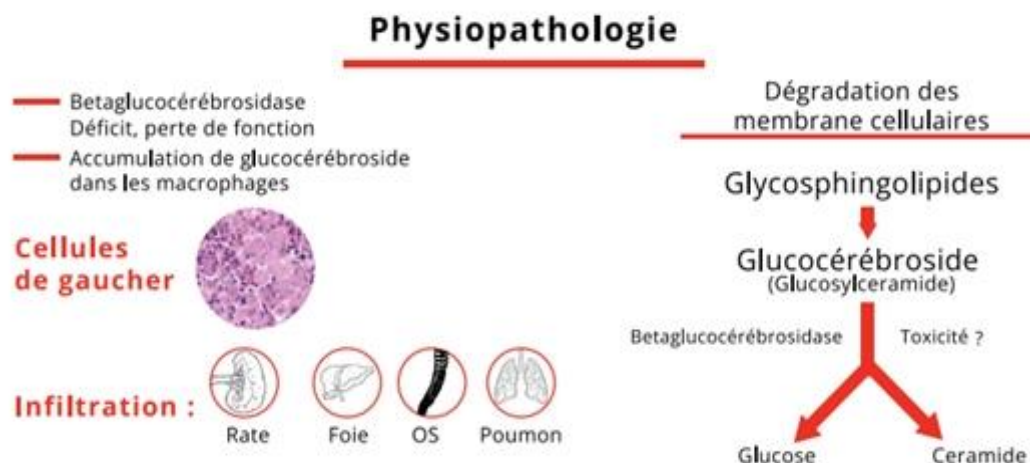


Figure 3. La physiopathologie de la maladie de Gaucher (Anonyme, 2023)

2.5. Transmission

La maladie de Gaucher est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle ne touche que les patients homozygotes. Les personnes atteintes naissent de deux parents sains mais porteurs du gène. Le couple parental a un risque de 1/4 à chaque grossesse d'avoir un enfant atteint (H.Boufettal et *al.*, 2014).

Schéma de la transmission autosomique récessive

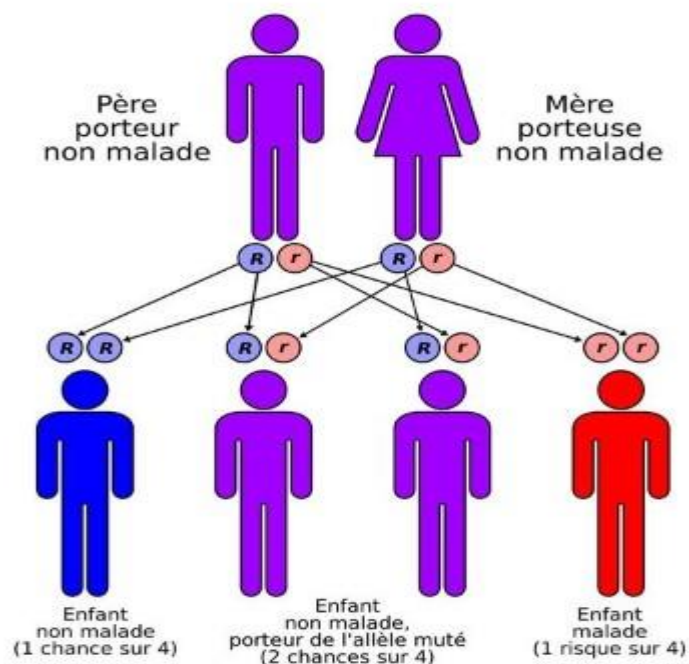


Figure 4. Mode de transmission pour la maladie de Gaucher (H.Boufettal et *al.*, 2014)

2.6. Diagnostic

2.6.1. Orientation clinique

Les premiers signes sont souvent peu spécifiques, mais certains tableaux évocateurs orientent vers le diagnostic :

- Hépatosplénomégalie (augmentation du volume du foie et de la rate)
- Fatigue chronique
- Anémie, thrombopénie
- Douleurs osseuses, fractures spontanées
- Retard de croissance chez l'enfant
- Dans les formes neurologiques (type 2 ou 3) : troubles moteurs, oculomoteurs, convulsions.

2.6.2. Examens biologiques

- Le myélogramme : Un myélogramme est souvent réalisé dans un premier temps. Ce test est effectué sur un échantillon de moelle osseuse prélevé par ponction dans l'os du sternum ou à la hauteur de la crête iliaque postérieure. Il permet d'analyser quantitativement et qualitativement la forme des différentes cellules présentes dans la moelle osseuse et d'identifier les cellules « anormales ». Ainsi, il est possible de visualiser les cellules de Gaucher. Néanmoins, le diagnostic de la maladie doit, dans tous les cas, être confirmé par un dosage enzymatique (Nadege LB,2017).
- Numération Formule Sanguine (NFS) : Elle évalue la sévérité des cytopénies. En cas de splénectomie, l'hémogramme peut être normal.
- Ferritine : Elle est fréquemment augmentée. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est quant à lui normal.
- Electrophorèse des protéines sériques + immunofixation + dosage des chaînes légères plasmatiques (Dispenzieri A et *al.*,2009). Taux de prothrombine (TP, ou temps de Quick, TQ) et temps de céphaline activée (TCA) En cas d'anomalie, rechercher un déficit en facteur de coagulation parfois rencontré dans la MG (Gillis S et *al.*,1999). Bilan hépatique : transaminases, gamma-glutamyl transférase (Gamma GT), phosphatases alcalines (PAL) et bilirubine totale.
- Créatinine et évaluation du débit de filtration glomérulaire.

- Ionogramme sanguin, glycémie et albuminémie
- Calcium, phosphore, 25(OH) vitamine D (Mikosch P et *al.*,2009) Acide folique et vitamine B12
- Exploration d'une anomalie lipidique (EAL) : Une diminution du cholestérol HDL est fréquente (Fost M et *al.*,2009).

2.6.3. Le dosage enzymatique

Dans la plupart des cas, le dosage enzymatique est l'outil qui permet de diagnostiquer la maladie de Gaucher. Réalisé à partir d'une prise de sang, il mesure l'activité de la glucocérébrosidase. Chez les personnes malades, l'activité de cette enzyme est très faible comparée à celle d'une personne non atteinte. Néanmoins, ce test ne permet pas de définir la sévérité de la maladie

2.6.4. Dosage des Biomarqueurs

Le dosage plasmatique de trois biomarqueurs sanguins est recommandé : le LysoGL1 qui reflète l'accumulation du sphingolipide (glucosylcéramide), la chitotriosidase et le CCL18 qui reflètent l'activation macrophagique.

- La glucosylsphingosine ou LysoGL1
- La chitotriosidase
- Le chemokine ligand 18 ou CCL18

2.6.5. Séquençage du gène GBA : pour identifier les mutations responsables. Elle permet :

- La confirmation définitive.
- La caractérisation du type génétique (utile pour le pronostic).
- Le dépistage familial ou prénatal si nécessaire.

2.6.6. Examens d'imagerie

- IRM ou échographie abdominale
- IRM osseuse
- Radiographies du squelette entier
- Radiographie thoracique
- Ostéodensitométrie

2.6.7. Un diagnostic prénatal (ou préimplantatoire)

Peut être proposé aux couples ayant un risque d'avoir un enfant atteint de forme grave de MG (forme fœtale, type 2 ou type 3).

2.7. Traitement :

La maladie de Gaucher est la première maladie lysosomale qui a pu bénéficier du traitement enzymatique substitutif (Barton N et *al.*,1991).

2.7.1. Traitements médicamenteux spécifiques

Une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est généralement poursuivi à vie. Une interruption du traitement entraîne généralement une recrudescence des signes cliniques, précédée d'une réascension des biomarqueurs (Cozma C et *al.*,2020). Il existe actuellement deux types de traitements spécifiques de la MG : le traitement par enzymothérapie substitutive et le traitement par réduction de substrat :

2.7.1.1. Traitement par enzymothérapie substitutive (TES)

La substitution enzymatique vise à compenser la diminution de l'activité de la glucocérébrosidase. Deux TES sont commercialisés:

- Imiglucérase (CEREZYME®, AMM en novembre 1997)
- Vélaglucérase alpha (VPRIV®, AMM en août 2010)

2.7.1.2. Traitement par réduction de substrat (TRS)

Le principe du TRS est d'inhiber l'activité de la glucosylcéramide synthase qui permet la synthèse de glucosylcéramide à partir de glucose et de céramide. Deux TRS sont commercialisés :

- Miglustat (ZAVESCA®, AMM en novembre 2002, ou génériques)
- Eliglustat (CERDELGA®, AMM en janvier 2015)

2.7.1.3. Effets thérapeutiques attendus du traitement spécifique

En cas de MG1 sous TES, l'amélioration clinique et biologique est rapide la 1^{ère} année, en particulier durant les 6 premiers mois, puis plus progressive les années suivantes. Les objectifs thérapeutiques attendus sont les suivants :

- ✓ Correction de l'anémie habituellement obtenue après 12 à 24 mois de traitement.
- ✓ Correction de la thrombopénie (Zimran A et *al.*,2005). Réduction puis stabilisation des volumes hépatique et splénique (le retour à un volume normal n'est pas toujours possible).

- ✓ Diminution des douleurs osseuses. L'amélioration de l'infiltration osseuse, objectivée par IRM, est possible, le plus souvent dès les 24 premiers mois de traitement (Fedida B et *al.*,2015).
- ✓ Stabilisation ou augmentation de la densité minérale osseuse. qui s'améliore après 24 mois de traitement et peut se normaliser après 8 ans de traitement (Hughes D et *al.*,2007).
- ✓ Prévention ou diminution de l'atteinte pulmonaire interstitielle.
- ✓ Disparition de l'asthénie, normalisation de la vie scolaire et socioprofessionnelle. Une amélioration voire une normalisation de la qualité de vie est observée le plus souvent.
- ✓ Prévention et correction du retard de croissance et pubertaire.
- ✓ En cas de MG2, le TES n'est pas efficace (Kaplan P et *al.*,2013). Dans cette forme, la prise en charge est symptomatique et palliative (Vellodi A et *al.*,2009).

2.7.2. Traitements non spécifiques

2.7.2.1. Splénectomie

En principe, la splénectomie n'est plus indiquée dans le cas de la MG à l'ère du traitement spécifique, sauf en situation de rupture splénique ou d'inefficacité du traitement spécifique accompagnée d'une thrombopénie profonde persistante. C'est une situation inhabituelle, généralement associée à une splénomégalie nodulaire et fibreuse de grande taille (Hollak CE et *al.*,2012).

2.7.2.2. Greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse n'est pas proposée dans la MG1 en raison de la supériorité du rapport bénéfice/risque du traitement spécifique. Elle peut être proposée, au cas par cas, au cours de la MG3 (Elstein, D et *al.*,2020).

2.7.2.3. Traitements médicamenteux non spécifiques

- ✓ Antalgiques
- ✓ Vitamine D
- ✓ Calcium
- ✓ Bisphosphonates per os
- ✓ Anti épileptiques
- ✓ Vaccinations

- ✓ Antibiothérapie (Grabowski, G et *al.*,2021).

2.7.2.4. Autres traitements non spécifiques:

Traitement orthopédique/ kinésithérapie/Corrections auditive, oculaire. (Zimran, A et *al.*,2020).

2.8. Suivi à long terme

Le suivi de la maladie est obligatoire. Il doit être régulier réalisé au minimum 2 à 3 fois par an. Le médecin procèdera à un examen clinique et des examens para cliniques (biologiques et radiologiques) selon l'état de santé. Parmi ces examens, la recherche d'une anémie, d'une diminution des plaquettes et d'une augmentation de la chitotriosidase sont les plus importants. Le suivi de la chitotriosidase a pour objectifs :

- ✓ Évaluer l'efficacité du traitement
- ✓ Dépister les complications silencieuses
- ✓ Adapter les doses ou stratégies thérapeutiques
- ✓ Assurer une prise en charge global (Elstein, D et *al.*,1999).

2.8.1. Suivi clinique régulier

Tableau 1.Recommandations de suivi clinique régulier chez les patients atteints de la maladie de Gaucher (Elstein, D et *al.*,1999).

Évaluation	Fréquence	Objectifs
Examen clinique complet	Tous les 6 à 12 mois	Étatgénéral, volume hépatosplénique, douleurs osseuses
Neurologique (types 2/3)	Tous les 6 mois	Surveillance motrice, cognitive
Qualité de vie (questionnaires)	Annuel	Impact fonctionnel et psychologique

2.8.2. Suivi biologique

Tableau 2. Suivi biologique recommandé chez les patients atteints de maladie de Gaucher (Gaucher Patient Monitoring Working Group. 2023)

Test	Fréquence	Objectif
NFS (anémie, thrombopénie)	3–6 mois	Surveillance hématologique
Bilan hépatique	6–12 mois	Fonctions hépatiques
Marqueurs(chitotriosidase, Lyso-Gb1)	6–12 mois	Suivi de la charge en substrat

2.8.3. Imagerie / examens spécialisés

Tableau 3. Recommandations d'imagerie et examens spécialisés pour le suivi des patients atteints de maladie de Gaucher (Mistry, P. K et *al.*, 2017).

Examen	Fréquence	Objectif
IRM osseuse	1 à 2 ans	Infiltration. médullaire, ostéonécrose
Densitométrie, osseuse (DEXA)	1 à 2 ans	Dépistage de l'ostéoporose
Échographie hépatosplénique	Annuelle	Taille foie/rate
FibroScan ou IRM hépatique	2–3 ans	Fibrose hépatique

2.9. Épidémiologie

2.9.1. Incidence et prévalence

2.9.1.1. Dans le monde

Tableau 4. Prévalence, incidence et type dominant de la maladie de Gaucher selon les pays et régions (Castillon G et *al.*, 2022).

Pays / Région	Prévalence	Incidence (naissances vivantes)	Type dominant
ÉTATS-UNIS	1 / 40 000 à 1 / 60 000	~1,3 / 100 000	Type 1
JUIFS ASHKENAZES	1 / 850	~117 / 100 000	Type 1

FRANCE	1 / 50 000 à 1 / 100 000	~1 à 2 / 100 000	Type 1
ALLEMAGNE	1 / 50 000	~1,1 / 100 000	Type 1
ROYAUME-UNI	1 / 57 000	~1 / 100 000	Type 1
SUEDE (NORRBOTTEN)	1 / 50 000	~2 / 100 000	Type 3
JAPON	1 / 500 000 à 1 / 1 000 000	<0,2 / 100 000	Type 3
BRESIL	1 / 100 000 à 1 / 150 000	~0,7 à 1 / 100 000	Type 1

Le tableau met en évidence une variation importante de la prévalence et de l'incidence de la maladie de Gaucher selon les pays et les populations étudiées. On observe une fréquence particulièrement élevée chez les Juifs ashkénazes, avec une prévalence d'environ 1 sur 850, ce qui reflète un effet fondateur et une concentration génétique spécifique à cette population. Dans la majorité des pays occidentaux comme les États-Unis, la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni, la prévalence est estimée entre 1 sur 40 000 à 1 sur 100 000 naissances, avec une incidence faible mais constante.

Le type 1, non neuronopathique, est le plus répandu dans ces populations, représentant la forme classique de la maladie. En revanche, dans certaines régions comme la province de Norrbotten en Suède ou au Japon, on note une prévalence plus faible mais une présence plus importante des formes neuronopathiques (type 3). Cette variation géographique suggère que des facteurs génétiques et environnementaux spécifiques influencent l'expression clinique de la maladie.

Enfin, les données montrent que dans les pays comme le Brésil, la prévalence est intermédiaire, ce qui peut être lié à la diversité génétique des populations et à des différences dans la détection et le diagnostic. Ces disparités soulignent l'importance d'adapter les stratégies de dépistage, de diagnostic et de prise en charge en fonction des caractéristiques épidémiologiques locales.

2.9.1.2. En Algérie

En Algérie, il y'a un manque de chiffres réels, mais le nombre de cas diagnostiqués et traités serait de l'ordre de : 198 patients diagnostiqués /163 vivants, 128 patients traités, dont 68 enfants ; mais le taux élevé de mariages consanguins dans notre pays, sous-entend un taux beaucoup plus important de cas (Malek, R et *al.*, 2023).

Tableau 5.Prévalence estimée et types dominants de la maladie de Gaucher dans plusieurs wilayas d'Algérie (Bekkouche, S et *al.*,2021).

WILAYA	PREVALENCE ESTIMEE	TYPE DE GAUCHER DOMINANT
TIZI OUZOU	1 / 30 000	Type 1
BEJAÏA	1 / 35 000	Type 1 majoritaire, cas isolés de type3
GHARDAÏA	1 / 40 000	Type 1
JIJEL	1 / 50 000	Type 1
LAGHOuat	1 / 60 000	Type1 probable Données limitées
TEBESSA	1 / 60 000	Type 1 probable

Les données présentées montrent une prévalence estimée variable de la maladie de Gaucher dans plusieurs wilayas d'Algérie, allant d'environ 1 cas pour 30 000 habitants à 1 cas pour 60 000. Tizi Ouzou et Béjaïa présentent les taux les plus élevés, ce qui peut refléter un effet de regroupement génétique ou un meilleur dépistage dans ces régions.

Le type 1, forme non neuronopathique classique, est majoritaire dans toutes les wilayas étudiées. Quelques cas isolés de type 3, forme neuronopathique, sont signalés notamment à Béjaïa, suggérant une diversité clinique moindre mais néanmoins présente. Les données restent cependant limitées, ce qui souligne la nécessité de renforcer la surveillance épidémiologique et les capacités diagnostiques locales pour mieux caractériser la répartition des types de Gaucher dans ces régions.

2.10. Mortalité

2.10.1. États-Unis

Une étude sur 184 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 non traités a révélé un âge médian au décès de 66 ans. Les causes principales de décès comprenaient des cancers, des maladies hépatiques, la septicémie et des complications post-splénectomie (Neal J et *al.*2016).

2.10.2. Brésil

Dans une cohorte de 1 234 patients, le taux de mortalité global était de 5,2 %. Les facteurs associés à une mortalité accrue comprenaient l'âge avancé, la thrombocytopénie, l'hépatomégalie, la splénomégalie, la splénectomie et la maladie de Parkinson (Borin, M et *al.*, 2024).

2.10.3. Inde

Une étude rétrospective sur 60 patients a montré un taux de mortalité global de 35 %. Ce taux était réduit à 10 % chez les patients recevant un traitement définitif, contre 47,5 % chez ceux bénéficiant uniquement de soins de soutien (Barney, A et *al.*, 2021).

2.10.4. France

Une étude menée sur 562 patients inscrits dans le registre français de la maladie de Gaucher a révélé que :

- ❖ 38 décès ont été recensés parmi les patients suivis.

Parmi ces décès, 15 étaient dus à des complications neurologiques liées aux types 2 et 3.

- ❖ 11 décès étaient directement attribuables à la maladie de Gaucher, notamment en raison de complications hématologiques, osseuses ou viscérales.
- ❖ 9 décès étaient dus à des pathologies non liées à la maladie de Gaucher, telles que des cancers ou des infections (Stirnemann, J et *al.*, 2012).

CHAPITRE III

LA PHENYLCETONURIE

3.1. Définition

La phénylcétonurie (PCU) est une pathologie génétique autosomique récessive principalement causée par des mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH), entraînant une réduction de l'activité de cette enzyme. Ainsi, la phénylalanine n'est pas transformée en tyrosine et s'accumule dans le sang ainsi que dans le cerveau (van Wegberg et al.;2017). Le terme de « phénylcétonurie » vient du fait que des substances particulières, les phénylcétones, étaient retrouvées dans les urines des malades lorsqu'ils n'étaient pas traités.

Les patients présentent une surabondance de phénylalanine dans le sang (hyperphénylalaninémie) dès la naissance, ce qui peut être décelé par un test en laboratoire. La phénylalaninémie peut être indiquée, selon les laboratoires, en milligrammes par décilitre de sang (mg/dl) ou en micromoles par litre ($\mu\text{mol/l}$), avec la conversion suivante : 1 mg/dl équivaut à 60 $\mu\text{mol/l}$ pour la phénylalanine. En fonction de l'importance de l'excès de phénylalanine (Laphénylcétonurie,Encyclopédie,Orphanet, GrandPublic).

On distingue trois formes de la maladie :

- La phénylcétonurie typique, où la phénylalaninémie est supérieure à 20 mg/dl (1200 $\mu\text{mol/l}$) ;
- La phénylcétonurie atypique, où le taux est compris entre 10 et 20 mg/dl (600-1 200 $\mu\text{mol/l}$) ;
- L'hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP), où le taux est inférieur à 10 mg/dl (600 $\mu\text{mol/l}$).

3.2. Historique

La phénylcétonurie (PCU) a été l'une des premières maladies métaboliques héréditaires décrite. L'histoire a commencé avec la description par Asbjorn Folling de cas de frère et sœur présentant un retard du développement psychomoteur en Norvège en 1934 (Christ, Shawn E 2003). Il a détecté un défaut congénital dans le métabolisme de la phénylalanine en révélant une excrétion irrégulière d'acide phénylpyruvique dans l'urine. L'approche de Folling impliquait l'examen de l'urine pour détecter les corps cétoniques à l'aide du chlorure ferrique. Au lieu du violet attendu, il a acquis une teinte verte, identifiant ainsi le chromogène de l'acide phénylpyruvique. Initialement nommée « oligophrénie phénylpyruvique ». Cette maladie a ensuite été désignée sous le terme de phénylcétonurie, une appellation modifiée par Penrose et Quastel au Royaume-

Uni (Penrose, L et *al.*, 1937). La toxicité cérébrale induite par la phénylalanine a ensuite été suggérée par Woolf et Vulliamy en 1948 (Woolf, L et *al.*, 1951).

3.3. Description Clinique

Si La PCU est diagnostiquée tardivement, et sans une intervention précoce, la PCU provoque des symptômes qui varient en fonction de l'intensité de la concentration plasmatique du Phe. Dans sa forme grave, la PCU lorsqu'elle n'est pas diagnostiquée précocement, entraîne dès les premiers mois de vie un retard de développement significatif accompagné de troubles du comportement, une microcéphalie (un périmètre crânien inférieur à la norme, indiquant un développement cérébral compromis), ainsi qu'une agressivité, un autisme et une épilepsie. L'impact neurologique devient définitif après les premiers mois ou les premières années de vie, en fonction de la gravité. À cette symptomatologie neurologique prédominante, s'ajoute une atteinte cutanée-phanaire comprenant un eczéma sévère associé à des yeux clairs et une dépigmentation des cheveux et de la peau (déficit en mélanine qui est secondaire au déficit en tyrosine). Grâce au dépistage néonatal systématique, cette symptomatologie peut être totalement évitée par un traitement mis en place dès la naissance. Le devenir des patients est alors excellent si un contrôle métabolique optimal est maintenu au long cours (Waisbren SE et *al.*, 2007). Les urines et la sueur de ces nourrissons ont une odeur assez caractéristique (de paille mouillée ou de souris) qui, autrefois permettait aux médecins de suspecter la maladie (La phénylcétonurie, Encyclopédie, Orphanet, Grand Public).

3.4. Physiologie et physiopathologie de la maladie

Pour saisir la cause de la phénylcétonurie, il est essentiel de comprendre ce que représente et quelle est la fonction de la phénylalanine. La phénylalanine est un acide aminé. Les acides aminés sont les éléments de base des protéines, des molécules essentielles au fonctionnement optimal des cellules et, de manière plus large, de l'organisme. Il existe des acides aminés que l'on ne peut obtenir que par le biais de l'alimentation, et on les qualifie « d'acides aminés essentiels ». La phénylalanine est l'un d'eux. Certains sont également synthétisés par le corps, comme la tyrosine, qui est obtenue à la fois par l'alimentation et produite par l'organisme à partir de la phénylalanine. La transformation de la phénylalanine en tyrosine se fait essentiellement dans le foie. Elle nécessite l'action d'une enzyme, la phénylalanine-4-hydroxylase (PAH) et d'une substance, la tétrahydrobioptérine (ou BH4), qui agit comme une « aide » pour la PAH, on dit que la BH4 est un cofacteur de la PAH (voir figure 5). Le gène PAH renferme l'instruction (code) pour la génération de la PAH et se trouve sur le chromosome

12. La phénylcétonurie est une affection génétique caractérisée par une anomalie (mutation) du gène PAH, entraînant une production insuffisante ou un fonctionnement défectueux de l'enzyme. En l'absence de PAH, la conversion de la phénylalanine en tyrosine est impossible. D'autres enzymes permettent de convertir une portion de la phénylalanine issue de l'alimentation en produits alternatifs, comme les phénylcétones, qui sont ensuite excrétés dans l'urine. Cependant, ce mécanisme n'est pas suffisant pour stopper l'accumulation de phénylalanine. Elle devient nocive pour le corps, en particulier pour le cerveau. Une multitude de mutations sur le gène PAH sont à l'origine de la phénylcétonurie. Ces conditions entraînent une déficience variable en enzyme PAH, ce qui justifie la disparité du risque d'accumulation de phénylalanine dans l'organisme d'une personne à l'autre et l'existence de plusieurs types de la maladie, avec des intensités diverses. (La phénylcétonurie Encyclopédie Orphanet Grand Public 2012).

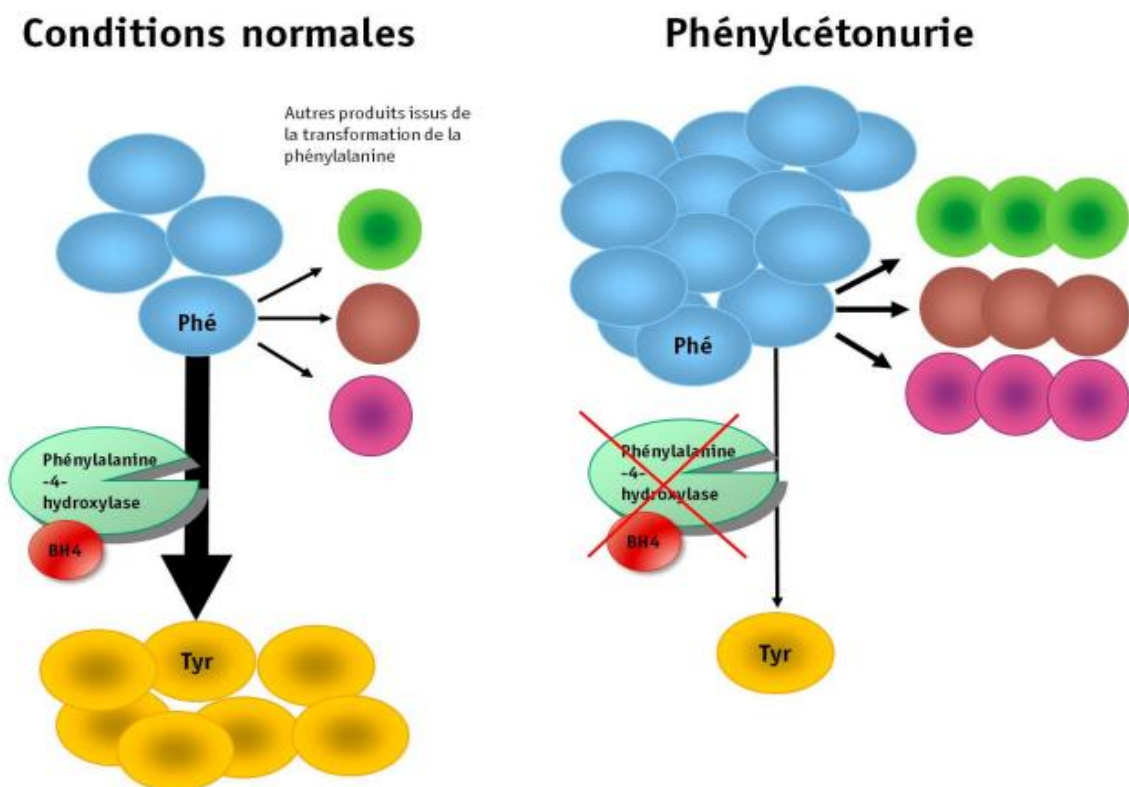


Figure 5. Transformation (métabolisme) de la phénylalanine dans l'organisme : (La phénylcétonurie Encyclopédie Orphanet Grand Public 2012)

Dans les conditions normales (Figure 5), la phénylalanine (Phe) est transformée en différentes substances grâce à des enzymes (les réactions enzymatiques sont symbolisées par des flèches). La principale réaction est la transformation de phénylalanine en tyrosine sous l'action de la

phénylalanine-4-hydroxylase et de son cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4). Chez une personne atteinte de phénylcétonurie, la phénylalanine-4-hydroxylase est absente ou ne fonctionne pas correctement (symbolisé par une croix rouge), la phénylalanine s'accumule malgré l'augmentation de la production d'autres produits de transformation.

Dans les situations d'excès, la phénylalanine est dégradée à travers la voie métabolique de décomposition de la tyrosine (Figure 6). En cas de déficit en PAH, la concentration sanguine de Phé augmente. Son passage en excès dans le cerveau, au niveau de la barrière hémato-méningée via le transporteur LAT1 (Feillet F et *al.*, 2010) est responsable de la toxicité cérébrale que l'on observe au cours de la PCU. La Phe altère la neurotransmission et le fonctionnement cérébral par un effet toxique direct, ou en inhibant certaines enzymes clés du fonctionnement cérébral. Cette augmentation de concentration de Phé est accompagnée d'un déficit dans le cerveau des autres AA essentiels dont la pénétration intracérébrale est inhibée par compétition vis-à-vis de leur transporteur commun LAT1. Ce déficit secondaire en AA essentiels va ainsi altérer la capacité de synthèse protéique intracérébrale. Le déficit en PAH entraîne également une diminution de tyrosine disponible, un AA précurseur de certains neurotransmetteurs (dopamine et catécholamines) dont le déficit participe à la pathogénie de la PCU (Gonzalez MJ et *al.*, 2016). Le contrôle des taux de Phé plasmatique qui conditionnent l'atteinte cérébrale, constitue donc le fondement de la prise en charge. On observe en effet une perte de quotient intellectuel (QI) entre 1,9 à 4,1 points par 100 $\mu\text{mol/L}$ d'augmentation chronique de la Phé plasmatique (Waisbren, S et *al.*, 2007).

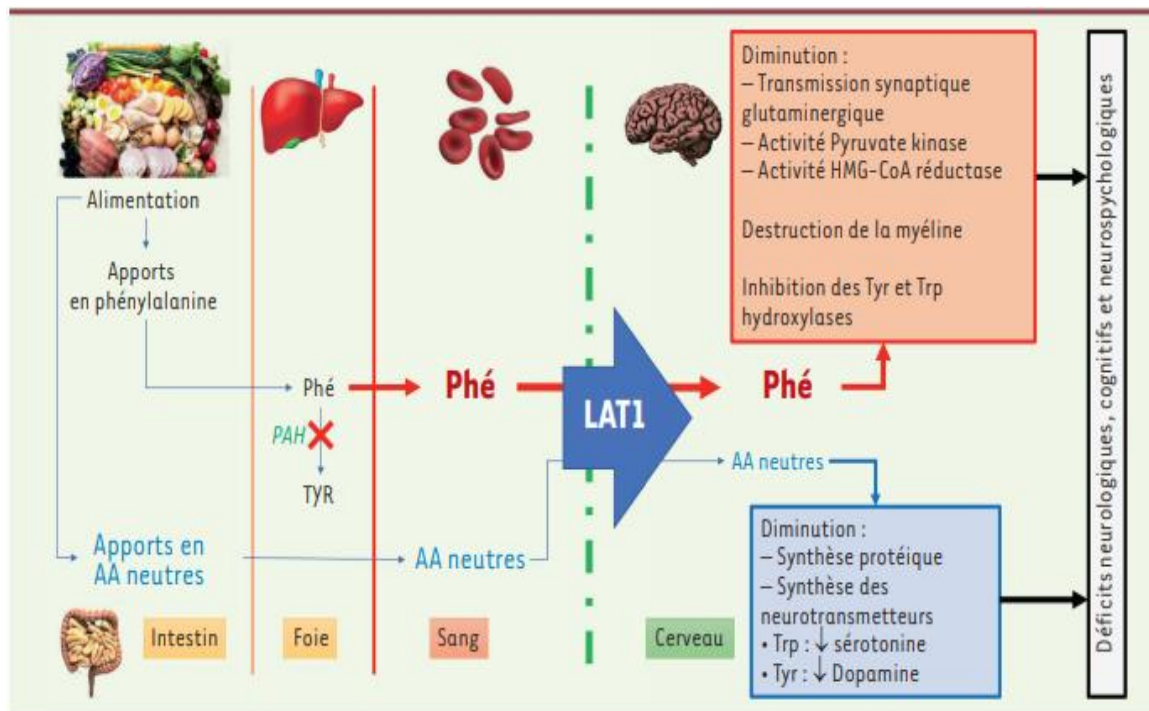


Figure 6. Physiopathologie de la phénylcétonurie (Feillet F et al., 2010).

La phénylcétonurie est liée à un déficit de la dégradation de la phénylalanine (Phé), un acide aminé essentiel uniquement apporté par l'alimentation. Ce déficit entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de Phé et une diminution de la synthèse de tyrosine (Tyr). La Phé et les acides aminés neutres (AAN) (tyrosine, tryptophane, thréonine, méthionine, valine, isoleucine, leucine, histidine) atteignent le cerveau via un même transporteur (LAT1, large neutral amino acid transporter) de façon compétitive. L'augmentation de la Phé plasmatique entraîne une augmentation de la Phé cérébrale qui a de multiples effets toxiques directs sur le métabolisme cérébral et entraîne également un déficit du passage des acides aminés neutres (qui sont tous, hormis la tyrosine, des acides aminés essentiels) au niveau cérébral. Ce déficit en AAN entraîne une baisse de la synthèse protéique intracérébrale et un déficit en neurotransmetteurs dépendants de la tyrosine et du tryptophane (Trp). Ces anomalies conjuguées entraînent les déficits neurologiques cognitifs et neuropsychologiques de la PCU (Gonzalez, M et al., 2016).

3.5. Transmission

Une anomalie du gène PAH est à l'origine de la phénylcétonurie. Cette anomalie se transmet en interne dans une famille selon un mode de transmission « autosomique récessif ». L'expression « autosomique » renvoie au fait que le gène lié à la maladie n'est pas positionné sur les

chromosomes sexuels (X et Y), mais sur l'un des autres chromosomes, désignés sous le nom « d'autosomes ». Ainsi, la maladie peut survenir chez un garçon tout comme chez une fille. Chaque personne possède deux exemplaires de chaque gène (dont le gène PAH impliqué dans la phénylcétonurie). Une copie est obtenue de la mère et l'autre du père. L'expression « récessif » indique que les deux copies du gène doivent être affectées pour que la maladie se manifeste. Seuls les enfants qui héritent du gène PAH mutant de leurs deux parents sont affectés. Lorsqu'un couple est porteur de la mutation, le risque d'avoir un enfant souffrant de phénylcétonurie est d'un sur quatre à chaque gestation (La phénylcétonurie Encyclopédie Orphanet Grand Public 2012).

3.6. Diagnostic

3.6.1. Dépistage néonatal systématique

La PCU est la première maladie métabolique détectée systématiquement à la naissance. Ce dépistage a été rendu possible en 1970 grâce à la capacité de mesurer la concentration de Phé dans le plasma sur une goutte de sang collectée sur du papier buvard (test de Guthrie). Le diagnostic de PCU est posé après avoir écarté d'autres diagnostics : les déficits du métabolisme du BH4, l'insuffisance hépatique ou l'administration d'acides aminés qui a été effectuée chez des enfants. Par exemple, le traitement peut être initié dès les premiers jours de vie chez les prématurés, ce qui aide à éviter les complications. Les enfants identifiés et soignés dès leur naissance ont un futur dans les devenir clinique, éducatif et social, normal. Le suivi d'un régime pauvre en Phé doit cependant être strict pendant les 12 premières années (Van Spronsen et *al.*;2017) afin de favoriser un devenir cognitif normal. Le relâchement du régime, que l'on observe souvent par la suite, peut provoquer des troubles sociaux et neuropsychologiques (déficits des fonctions exécutives), voire neurologiques (Waisbren SE et *al.*,1994).

3.6.2. Le contrôle métabolique (taux plasmatiques de PHE)

On s'accorde généralement à dire que le pronostic des patients atteints de PCU est étroitement lié à la qualité de leur contrôle métabolique sur le long terme. Les conseils récents recommandent un suivi métabolique strict (taux de Phé de 120 à 360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL]) jusqu'à l'âge de 12 ans. Les taux doivent ensuite rester inférieurs à 600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL], y compris à l'âge adulte (Grisch-C et *al.*,2019). Les dernières recommandations françaises ont légèrement rehaussé le seuil de tolérance, en acceptant des taux pouvant aller jusqu'à 900 $\mu\text{mol/L}$ pour les patients adultes (c'est-à-dire après la fin de leurs études) qui ne ressentent pas de troubles. Cela permet une amélioration de leur régime alimentaire et de leur qualité de vie,

sans pour autant grever leur pronostic (Figure7). Pour éviter la survenue d'une embryofetopathie hyperphénylalaninémique, les recommandations de contrôle métabolique pendant la grossesse sont très strictes (120-360 $\mu\text{mol/L}$) [2-6 mg/dL] (Rouse B et *al.*,1997).

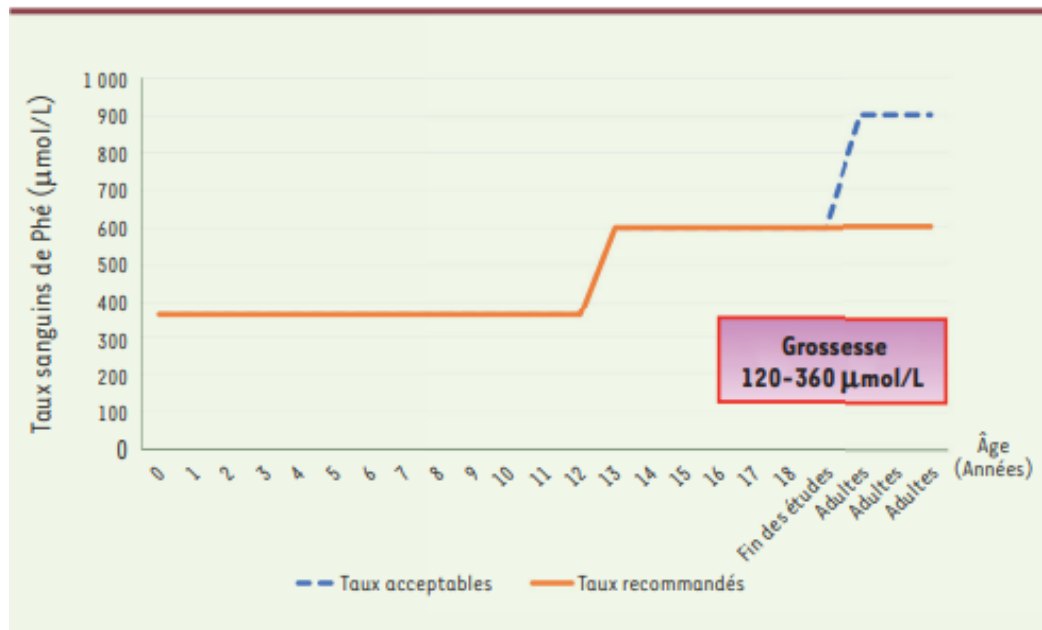


Figure 7. Les niveaux de contrôle métabolique au cours du temps. (Feillet F et *al.*,2004).

Le contrôle métabolique doit rester très strict pendant les 12 premières années de vie, le taux de Phé devant rester inférieur à 360 $\mu\text{mol/L}$. Le dernier consensus européen recommande de garder les taux de Phé < 600 $\mu\text{mol/L}$ à vie. Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) français accepte que les taux de Phé soient < 900 $\mu\text{mol/L}$ pour les patients adultes ayant terminée leurs études et qui n'en ressentent aucune conséquence. Le contrôle métabolique doit être très strict pendant la grossesse (120-360 $\mu\text{mol/L}$) pour éviter tout risque d'embryofetopathie hyperphénylalaninémique (Grisch-C et *al.*,2019).

3.7. Traitement

L'objectif du traitement est de maintenir les taux de Phé dans des zones de contrôle métabolique en fonction de l'âge, afin de préserver un état nutritionnel, une croissance et un développement neurocognitif normaux au patient. Cinq modalités thérapeutiques permettent d'atteindre cet objectif (Figure7).

3.7.1. Diminuer les apports alimentaires en phénylalanine

Étant un acide aminé indispensable (donc exclusivement fourni par l'alimentation), le contrôle de ses apports alimentaires permet de réguler sa concentration dans l'organisme. Un régime à faible teneur en phénylalanine a été le premier et pendant longtemps le seul traitement disponible (Blau N et *al.*,2010). Les modalités d'installation de ce type de régime sont décrites en détail dans le Plan National de Diagnostique et de Soins pour la Phénylcétonurie publié par la haute autorité de santé (HAS) en 2018 (Grisch-C et *al.*,2019). Ce régime se compose de trois phases. Les exigences en Phé sont satisfaites grâce à des aliments naturels à faible teneur en protéines, généralement des fruits et des légumes. Les substituts d'acides aminés répondent à nos besoins en protéines tout en fournissant simultanément les micronutriments (vitamines et minéraux) qui manquent souvent en quantité suffisante dans notre alimentation naturelle. Enfin, les besoins en énergie sont satisfaits grâce à des aliments hypoprotidiques dont la teneur en protéines est inférieure à 10 % de celle d'un aliment standard du commerce. Les produits hypoprotidiques et les substituts d'acides aminés sont classés comme aliments destinés à des fins médicales spéciales (DADFMS) et sont soumis à une modalité de prescription et de distribution spécifique pour ce genre de produit. Il existe de multiples sortes de substituts d'acides aminés destinés à répondre aux besoins des patients en fonction de leur âge ou lors d'une grossesse. Par exemple, des produits à base de glycomacropeptides ont été développés plus récemment (GMP) qui sont des protéines contenues dans le « petit lait » que l'on récupère lors de la fabrication du fromage, sont apparus (Pena MJ et *al.*,2018). Ces GMP contiennent naturellement très peu de phénylalanine, ce qui les rend utilisables en remplacement des substituts d'acides aminés. Des produits à base de GMP (comprenant certains acides aminés et micronutriments qui sont ajoutés). La faible quantité de Phé contenue dans les GMP doit néanmoins être prise en compte et rend ce produit plus adapté aux adultes qu'aux enfants (Daly A et *al.*,2019). Ce régime artificiel peut toutefois poser des problèmes d'adhérence chez les patients, surtout pendant l'adolescence et l'âge adulte. Il peut aussi être source de risques nutritionnels. Par conséquent, un suivi annuel est essentiel pour tous les patients, indépendamment de la gravité de leur hyperphénylalaninémie ou du type de prise en charge qu'ils reçoivent (Grisch-C et *al.*,2019).

Tableau 6. Teneur en acides aminés (AA) et en phénylalanine (Phé) de différents aliments et quantité d'aliment pour une portion contenant 20 mg de Phé (Grisch-C et *al.*,2019).

Aliment	AA totaux (%)	Phé (mg/ 100g)	1 portion en g = 20 mg de Phé
Interdits			
Viande	4%	970 mg	2, 06 g
Riz	4,90%	390 mg	5,12 g
Lait	4,90%	170 mg	11 g
A peser			
Choux	3,30%	140 mg	14,3 g
Haricots verts	3%	73 mg	28 g
Carottes	3,10%	31 mg	64 g
Pomme	3,50%	9 mg	222 g
Sans restriction			
Beurre	0,00%	0 mg	
Sucre	0,00%	0 mg	

3.7.2. Inhiber le transport de la Phé au niveau digestif et cérébral

L'absorption et le passage de la Phé au niveaux digestif et de la barrière hémato-encéphalique repose sur le transporteur d'acides aminés (LAT1) commun à l'ensemble des acides aminés neutres (Boado RJ et *al.*,2004). L'ajout d'acides aminés neutres dans l'alimentation permet une inhibition compétitive de l'absorption de Phé au niveau du tube digestif, ce qui entraîne une diminution de sa concentration sanguine. Il conduit également à une diminution du passage intracérébral de la Phé (de Groot MJ et *al.*,2010). En raison de l'insuffisance de données cliniques, le consensus européen de 2017 ne recommande pas son utilisation dans la PCU (van Wegberg, A. et *al.*;2017).

3.7.3. Dégrader la Phé plasmatique

La dégradation de la Phé au niveau sanguin est possible en utilisant, comme pour la voie digestive, la PAL. Une telle enzymothérapie a été développée en utilisant la pegvaliase (Palynziq®), une formepégylée (couplée au PEG [poly-éthylène glycol]) de la PAL qui doit être administrée par voie sous-cutanée une fois par jour. Ce médicament permet de dégrader la Phé sans générer de synthèse de tyrosine. Un suivi métabolique et nutritionnel régulier et une adaptation du régime et des apports en acides aminés en fonction de l'efficacité du traitement sont donc nécessaires. En raison des réactions immunologiques très fréquentes (et parfois sévères, pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie) liées à son utilisation, l'efficacité de ce

médicament n'est pas constante et 35 % des patients ont dû arrêter leur traitement au cours de la phase (Thomas J et *al.*,2018).

Une autre approche d'enzymothérapie actuellement en cours de développement consiste en l'insertion dans les érythrocytes du patient, après leur prélèvement, de la PAL. Les hématies modifiées sont ensuite réinjectées. Cette méthode entraînerait moins de réactions immunitaires secondaires et ne nécessiterait qu'une administration tous les 3 mois (qui correspond à la durée de vie des érythrocytes). Comme pour la première approche utilisant la pegvaliase. Cette enzymothérapie dégrade la phénylalanine sans production de tyrosine. Un suivi métabolique et nutritionnel sera donc essentiel pour les patients traités (Levy HL et *al.*,2018).

3.7.4. Restaurer l'activité enzymatique hépatique

La voie thérapeutique la plus physiologique consiste à restaurer l'activité enzymatique dégradant la Phé qui est déficitaire au niveau hépatique. Le dichlorhydrate de saproptérine est une forme synthétique du cofacteur BH4 qui permet de stimuler l'activité résiduelle de la PAH et de diminuer le taux plasmatique de Phé chez les patients qui y sont sensibles (Levy HL et *al.*,2007). La sensibilité au BH4 exogène dépend du génotype du patient et il est admis qu'environ 30 % des patients répondent à ce traitement, essentiellement ceux qui présentent une forme modérée de PCU. Ce traitement médicamenteux peut être prescrit à tout âge et chez les femmes enceintes (Muntau A C et *al.*,2018). Le critère qui permet d'établir le statut de répondeur au traitement est une baisse du taux de Phé plasmatique d'au moins 30 % après une charge de saproptérine de 20 mg/kg/j (Blau N et *al.*,2009). Ce médicament permet donc de diversifier le régime, voire de stopper la prise des substituts d'acides aminés, chez les patients pleinement répondeurs.

En Algérie, le traitement par saproptérine (Kuvan) est introduit de façon ciblée dans certains cas de phénylcétonurie, après vérification de la sensibilité au traitement

3.8. Suivi à long terme

Le suivi débute en même temps que la mise en place du régime alimentaire. Il est réalisé dans des consultations pluridisciplinaires (qui regroupent plusieurs professionnels de la santé de compétences complémentaires) et coordonné par un médecin référent du centre régional de dépistage néonatal pour la phénylcétonurie dont l'enfant dépend et un diététicien spécialisé. Un psychologue ou un psychiatre est impliqué dans ce suivi en cas de besoin. Dans les premières

années, les médecins sont particulièrement attentifs au bon développement de l'enfant (taille, poids, périmètre crânien, développement intellectuel, développement moteur...). Les consultations de suivi sont aussi l'occasion pour l'enfant et ses parents de mieux comprendre la maladie et son traitement et de chercher avec les professionnels les manières d'intégrer au mieux les principes du traitement dans leur vie quotidienne. La fréquence des consultations est variable : rapprochées la première année (au moins mensuelles), elles deviennent de moins en moins fréquentes avec le temps. Les adultes sont en général suivis 1 à 2 fois par an. Des dosages sanguins de phénylalanine sont réalisés régulièrement : généralement 1 fois/semaine avant trois ans, 2 fois/mois entre 3 et 5 ans, 1 fois/mois après 5 ans, puis 1 fois/trimestre à l'âge adulte, Un bilan nutritionnel est régulièrement demandé (tous les ans environ). Il se base sur les résultats d'examen de sang et des urines (qui renseignent sur les carences éventuelles (anémie, manque de certaines vitamines...) ou les déséquilibres alimentaires. Un suivi régulier de la minéralisation osseuse peut être utile. La technique employée est l'absorptiométrie (ou ostéodensitométrie) qui utilise des rayons X (radiographie) (La phénylcétonurie EncyclopédieOrphanetGrandPublic2012).

3.9. Epidémiologie

3.9.1. Incidence et prévalence

3.9.1.1. Dans le monde

Tableau 7. Incidence, prévalence et stratégies de dépistage de la phénylcétonurie par pays (Jiang, J et *al.*, 2003). (La phénylcétonurie EncyclopédieOrphanetGrandPublic2012).

PAYS	INCIDENCE (NAISSANCES VIVANTES)	PREVALENCE ESTIMEE	REMARQUES
TURQUIE	1 / 2600 à 1 / 4000	5000 –10 000 cas	Forte consanguinité – programme de dépistage efficace
IRAN	1 / 3600	>6000 cas	Fort taux d'endogamie, dépistage néonatal Obligatoire
MAROC	1 / 10 000 à 1 / 15 000	Données non centralisées	Dépistage partiel, plus fréquent dans zones rurales

TUNISIE	1 / 5 000 à 1 / 7 000	~3000 cas estimés	Études locales disponibles
FRANCE	1 / 10 000 à 1 / 15 000	~5 000 cas	Dépistage universel depuis 1972
ALLEMAGNE	1 / 8 000 à 1 / 10 000	~8 000 – 10 000	Dépistage national systématique
ROYAUME-UNI	1 / 10 000	~6 000 cas	Dépistage généralisé
ÉTATS-UNIS	1 / 10 000 à 1 / 15 000	13 000 – 15 000	Dépistage obligatoire dans tous les États
BRESIL	1 / 25 000	~8 000 cas	Inégal selon les régions
CHINE	1 / 100 000	~15 000 cas	Population élevée mais très faible incidence
JAPON	1 / 120 000	~1 000 cas	Très rare, dépistage néonatal actif

La phénylcétonurie (PCU) présente une incidence très variable selon les régions du monde, reflétant des différences à la fois génétiques, culturelles (notamment en lien avec la consanguinité) et organisationnelles, en particulier en ce qui concerne les programmes de dépistage néonatal.

Parmi les pays étudiés, la Turquie et l'Iran affichent des incidences particulièrement élevées (1/2 600 à 1/4 000 et 1/3 600 respectivement), ce qui s'explique en grande partie par un taux important de mariages consanguins. Toutefois, ces pays ont mis en place des programmes de dépistage néonatal efficaces, ce qui permet une prise en charge précoce et limite les complications.

La Tunisie montre également une incidence relativement élevée (1/5 000 à 1/7 000), avec des études locales disponibles et un intérêt croissant pour le dépistage. Le Maroc, en revanche, souffre d'un dépistage partiel et de données non centralisées, bien que la maladie soit plus fréquente dans certaines zones rurales où l'endogamie est présente.

Dans les pays européens et occidentaux, comme la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni et les États-Unis, l'incidence est plus faible (autour de 1/8 000 à 1/15 000), mais la prévalence peut rester élevée en raison de populations plus vastes et d'un meilleur suivi des cas diagnostiqués. Ces pays se distinguent par des programmes de dépistage universel ou obligatoire en place depuis plusieurs décennies, ce qui a permis une meilleure prévention des complications.

Enfin, des pays comme le Brésil, la Chine ou le Japon présentent des situations très contrastées. Le Brésil a une incidence faible mais une prévalence relativement élevée (~8 000 cas), avec des disparités importantes selon les régions. La Chine et le Japon ont une incidence extrêmement basse (1/100 000 et 1/120 000), ce qui reflète une moindre fréquence des mutations génétiques responsables de la PCU dans leurs populations. Néanmoins, le dépistage néonatal y est actif, notamment au Japon, permettant un suivi rigoureux des rares cas détectés.

3.9.1.2. En Algérie

Tableau 8. Répartition régionale de la phénylcétonurie en Algérie : estimation de l'incidence par wilaya (Anonyme, 2021). (INSP, 2007).

WILAYA	INCIDENCE ESTIMEE	REMARQUES PRINCIPALES
TIZI OUZOU	1 / 4 500 à 1 / 6 000	Prévalence élevée liée à la consanguinité; études au CHU Nedir Mohamed
BEJAÏA	1 / 5 000 à 1 / 7 000	Cas signalés en hôpitaux régionaux; dépistage néonatal encore limité
GHARDAÏA	1 / 2 500 à 1 / 4 000	Région à très forte consanguinité (communauté mozabite)
JIJEL	1 / 5 500 à 1 / 8 000	Études limitées
LAGHOUAT	1 / 4 000 à 1 / 6 000	Fort taux de mariage consanguin; manque d'accès au dépistage précoce
TEBESSA	1 / 6 000 à 1 / 8 000	Études hospitalières ponctuelles; quelques cas décrits dans les zones rurales
ALGER	1 / 10 000 à 1 / 12 000	Données mieux contrôlées; dépistage néonatal plus fréquent dans les hôpitaux universitaires
ORAN	1 / 7 000 à 1 / 9 000	Quelques cas dans les hôpitaux CHU; pas de programme généralisé de dépistage
CONSTANTINE	1 / 6 000 à 1 / 8 000	Cas hospitaliers suivis; études universitaires disponibles

L'incidence de la phénylcétonurie (PCU) varie significativement d'une wilaya à l'autre en Algérie, reflétant des différences importantes en termes de facteurs génétiques, de pratiques sociales (notamment la consanguinité) et d'accès au dépistage néonatal.

Parmi les régions les plus touchées, Ghardaïa présente l'incidence estimée la plus élevée (1/2 500 à 1/4 000), principalement en raison d'un taux exceptionnellement élevé de mariages consanguins au sein de la communauté mozabite. Tizi Ouzou et Laghouat suivent avec une prévalence notable, également liée à des taux de consanguinité importants et à un accès encore insuffisant au dépistage généralisé.

Béjaïa, Jijel et Tébessa présentent des incidences intermédiaires, mais les données y sont plus fragmentaires, souvent issues de signalements hospitaliers ponctuels ou d'études limitées. Cela traduit un manque de couverture systématique du dépistage néonatal, en particulier dans les zones rurales.

À l'inverse, des villes comme Alger, Oran et Constantine montrent des incidences plus faibles (1/7 000 à 1/12 000), ce qui peut s'expliquer par une meilleure couverture sanitaire, une plus grande urbanisation, et l'existence de centres hospitalo-universitaires où le dépistage néonatal est plus fréquent. Toutefois, malgré cette amélioration dans les grandes villes, l'absence d'un programme national de dépistage généralisé demeure un obstacle majeur à la détection précoce de la PCU à l'échelle du pays.

En résumé, la situation en Algérie est marquée par de fortes disparités régionales, avec des zones à haut risque génétique mal desservies sur le plan du dépistage. Cela souligne l'urgence de mettre en place une stratégie nationale de dépistage néonatal systématique, en particulier dans les régions où la consanguinité est fréquente.

3.10. Mortalité

La mortalité due à la PCU est fortement influencée par la précocité du diagnostic et la mise en place d'un régime alimentaire adapté :

- **Pays avec dépistage néonatal généralisé :** Dans les pays développés où le dépistage est systématique (comme la France, le Royaume-Uni, les États-Unis), la mortalité liée à la PCU est quasiment nulle. Les patients diagnostiqués tôt et suivant un régime pauvre en phénylalanine peuvent mener une vie normale.

- Pays sans dépistage systématique : Dans certaines régions d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine, l'absence de dépistage néonatal entraîne un diagnostic tardif. Cela peut conduire à des complications neurologiques sévères, voire au décès, notamment en cas de retard de traitement.
- Études de cas : Une étude britannique a suivi 17 patients non traités atteints de PCU : 6 sont décédés avec un âge moyen au décès de 55,8 ans, tandis que les survivants avaient un âge moyen de 55,7 ans. Cela suggère que, même sans traitement, la PCU n'entraîne pas nécessairement une mortalité précoce, bien que la qualité de vie soit fortement impactée (Jancar, J. 1998).

Algérie : la phénylcétonurie (PCU) est reconnue comme la maladie rare la plus fréquente. Cependant, les données précises sur la mortalité liée à cette affection sont limitées en raison de l'absence de registre national et de dépistage néonatal systématique.

CHAPITRE IV

LES

MUCOPOLYSACCARIDOSES

4.1. Définition

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies héréditaires de surcharge lysosomale secondaire au déficit d'une des enzymes impliquées dans le catabolisme des glycosaminoglycanes (GAG). Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation intralysosomale du ou des GAG non dégradés (Guffon, N. 2021). Il s'agit d'affections graves, multisystémiques, d'évolution chronique.

4.2. Types de Mucopolysaccharidoses (MPS) avec signes cliniques

4.2.1. MPS I (Maladie de Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)

4.2.1.1. Type I-H (Hurler)

Les enfants sont généralement asymptomatiques ou peu symptomatiques à la naissance. Les signes apparaissent dès les premiers mois : hernies (inguinales ou ombilicales), cyphose, raideur articulaire, macrocéphalie, infections ORL récidivantes ou troubles respiratoires chroniques. Le diagnostic est souvent posé entre 4 et 18 mois. L'évolution est marquée par une atteinte progressive, multisystémique et neurodégénérative (Clarke, L et *al.*, 2024).

4.2.1.2. Type I-S (Scheie)

Les premiers symptômes surviennent après l'âge de 5 ans, avec un diagnostic souvent établi à l'adolescence ou à l'âge adulte jeune. Les manifestations incluent : raideur articulaire handicapante, syndrome du canal carpien, opacités cornéennes, surdité, atteinte cardiaque (valvulaire), et parfois compression médullaire (Haute Autorité de Santé 2025).

4.2.1.3. Type I-HS (Hurler-Scheie)

Forme intermédiaire entre Hurler et Scheie. Les patients présentent des manifestations physiques, osseuses et viscérales d'intensité modérée, parfois accompagnées d'un déficit intellectuel léger (Haute Autorité de Santé 2025).

4.2.2. MPS II (Maladie de Hunter)

4.2.2.1. Type IIA

Tableau similaire à la forme sévère de MPS I, mais avec une atteinte neurologique prédominante (troubles du comportement dès la 1ère année). Le diagnostic se fait entre 18 mois et 4 ans. Évolution vers une dégradation cognitive entre 6 et 10 ans, souvent avec épilepsie. Des nodules ivoire typiques peuvent apparaître au niveau sacré, des fesses et des bras.

4.2.2.2. Type IIB

Absence d'évolution neurodégénérative. Une déficience intellectuelle légère mais stable peut exister. L'atteinte viscérale et osseuse peut être aussi importante que dans la forme IIA. Il n'y a pas d'opacité cornéenne.

4.2.3. MPS III (Sanfilippo A, B, C, D)

La forme neurologique domine largement, avec peu ou pas d'atteinte somatique initiale.

Des épisodes de pleurs ou cris inexplicables peuvent survenir très tôt (dès le 1er mois). La maladie évolue vers une dégénérescence progressive du système nerveux central : troubles moteurs, épilepsie, perte d'autonomie, et démence à l'adolescence. Les types C et D sont souvent plus modérés. L'hépatosplénomégalie est rare ou tardive.

4.2.4. MPS IV (Maladie de Morquio A et B)**4.2.4.1. Type IVA**

Plusieurs formes existent : sévère (avant 1 an), intermédiaire (1–5 ans) et lente (après 20 ans). Diagnostic vers 5 ans. Atteinte orthopédique dominante : petite taille, déformation du thorax, cyphose, membres courts, cou court, visage particulier, hyperlaxité articulaire et genu valgum. Signes radiologiques caractéristiques : dysplasie vertébrale (vertèbres en rostre). Risque de compression médullaire cervicale (Akyol MU et *al.*, 2019).

4.2.4.2. Type IVB

Atteinte uniquement orthopédique : déformation rachidienne, petite taille variable. Symptômes entre 1 et 3 ans : démarche instable, chutes fréquentes, genu valgum, thorax en carène. Pas d'atteinte neurologique ni opacités cornéennes. (Haute Autorité de Santé 2025).

4.2.5. MPS VI (Maladie de Maroteaux-Lamy)

Diagnostic précoce (avant 2 ans) devant un retard de croissance, anomalies du crâne (craniosténose, exorbitisme), opacités cornéennes, visage grossier, obstruction des voies aériennes. Ressemble à MPS I mais sans atteinte neurodégénérative. Les formes modérées se manifestent principalement par des atteintes articulaires, cardiaques et pulmonaires progressives (Akyol MU et *al.*, 2019).

4.2.6. MPS VII (Maladie de Sly)

Souvent révélée en période anténatale par un hydrops fœto-placentaire. Quand elle débute dans l'enfance, les symptômes rappellent ceux de la MPS I, de forme plus ou moins sévère (Voznyi, Y et *al.*,2001). (Sly, W. S et *al.*,1973).

4.2.7. MPS IX (Forme rare de Natowicz)

Très rare, caractérisée par la présence de masses périarticulaires dans les tissus mous et de kystes synoviaux (Haute Autorité de Santé 2025).

4.3. La Physiopathologie

Les MPS sont des maladies héréditaires causées par des mutations dans des gènes codant pour des enzymes lysosomales spécifiques. Ces gènes mutés sont généralement transmis sur un mode autosomique récessif, sauf pour MPS II (Hunter), qui est liée au chromosome X (Schultz, M et *al.*,2011).

Le gène muté entraîne un défaut ou une absence de production d'une enzyme. Cette enzyme est normalement responsable de la dégradation des glycosaminoglycanes (GAGs), anciens « mucopolysaccharides ». Sans cette enzyme, les GAGs s'accumulent dans les lysosomes des cellules, ce qui perturbe leur fonctionnement (Campos, D et *al.*,2012).

Les GAGs non dégradés s'accumulent progressivement dans les tissus (os, peau, cerveau, foie, rate, valves cardiaques, etc.). Cela entraîne des manifestations cliniques progressives : déformations squelettiques, troubles neurologiques, atteinte cardiaque, etc. (Giugliani, R et *al.*,2020).

Comme toute maladie de surcharge lysosomale, Les MPS se caractérisent par l'accumulation de substrats dans le lysosome, qui sont dans ce cas des glycosaminoglycanes (GAG). Les GAG, produits de dégradation de la matrice extracellulaire et du tissu conjonctif, sont au nombre de cinq : le dermatane sulfate (Dsu), l'héparane sulfate (Hsu), le kératane sulfate (Ksu), les chondroïtines 4 et les chondroïtines 6 sulfates (Csu). Leur dégradation dans les lysosomes ne se produit pas, en raison du déficit en hydrolases acides, et a pour conséquence leur accumulation dans les différents tissus de l'organisme. (Campos, D et *al.*,2012).

Des études menées sur des modèles murins atteints de MPS I et d'autres maladies lysosomales avec atteinte neurologique ont mis en évidence une activation périneuronale de la microglie dans le système nerveux central, ainsi qu'une surexpression des gènes associés à l'activation des macrophages et des monocytes, contribuant ainsi à la pathogenèse. Par ailleurs,

un état d'inflammation chronique et non résolue peut engendrer un déséquilibre par la libération d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote par les phagocytes (Campos, D et *al.*,2012).

4.4. Diagnostic

Les analyses doivent être réalisées dans un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR).

4.4.1. Orientation biologique

L'étude quantitative et qualitative des GAG urinaires permet d'orienter les activités enzymatiques à explorer. Dans les formes cliniques modérées, notamment chez l'adulte, les concentrations urinaires de GAG peuvent être peu ou pas augmentées (Braunlin,E et *al.*,2011).

4.4.2. Confirmation biochimique du diagnostic

Le diagnostic biochimique repose sur la détection d'un déficit enzymatique, généralement mesuré dans les leucocytes, soit à partir de sang séché sur buvard, soit à partir du culot leucocytaire. Ce dosage peut également être effectué sur d'autres types d'échantillons biologiques, notamment :

- Le sérum ou le plasma (notamment pour les MPS I, MPS II, MPS IIIB et MPS VII)
- Les fibroblastes cutanés
- Les amniocytes en culture
- Les villosités choriales

L'activité enzymatique est généralement évaluée à l'aide de substrats synthétiques. Toutefois, cette mesure ne permet pas de différencier les formes cliniques sévères des formes atténuées (D'Avanzo, F et *al.*;2020).

4.4.3. Confirmation génétique du diagnostic

L'analyse moléculaire visant à identifier des variants dans le gène codant pour l'enzyme déficitaire est systématiquement proposée. Elle permet, dans certains cas, d'anticiper la sévérité du phénotype clinique.

L'étude génétique des parents est essentielle pour évaluer la ségrégation des allèles et confirmer le diagnostic sur des bases moléculaires solides. Cette étape est particulièrement importante en vue d'un diagnostic prénatal, permettant d'informer et de guider les familles à risque. (Haute Autorité de Santé 2025).

4.4.4. Conseil génétique

Le conseil génétique s'effectue dans le cadre d'une consultation spécialisée en génétique clinique. Il vise à informer les couples surs :

- Le mode de transmission héréditaire des mucopolysaccharidoses (MPS),
- Le risque de récurrence pour une future grossesse,
- Et les options disponibles de diagnostic prénatal ou de diagnostic préimplantatoire.

Lors de cette consultation, l'élaboration d'un arbre généalogique est indispensable. Dans le cas particulier de la MPS II, transmise selon un mode récessif lié à l'X. Il est important d'étendre l'arbre généalogique pour identifier les femmes potentiellement conductrices.

Lorsque les mutations responsables de la maladie ont été identifiées chez le cas index, le dépistage des apparentés hétérozygotes peut être réalisé par recherche directe du variant pathogène, Conformément au décret n° 2013-527 du 20 juin 2013, l'information des membres de la famille à risque est désormais une obligation légale. Cette démarche doit être entreprise par les parents ou par le patient adulte. Elle doit être clairement expliquée, avec l'accompagnement du généticien et/ou du conseiller en génétique, et accompagnée d'une proposition de consultation génétique destinée à la parentèle.

4.4.5. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal repose sur :

- La biologie moléculaire, lorsque les variants du cas index et de ses deux parents ont été identifiés au préalable.
- Éventuellement, une analyse enzymatique si l'étude génétique n'est pas possible ou disponible.

Les techniques utilisées sont :

- Biopsie de villosités chorales (prélèvement de trophoblaste), entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée (SA)
- Amniocentèse, à partir de 15-16 SA.(Froissart, R et *al.*,2014).

Dans le cas de la MPS II, une maladie liée au chromosome X, un diagnostic de sexe fœtal non invasif peut être proposé dès la 9^e semaine d'aménorrhée, par analyse de l'ADN fœtal libre

circulant dans le sang maternel. Cela permet d'éviter un geste invasif en cas de fœtus de sexe féminin (non à risque).

En cas de diagnostic fœtal positif, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être proposée à la demande du couple ou de la mère, en concertation avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). (Haute Autorité de Santé 2025). (Scherer, H et *al.*,2013).

4.5. Traitement

4.5.1. Traitements spécifiques

À ce jour, deux approches thérapeutiques spécifiques sont disponibles pour les mucopolysaccharidoses ; la Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques (TCSH) et le Traitement Enzymatique Substitutif (TES). Le choix de l'option thérapeutique la plus adaptée dépend de plusieurs facteurs : le type de MPS concerné, la présentation clinique (phénotype), l'âge du patient et son état neurologique au moment du diagnostic (Muenzer, J. 2011).

4.5.1.1. La Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques (TCSH)

La TCSH consiste à administrer des cellules souches (issues de moelle osseuse ou de sang placentaire) après une chimiothérapie myéloablatrice. Ces cellules permettent une production continue de l'enzyme déficiente, y compris au niveau du système nerveux central via les cellules microgliales. (Boelens, J et *al.*,2013).

❖ Indications principales :

MPS I de type Hurler (MPS I-H) : traitement recommandé avant 24–30 mois, en l'absence de déclin cognitif.

Autres MPS (I-HS, II, IV, VI, VII) : indication à discuter au cas par cas en réunion pluridisciplinaire.

MPS III : non indiqué, en raison d'une efficacité insuffisante (Haute Autorité de Santé2025).

Cette stratégie thérapeutique permet de réduire la surcharge tissulaire ainsi que l'excrétion de GAG dans les urines. Elle peut stabiliser les atteintes neurologiques, même si certaines difficultés cognitives persistent.

Cependant, la morbi-mortalité reste significative, en raison des complications toxiques liées à la procédure et du risque d'échec de la greffe. Par ailleurs, certaines manifestations

cliniques peuvent évoluer malgré la transplantation, notamment au niveau squelettique, oculaire, cardiaque, ainsi que parfois ORL et neurologique. (Aldenhoven, M et *al.*,2015).

4.5.1.2. Le Traitement Enzymatique Substitutif (TES)

Le TES consiste à apporter de façon exogène l'enzyme manquante au patient grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires au long cours. (Castorina, M et *al.*,2015).

Plusieurs TES sont disponibles, mais leur prescription n'est pas systématique et doit être validée au cas par cas par une équipe multidisciplinaire d'un centre spécialisé selon le type de MPS :

MPS I : Laronidase (Aldurazyme®) pour traiter les symptômes non neurologiques, à raison de 100 UI/kg/semaine.

MPS II : Idursulfase (Elaprase®) à 0,5 mg/kg/semaine.

MPS IVA : Elosulfase alpha (Vimizim®) à 2 mg/kg/semaine, avec indication à discuter au CETMPS-GP.

MPS VI : Galsulfase (Naglazyme®) à 1 mg/kg/semaine.

MPS VII : Vestronidase alpha (Mepsevii®) a une AMM européenne (2019), mais son remboursement en France n'est pas encore validé, en attente de données d'efficacité à long terme. (Haute Autorité de Santé 2025).

Les perfusions initiales se font en milieu hospitalier, soit par voie périphérique, soit via chambre implantable, en fonction du risque cardiaque. Le changement de chambre implantable peut être nécessaire avec la croissance ou l'ancienneté du dispositif.

Pour la MPS I (forme Hurler), un essai de thérapie génique ex vivo avec greffe de cellules souches autologues montre des résultats prometteurs. Des études similaires sont en cours pour les MPS IIA, IIIA et IIIB, incluant une thérapie génique in vivo pour les deux dernières. Par ailleurs, des essais d'enzymothérapie chimère capables de traverser la barrière hémato-encéphalique sont en cours pour la MPS IIA. (Haute Autorité de Santé 2025).

4.5.2. Thérapeutiques non spécifiques

4.5.2.1. Traitements médicaux

Les douleurs nociceptives (principalement ostéoarticulaires) sont traitées par les paliers classiques I, II, III, adaptés au poids du patient. Infiltrations possibles à visée antalgique.

Les douleurs neuropathiques sont traitées par antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques comme la gabapentine. (Bouhassira, D et *al.*,2011).

❖ **Traitements topiques :**

- Crème à l'amitriptyline 10% pour douleurs neuropathiques (exemple : syndrome du canal carpien non opérable).
- Crème au baclofène pour douleurs musculo-squelettiques, appliquée 2 à 3 fois par jour.
- Autres traitements spécifiques
- Médicaments pour le glaucome et atteintes de la chambre antérieure de l'œil.
- Traitement anti-bronchospastique.
- Gestion de l'hyperactivité, troubles du comportement et de l'humeur (neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate hors AMM avant 6 ans).
- Corticoïdes et anti-inflammatoires.
- Antiépileptiques.
- Antibiothérapie prophylactique (notamment pour l'endocardite bactérienne) et curative.
- Traitements des troubles digestifs (transit intestinal, reflux gastro-œsophagien).
- Traitements du sommeil.
- Soins odontologiques et orthodontiques.
- Traitements ORL.
- Médicaments anti-arythmiques, antihypertenseurs et pour l'insuffisance cardiaque.
- Vaccinations recommandées selon calendrier vaccinal, avec ajout des vaccins antigrippe et anti-pneumocoque.
- Suppléments nutritionnels oraux et vitamines selon évaluation.
- Traitements spécifiques liés à la greffe.
- Traitements hormonaux.

4.5.2.2. Le traitement chirurgical

Est souvent indispensable et s'adresse aux différentes complications évolutives de la maladie. (Rosser, B et *al.*,2022).

4.6. Suivi

Le suivi évolutif vise à :

- Prévenir et anticiper les complications,
- Améliorer la prise en charge au fil du temps,
- Comprendre l'évolution naturelle de la maladie ou sous traitement spécifique (TS). (Clarke, L et *al.*,2009).

Fréquence du suivi : 1 à 2 fois par an, selon le profil du patient.

Le pédiatre ou spécialiste adulte référent joue un rôle central dans la coordination et l'actualisation des soins.

Ces rendez-vous permettent également d'évaluer l'accès à d'éventuels essais thérapeutiques. (Clarke, L et *al.*,2009).

4.6.1. Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)

Selon l'OMS, l'ETCA aide les patients à acquérir les compétences nécessaires pour mieux vivre avec une maladie chronique.

Elle comprend des activités structurées (y compris psychosociales) visant à :

- Informer le patient et sa famille sur la maladie, les soins, les comportements à adopter,
- Encourager leur participation active à la prise en charge,
- Maintenir et améliorer leur qualité de vie.

4.7. Épidémiologie

4.7.1. Mondiale

C'est une maladie rare et pan ethnique. Dans le monde la fréquence de la MPSI par rapport aux autres types de MPS, varie selon les pays, le pourcentage le plus élevé étant rapporté en Irlande (41%) et en Norvège (60%) (Copperman, C et *al.*,2012), et aucun cas de MPSI décrit en Estonie.

Tableau 9. Comparaison de la fréquence des différents types de MPS en Europe (*Copperman, C et al., 2012*)

Country	Years	No of cases	Estimated incidence (per 10 ⁵ live births)								References
			MPSI	MPSII	MPSIII	MPSIV	MPSVI	MPSVII	MSD	All types	
Ireland (Northern)	1958–1985 (27 years)	34	1.67	0.71 (1.39) ^a	0.36	1.30	0	0		4.00	Nelson [1997]
Netherlands	1970–1996 (27 years)	331	1.19	0.67 (1.30)	1.89	0.36	0.15	0.24	0.05	4.50	Poorthuis <i>et al.</i> [1999]
Portugal (northern)	1982–2001 (20 years)	62	2.66	1.09	0.84	0.60	0.42	0	0.48	4.80	Pinto <i>et al.</i> [2004]
Germany	1980–1995 (16y)	474	0.69	0.64 (1.30)	1.57	0.38	0.23	0		3.53	Baehner <i>et al.</i> [2005]
Sweden	1975–2004 (30 years)	52	0.67	0.27	0.67	0.07	0.07	0		1.75	Malm <i>et al.</i> [2008]
Norway	1975–2004 (30 years)	45	1.85	0.13	0.27	0.76	0.07	0		3.08	Malm <i>et al.</i> [2008]
Denmark	1979–2004 (26 years)	33	0.54	0.27	0.43	0.48	0.05	0		1.77	Malm <i>et al.</i> [2008]
Czech Republic	1975–2008 (34 years)	119	0.72	0.43 (0.83)	0.91	0.73	0.05	0.02	0.26	3.72	Poupetová <i>et al.</i> [2010]
Estonia	1985–2006 (21years)	15	0	2.16 (4.20)	1.62	0	0.27	0		4.05	Present study

Le tableau présente une comparaison de l'incidence estimée des différentes formes de mucopolysaccharidoses (MPS) dans plusieurs pays européens sur différentes périodes. Globalement, on observe une variabilité notable entre les pays, à la fois en termes d'incidence totale des MPS et de répartition par type. Par exemple, l'Estonie affiche l'incidence globale la plus élevée (4,05/100 000 naissances vivantes), avec une prédominance marquée du type II (4,20), ce qui est exceptionnel comparé aux autres pays. L'Irlande du Nord et les Pays-Bas présentent également des incidences totales élevées (4,00 et 4,50 respectivement), avec une forte proportion de MPS I et III. À l'inverse, la Suède (1,75) et le Danemark (2,26) présentent des incidences plus faibles, avec une répartition plus équilibrée entre les différents types.

Certains pays montrent des spécificités notables : par exemple, le Portugal présente une incidence relativement élevée de MPS I (2,66) et de MPS II (1,09), tandis que la République tchèque se distingue par une incidence particulièrement élevée de MPS II (0,83) comparée à ses voisins. Quant à l'Allemagne, elle enregistre une incidence totale modérée (3,53) avec une répartition assez homogène entre les types I, III et IV. Ces différences peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs : couverture et durée des études, accès au diagnostic génétique, consanguinité, et organisation des systèmes de santé

4.7.2. En Algérie

1. Wilaya de l'Ouest-Nord-Ouest (CHU Oran – MPS I)

Une étude rétrospective conduite au CHU d'Oran sur une période de 35 ans (1980 à 2014) a permis d'identifier 45 cas de mucopolysaccharidoses de type I (MPS I), dont 19 garçons et 26 filles. Cette étude, réalisée par le Dr Cheriet Zanoutene Lahouaria, souligne une nette évolution de l'incidence au fil des décennies. Ainsi, entre 1980 et 2008, le taux moyen de diagnostic était d'environ 0,55 cas par an, tandis qu'entre 2009 et 2014, ce chiffre a considérablement augmenté pour atteindre environ 4,9 cas par an. Cette progression pourrait être attribuée à une amélioration du dépistage, une meilleure sensibilisation des professionnels de santé et l'instauration de circuits de diagnostic spécialisés.

Les enfants concernés étaient majoritairement originaires des régions de l'Ouest et du Nord-Ouest de l'Algérie, et un taux élevé de consanguinité a été observé dans 71 % des familles étudiées, renforçant l'hypothèse d'un facteur génétique héréditaire renforcé par les mariages consanguins.

Sur le plan clinique, les formes atténuées de la MPS I (types Hurler–Scheie ou Scheie) représentaient la majorité des cas (82 %), tandis que 8 enfants présentaient la forme sévère de type Hurler, dont 5 étaient des nourrissons. L'atteinte multisystémique était fréquente, avec des manifestations touchant :

- Le système digestif dans 100 % des cas,
- Les articulations (100 %),
- Les yeux (98 %),
- Le système cardiaque et respiratoire (chacun à 84 %),
- Le système auditif (79,5 %),
- Et le système nerveux (45 %).
- Le taux de mortalité restait élevé malgré la prise en charge, avec 17 décès répartis ainsi :
 - 7 enfants décédés avant l'âge de 1 an,
 - 6 enfants entre 1 et 5 ans,
 - 2 enfants entre 5 et 10 ans,
 - Et 2 enfants entre 10 et 15 ans.

Ces résultats illustrent la sévérité de la maladie et soulignent l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge multidisciplinaire. (Cheriet Zanoutene, L. 2016).

2.Étude de cohorte algérienne sur la MPS I

Une étude publiée par Yamina Sifi et collaborateurs décrit une cohorte algérienne de cinq patients atteints de mucopolysaccharidoses de type I (MPS I), dont trois garçons et deux filles. L'âge moyen des patients au moment de l'évaluation était de 14,6 ans, avec une apparition des premiers symptômes autour de 1,4 an.

Les signes cliniques précoces comprenaient typiquement une dysostose multiplex, une hernie ombilicale et un retard staturo-pondéral, témoignant d'un début précoce et classique de la maladie.

Sur le plan neurologique, trois des cinq patients présentaient une atteinte du système nerveux central, dont un cas s'est soldé par un décès à l'âge de 20 ans, confirmant la sévérité potentielle des formes neuronopathiques non traitées.

Concernant la prise en charge thérapeutique, un seul patient bénéficiait d'un traitement enzymatique substitutif (TES), initié en 2014, soulignant les limites d'accessibilité à cette thérapie spécifique dans le contexte algérien, malgré son efficacité reconnue (Sifi et *al.*, 2015).

4.7.3. Discussion comparative : Données épidémiologiques sur les MPS I en Algérie, Tunisie et Maroc:

La prévalence des MPS dans les pays du Maghreb est amplifiée par la consanguinité élevée et l'absence de dépistage néonatal systématique. Une comparaison des données épidémiologiques disponibles en Algérie, Tunisie et Maroc met en évidence des écarts notables dans le repérage des cas, la structuration des soins et les capacités de diagnostic, qui s'expliquent aussi par des différences démographiques.

En Tunisie, pays d'environ 12 millions d'habitants, les efforts en matière de surveillance et de documentation sont notables. En 2001, Laradi et *al.* identifiaient 8 cas de MPS I sur 47 cas de MPS (environ 17 %). En 2009, Ben Turkia et *al.* rapportaient 24 cas de MPS I sur 96 patients, soit 25 % (Ben Turkia et *al.*, 2009). Cela correspond à une moyenne d'environ 2 cas de MPS I par an, soit 0,17 cas par million d'habitants et par an, ce qui reste sous-estimé mais suggère un réseau de diagnostic plus actif que dans les pays voisins.

Au Maroc, avec une population d'environ 38 millions d'habitants, les données sont plus dispersées. Une étude de 2001 rapporte 12 cas de MPS I sur 27 MPS (soit 47 %), tandis qu'une

thèse de 2012 fait état de 10 cas en 10 ans à Rabat (Boussof, 2012). Cela correspond à 1 cas de MPS I/an pour une population très importante, soit environ 0,026 cas par million d'habitants/an, ce qui suggère un fort sous-diagnostic ou une centralisation excessive des cas.

En Algérie, pays le plus peuplé du Maghreb avec environ 45 millions d'habitants, les chiffres les plus robustes proviennent du CHU d'Oran : 45 cas de MPS I entre 1980 et 2014, soit 1,28 cas par an (Cheriet Zanoutene, 2014). Ce chiffre grimpe à 4,9 cas/an après 2009, ce qui correspond à environ 0,11 cas par million d'habitants/an, toujours très inférieur à la prévalence attendue (estimée à 1/100 000 naissances dans les pays à faible consanguinité). L'étude de (Sifi et *al.*, 2015), qui ne recense que 5 patients dans une autre cohorte, confirme la fragmentation du système de surveillance. Par ailleurs, 71 % des cas étudiés à Oran étaient issus de mariages consanguins.

En termes relatifs, la Tunisie présente un ratio de détection plus élevé rapporté à sa population, probablement en raison d'une meilleure structuration du diagnostic, d'une documentation scientifique plus riche et de la présence de centres génétiques dans les régions du centre et du sud. Le Maroc présente un taux de détection faible malgré une population importante, ce qui reflète des difficultés d'accès au diagnostic en dehors des grands centres urbains. Quant à l'Algérie, bien que des progrès soient constatés depuis les années 2010, l'absence de dépistage néonatal systématique, les inégalités régionales d'accès aux soins et la concentration des services spécialisés dans quelques CHU limitent fortement la capacité de diagnostic à l'échelle nationale.

4.8. Problèmes rencontrés lors de l'épidémiologie des maladies héréditaires en Algérie

L'épidémiologie en Algérie reste faible pour plusieurs raisons structurelles, sociales et techniques :

4.8.1. Fréquence élevée des mariages consanguins

En Algérie, la consanguinité joue un rôle prépondérant dans la fréquence des maladies génétiques. Selon une recherche effectuée en 2007 par la Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche (FOREM), plus de 38% des unions matrimoniales en Algérie sont consanguines. Les taux les plus importants ont été observés dans les wilayas de Tébessa (88 %), Ghardaïa (56 %) et Aïn Defla (52 %). (Samir, B ,2015).

4.8.2. Manque d'infrastructures et de moyens diagnostiques :

En Algérie, le diagnostic des maladies génétiques est entravé par l'insuffisance de laboratoires spécialisés et le prix élevé des tests génétiques. Le professeur Azzedine Mekki met en évidence le fait que le diagnostic génétique est presque absent, hormis quelques rares mutations ciblées, et que les tests requis ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. (Mekki, A 2021).

4.8.3. Absence de registre national et de données épidémiologiques fiables :

L'absence de registre national des maladies rares et héréditaires complique l'évaluation précise de leur prévalence et entrave la planification de stratégies de santé publique adaptées. Le professeur Mekki indique que le nombre exact de patients concernés est inconnu en raison de cette lacune (Bouarissa, C. 2024).

4.8.4. Manque de sensibilisation et de formation :

L'insuffisante prise de conscience des dangers liés aux mariages consanguins et l'absence de formation adéquate pour les professionnels de la santé contribuent à la continuité de ces coutumes et à un retard dans l'identification des maladies génétiques. Il est indispensable de mener des campagnes de sensibilisation spécifiques, notamment dans les zones rurales, pour diminuer la fréquence de ces maladies (Isikioune, M. 2017).

4.8.5. Inégalités régionales d'accès aux soins :

Les wilayas du sud et de l'intérieur du pays manquent souvent d'infrastructures médicales spécialisées (pédiatres, généticiens, centres de diagnostic).

La majorité des tests génétiques ne sont disponibles que dans les grands CHU (Alger, Oran, Constantine...) (Mekki, A. 2021).

4.8.6. Manque de dépistage néonatal systématique :

Le dépistage à la naissance n'est pas généralisé, sauf pour quelques maladies (ex. hypothyroïdie congénitale dans certains hôpitaux). De nombreuses maladies passent inaperçues, surtout dans les zones rurales. (Mekki, A. 2021).

Conclusion

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) regroupent un ensemble de pathologies génétiques rares dues à des déficits enzymatiques affectant diverses voies métaboliques essentielles. Malgré leur rareté individuelle, leur impact global est loin d'être négligeable, notamment dans les populations à fort taux de consanguinité, comme en Algérie. Leur gravité réside dans la complexité des symptômes, la chronicité et le manque fréquent de prise en charge adéquate, surtout en l'absence de dépistage précoce.

Ce mémoire s'est concentré sur trois MHM majeures : la maladie de Gaucher, la phénylcétonurie (PCU) et les mucopolysaccharidoses (MPS).

La maladie de Gaucher, quant à elle, est une sphingolipidose due à un déficit en glucocérébrosidase. Elle présente des formes très variables, allant de formes chroniques modérées à une forme neuronopathique aiguë (type 2), souvent fatale dès les premières années de vie.

La phénylcétonurie, causée par un déficit en phénylalanine hydroxylase, est une maladie qui peut être bien contrôlée par un régime alimentaire strict dès la naissance. En l'absence de diagnostic précoce, elle entraîne un retard mental sévère et irréversible.

Les mucopolysaccharidoses, un groupe de maladies dues à un défaut dans la dégradation des glycosaminoglycanes, se caractérisent par une atteinte multisystémique progressive : dysmorphie, retard moteur et mental, atteintes cardiaques et osseuses. Certaines formes, notamment les MPS de type I (forme sévère de Hurler) ou II, évoluent rapidement vers une dégradation générale de l'état de santé, menant au décès en bas âge si aucun traitement n'est proposé.

En Algérie, l'évolution de ces trois maladies reste étroitement liée à la précocité du diagnostic et à l'accessibilité aux soins. La PCU bénéficie depuis quelques années d'un début de mise en place du dépistage néonatal dans certains centres, ce qui permet, lorsqu'il est effectué à temps, de prévenir les complications neurologiques. En revanche, la maladie de Gaucher et les MPS restent largement sous-diagnostiquées et mal prises en charge, en raison du coût élevé des traitements spécifiques (enzymothérapie) et du manque d'expertise nationale. Ainsi, ces deux maladies évoluent souvent vers des formes graves, faute d'un suivi adapté. L'absence de programmes de dépistage systématique aggrave le pronostic, notamment dans les formes infantiles sévères, où l'espérance de vie reste très réduite.

Parmi les trois maladies étudiées, les MPS apparaissent comme les plus graves, du fait de la sévérité de l'atteinte neurologique et viscérale, de leur progression rapide, et du manque de traitement curatif efficace accessible en Algérie. La maladie de Gaucher de type 2 suit en termes de gravité, notamment à cause de son évolution foudroyante chez l'enfant.

Sur le plan épidémiologique, l'Algérie ne dispose pas encore de registre national pour ces maladies, rendant difficile l'évaluation précise de leur prévalence. Néanmoins, des cas sont régulièrement identifiés, notamment dans les régions à forte consanguinité (Tizi Ouzou, Béjaïa, Ghardaïa, Tébessa...), ce qui suggère une sous-estimation importante. Le diagnostic repose sur des tests enzymatiques et génétiques, encore peu disponibles en dehors des grands centres hospitaliers. Le dépistage néonatal de la PCU est en cours de mise en place mais reste très limité ; celui des MPS et de la maladie de Gaucher est quasiment inexistant à l'échelle nationale.

Pour faire face aux défis posés par les maladies héréditaires du métabolisme, plusieurs axes d'action sont essentiels : renforcer le dépistage néonatal en l'adaptant au contexte algérien, développer des centres spécialisés bien équipés, créer un registre national pour mieux suivre les cas rares, encourager la collaboration entre professionnels de santé, et utiliser des outils numériques pour le suivi des patients. Par ailleurs, la recherche génétique est cruciale pour identifier les mutations responsables et développer des thérapies ciblées. Enfin, la collaboration internationale avec des experts, universités et projets de recherche permettrait de renforcer les capacités locales et d'accéder à des ressources supplémentaires.

Au terme de cette étude sur les Maladies héréditaires du métabolisme, il est intéressant d'élargir les pistes de recherche sur les trois maladies étudiées, ainsi que les autres, pour faire la lumière sur les facteurs de risques, les moyens de dépistage pour mieux comprendre les mécanismes favorisants pour ces maladies.

Bibliographie

Agence Presse Service. (2021, 26 février). Maladies rares : Appel au renforcement du dépistage précoce. APS. <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/118249-maladies-rares-appel-au-renforcement-du-depistage-precoce>

Akyol, M. U., Alden, T. D., Amartino, H., & others. (2019). Recommendations for the management of MPS IVA: Systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1107-4>

Aldenhoven, M., Jones, S. A., Bonney, D., Borrill, R. E., Coussons, M., Mercer, J., & Wynn, R. F. (2015). Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: Results after implementation of international guidelines. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(6), 1106–1109. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.002>

Altunbas, G., Ercan, S., Inanc, I. H., Ozer, O., Kervancioglu, S., & Davutoglu, V. (2015). Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, 23(4), 446–448. <https://doi.org/10.1177/0218492314528880>

Arends, M., van Dussen, L., Biegstraaten, M., & Hollak, C. E. (2013). Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease: A systematic review. *British Journal of Haematology*, 161(6), 832–842. <https://doi.org/10.1111/bjh.12316>

Barney, A. M., & others. (2021). Clinicogenetic profile, treatment modalities, and mortality predictors of Gaucher disease: A 15-year retrospective study. *Public Health Genomics*, 24(3–4), 139–148. <https://doi.org/10.1159/000514507>

Barton, N. W., et al. (1991). Replacement therapy for inherited enzyme deficiency—Macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *New England Journal of Medicine*, 324(21), 1464–1470. <https://doi.org/10.1056/NEJM199105233242104>

Becker-Cohen, R., Elstein, D., Abrahamov, A., Algur, N., Rudensky, B., Hadas-Halpern, I., & others. (2005). A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 46(5), 837–844. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.027>

Ben Turkia, H., Tebib, N., Azzouz, H., Abdelmoula, M. S., Ben Chehida, A., Chemli, J., Monastiri, K., Chaabouni, M., & others. (2009). Incidence des mucopolysaccharidoses en Tunisie. *La Tunisie Médicale*, 87(11), 782–785.

Berrah, A. (2018, December 5–6). Hematological aspects of Gaucher's disease in Algeria: About 15 cases [Conference presentation]. Joint Event on Hematology, Immunology & Traditional Medicine, Lisbon, Portugal.

Beutler, E., & Grabowski, G. A. (2001). Gaucher disease. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (8th ed., pp. 3635–3668). McGraw-Hill.

Biegstraaten, M., Mengel, E., Marodi, L., Petakov, M., Niederau, C., Giraldo, P., & others. (2010). Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: A 2-year prospective observational study. *Brain*, 133(10), 2909–2919. <https://doi.org/10.1093/brain/awq235>

Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417–1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0)

Boado, R. J., Li, J. Y., Wise, P., & Pardridge, W. M. (2004). Human LAT1 single nucleotide polymorphism N230K does not alter phenylalanine transport. *Molecular Genetics and Metabolism*, 83(4), 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2004.08.008>

Borin, M. C., & others. (2024). Gaucher disease in Brazil: A comprehensive 16-year retrospective study on survival, cost, and treatment insights. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1433970. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1433970>

Bouarissa, C. (2024, 28 février). Journée mondiale des maladies rares : état des lieux en Algérie. *Masantemavie.dz*.
<https://masantemavie.dz/revues/journee-mondiale-des-maladies-rares-etat-des-lieux-en-algerie/>

Bouhassira, D., & Attal, N. (2011). La douleur neuropathique : mécanismes, évaluation et traitements. *La Revue du Praticien*, 61(4), 515–520.

Campos, D., & Monaga, M. (2012). Mucopolysaccharidosis type I: Current knowledge on its pathophysiological mechanism. *Metabolic Brain Disease*, 27(2), 121–129. <https://doi.org/10.1007/s11011-012-9302-1>

Castillon, G., & others. (2022). Global incidence and prevalence of Gaucher disease: A targeted literature review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(1), 85. <https://doi.org/10.3390/jcm12010085>

Cheriet Zanoutene, L. (2016). *Les mucopolysaccharidoses de type 1 : Organisation de la prise en charge au CHUO d'une maladie orpheline sévère, et intérêt de l'enzymothérapie substitutive* [Thèse de doctorat en médecine]. Université d'Oran 1. <https://dspace.univ-oran1.dz/handle/123456789/3971>

Chinnery, P. F., & Hudson, G. (2013). Mitochondrial genetics. *British Medical Bulletin*, 106(1), 135–159. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldt017>

Christ, S. E. (2003). Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *Journal of the History of the Neurosciences*, 12(1), 44–54. <https://doi.org/10.1076/jhin.12.1.44.13788>

Clarke, L. A. (2024, April 11). Mucopolysaccharidosis Type I. In M. P. Adam et al. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. Retrieved from NCBI Bookshelf

Clarke, L. A., Wraith, J. E., et al. (2009). Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*, 123(1), 229–240. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0410>

Copperman, C. G., Thongkham, D., & Terry, S. F. (2012). Are they really incidental after all? *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(8), 833–834. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.1534>

- Cozma, C., Cullufi, P., Kramp, G., Hovakimyan, M., Velmishi, V., Gjokopulli, A., et al. (2020). Treatment efficiency in Gaucher patients can reliably be monitored by quantification of Lyso-Gb1 concentrations in dried blood spots. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4575. <https://doi.org/10.3390/ijms21134575>
- D'Avanzo, F., Rigon, L., Zanetti, A., & Tomanin, R. (2020). Mucopolysaccharidosis type II: One hundred years of research, diagnosis, and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1258. <https://doi.org/10.3390/ijms21041258>
- Daly, A., Evans, S., Chahal, S., Santra, S., Ashmore, C., Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2019). Glycomacropeptide: Long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1012-9>
- Dayan, B., Elstein, D., Zimran, A., & Nesher, G. (2003). Decreased salivary output in patients with Gaucher disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, 96(1), 53–56. <https://doi.org/10.1093/qjmed/96.1.53>
- Daykin, E. C., Ryan, E., & Sidransky, E. (2021). Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 132(2), 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.10.005>
- Demczko, M., & Kimmel, S. (2005). *Genetics of inherited metabolic disorders*. Medical Genetics Press.
- Dispenzieri, A., Kyle, R., Merlini, G., Miguel, J. S., Ludwig, H., Hajek, R., et al. (2009). International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 23(2), 215–224. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.307>
- Eghbali, A., Hassan, S., Seehra, G., FitzGibbon, E., & Sidransky, E. (2019). Ophthalmological findings in Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 127(1), 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.03.003>
- Elstein, D., & Zimran, A. (2020). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating Gaucher disease: Still considered only in rare cases. *Bone Marrow Transplantation Reviews*, 45(4), 220–226.
- Elstein, D., Abrahamov, A., Hadas Halpern, I., & Zimran, A. (1999). Recommendations for diagnosis, evaluation, and monitoring of patients with Gaucher disease. *Archives of Internal Medicine*, 159(11), 1254–1255.
- Fedida, B., Touraine, S., Stirnemann, J., Belmatoug, N., Laredo, J. D., & Petrover, D. (2015). Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI: What long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy? *European Radiology*, 25(10), 2969–2975. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3713-z>
- Feillet, F., Abadie, V., Berthelot, J., Assoun, M., de Baulny, H. O., de Parscau, L., & Ogier de Baulny, H. (2004). Maternal phenylketonuria: The French survey. *European Journal of Pediatrics*, 163(9), 540–546. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1474-6>

Feillet, F., van Spronsen, F. J., MacDonald, A., Trefz, F., Giovannini, M., Kamp, G., & Gizewska, M. (2010). Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics*, 126(2), 333–341. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2062>

Forum SBA-Médecine. (25 juin). Journée internationale de la phénylcétonurie : priorité à son dépistage au Maghreb. Consulté à 20h21 sur le forum SBA-Médecine.

Fost, M., Langeveld, M., Franssen, R., Hutten, B. A., Groener, J. E., de Groot, E., et al. (2009). Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 204(1), 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.004>

Froissart, R., & Bekri, S. (2014). Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses. *Archives de Pédiatrie*, 21(Suppl. 1), S27–S31. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)71605-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)71605-9)

Gaucher Patient Monitoring Working Group. (2023). Minimum recommendations for monitoring patients with Gaucher disease [PDF]. Sanofi – GaucherCare.

Gillis, S., Hyam, E., Abrahamov, A., Elstein, D., & Zimran, A. (1999). Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *American Journal of Hematology*, 61(2), 103–106. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199906\)61:2<103::AID-AJH6>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199906)61:2<103::AID-AJH6>3.0.CO;2-V)

Giugliani, R., Federhen, A., Rojas, M. V., Vieira, T., Artigalás, O., Pinto, L. L., & Schwartz, I. V. D. (2020). Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment. *Genetics and Molecular Biology*, 43(1 suppl 1), e20190194. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2019-0194>

Goker-Alpan, O., Lopez, G., Vithayathil, J., Davis, J., Hallett, M., & Sidransky, E. (2008). The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Archives of Neurology*, 65(10), 1353–1357. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1353>

Goldblatt, J., & Beighton, P. (1984). Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *The British Journal of Dermatology*, 111(3), 331–334. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb04071.x>

Gonzalez, M. J., Gassio, R., Artuch, R., & Campistol, J. (2016). Impaired neurotransmission in early-treated phenylketonuria patients. *Seminars in Pediatric Neurology*, 23(4), 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.10.007>

Grabowski, G. A. (2008). Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *The Lancet*, 372(9645), 1263–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61522-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61522-6)

Grabowski, G. A., & Mistry, P. K. (2021). Gaucher disease: Treatment and management. In *UpToDate*. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-treatment-and-management>

Grisch-Chan, H. M., Schwank, G., Harding, C. O., & Thöny, B. (2019). State-of-the-art 2019 on gene therapy for phenylketonuria. *Human Gene Therapy*, 30(11), 1274–1283. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.109>

Guffon, N. (2021). Aspects cliniques des mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses. *Revue Francophone des Laboratoires* (536).

Gupta, N., Oppenheim, I. M., Kauvar, E. F., Tayebi, N., & Sidransky, E. (2011). Type 2 Gaucher disease: Phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 46(1), 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.12.006>

Hanna, N., Parfait, B., Vidaud, D., & Vidaud, M. (2005). Mécanismes et conséquences des mutations. *Médecine/Sciences*, 21(11), 969–980. <https://doi.org/10.1051/medsci/20052111969>

Haute Autorité de Santé (HAS), & Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML). (2025, janvier). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Mucopolysaccharidoses (Type I-S – Scheie). AFPA. https://afpa.org/content/uploads/2025/01/mucopolysaccharidoses_-_pnds_-_janvier_2025.pdf

Hoffmann, B., Gibson, K. M., Müller, V., & Maier, E. M. (2010). Mucopolysaccharidoses: Clinical symptoms, diagnosis, and therapy. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(26), 449–456.

Hollak, C. E., Belmatoug, N., Cole, J. A., Vom Dahl, S., Deegan, P. B., Goldblatt, J., et al. (2012). Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4–5 years. *British Journal of Haematology*, 158(4), 528–538. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09176.x>

Hughes, D., Cappellini, M. D., Berger, M., Van Droogenbroeck, J., de Fost, M., Janic, D., et al. (2007). Recommendations for the management of the haematological and oncohaematological aspects of Gaucher disease. *British Journal of Haematology*, 138(6), 676–686. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06791.x>

Hughes, D., Mikosch, P., Belmatoug, N., Carubbi, F., Cox, T., Goker-Alpan, O., et al. (2019). Gaucher disease in bone: From pathophysiology to practice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 34(6), 996–1013. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3691>

Institut National de Santé Publique. (2007). *Relevé Épidémiologique Annuel, R.E.M., Vol XVIII(5)*.

Institut National de Santé Publique. (2007). Relevé épidémiologique annuel (R.E.M.), 18(5)

Isikioune, M. (2017, 15 mai). 40 % des handicaps en Algérie sont dus à la consanguinité. *LNR-DZ*. <https://www.lnr-dz.com>

Jancar, J. (1998). Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42(Pt 1), 97–99. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1998.00067.x>

Jiang, J., Ma, X., Huang, X., & al. (2003). Une enquête sur l'incidence de la phénylcétonurie dans le Guangdong, en Chine. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 34, 185.

- Kaluzna, M., Trzeciak, I., Ziemnicka, K., Machaczka, M., & Ruchala, M. (2019). Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1247-9>
- Kaplan, P., Baris, H., De Meirleir, L., Di Rocco, M., El-Beshlawy, A., Huemer, M., et al. (2013). Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *European Journal of Pediatrics*, 172(4), 447–458. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1863-8>
- Kauli, R., Zaizov, R., Lazar, L., Pertzalan, A., Laron, Z., Galatzer, A., et al. (2000). Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: Natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Israel Medical Association Journal*, 2(2), 158–163.
- Kocic, M., Djuricic, S. M., Djordjevic, M., Savic, D., Kecman, B., & Sarajlija, A. (2018). Appendiceal involvement in a patient with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 68, 109–111. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.12.004>
- Laradi, S., Monastiri, K., Ferchichi, S., et al. (2001). Étude clinico-biologique et moléculaire des mucopolysaccharidoses en Tunisie du centre et du sud. *Annales de Biologie Clinique*, 59(1), 63–67.
- Levy, H. L., Milanowski, A., et al. (2007). Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: A phase III randomised placebo-controlled study. *The Lancet*, 370(9586), 504–510. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61206-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61206-3)
- Levy, H. L., Sarkissian, C. N., & Scriver, C. R. (2018). Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(3), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.003>
- Malek, R., et al. (2023). Guide Gaucher en Algérie (1^{re} éd.). Sous l'égide de la Société Algérienne de Médecine Interne (SAMI) et de la Société Algérienne de Pédiatrie (SAP). <https://cdnc.heyzone.com/flip-book/pdf/121bb2c618b5a4ba57a8b1f8443f6992c9b7a4d4-1.pdf>
- Mekki, A. (2021, 4 mars). Qu'en est-il de ces maladies en Algérie ? *Sanofi Algérie*.
- Michelakakis, H., Spanou, C., Kondyli, A., Dimitriou, E., Van Weely, S., Hollak, C. E., et al. (1996). Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in Gaucher disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1317, 219–222. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(96\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(96)00065-9)
- Mignot, C., Doummar, D., Maire, I., De Villemeur, T. B., & French Type 2 Gaucher Disease Study Group. (2006). Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain & Development*, 28(1), 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.05.007>
- Mikosch, P., Reed, M., Stettner, H., Baker, R., Mehta, A. B., & Hughes, D. A. (2009). Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry. *Molecular Genetics and Metabolism*, 96(3), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.11.160>

- Mistry, P. K., & Weinreb, N. J. (2015). *Gaucher Disease: Basic and Clinical Aspects*. Springer.
- Mistry, P. K., Belmatoug, N., & Vellodi, A. (2017). Gaucher disease: Clinical features, diagnosis, and management. *Blood Reviews*, 31(3), 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.01.001>
- Mistry, P. K., Liu, J., Yang, M., Nottoli, T., McGrath, J., Jain, D., et al. (2010). Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *PNAS*, 107(45), 19473–19478. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003308107>
- Mistry, P. K., Sirrs, S., Chan, A., Pritzker, M. R., Duffy, T. P., Grace, M. E., et al. (2002). Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 77(1–2), 91–98. <https://doi.org/10.1006/mgme.2002.6651>
- Muenzer, J. (2011). Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*, 50(Suppl 5), v4–v12. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker394>
- Muntau, A. C., du Moulin, M., & Feillet, F. (2018). Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0–4 years of age. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 173. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0914-3>
- NORD – National Organization for Rare Disorders. (n.d.). X-linked Inheritance. Retrieved from <https://rarediseases.org>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2020). Newborn screening: a global review of current practices (Rapport technique, OCDE).
- Orvisky, E., Park, J. K., LaMarca, M. E., Ginns, E. I., Martin, B. M., Tayebi, N., et al. (2002). Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: Correlation with phenotype and genotype. *Molecular Genetics and Metabolism*, 76(3), 262–270. <https://doi.org/10.1006/mgme.2002.3259>
- Pediatric Hematology and Oncology. (2002). 19(6), 389–397. <https://doi.org/10.1080/08880010290092983>
- Peña, M. J., Pinto, A., Daly, A., MacDonald, A., La Rivière, J., Robert, M., & van Dam, E. (2018). The use of glycomacropeptide in patients with phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(11), 1791. <https://doi.org/10.3390/nu10111791>
- Penrose, L., & Quastel, J. H. (1937). Metabolic studies in phenylketonuria. *The Biochemical Journal*, 31(2), 266–274. <https://doi.org/10.1042/bj0310266>
- Pichard, S. (2018, 8 novembre). Un Gaucher peut en cacher un autre... [Présentation]. Institut Pasteur. <https://arepege.org/wp-content/uploads/2018/12/Gaucher-Pasteur-nov-2018.pdf>
- Ricquier, D. (2005). Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique. *Médecine/Sciences*, 21(5), 512–516.

- Roghi, A., Poggiali, E., Cassinerio, E., Pedrotti, P., Giuditta, M., Milazzo, A., et al. (2017). The role of cardiac magnetic resonance in assessing the cardiac involvement in Gaucher type 1 patients: Morphological and functional evaluations. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*, 18(4), 244–248. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000481>
- Roshan Lal, T., Seehra, G. K., Steward, A. M., Poffenberger, C. N., Ryan, E., Tayebi, N., et al. (2020). The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study. *Neurology*, 95(15), e2119–e2130. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010454>
- Rosser, B. A., Chan, C., & Hoschtitzky, A. (2022). Surgical management of valvular heart disease in mucopolysaccharidoses: A review of literature. *Biomedicines*, 10(2), 375. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020375>
- Rouse, B., Azen, C., Koch, R., & Maternal PKU Collaborative Study Group. (1997). Maternal phenylketonuria collaborative study (MPKUCS) offspring: Facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *American Journal of Medical Genetics*, 69(1), 89–95. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970111\)69:1<89::AID-AJMG14>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19970111)69:1<89::AID-AJMG14>3.0.CO;2-J)
- Safi, M., Talbaoui, H., Chabraoui, L., & Kriouile, Y. (2001). Pratique quotidienne. *Annales de Biologie Clinique*, 59(1), 100–104.
- Samir, B. (2015, 21 avril). 2 millions d'enfants en souffrent. *Presse-Algérie. Le Midi-Dz*. www.lemidi-dz.com
- Saranjam, H. R., Sidransky, E., Levine, W. Z., Zimran, A., & Elstein, D. (2012). Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease. *Oral Diseases*, 18(5), 421–429. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01897.x>
- Saudubray, J. M., & Garcia-Cazorla, À. (2018). Inborn errors of metabolism overview: Pathophysiology, manifestations, and management. In *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (pp. 343–355). McGraw-Hill.
- Saudubray, J.-M., Baumgartner, M. R., & Walter, J. H. (Eds.). (2012). *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment* (5th ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-15720-2>
- Scherer, H., Caeymaex, L., & Garel, M. (2013). La décision d'interrompre une grossesse pour raison médicale : un processus complexe et douloureux. *Archives de Pédiatrie*, 20(2), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.11.007>
- Schultz, M. L., Tecedor, L., Chang, M., & Davidson, B. L. (2011). Clarifying lysosomal storage diseases. *Trends in Neurosciences*, 34(8), 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.005>
- Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., & Valle, D. (2001). *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (8th ed.). McGraw-Hill.
- Sidransky, E., Ryan, E., Windle, M., & Steiner, R. D. (2023). Gaucher disease: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/944157-workup>

- Sifi, Y., Mechakra, A., Maazouzi, W., Dib, H., & Boutrid, N. (2015). Les mucopolysaccharidoses de type I : caractéristiques cliniques et profil évolutif. *Revue Neurologique*, 171, A80. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.249>
- Sly, W. S., Quinton, B. A., MacAlister, W. H., & Rimoin, D. L. (1973). Beta-glucuronidase deficiency: Report of clinical, radiologic and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *The Journal of Pediatrics*, 82(2), 249–257. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(73\)80066-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(73)80066-7)
- Société Algérienne de Médecine Interne (SAMI) & Société Algérienne de Pédiatrie (SAP). (2023). *Guide Gaucher en Algérie* (1^{re} éd.) [PDF]. <https://cdnc.heyzone.com/flip-book/pdf/121bb2c618b5a4ba57a8b1f8443f6992c9b7a4d4-1.pdf>
- Starosta, R. T., Vairo, F. P. E., Dornelles, A. D., Basgalupp, S. P., Siebert, M., Pedroso, M. L. A., et al. (2020). Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 22, 100564. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100564>
- Steward, A. M., Wiggs, E., Lindstrom, T., Ukwuani, S., Ryan, E., Tayebi, N., et al. (2019). Variation in cognitive function over time in Gaucher disease type 3. *Neurology*, 93(24), e2272–e2283. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008582>
- Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., et al. (2017). A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), Article 441. <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
- Stirnemann, J., Caubel, I., & Belmatoug, N. (2004, décembre). *La maladie de Gaucher*. Encyclopédie Orphanet. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-gaucher.pdf>
- Stirnemann, J., et al. (2012). The French Gaucher's disease registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, 77. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-77>
- Taddei, T. H., Dziura, J., Chen, S., Yang, R., Hyogo, H., Sullards, C., & Mistry, P. K. (2010). High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: Characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(3), 291–300. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9070-1>
- Taddei, T. H., Kacena, K. A., Yang, M., Yang, R., Malhotra, A., Boxer, M., et al. (2009). The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *American Journal of Hematology*, 84(4), 208–214. <https://doi.org/10.1002/ajh.21401>
- Therrell, B. L., Jr., & Adams, J. (2014). Newborn screening for inherited metabolic disorders in the Middle East and North Africa. *International Journal of Neonatal Screening*, 1(1), 17–31.
- Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R., Dimmock, D., & Longo, N. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(1), 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.004>

Torri, S., et al. (2022). Observational study of birth outcomes in children with inborn errors of metabolism. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01946-8>

Van Spronsen, F. J., de Groot, M. J., Hoeksma, M., Reijngoud, D.-J., & van Rijn, M. (2010). Large neutral amino acids in the treatment of PKU: From theory to practice. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(6), 671–676. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9138-6>

Van Spronsen, F. J., et al. (2014). Newborn screening for inherited metabolic disorders: Status in the Middle East and North Africa. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37(4), 625–632.

Van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., & MacDonald, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743–756. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)

Van Wegberg, A. M. J., et al. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>

Vellodi, A., Tylki-Szymanska, A., Davies, E. H., Kolodny, E., Bembi, B., Collin-Histed, T., et al. (2009). Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32(5), 660–664. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1118-1>

Voznyi, Y. V., Keulemans, J. L., & van Diggelen, O. P. E. (2001). Mucopolysaccharidosis VII (Sly syndrome): Diagnosis, clinical presentation, and enzyme analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 74(3), 203–211. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3266>

Waisbren, S. E., Brown, M. J., de Sonnevile, L. M. J., & Levy, H. L. (1994). Review of neuropsychological functioning in treated phenylketonuria: An information processing approach. *Acta Paediatrica*, 83(407 Suppl), 98–103. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13255.x>

Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrbach, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., & Leviton, L. (2007). Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 92(1–2), 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006>

Weinreb, N. J., et al. (2018). Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 68, 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.002>

Woolf, L. I., & Vulliamy, D. G. (1951). Phenylketonuria with a study of the effect upon it of glutamic acid. *Archives of Disease in Childhood*, 26(130), 487–494. <https://doi.org/10.1136/adc.26.130.487>

Zimran, A., & Elstein, D. (2020). Gaucher disease. In R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger, et al. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>

Zimran, A., Altarescu, G., Rudensky, B., Abrahamov, A., & Elstein, D. (2005). Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology*, 10(2), 151–156.
<https://doi.org/10.1080/10245330400026100>

Résumé

Ce mémoire traite des maladies héréditaires du métabolisme, en mettant l'accent sur trois affections majeures : la maladie de Gaucher, la phénylcétonurie et les mucopolysaccharidoses. À travers une revue de la littérature, il explore leurs épidémiologies et les manifestations cliniques, les moyens diagnostiques et les options thérapeutiques actuelles. Ce travail met en lumière l'importance du dépistage précoce et de la prise en charge multidisciplinaire pour limiter les complications à long terme.

Mots-clés :

Maladies héréditaires du métabolisme, maladie de Gaucher, phénylcétonurie, mucopolysaccharidoses, épidémiologie, dépistage, thérapie enzymatique.

Abstract

This thesis addresses inherited metabolic disorders, focusing on three major conditions: Gaucher disease, phenylketonuria, and mucopolysaccharidoses. Through a literature review, it explores their epidemiology, clinical manifestations, diagnostic methods, and current therapeutic options. This work highlights the importance of early screening and multidisciplinary management to reduce long-term complications.

Keywords:

Inherited metabolic disorders, Gaucher disease, phenylketonuria, mucopolysaccharidoses, epidemiology, screening, enzyme therapy.

الملخص

تتناول هذه الأطروحة الأمراض الأيضية الوراثية، مع التركيز على ثلاث حالات رئيسية: داء غوشيه، وداء الفينيل كيتونوريا، وداء عديدات السكاريد المخاطية. ومن خلال مراجعة الأدبيات، تستكشف هذه الأطروحة خصائص هذه الأمراض، ووبائياتها ومظاهرها السريرية، ووسائل التشخيص، والخيارات العلاجية الحالية. وتبرز هذه الدراسة أهمية الكشف المبكر والإدارة متعددة التخصصات للحد من المضاعفات طويلة الأمد.

الكلمات المفتاحية:

الأمراض الأيضية الوراثية، داء غوشيه، بيلة الفينيل كيتون، داء عديدات السكاريد المخاطية، علم الأوبئة، الفحص، العلاج الإنزيمي.

.....



Déclaration de correction de mémoire de master 2025

Référence du mémoire N°: / 2025	PV de soutenance N°: / 2025	
Nom et prénom(en majuscule) de l'étudiant (e) : OUARAB KATIA / BENAISSA SABRINA	L'élève ou l'élève (e) : OUARAB KATIA / BENAISSA SABRINA	
La mention التقدير	Note(./20) العلامة	L'intitulé de mémoire المذكرة عنوان
Les maladies héréditaires du métabolisme		

Déclaration et décision de l'enseignant promoteur : تصريح وقرار الأستاذ المشرف :

Déclaration : Je soussigné (e), Alba Abdurhamane (grade) MA à l'université de Biskra, avoir examiné intégralement ce mémoire après les modifications apportées par l'étudiant. J'atteste que : * le document a été corrigé et il est conforme au model de la forme du département SNV * toutes les corrections ont été faites strictement aux recommandations du jury. * d'autres anomalies ont été corrigées	تصريح : أنا الممضي (ة) أسفله Alba Abdurhamane (الرتبة) MA بجامعة Biskra، أصرح بأنني راجعت محتوى هذه المذكرة كليا مراجعة دقيقة وهذا بعد التصحيحات التي أجراها الطالب بعد المناقشة، وعليه أشهد بأن : * المذكرة تتوافق بشكلها الحالي مع النموذج المعتمد لقسم علوم الطبيعة والحياة. * المذكرة صححت وفقا لكل توصيات لجنة المناقشة * تم تدارك الكثير من الإختلالات المكتشفة بعد المناقشة
---	---

Décision : Sur la base du contenu scientifique, de degré de conformité et de pourcentage des fautes linguistiques, Je décide que ce mémoire doit être classé sous la catégorie		قرار : اعتمادا على درجة مطابقتها للنموذج ، على نسبة الأخطاء اللغوية وعلى المحتوى العلمي أقرر أن تصنف هذه المذكرة في الدرجة :			
acceptable مقبول	ordinaire عادي	bien حسن	très bien جيد جدا	excellent ممتاز	exceptionnel متميز
E	D	C	B	A	A+



الأستاذ المشرف
Alba Abdurhamane

التاريخ
2025 / 06 / 24