

Association Tunisienne d'Etude des Maladies
Métaboliques Héritaires (ATEMMH)

En collaboration avec la Société Tunisienne de Médecine Interne (STMI)



Maladies Métaboliques Héritairesde la transition à l'âge adulte....



Samedi 16 Février 2019
Hôtel l'Acropole
Les Berges du Lac
Tunis

Adresse : Service de Pédiatrie – Pr N. TEBIB - Hôpital la Rabta - Tunis

Tél : 71.57.8923 – Tél/Fax : 71.570.973

mail : atemmh@gmail.com - Site web : www.atemmh.org

Association Tunisienne d'Etude des Maladies
Métaboliques Héritaires (ATEMMH)

Société Tunisienne de Médecine Interne (STMI)

Bureau ATEMMH

Président
TEBIB Néji

Vice-Président
MONASTIRI Kamel

Secrétaire Générale
BEN CHEHIDA Amel

Secrétaire Générale Adjointe
BEN ABDELAZIZ Rim

Trésorière
OUERTANI Ines

Trésorière Adjointe
CHIOUKH Fatma Zohra

Membres
MRAD Ridha
CHABCHOUB Imen
TEJ Amel

Bureau STMI

Présidente
SMITI KHANFIR Monia

Vice-Présidente
HAMZAOUI Amira

Secrétaire Générale
BEN ABDELGHANI Khaoula

Secrétaires Générales Adjointes
JAZIRI Fatima
BOUKHRIS Imen

Trésorière
AJILI Faïda

Trésoriers Adjointes
SAID Fatma
KECHIDA Malek

Membres
BELAKHAL Syrine
KORT Youssef

Programme

Matinée

08h00-09h00 Accueil - inscription

1^{ère} Séance

Modérateurs : *Fitouri Z, Sanhaji H, Trabelsi M, Larbi Th*

09h00-10h00 Communications orales

2^{ème} Séance

Modérateurs : *Labarthe F, Maillot Fs, Miladi N, Khanfir M*

10h00-10h45 Vers une nouvelle classification des Maladies Métaboliques Héréditaires (MMH) et de leurs expressions neurologiques
Maladies du neurodéveloppement et maladies neurodégénératives : 2 entités ou un continuum ?
Saudubray JM

10h45-11h15 Pause-café et **visite des posters (N°1-N°12)**

Modérateurs : *Jaziri F, Khamassil*

3^{ème} Séance

Modérateurs : *Saudubray JM, Gouider R, Gannouni S, Ben Abdelghani Kh*

11h15-11h45 Maladies héréditaires du métabolisme :
Quelles différences enfant/adulte
Labarthe F

11h45-12h30 Situations particulières et urgences à l'âge adulte
Maillot F

12h30-13h00 Discussion

13h00-14h30 Pause déjeuner et **visite des posters (N°13-N°23)**

Modérateur : *Ajili F, Tej A*

Après-midi

4^{ème} Séance

Modérateurs : *Ben Becher S, Turkil, Hamzaoui S, Haddad S*

14h30-15h30

Expérience Française dans la transition des MHM et la prise en charge à l'âge adulte

Labarthe F, Maillot F

15h30-17h00

Les maladies métaboliques en Tunisie : de la transition à l'âge adulte

- Le vécu du pédiatre

Ben Chehida A, Ben Abdelaziz R

- Le vécu du neurologue

Kraoua I

- Le vécu de l'interniste

Larbi Th

17h00-18h00

Cocktail de clôture

Annonce

12ème Ecole des Maladies Héréditaires du Métabolisme

13-14 Avril 2019, Hôtel Syphax - Sfax

- Table ronde : Les Mucopolysaccharidoses
- Conférences
- Symposia
- Communications affichées

Le dernier délai de soumission des abstracts est **le 16/03/19 à minuit**

- Ateliers interactifs
 - Démarche diagnostique devant une détresse métabolique néonatale
 - Apport de l'IRM dans les maladies métaboliques héréditaires
 - Les Mucopolysaccharidoses

Le nombre de participants par atelier est limité, les premiers inscrits seront les premiers retenus.

NB! L'inscription sera ouverte le lundi **25 Février 2019** via le site :

Un tarif préférentiel sera offert pour les inscriptions avec
précoce savant le **24 Mars 2019 à minuit.**

Pour tout renseignement complémentaire (modalités de paiement, soumission et inscription), veuillez consulter le site web www.atemmh.org

Conférences

Vers une nouvelle classification des Maladies Métaboliques Héréditaires (MMH) et de leurs expressions neurologiques Maladies du neurodéveloppement et maladies neurodégénératives : deux entités ou un continuum ?

Pr Jean Marie Saudubray

*Department of Neurology, Neurometabolic Unit, Hopital Pitié Salpêtrière,
Paris, France*

Jean-Marie Saudubray, MD (1); Angela Garcia-Cazorla, MD, PhD (2)

An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders

Dialogues Clin Neurosci. 2018;20:.

- (1) Department of Neurology, Neurometabolic Unit, Hopital Pitié Salpêtrière, Paris, France (Jean-Marie Saudubray)
- (2) Neurometabolic Unit and Synaptic Metabolism Lab (Department of Neurology), Institut Pediàtric de Recerca, Hospital Sant Joan de Déu and CIBERER (ISCIII), Barcelona, Spain (Angela Garcia-Cazorla)

Maladies héréditaires du métabolisme : Quelles différences Enfant/adulte ?

*Pr François Labarthe, Médecine Pédiatrique, CHU Tours, France
Centre de Référence Maladies Métaboliques du Grand Ouest*

Le nombre de patients suivis à l'âge adulte pour une maladie héréditaire du métabolisme ne cesse de croître, à la fois du fait de l'amélioration de l'espérance de vie des enfants atteints en lien avec les progrès thérapeutiques constants, mais également dû à un accroissement du nombre de patients diagnostiqués à l'âge adulte du fait d'une meilleure connaissance de ces maladies. Le nombre de patients adultes est en train

de dépasser le nombre de patients pédiatriques et la prise en charge des patients adultes est devenue un problème de santé publique du fait de la nécessité d'organiser un réseau de prise en charge adulte.

Deux situations existent pour les patients adultes, avec un certain nombre de problématiques communes, mais également certaines spécificités. Il peut s'agir soit d'organiser le relais de la prise en charge d'un patient pédiatrique devenu adulte, soit d'un diagnostic de maladie métabolique héréditaire à l'âge adulte.

Le choix du médecin d'adulte. Alors que les pédiatres ont une formation plutôt de « médecin interniste de l'enfant » et que certains se sont spécialisés dans la prise en charge des maladies métaboliques sous toutes ses formes, la plupart des médecins d'adulte concernés exercent une activité souvent très spécialisée et rarement dans le cadre des maladies métaboliques. Ainsi, le choix du médecin d'adulte prenant le relais d'un suivi pédiatrique et souvent fait en fonction des problématiques cliniques ou thérapeutiques prédominantes. Les maladies à régime seront la plupart du temps orientées vers des médecins ayant des compétences en nutrition (Nutrition, endocrinologie, médecine interne, ...), les maladies neurologiques vers le neurologue, la maladie de Gaucher vers l'hématologue ou la maladie de Fabry vers le néphrologue. Pour les patients diagnostiqués à l'âge adulte, le choix du médecin référent se fait souvent naturellement en fonction des symptômes qui ont mené au diagnostic. Mais cela veut aussi dire que la sensibilisation et l'information des médecins d'adultes ne se limite pas à un petit nombre de médecins mais à la quasi-totalité des médecins d'adultes spécialisés ou généralistes, rendant la tâche beaucoup plus complexe.

La présentation clinique. La description clinique des maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte s'est initialement limitée aux manifestations pédiatriques avec des formes frustes en lien avec la plupart du temps une activité enzymatique résiduelle significative. On sait maintenant qu'il existe aussi de nouveaux symptômes spécifiques de l'âge adulte, voire des présentations adultes différentes des formes pédiatriques. La symptomatologie des maladies métaboliques héréditaires à l'âge adulte reste donc à décrire et à compléter, avec de vraies spécificités.

Les complications à l'âge adulte peuvent également être différentes de ce

qu'il se passe durant l'enfance, voire spécifiques de l'âge adulte. Par exemple le suivi d'un patient atteint de phénylcétonurie est différent durant l'enfance et à l'âge adulte, avec des enjeux (ex : grossesse de la femme PCU) et des complications (ex : pathologies osseuses, complications neuro-psychiatriques, ...) spécifiques.

Le traitement peut avoir des enjeux spécifiques à l'âge adulte. Il doit être adapté en fonction de l'autonomie du patient, de ses conditions de vie et de l'équilibre métabolique recherché qui peut être différent selon l'âge (ex : PCU). Dans les situations d'urgence, les services de soins critiques adultes ont des organisations différentes de ceux pédiatriques, et seront par exemple très à l'aise avec les techniques d'épuration extracorporelle en cas de maladie par intoxication, mais beaucoup moins à l'aise avec les traitements diététiques (préparation et administration d'une nutrition entérale spécifique d'urgence).

Le suivi est donc à organiser différemment à l'âge adulte, avec un médecin qui coordonne les soins mais de multiples intervenants spécialisés. Les soins doivent être organisés et le suivi structuré, de même que la gestion des situations d'urgence doit être anticipée. Enfin, la prise en charge à l'âge adulte doit tenir compte des spécificités médico-sociales telles que le degré d'autonomie du patient et de qui va reprendre les tâches antérieurement gérées par les parents, l'insertion professionnelle et la vie familiale, ...

L'augmentation du nombre de patients adultes atteints de maladies héréditaires du métabolisme justifie donc de structurer un réseau de soins « adulte » qui ne pourra pas être totalement calqué sur l'organisation pédiatrique du fait de spécificités adultes. La transition enfant-adulte doit également être organisée. L'organisation en réseau de centres de référence et de compétences au sein d'une filière de soins (G2M) facilite grandement cette structuration.

Maladies héréditaires du métabolisme : Situations particulières et urgences à l'âge adulte

*Pr François Maillot, Médecine Interne, CHU Tours, France
Centre de Référence Maladies Métaboliques du Grand Ouest*

Dans la prise en charge des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme (MHM), il existe des situations particulières à l'âge adulte. Celles-ci sont de mieux en mieux décrites, grâce au développement de la médecine métabolique de l'adulte dans des centres spécialisés.

Les MHMs plus spécifiques de l'adulte. Il s'avère que certaines pathologies sont très majoritairement (voire exclusivement) diagnostiquées chez des patients adultes. A titre d'exemple, la porphyrie hépatique aiguë ne s'exprime que très rarement avant la puberté. De même la glycogénose de type 5 (maladie de Mc Ardle) est souvent diagnostiquée à la 2^{ème} voire 3^{ème} décennie mais parfois beaucoup plus tard (après 50 ans dans notre expérience dont un cas exceptionnel chez un homme âgé de 84 ans). Le diagnostic de la maladie de Gaucher de type 1 est également plutôt établi chez les patients adultes, avec un âge moyen de 30 ans dans le registre français. D'autres MHMs peuvent être concernés (maladie de Fabry, adrénoleucodystrophies, ...).

La prise en charge des grossesses. Certaines MHMs comportent des risques maternels et fœtaux qu'il faut savoir anticiper et gérer. Idéalement, la grossesse d'une patiente atteinte de MHM doit bénéficier d'une prise en charge préconceptionnelle. Pour les maladies sujettes à décompensation, il est préférable que la grossesse se fasse en situation de stabilité métabolique. Pour les patientes atteintes de phénylcétonurie, la phénylalaninémie doit être contrôlée (120-360 $\mu\text{mol/L}$) avant et pendant toute la grossesse pour réduire les risques d'embryofoetopathie phénylcétonurique. Pour les glycogénoses hépatiques, le suivi des glycémies en début de grossesse doit être étroit et l'apport glucidique adapté rapidement pour éviter les hypoglycémies. Ces exemples illustrent les spécificités de prise en charge de chaque patiente enceinte dans le contexte d'une MHM.

La gestion du vieillissement et des comorbidités. Le vieillissement des patients atteints de MHMs pose une problématique nouvelle, encore peu connue, mais parfois prévisible. En effet, il est établi que l'incidence de l'hypertension artérielle ou le diabète augmente avec l'âge. Ces 2 pathologies doivent être prises en charge efficacement car elles augmentent le risque pour le patient atteint de développer une maladie rénale chronique à laquelle il est peut-être déjà exposé, en lien avec sa MHM (exemple : glycogénoses de type 1). Comme pour tout patient, les autres facteurs de risque cardiovasculaire doivent être dépistés et traités, ce qui peut poser problème (exemple : pour traiter une hypercholestérolémie, peut-on prescrire une statine chez un patient qui a une glycogénose musculaire ?). La prise en charge de l'ostéoporose est également une situation fréquente qui doit être anticipée, car le risque augmente avec l'âge et certains patients atteints de MHM sont exposés (glycogénoses hépatiques, MHMs traitées par un régime hypoprotidique,...).

Urgences métaboliques chez l'adulte. La gestion de toutes les urgences métaboliques doit faire partie des compétences du médecin métabolicien d'adultes, notamment pour les patients avec des pathologies qu'il prend en charge en relais de la pédiatrie et qui peuvent à tout moment être admis pour une décompensation métabolique aiguë: déficits du cycle de l'urée, leucinose, acidémies organiques, déficits de beta-oxydation des acides gras,...Des protocoles spécifiques doivent être disponibles dans les services de soins et une collaboration étroite avec une équipe de réanimation est indispensable. Certaines MHMs peuvent également se révéler dans un contexte aigu à l'âge adulte, ce qui impose de mener de front l'enquête étiologique et le traitement en urgence. Les situations cliniques sont globalement les mêmes que chez l'enfant : encéphalopathie aiguë, rhabdomyolyse aiguë, troubles psychiatriques, épilepsie,...En théorie, toutes les MHMs peuvent être à l'origine d'une décompensation métabolique inaugurale à l'âge adulte. En pratique, selon notre expérience et l'analyse de la littérature, certaines MHMs sont plus fréquemment rencontrées (déficits du cycle de l'urée, porphyries aiguës, maladie de Wilson, MCAD,...).

Expérience Française dans la transition des MHM et la prise en charge à l'âge adulte

Pr François Labarthe (1), Pr François Maillot (2)

(1) Médecine Pédiatrique, CHU Tours, France

(2) Médecine Interne, CHU Tours, France

Centre de Référence Maladies Métaboliques du Grand Ouest

B. Chabrol A, P. Jacquin, L. Francois, P. Broue C, D. Dobbelaere D Douillard, D Dubois, F. Feillet, A. Perrier, A. Fouilhoux, F. Labarthe D. Lamirea, K. Mazodier, F. Maillot, F. Mochel, M. Schiff, N. Belmatoug.

Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M).

Archives de Pédiatrie 25 (2018) 344–349

Les maladies métaboliques en Tunisie : de la transition à l'âge adulte Le vécu du pédiatre

Amel Ben Chehida, Rim Ben Abdelaziz, Hela Boudabous, Sana Ben Messaoud, Hatem Azzouz, Hadhami BenTurkia, Marie Françoise Ben Dridi, Med Slim Abdelmoula, NéjiTebib

Service de pédiatrie CHU La Rabta, Laboratoire de recherche : LR12 SP02

La transition des patients atteints de maladies chroniques des services pédiatriques aux services de l'adulte est un défi pour le patient, sa famille et ses médecins. Les difficultés du continuum des soins sont liées à un fonctionnement différent du milieu pédiatrique et adulte. La transition nécessite une préparation rigoureuse pour garantir sa réussite. Elle est encore plus problématique quand il s'agit de maladies relativement rares, comme les maladies héréditaires du métabolisme (MHM). Ces maladies sont souvent diagnostiquées par les pédiatres, mais elles sont peu connues par les médecins de l'adulte.

En Tunisie, le service de pédiatrie de l'hôpital La Rabta, comportant des métaboliciens formés auprès des services spécialisés parisiens, est considéré comme le centre de référence des MHM, à l'échelle du pays voire du Maghreb, pour certaines pathologies. Ce service comporte 6 pédiatres et 3 nutritionnistes spécialisés en MHM. Parmi les 40 lits, l'unité des MHM comporte 17 lits et accueillent 50 à 60 nouveaux cas de MHM par an [1].

Etat des lieux au service de pédiatrie CHU La Rabta en 2018 :

Selon les statistiques du service, plus de 800 patients sont diagnostiqués comme porteurs de MHM en une trentaine d'année (1988-2018) : plus de 500 anomalies du métabolisme intermédiaires (111 patients atteints de phénylcétonurie, 64 de tyrosinémie, 119 d'acidurie organique, 65 de glycogénose de type I, 58 de glycogénose de type III, 25 d'anomalie du cycle de l'urée, 120 d'anomalies de la chaîne respiratoire ou de la bêtaoxydation des acides gras) et 300 maladies de surcharge (près de 100 mucopolysaccharidoses et 200 sphingolipidoses). Parmi eux, plus de 150 patients ont atteint l'âge de la transition (19%) : soit 16% des anomalies du métabolisme intermédiaire et 24% des maladies lysosomales.

Le transfert des patients aux médecins d'adultes doit se préparer en fonction des complications et des besoins spécifiques des patients atteints de MHM à l'âge de la transition et les compétences disponibles.

Les particularités des MHM à l'âge de la transition et les défis dus aux spécificités de l'adolescence et l'âge adulte (emploi, grossesse et qualité de vie) ont été étudiés à partir à travers des vignettes cliniques illustratives et des travaux réalisés dans le service et le laboratoire de recherche (LR12SPo2).

Depuis l'année universitaire 2014-2015, un certificat d'études complémentaires (CEC) « maladies héréditaires du métabolisme » est mis en place à la faculté de médecine de Tunis. Ce CEC a permis la formation de quelques médecins d'adultes dans le diagnostic et la prise en charge des MHM.

- Anomalies du métabolisme intermédiaire et déficits énergétiques :

Aucun de nos patients n'a été transféré aux services de l'adulte pour une prise en charge globale de sa maladie. Mais plusieurs spécialistes ont été sollicités, chacun pour une des complications ou des comorbidités. Certains sont décédés aux services d'urgence ou de réanimation médicale ou chirurgicale d'une complication aiguë de leur maladie : une patiente atteinte de glycogénose type I est décédée à 23 ans dans un tableau d'acidose lactique sévère compliquant une pancréatite aiguë (liée à l'hypertriglycémie); une patiente âgée de 29 ans est décédée par hypoglycémie de jeûne compliquant une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes (décompensation d'une cirrhose hépatique), un patient âgé de 22 ans atteint d'une acidurie propionique est décédé d'un trouble du rythme compliquant une cardiomyopathie...

- Maladies de surcharge lysosomales :

Dans notre série, 35% des patients adultes ont été perdus de vue ou décédés et 60% des patients adultes sont encore suivis en pédiatrie. C'est ainsi que 20 patients atteints de maladie de Gaucher ont pu avoir un traitement spécifique : une enzymothérapie substitutive (15 patients) ou un traitement par réducteurs de substrats (6 patients) dans le cadre d'essais cliniques, de traitement compassionnel offert par les firmes pharmaceutiques ou les programmes de charité, de même qu'un patient atteint de maladie de Fabry au stade d'hyperfiltration glomérulaire. Dans ce groupe de maladies lysosomales, il n'a pu avoir de transfert organisé que dans 5% des cas seulement : en effet, 3 patients atteints de maladie de Gaucher ont été transférés vers le centre de greffe de moelle osseuse et 3 autres au service de médecine interne de l'hôpital Mongi Slim.

Réflexion sur la transition dans notre contexte :

Selon la *Society for Adolescent Medicine* en 1993 [2], la transition est « le mouvement délibéré et planifié, des adolescents et des jeunes adultes avec des conditions chroniques, physiques ou médicales, d'un système de soins centré sur l'enfant à un système de soins destiné aux adultes ». Elle a pour but optimal de « fournir des soins de façon ininterrompue et coordonnée, appropriés du point de vue développemental ainsi que psychosocial, et global ». Cette définition reste la plus communément

utilisée dans le domaine du passage des soins pédiatriques aux soins pour adultes [3]. Elle rejoint celle adoptée par l'*American Academy of Pediatrics* en 1996 [4].

La transition **n'est pas un simple transfert** qui est un fait soudain et parfois arbitraire, car déclenché par l'atteinte de l'âge de 18 ans, où le patient est transféré des soins pédiatriques aux soins adultes, sans préparation. C'est plutôt un processus organisé et coordonné se déroulant sur une durée bien déterminée n'impliquant pas le patient seul [5]. Ce processus a pour but de faciliter le transfert en **évitant l'arrêt du suivi** médical des jeunes après le suivi pédiatrique.

Pour nos patients, nous n'avons pas pu planifier une continuité du suivi global dans les services d'adultes. Nous avons juste assuré un simple transfert ponctuel, dans le temps et/ou l'espace pour des complications données avec un suivi en parallèle dans le service pédiatrique d'origine. Ce transfert ne représente en réalité qu'une partie de la transition [5].

Avec l'atteinte de l'âge adulte des patients suivis pour des MHM, la première question qui s'est posée était vers quelle spécialité transférer ces patients puisque la spécialité adulte « métabolisme » n'existe pas encore. Pour certains cas, le transfert s'est fait selon l'organe qui souffre le plus : par exemple, vers les services d'orthopédie et maxillo-faciale pour la picnodysostose (orthopédie/ médecine physique pour les mucopolysaccharidoses...). D'autres patients ont été référés au service de médecine interne à l'Hôpital Mongi Slim à la Marsa, où il existe des internistes formés en maladies métaboliques (CEC MHM, congrès...) et qui connaissent les réseaux de soins (enzymothérapie substitutive...). Par contre, les patients nécessitant une prise en charge diététique sont encore au service de pédiatrie (jusqu'à la 7^{ème} décennie). Plus encore, d'autres patients atteints de MHM diagnostiquée dans des services adultes nous ont été adressés pour prise en charge spécialisée (par exemple instaurer un régime contrôlé en méthionine associé à une vitaminothérapie et la bétaine pour un cas d'homocystinurie classique déclarée par des troubles bipolaires, une luxation bilatérale des cristallins et une thrombose veineuse profonde chez une femme de 39 ans, un régime isoglucidique et hyperprotidique pour un homme de 35 ans atteint de glycogénose type III compliquée d'atteinte cardiaque et neuromusculaire sévères entraînant un retentissement important sur sa

qualité de vie et sa psychologie...).

La non-réussite de la transition de nos patients vers les services d'adultes peut être expliquée par plusieurs obstacles liés à la fois aux médecins (absence de formation des médecins d'adultes dans les MHM, absence d'anticipation par les pédiatres) et aux patients et leurs familles (liens de dépendance avec l'équipe pédiatrique). La transition n'est pas un simple transfert. Elle est basée sur l'**anticipation**, l'**écoute** et l'implication de l'adolescent dans sa prise en charge (**auto-soin**). Elle nécessite la **formation des soignants des adultes** quise ferapricipalement grâce au certificat d'études complémentaires « MHM » et à travers des stages pour les médecins, diététiciens et infirmiers. La mise en place de **référentiels de diagnostic et de soins** et lacréation d'un **cahnet de suivi**(format papier ou électronique) comportant le traitement et les éléments de surveillance facilitera cette étape.

En s'inspirant des modèles de transition existant dans le monde concernant lespathologies chroniques de l'enfant et l'expérience européenne dans la transition des MHM nous recommandons (figure1, tableau I):

- (1) **Une préparation de la transition** dès l'âge de 12 ans, pour assurer un transfert vers l'âge de 18-21 ans quand le patient est prêt.
- (2) **Des consultations alternées et/ou communes** à partir de l'âge de 14-16 ans avec les pédiatres métaboliciens et les internistes, en utilisant un dossier de transition commun.
- (3) **Des staffs** impliquant les pédiatres métaboliciens, les diététiciens et les médecins d'adultes pour discuter des cas posant des problèmes de prise en charge.
- (4) **La création d'ateliers nutritionnels** faisant participer les patients dès l'âge de 12 ans, leurs familles, les pédiatres et les médecins d'adultes.

Après leur mise en place, ces recommandations doivent être évaluées.

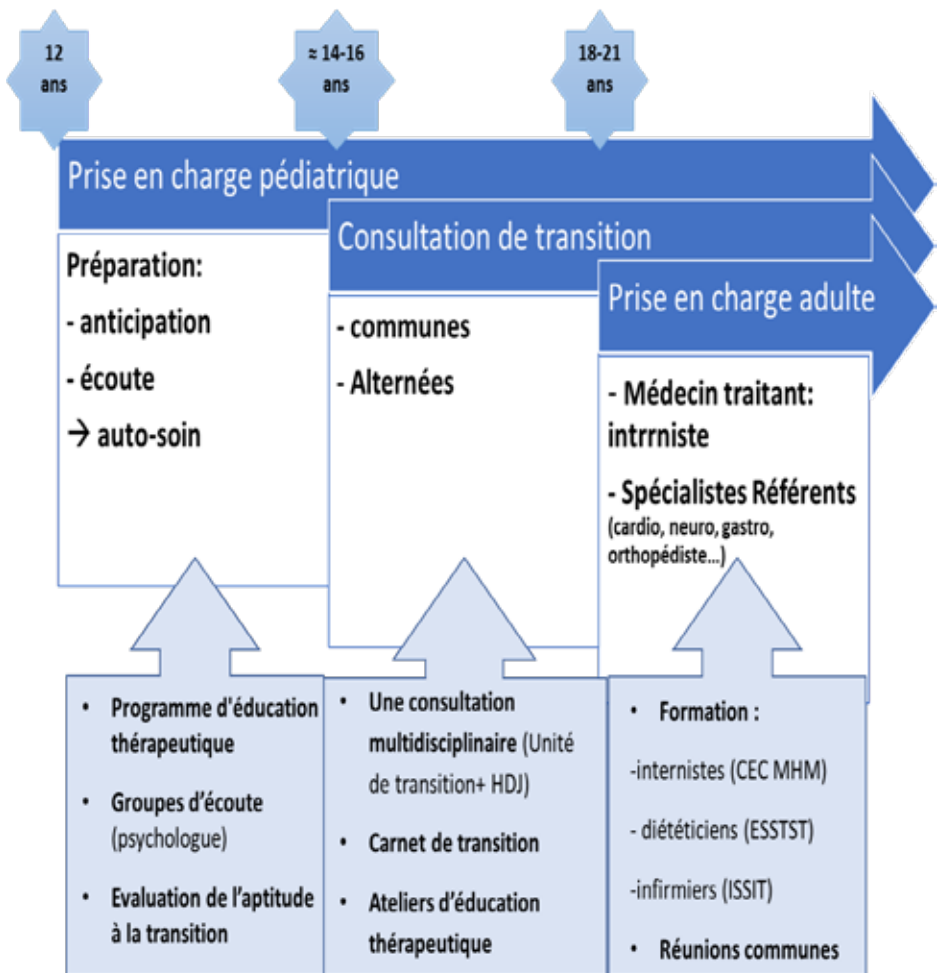


Figure 1 : Recommandations pour la transition des malades atteints de maladies héréditaires du métabolisme

CEC MHM : certificat des études complémentaires en maladies héréditaires du métabolisme;
 HDJ: hôpital du jour ; ESSTST:institut supérieur sciences et techniques de la santé de Tunis ;
 ISSIT: Institut supérieur de santé infirmière e Tunisie

| | |
|---------------------|--|
| Qui | Personnes dédiées : pédiatre, interniste, diététiciens pédiatrique et d'adultes, psychologue Unité de transition |
| Quand | préparation à la transition entre 12 et 14 ans transfert : entre 18 et 21 ans |
| Où | Site alternés/ hôpital de jour de transition (service pédiatrique ? service d'adulte ?) |
| Comment | <ul style="list-style-type: none"> - L'anticipation par l'équipe pédiatrique - L'auto-soin et un programme d'éducation thérapeutique - L'écoute - La formation des médecins d'adultes (CEC des MHM, ATEMMH) - La formation des nutritionnistes et des infirmiers (ISSTS, ATEMMH) - Consultation multidisciplinaire - Ateliers d'éducation thérapeutique |
| Quels outils | Dossier de transition : <ul style="list-style-type: none"> - Résumé du dossier médical - Réponses aux questionnaires d'aptitude à la transition - Le plan de transition - Diverses données sur le jeune et ses parents Référentiels de diagnostic et de soins Carnet de suivi |

Tableau I : Proposition de modalités pratiques pour la transition des maladies métaboliques héréditaires en Tunisie

Références

- 1-Dridi M-FB, Turkia HB, Azzouz H, Chehida AB, Abdelaziz RB, Tebib N. Les maladies héréditaires du métabolisme en Tunisie: défis, acquis, espoirs. Archives de pédiatrie. 2015;5(22):3-4.
- 2-Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. Journal of Adolescent Health. 1993;14(7):570-6.
- 3-Le Roux E. Transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes chez les adolescents porteurs de maladie chronique: Université Pierre et Marie Curie-Paris VI; 2017.
- 4-Disabilities CoCw. Transition of care provided for adolescents with special health care needs. Pediatrics. 1996;98(6):1203-6.
- 5-Suris J-C, Dominé F, Akre C. La transition des soins pédiatriques aux soins adultes des adolescents souffrant d'affections chroniques. Revue médicale suisse. 2008(161):1441-4.

Les maladies métaboliques en Tunisie : de la transition à l'âge adulte Le vécu du Neurologue

Ichraf kraoua, Ilhem Ben Youssef-Turki

Service de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent

LR18SPo4, Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie de Tunis

La transition enfant-adulte est un processus progressif entourant le transfert du jeune patient d'un service de soins pédiatriques vers un service d'adultes. C'est un moyen d'offrir une prise en charge plus adaptée aux manifestations de la maladie à l'âge adulte, de rendre le patient plus actif dans la prise en charge de sa maladie pour lui permettre d'acquérir plus d'autonomie. La transition doit intégrer à la fois les besoins médicaux, psychosociaux et éducatifs de l'adolescent tout en tenant compte des aspects sociaux, culturels, économiques et environnementaux dans lesquels il évolue.

En Neurologie, La période de transition peut être plus longue notamment chez les patients ayant une déficience intellectuelle. En effet, la déficience intellectuelle, peut entraîner des difficultés de compréhension ou d'expression verbale, des difficultés de planification, une fragilisation de l'estime de soi et des troubles émotionnels. La responsabilité du jeune vis-à-vis de ses propres soins ne peut souvent pas être envisagée totalement et les parents peuvent rester très présents dans l'accompagnement. La transition en neurologie doit ainsi s'appuyer sur les capacités préservées et les envies du jeune pour maximiser son autonomie, s'adapter aux difficultés d'expression et de compréhension, accorder le temps nécessaire lors des consultations de transition et s'appuyer sur des programmes d'Education Thérapeutique du Patient ou des modèles de transition.

En Neurologie, plusieurs modèles de transition ont été rapportés surtout dans le domaine de l'épilepsie, la sclérose en plaques, la paralysie cérébrale et les myopathies. A notre connaissance, il n'existe pas de recommandations pour la transition dans les maladies neuro-métaboliques.

Qu'en est-il du vécu du neurologue en Tunisie ?

La transition des services de Neurologie d'enfants aux services d'adultes se fait assez facilement pour certaines pathologies neurologiques fréquentes telles que l'épilepsie, la sclérose en plaques ou les myopathies vu que les structures et les experts sont identifiés d'une part et que le spectre clinique ainsi que les particularités à l'âge adulte sont bien connus par les neurologues d'autre part.

Pour les maladies neuro-métaboliques, le service de neurologie de l'enfant et de l'adolescent à l'Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie à Tunis reste pour le moment le seul service spécialisé dans les maladies neuro-métaboliques de l'enfant et de l'adulte. De ce fait, le service prend en charge les enfants atteints de maladies neuro-métabolique, poursuit la prise en charge des enfants qui sont passés à l'âge adulte (10% des patients suivis pour maladies neuro-métaboliques) et reçoit également des patients adultes atteints de maladies neuro-métaboliques.

Nous espérons dans le futur former plus de neurologues spécialistes dans les maladies neuro-métaboliques et développer des unités de neuro-métabolique pour pourvoir assurer au mieux la transition de ces patients.

Les maladies métaboliques en Tunisie : de la transition à l'âge adulte Le vécu de l'interniste

Larbi Thara

Service de médecine interne CHU Mongi Slim – La Marsa – Tunis

Les maladies héréditaires du métabolisme ont longtemps étaient considérées comme une spécialité « pédiatrique ». Désormais, elles représentent un nouveau défi pour les praticiens d'adultes, et ceci pour deux raisons : les patients pédiatriques atteignent l'âge adulte grâce aux progrès thérapeutiques d'une part et d'autre part une meilleure connaissance des phénotypes modérés à révélation tardive.

Nous rapporterons l'expérience d'un service de médecine interne sur une période de 24 ans (1994-2018). Quatorze patients atteints d'une maladie héréditaire du métabolisme étaient recensés. Il s'agissait d'une maladie de Gaucher de type 1 dans 9 cas, une maladie de Niemann Pick de type B dans 3 cas, une maladie de Wilson dans 1 cas et une porphyrie aigue intermittente dans un cas. La maladie était diagnostiquée à l'âge adulte dans 10 cas. Deux patients atteints d'une maladie de gaucher bénéficient d'une enzymothérapie substitutive (l'un dans le cadre d'un essai thérapeutique et le second en compassionnel).

A travers de brèves vignettes cliniques, nous démontrons comment un nouveau regard averti du praticien sensibilisé à ces maladies peut trouver dans « le métabolique » une clef pour résoudre des problèmes diagnostiques difficiles.

La transition pédiatrie –médecine d'adulte est émaillée de nombreux obstacles et un risque de rupture des soins. Plus qu'un changement de structure de soins, ce processus comprend l'établissement d'un contrat thérapeutique avec une nouvelle équipe. Une étroite collaboration entre pédiatre et interniste est le garant d'une transition coordonnée et réussie et d'une prise en charge globale, continue et adaptée.

Communications

- C1** **Hyperoxalurie primitive de type I : Etude clinique et génétique d'une série tunisienne**
Skouri S(1), Trabelsi M(1), Younsi M(1), Zanati A(1), Chargui M(2),
Gargah T(3), Abdelhak S(2), Mrad R(1)
(1)Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis
(2)Laboratoire de génomique biomédicale et d'oncogénétique, Institut Pasteur, Tunis
(3)Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Charles Nicolle, Tunis
Introduction
- C2** **Caractérisation moléculaire de la tyrosinémie de type I chez des familles tunisiennes**
Jbali Rim 1, Jelassi Awatef1, Hadjtaeib Sameh1, Sanhagi Haifa1,
Azouz Hatem2, Tebib Néji2, Naziha Kaabachi1, Moncef Féki1
1: Service de Biochimie, La Rabta. Tunisie
2: Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques. La Rabta Tunisie
- C3** **La maladie de Gaucher à l'âge adulte**
Boudabous.H¹, Ben Salah.F¹, Bejaoui.I¹, Ben Chehida.A¹, Ben Abdelaziz.R¹
Azzouz.H¹, Caillaud.C², Abdelmoula.MS¹, Ben Turkia.H¹, Tebib.N¹
1- Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis
2- Laboratoire de Biochimie métabolique. Hôpital Necker Enfants Malades. Paris
- C4** **La maladie de Niemann-Pick type B à l'âge adulte**
Boudabous H1,Fatnassi R, Bejaoui I, Ben Chehida A, Ben Abdelaziz R,Azzouz H, Abdelmoula MS, Ben Turkia H, Tebib N
Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis

C5

La maladie de Wilson : étude clinique et génétique de deux familles maghrébines

Lajmi Yosra¹, Hizem Syrine¹, Ouerda Haifa², Jilani Houweyda¹, Elaribi Yasmina¹, Rejeb Imen¹, Jebali Abir¹, Alvarez Martinez Victoria³ Meherzi Ahmed², Ben jemaâ Lamia¹.

1 : service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunis, Tunisie

2 : Service de pédiatrie et de néonatalogie, Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunis, Tunisie

3 : Laboratoire de génétique moléculaire, Hôpital universitaire d'Asturias, Oviedo, Espagne.

C6

L'homocystinurie à l'âge adulte : à propos de 18 cas

Hela Fraj¹, Rim Ben Abdelaziz¹, Amel Ben Chehida¹, Hela Boudabous¹, Mohamed Slim Abdelmoula¹, SamehHaj Taieb², Moncef Fekih², Hatem Azzouz¹, Neji Tebib¹.

1 Service de Pédiatrie Hôpital la Rabta

2 Laboratoire de Biochimie, Hôpital La Rabta

C1 - Hyperoxalurie primitive de type I : Etude clinique et génétique d'une série tunisienne

Skouri S(1), Trabelsi M(1), Younsi M(1), Zanati A(1), Chargui M(2), Gargah T(3), Abdelhak S(2), Mrad R(1)

(1)Service des Maladies Congénitales et Hérititaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

(2)Laboratoire de génomique biomédicale et d'oncogénétique, Institut Pasteur, Tunis

(3)Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Introduction: L'hyperoxalurie primaire de type 1 (HP1) (OMIM 259900) est un trouble métabolique autosomique récessif causé par des mutations du gène AGXT codant pour la L-alanine-glyoxylateaminotransférase (AGT), une enzyme peroxysomale hépatique. Ce déficit est responsable d'une accumulation de glyoxylate, converti en oxalate. Sa prévalence en Europe varie de 1/333 000 à 1/1 000 000.

L'HP1 est un trouble hétérogène sur le plan clinique et génétique. Elle se manifeste par des lithiases rénales et/ou une néphrocalcinose aboutissant le plus souvent à une insuffisance rénale.

Le diagnostic est confirmé essentiellement par le ratio oxalate urinaire/créatinine urinaire et par l'étude moléculaire.

Nous rapportons, dans ce travail, une série de 17 familles pour lesquels le diagnostic moléculaire d'HP1 a été confirmé dans notre laboratoire.

Patients et méthodes :

Notre travail consiste en une étude clinique et génétique d'une série de 17 familles, suivis pour HP1 dont le diagnostic moléculaire, par séquençage des exons codants du gène AGXT, a été réalisé au sein du service des Maladies Congénitales et Hérititaires de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis.

Résultats : Le motif de consultation était une étude moléculaire du gène AGXT dans le cadre du bilan pré-greffe hépato-rénale pour 16 cas et un diagnostic prénatal (DPN) dans un cas.

Nos patients sont issus de 9 régions tunisiennes différentes. La

consanguinité est retrouvée chez 14/17 familles. Nous pouvons distinguer selon l'âge de début de la symptomatologie : 5/17 patients présentant une forme infantile, 10/17 patients ayant une HP1 révélée à l'enfance ou à l'adolescence et 2/17 patients avec une forme tardive.

Le séquençage du gène AGXT nous a permis d'identifier 4 mutations à l'état homozygote : la mutation c.731 T>C (p.I224T) chez 13 familles dont cinq avec une forme infantile, sept avec un début à l'enfance ou à l'adolescence et une avec une forme tardive, la mutation c.568 G>A (p.G190R) chez deux familles présentant une HP1 débutant à l'enfance, la mutation c. 33-34insC (p. K12QfsX156) chez une famille pour laquelle la symptomatologie a débuté à l'adolescence et la mutation c.353 G>C (p.R118P) chez une famille avec une forme tardive. Il s'agit d'une mutation nouvellement décrite.

Le conseil génétique a été donné pour toutes les familles et un DPN a été réalisé pour 2 familles révélant un fœtus atteint. Une étude familiale a été réalisée pour 8/17 familles, confirmant le statut hétérozygote des parents. Le dépistage d'hétérozygotie a été réalisé chez la fratrie pour 5 familles et chez un potentiel donneur pour une famille.

Conclusion :

L'étude moléculaire du gène AGXT chez cette série tunisienne révèle un spectre mutationnel assez large et une absence de corrélation génotype-phénotype dans l'HP1. Par conséquent, l'identification de la mutation familiale est nécessaire au conseil génétique et au DPN. Il s'agit également d'une étape indispensable avant la réalisation de la greffe hépato-rénale.

C2- Caractérisation moléculaire de la tyrosinémie de type I chez des familles tunisiennes

Jbali Rim 1, Jelassi Awatef1, Hadjtaeib Sameh1, Sanhagi Haifa1, Azouz Hatem2, Tebib Néjiz, Naziha Kaabachi1, Moncef Féki1

1: Service de Biochimie, La Rabta. Tunisie

2: Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques. La Rabta Tunisie

Introduction :

La tyrosinémie de type I (THI) est une maladie génétique rare, causée par une déficience de l'activité de l'enzyme hépatique fumarylacétoacétate hydroxylase (FAH), impliquée dans le catabolisme de la tyrosine. Elle se révèle habituellement au cours des premières semaines de vie par un dysfonctionnement sévère du foie, réversible sous traitement et régime alimentaire adéquats. Cette étude a été réalisée afin de déterminer la fréquence de la mutation IVS6-1 (g>t) du gène FAH et d'étudier la corrélation phénotype-génotype.

Matériel et méthode :

L'étude a concerné 22 patients tyrosinémiques confirmés par le dosage de succinylacétone. Le criblage de mutation a été réalisé par amplification par PCR de l'exon 7 du gène FAH et digestion enzymatique par l'Alu I. L'analyse statistique a été effectuée par SPSS.

Résultat :

L'étude anamnesticque a montré que l'âge moyen du diagnostic varie de 1 jour (dépistage néonatal orienté) à 34 mois. Nos résultats ont montré que la mutation IVS 6-1 (g>t) à une fréquence de 75% (N=15). Parmi les 15 patients homozygotes, 53% avaient la forme aiguë (N= 8). Cette forme se caractérise par la prédominance de l'insuffisance hépatocellulaire 60%, l'hépatomégalie 20% et le carcinome hépatique 20%. La forme chronique était présente chez 47% des malades (N=7). Elle se caractérise par l'hépatomégalie 25%, l'insuffisance hépatocellulaire 21%, le rachitisme et la tubulopathie 14% chacun. L'étude statistique montre l'absence de corrélation entre le génotype IVS 6-1 (g>t) de et le phénotype clinique.

Conclusion :

La mutation IVS6-1 (g> t) du gène FAH est la plus fréquente chez les patients tunisiens. Le séquençage du gène entier chez les malades, dont la mutation n'a pas été identifiée, permettra de caractériser la variation génétique responsable de la maladie.

C3- La maladie de Gaucher à l'âge adulte

*Boudabous H1, Ben Salah F1, Bejaoui I1, Ben chehida A1, Ben Abdelaziz R1, Azzouz H1, Caillaud C2, Abdelmoula MS1, Ben Turkia H1, Tebib N1
Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis*

Introduction :

La maladie de Gaucher (MG), due à un déficit en bêta-glucocérébrosidase, est une maladie de surcharge lysosomale de transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par une grande variabilité phénotypique, avec un âge de révélation variable allant de la période anténatale jusqu'à l'âge adulte.

But : étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de la maladie de Gaucher à l'âge adulte.

Patients et Méthodes :

Etude rétrospective des patients adultes atteints de MG suivis au service de Pédiatrie et MHM La Rabta sur une durée de 30 ans (1988-2018).

Résultats :

Parmi les 100 patients atteints de MG répertoriés dans le registre national de la maladie de Gaucher, 57 sont des adultes dont 47 sont suivis au service de pédiatrie La Rabta définissant ainsi la population d'étude. L'âge moyen est 37 ans (18-73 ans). L'âge moyen de révélation de la maladie était 21 ans (1-56ans). L'âge moyen au diagnostic était 27 ans (2-61ans) avec un délai moyen de 7 ans. La moitié des patients était issus d'un mariage consanguin. Une prédominance féminine était retrouvée avec sexe ratio=0,8. L'hépatosplénomégalie était le mode de révélation le plus fréquent (89 % des patients), suivie de l'atteinte hématologique (81%) à type d'anémie et de thrombopénie. Le tiers des cas avait un syndrome

hémorragique. Trois patients ont été diagnostiqués lors d'un dépistage familial. Une splénectomie a été réalisée chez dix patients. Cinq patients ont eu une allogreffe de moelle osseuse, 6 patients ont reçu un traitement réducteur de substrat dans le cadre d'un essai thérapeutique alors que le tiers des patients bénéficient d'un traitement enzymatique substitutif compassionnel. 16 patients ont présenté des complications osseuses qui étaient révélatrices chez 1/3 d'entre eux.

Conclusion :

La MG est fréquente mais sous estimée. L'expression hétérogène et le retentissement multiviscéral ne doivent pas retarder le diagnostic afin de pouvoir proposer un conseil génétique dans les familles à risque.

C4 - La maladie de Niemann-Pick type B à l'âge adulte

Boudabous.H¹, Ben Salah.F¹, Bejaoui.I¹, Ben Chehida.A¹, Ben Abdelaziz.R¹, Azzouz.H¹, Caillaud.C², Abdelmoula.MS¹, Ben Turkia.H¹, Tebib.N¹

1- Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis

2- Laboratoire de Biochimie métabolique. Hôpital Necker Enfants Malades Paris

Introduction :

La maladie de Niemann-Pick type B (NPB) est une maladie de surcharge lysosomale liée à un déficit en sphingomyélinase acide. Elle est caractérisée par une grande variabilité phénotypique entraînant une atteinte multi viscérale allant des formes sévères aux formes asymptomatiques de découverte fortuite à l'âge adulte.

Patientset Methodes :

Etude rétrospective des patients adultes NPB suivis au service de pédiatrie et maladie métabolique héréditaire la Rabta sur une période de 30ans (1988-2018).

Resultat :

Cinquante cas de NPB ont été diagnostiqués durant la période d'étude dont 21 âgés de plus de 18 ans constituant ainsi la population d'étude. Une prédominance féminine a été notée. La moitié des patients étaient issus d'un mariage consanguin dont 57% avaient des antécédents familiaux de NPB. L'âge moyen de révélation de la maladie était 17,75 ans (3mois-60ans) avec un début à l'âge adulte chez 7 patients dont 3 à l'occasion d'un dépistage familial.

Le diagnostic était confirmé chez tous les patients avec un délai moyen de 2,3 ans (0-14 ans).

L'hépatosplénomégalie était le signe révélateur le plus fréquent (90%) tandis que l'atteinte respiratoire à type de pneumopathie interstitielle a été retrouvée chez les 3/4 des malades. La mutation $\Delta R 608$ a été retrouvée chez tous les patients. Une splénectomie était pratiquée chez 3 malades alors que 4 patients ont développé une cholestase et une dyslipidémie nécessitant leur mise sous traitement hypolipémiant.

Conclusion :

La maladie de NPB est caractérisée par sa grande variabilité phénotypique, toutefois la mutation $\Delta R 608$ est corrélée à une forme modérée dans la région maghrébine. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée peuvent réduire le risque de complications, améliorer la qualité de vie et éviter les interventions inappropriées.

C5 – La maladie de Wilson : étude clinique et génétique de deux familles maghrébines

Lajmi Yosra¹, Hizem Syrine¹, Ouerda Haifa², Jilani Houweyda¹, Elaribi Yasmina¹, Rejeb Imen¹, Jebali Abir¹, Alvarez Martinez Victoria³, Meherzi Ahmed², Ben jemaâ Lamia¹.

1 : service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunis, Tunisie

2 : Service de pédiatrie et de néonatalogie, Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunis, Tunisie

3 : Laboratoire de génétique moléculaire, Hôpital universitaire d'Asturias, Oviedo, Espagne

La maladie de Wilson est une maladie génétique rare autosomique récessive, caractérisée par l'accumulation toxique de cuivre dans l'organisme, essentiellement dans le foie et le cerveau. Le diagnostic est suspecté devant la présence de signes cliniques hépatiques, neurologiques, psychiatriques et systémiques et devant la perturbation du métabolisme du cuivre objectivée par l'exploration biochimique. La biologie moléculaire joue un rôle primordial permettant de confirmer le diagnostic par l'identification de mutation au niveau du gène ATP7B, l'un des gènes transporteurs de métaux lourds.

Nous rapportons l'étude clinique et moléculaire de la maladie de Wilson chez deux familles maghrébines.

La 1ère patiente âgée de 20 ans est issue d'une famille tunisienne où les parents sont apparentés et les 2 sœurs et le frère sont décédés en bas âge dans un tableau de maladie de Wilson. Sur le plan clinique, la patiente présentait un ictère récurrent et des manifestations neuro-psychiatriques à type de tremblements, hallucinations visuelles et épisodes dépressifs. La biologie a montré une céruléoplasmine diminuée et une cuprurie augmentée. Le séquençage entier de la séquence codante du gène ATP7B n'a pas mis en évidence de variant pathologique. Une recherche de délétion ou duplication au niveau de ce gène est envisagée.

Le 2ème patient âgé de 11 ans est issu de parents algériens non apparentés. Il présentait un ictère, des signes d'hypertension portale, un anneau de KayserFleisher, une céruléoplasmine diminuée et une cuprurie augmentée. Le séquençage du gène ATP7B a confirmé le diagnostic de maladie de Wilson en mettant en évidence la présence de deux variants à l'état hétérozygote composite: la mutation pathogène c.2383C>T au niveau de l'exon 9 et un nouveau variant très probablement pathogène au niveau de l'exon 13 du gène.

L'étude moléculaire chez les parents sains du patient a montré que chacun d'eux était porteur hétérozygote de l'un des variant.

Le dépistage biochimique de la maladie de Wilson dans la fratrie asymptomatique du patient a montré une céruléoplasmine diminuée et une cuprurie élevée chez un frère âgé de 8 ans. Le diagnostic de la maladie a été confirmé chez ce dernier par le séquençage du gène ATP7B en retrouvant les mêmes variants que le cas index à l'état hétérozygote

composite. Un traitement par D-pénicillamine a été alors instauré chez les deux frères.

En conclusion, la confirmation moléculaire de la maladie de Wilson s'avère d'une importance cruciale pour instaurer un traitement précoce aussi bien chez les sujets atteints que chez les porteurs asymptomatiques. La démarche diagnostique se base en premier lieu sur le séquençage du gène ATP7B qui est impliqué dans 98% des cas. L'absence de mutation ponctuelle de ce gène devrait indiquer la recherche de délétion/duplication au niveau d'ATP7B et l'exploration d'autres gènes par étude de panels de gènes d'hépatopathies ou par séquençage de l'exome.

C6- L'homocystinurie à l'âge adulte : à propos de 18 cas

Hela Fraj¹, Rim Ben Abdelaziz¹, Amel Ben Chehida¹, Hela Boudabous¹, Mohamed Slim Abdelmoula¹, SamehHaj Taieb², Moncef Fekih², Hatem Azzouzi¹, Neji Tebib¹.

1 Service de Pédiatrie Hôpital la Rabta

2 Laboratoire de Biochimie, Hôpital La Rabta

Introduction : L'homocystinurie classique est une maladie métabolique due à un déficit en cystathionine bêta synthase qui provoque une accumulation dans l'organisme de l'homocystéine et de la méthionine. Cette maladie entraîne une atteinte multiviscérale (ophtalmologique, vasculaire et squelettique) qui se révèle le plus souvent à l'enfance mais également à l'âge adulte.

But : Décrire le profil clinique et évolutif des patients homocystinuriques adultes.

Méthodes : C'est une étude rétrospective à partir des données de l'étude multicentrique sur l'homocystinurie en Tunisie et les dossiers médicaux des patients suivis au service de Pédiatrie de l'hôpital La Rabta. Nous avons inclus les patients âgés de 15 ans ou plus.

Résultats :

Parmi 32 patients homocystinuriques, 18 avaient plus de 15 ans. L'âge médian était de 27ans, il variait de 15 à 47ans. 13 étaient des cas à révélation pédiatrique, les 5 autres étaient des cas pédiatriques diagnostiqués à l'âge adulte dont l'âge médian au diagnostic était de 19ans. Le délai de diagnostic variait entre quelques jours et 15ans. L'atteinte oculaire était révélatrice chez 13 patients, et les complications thromboemboliques chez les autres. Lors du diagnostic, tous présentaient des anomalies oculaires à type de myopie forte et/ou une ectopie du cristallin. Une patiente était suivie pour des troubles bipolaires avant le diagnostic. 5 patients étaient vitamine B6 sensibles. Tous les autres ont un traitement diététique associé à la bétaine. Au cours de l'évolution, 9 patients ont présenté des complications oculaires au cours de l'évolution, 4 une ostéoporose, 3 un accident thromboembolique. Tous sont suivis dans des services pédiatriques. 11 étaient dépendants mentaux et/ou physiques.

Conclusion : le délai diagnostique chez nos patients reflète la méconnaissance de cette maladie. Les patients adultes nécessitent une prise en charge multidisciplinaire spécifique vue la fréquence des complications et la dépendance qui en résulte. Une formation des médecins d'adultes et une collaboration avec les services pédiatriques impliqués est nécessaire pour préparer la transition puis le transfert de ces patients.

Posters

- P1 Homocystinurie à révélation tardive**
Hamdi. MS, Boukhris. I, Cherif. E, Hariz. A, Kechaou. I, Kooli. C, Ben Hassine. L, Azzabi. S, Khalfallah. N
Service de Médecine Interne B. Hôpital Charles Nicolle.
Tunisie. Tunis
- P2 La phénylcétonurie à l'âge adulte a propos de 9 cas**
Hidouri Z, Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Boudabous H, Abdelmoula MS, Haj Taieb S, Feki M, Azzouz H, Tebib N
Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques,
Hôpital La Rabta, Tunis
- P3 Phénotype de la glycoséose type III à l'âge adulte**
Ben Messaoud S, Ben Chehida A, Boudabous H, Ben Abdelaziz R, Azzouz H, Abdelmoula S, Tebib N.
Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis
- P4 Complications de la glycoséose type Ia à l'âge adulte : à propos de 8 patients**
Rabhi M, Ben Chehida A, Boudabous H, Ben Messaoud S, Azzouz H, Abdelmoula MS, Ben Abdelaziz R, Tebib N
Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques,
Hôpital La Rabta, Tunis; Laboratoire de recherche LR12SPO2 :
Maladies Hérititaires du Métabolisme
- P5 Le déficit en fructose-1,6-bi phosphatase: à propos d'un cas**
Klii R, Chaabene I, Daada S, Sayadi H, Kechida M, Hammami S, Khochtali I
Service de Médecine Interne et Endocrinologie, CHU Fattouma Bourguiba - Monastir, Tunisie

P6 Les cytopathies mitochondriales : A propos de 3 observations néonatales

Chaabane A, Chioukh FZ, Khemis T, Jlassi A*, Monastiri K.
Service de Réanimation et de Médecine Néonatale de
Monastir

* Laboratoire de Biochimie La Rabta Tunis

P7 Intérêt du dosage de la carnitine totale et de la carnitine libre dans les maladies innées du métabolisme

Mrad.S, Abdelaziz A, Boughzala S, Becheur S, Chamekh.Z,
BenAbdallah.J ,Charfeddine.B, Ferchichi.S, Limem.K
Laboratoire de Biochimie, Hôpital Sahloul, Sousse

P8 Broncho-pneumopathie sévère révélant par déficit en alpha-1 antitrypsine

A. Guiga, N. Guizani, D. Khalifa, A. Fraj, A. Bouker, A. Atig,
N. Ghannouchi

Service de médecine interne CHU FarhatHached Sousse
Faculté de médecine- Université de Sousse

P9 Maladie de Gaucher : à propos de 4 cas

A. Guiga, A. Fraj, N. Guizani, D. Khalifa, A. Bouker, A. Atig, N.
Ghannouchi

Service de médecine interne CHU FarhatHached Sousse
Faculté de médecine- Université de Sousse

P10 La maladie de Fabry : difficultés et retards diagnostiques : à propos de deux cas

Hidouri Z, Boudabbous H, Ben Chehida A, Ben Abdelaziz R,
Abdelmoula MS, Azzouz H, Ben Turkia H, Tebib N
Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques,
Hôpital La Rabta, Tunis

- P11 Maladie de Fabry : Quelle évolution ?**
Ben AribaYosra, Ben Cheikh Maha, AjiliFaïda, GueddichNour El Houda, TliliSyrine, Manel Ben Abdelhafidh Nadia, LabidiJannet, BasemLouzir
Service de médecine interne, HMPIT
- P12 Gangliosidose à GM2 par déficit en activateur de l'hexosaminidase A : entité exceptionnelle**
Kraoua I1, Ben Younes T1, Klaa H1, Rouissi A1, Benrhouma H1, Caillaud C2, Ben Youssef-Turki I1
1-Service de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent et LR18SPo4, Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Tunis, Tunisie
2-Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique. Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris, France
- P13 La Céroïde-Lipofuscinose Neuronale : Etude clinique, electroencephalographique et radiologique de 4 cas**
Kraoua I1, Zioudi A1, Klaa H1, Ben Younes T1, Rouissi A1, Ben Rhouma H1, Caillaud C2, Ben Youssef-Turki I1
1-Service de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent et LR18SPo4, Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Tunis, Tunisie
2-Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker-Enfants Malades - Paris, France
- P14 Fucosidose : Etude clinico-radiologique de deux cas**
I. Kraoua1, K. Jemai1, H. Klaa1, Ben Younes T1, A. Rouissi1, H. Benrhouma1, T. Levade2, I. Ben Youssef-Turki1
1Service de Neurologie Pédiatrique et LR18SPo4. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Tunis, Tunisie
2Laboratoire de Biochimie Métabolique, INSERM UMR1037, CHU Purpan, Toulouse, France

P15

Caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires des maladies peroxysomales dans la région du Sahel

Chaabane A, Chioukh FZ, Khemis T, Kaabachi N*, Ghédira T, Monastiri K.

Service de Réanimation et de Médecine Néonatale de Monastir

* Laboratoire de Biochimie La Rabta Tunis

P16

Méthémoglobinémie héréditaire: à propos de 2 observations

M.Chaouch¹, H.Jilani¹, S.Hizem¹, Y.Elaribi¹, S.Gannouni², Z.Fitouri³, C.,Acquaviva⁴, R.Van Wijik⁵, L.Ben Jemaa¹

1 :Service de maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim La marsa

2 : Service de pédiatrie, Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis

3 : Service de Pédiatrie, Urgences et Consultations externes (PUC), Hôpital d'enfants de Tunis

4 : Laboratoire de biologie médicale multi sites, Maladies héréditaires du métabolisme- pathologies mitochondriales, CHU Lyon

5 : laboratoire d'hématologie et biochimie clinique, Centre médical universitaire d'Utrecht, Pays-bas

P17

Diagnostic prénatal de la glyco-génose type Ia à propos de 15 familles

Gabtni S¹, Trabelsi M¹, Ben chehida A², Massoud O³, Chargui M³, Azzouz H², Tebib N², Abdelhak S³, Ouertani I, Mrad R¹

1--service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

2-Service de pédiatrie et des maladies métaboliques, EPS La Rabta

3- Chef de laboratoire de Génomique Biomédicale et Oncogénétique à l'Institut Pasteur de Tunis

P18

La Cystinose infantile : à propos de 3 observations

Ch. Zrig¹, I. Chabchoub¹, A. Ben Halima¹, S. Ben Ameer¹,
I. Ben Mansour¹, A. Jlassi², I. Chkiwa³, Th. Kamoun¹.

¹Service de Pédiatrie, CHU Hedi CHAKER, Sfax

²Laboratoire de Biochimie, La Rabta, Tunis

³Laboratoire de Biochimie, Farhat Hached, Sousse

P19

Devant une cholestase néonatale, pensez à une cytopathie mitochondriale!

A. Ben Halima¹ I. Chabchoub¹, Ch. Zrig¹, S. Kmiha,
L. Ben Mansour¹, Th. Kamoun¹.

¹Service de Pédiatrie, CHU Hedi Chaker, Sfax

P20

Acidurie Glutarique de type II révélée à l'âge adulte :

A propos d'une famille

R Ben Abdelaziz^{1,2,3}, Z Hidouri¹, H Hajji¹, H Boudabous^{1,2,3},
S Haj Taieb^{2,4}, MS Abdelmoula^{1,2,3}, M Fekih^{2,4}, A Ben Chehida^{1,2,3},
N Tebib^{1,2,3}

1: Service de Pédiatrie et des Maladies Métaboliques,
CHU La Rabta, Tunis

2: Université Tunis Elmanar, Faculté de Médecine de Tunis

3 : Laboratoire de recherche LR12SPO2 : Maladies Héréditaires
du Métabolisme

4 : Service de biochimie, CHU La Rabta

P21

Lipidoses avec surcharge en triglycérides et ichtyose :

Il n'y a pas que la peau qui « craque » !

Ben Hfaiedh Jihen, Ben Chehida Amel, Ouerda Haifa, Khleyfia
Zied, Zribi Hela, Boudabous Hela, Ben Messaoud Sana,
Abdelmoula Mohamed Slim, Siala Nadia, Ben Abdelaziz Rim,
Tebib Neji

P22

Hypertension artérielle pulmonaire :

Complication grave de la Glycogénose type I

M Rabhi (1), A Ben Chehida (1), H Boudabous (1), S Ben Messaoud (1), Azzouz H (1), MS Abdelmoula (1), R Boussaada (2), K Hakim (2), R Ben Abdelaziz (1), N Tebib(1).

(1) Service de Pédiatrie et des Maladies Métaboliques, CHU La Rabta, Tunis ; Laboratoire de recherche LR12SPO2 : Maladies Héréditaires du Métabolisme ;

(2) Service de cardiologie pédiatrique ; CHU La Rabta, Tunis

P23

Thromboses veineuses récidivantes cachant une homocystinurie (Poster commenté)

A. Guiga, D. Khalifa, N. Guizani, A. Fraj, A. Bouker, A. Atig, N. Ghannouchi

Service de médecine interne CHU Farhat Hached Sousse
Faculté de médecine- Université de Sousse

P1-Homocystinurie à révélation tardive

Hamdi. MS, Boukhris. I, Cherif. E, Hariz. A, Kechaou. I, Kooli. C, Ben Hassine. L, Azzabi. S, Khalfallah. N
Service de Médecine Interne B. Hôpital Charles Nicolle. Tunisie. Tunis

Introduction :

L'homocystinurie est une aminoacidopathie constitutionnelle caractérisée par une augmentation d'homocystéine plasmatique. Elle est principalement due au déficit enzymatique en cystathionine bêta-synthétase. Elle constitue la deuxième encéphalopathie métabolique par ordre de fréquence après la phénylcétonurie. Cette affection associe des signes ophtalmologiques, neurologiques, orthopédiques et vasculaires. L'association d'un retard mental et un taux élevé de l'homocystéine plasmatique fait évoquer le diagnostic. L'âge du diagnostic est très variable, de l'enfance à l'âge adulte. Nous rapportons l'observation d'un cas d'homocystéinurie particulier par l'âge de révélation tardif.

Observation :

Il s'agissait d'un homme âgé de 26 ans, hospitalisé pour prise en charge d'une phlébite du membre inférieur gauche sans facteur de risque évident associé. Par ailleurs, l'interrogatoire retrouvait la notion de retard scolaire, de consanguinité parentale de deuxième degré, de plusieurs décès inexplicables en bas âge dans la famille, la notion de chirurgie oculaire à l'âge de 16 ans pour subluxation cristallinienne bilatérale, ainsi qu'une épilepsie partielle complexe. En dehors des signes de phlébite, l'examen retrouvait un patient longiligne avec un aspect malformatif regroupant : une macrosclélie ; un visage allongé ; un front étroit ; un hypotélorisme ; un palais profond ; une déviation obstructive de la cloison nasale ; des doigts longs et effilés ; une syndactylie partielle des deuxième et troisième orteils bilatérale ; une cyphoscoliose dorsale manifeste. L'examen neurologique notait une rigidité extrapyramidale des quatre membres. Le complément d'exploration retrouvait : une insuffisance aortique minime à l'échographie cardiaque ; une scoliose dorsale importante avec déminéralisation ostéoporotique du rachis lombaire à la

densitométrie osseuse ; un syndrome restrictif important à l'exploration fonctionnelle respiratoire très probablement en rapport avec la déformation thoracique. La recherche d'une thrombophilie constitutionnelle et d'anticorps antiphospholipides était négative. Le dosage de l'homocystéine plasmatique montrait une valeur très élevée à 231 mmol/L. Les dosages de la vitamine B12 et du folate étaient normaux. La chromatographie des acides aminés montrait un taux élevé de la méthioninémie. Le diagnostic d'une homocystinurie par déficit en cystathionine beta synthase était confirmé par dosage enzymatique. Un traitement à base d'anticoagulation efficace, acide folique (5 mg/j), vitamine B6 (1,5 g/j), bisphosphonates 35 mg par semaine et un apport calcique et vitaminique D était instauré. L'évolution était caractérisée par la récurrence des crises convulsives motivant l'augmentation de la dose des anticonvulsivants. Sur le plan biologique, il y avait une baisse modérée du taux d'homocystéine plasmatique à 118 mmol/L. Par ailleurs, la recherche de cas similaire chez les parents et la fratrie était négative.

Conclusion :

L'homocystinurie, bien que rare, doit figurer dans le bilan étiologique d'une thrombose veineuse profonde si le patient présente un syndrome malformatif, un retard mental ou des antécédents familiaux similaires. La prise en charge peut être simple et efficace en cas de sensibilité à la vitamine B6. Les manifestations vasculaires, mais aussi neurologiques, sont les principales complications rencontrées chez un patient atteint d'homocystéinurie. Le pronostic vital de ces patients est surtout lié aux complications thromboemboliques.

P2-La phénylcétonurie à l'âge adulte a propos de 9 cas

*Hidouri Z, Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Boudabous H, Abdelmoula MS
Haj Taieb S, Feki M, Azzouz H, Tebib N
Service de pédiatrie, CHU La Rabta, Tunis*

Introduction :

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique due à un déficit en phenylalanine hydroxylase. Ceci entraîne une augmentation du taux de la phénylalanine plasmatique toxique pour le cerveau. Les malades traités tôt ont un développement mental normal.

Objectifs :

Décrire le profil clinique et évolutif des patients phénylcétonuriques adultes tunisiens.

Méthodes :

Etude rétrospective des patients phénylcétonuriques suivis au service de pédiatrie La Rabta et âgés de plus de 15 ans.

Résultats :

Neuf patients ont été colligés. 5 filles et 4 hommes, l'âge moyen est de 17 ans et 5 mois. Un seul patient a été diagnostiqué par un dépistage néonatal. Le délai moyen de diagnostic était de 1an et 5mois (de 8 jours à 4 ans). Le tableau initial comportait un retard psychomoteur chez 5 patients et un autisme chez 4 cas. Le Guthrie a été fait d'emblée chez deux patients alors tous les autres ont été diagnostiqués par les chromatographies des acides aminés et des acides organiques. Actuellement, 4 patients ont une scolarisation normale avec des résultats variables. Les autres sont dépendants mentaux et/ou physiques.

Conclusion :

La phénylcétonurie est une maladie métabolique traitable compatible avec une vie normale. Les patients adultes encore suivis en pédiatrie nécessitent la collaboration avec les médecins d'adulte pour permettre la transition et in fine le transfert pour un suivi plus adapté.

P3-Phénotype de la glycogénose type III à l'âge adulte

Ben Messaoud S, Ben Chehida A, Boudabous H, Ben Abdelaziz R, Azzouz H, Abdelmoula S, Tebib N.

Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis

Introduction :

La glycogénose type III (GIII) est une anomalie héréditaire de la glycogénolyse, de transmission autosomique récessive, due à un déficit de l'enzyme débranchante. Le diagnostic se fait souvent à l'âge pédiatrique. L'évolution à l'âge adulte est caractérisée par des complications neuromusculaires et cardiaques conditionnant le pronostic fonctionnel et vital.

Objectifs :

Décrire les complications de la glycogénose type III (GIII) à l'âge adulte.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 30 ans des patients suivis pour GIII, âgés de 18 ans et plus au dernier contrôle (âge moyen 26 ans, extrêmes 18-42 ans). Quatorze patients dont 7 filles ont été inclus avec un recul moyen de 17 ans (6- 26 ans).

Résultats :

Une obésité était trouvée dans un cas, une hépatomégalie dans 8 cas. Sept patients avaient une hypertension portale dont une avait présenté des varices œsophagiennes compliquées d'hémorragie digestive. Une hypercholestérolémie était présente dans 9 cas et une hypertriglycéridémie dans 7 cas. Tous les patients avaient une cardiomyopathie, symptomatique dans 10 cas. Sur le plan neuromusculaire, 10 patients étaient symptomatiques (intolérance à l'exercice dans 10 cas, une faiblesse dans 9 cas). Un déficit moteur était présent chez 10 patients. Tous les patients avaient des CPK élevées et un électromyogramme pathologique.

Conclusions :

Une meilleure connaissance de l'évolution de la GIII à l'âge adulte est nécessaire pour assurer le continuum de la prise en charge et le transfert des patients aux services adultes.

P4-Complications de la glyco-génose type Ia à l'âge adulte : à propos de 8 patients

Rabhi Marwa, Ben Chehida Amel, Boudabous Hela, Ben Messaoud Sana, Azzouz Hatem, Abdelmoula Mohamed Slim, Ben Abdelaziz Rim, Tebib Neji
Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis ;
Laboratoire de recherche LR12SPO2 : Maladies Héritaires du Métabolisme

Introduction:

Parmi les 60 patients suivis pour glyco-génose type Ia (Gla) au service de pédiatrie La Rabta, 9 ont atteint l'âge adulte. Afin d'assurer la transition de ces patients dans les services d'adultes, nous nous sommes proposés d'étudier les complications et les spécificités de la Gla à cet âge.

Méthodes :

Une étude descriptive, rétrospective a été menée au service de pédiatrie et des MHM de La Rabta, portant sur les patients régulièrement suivis pour Gla âgés de 17 ans et plus.

Un patient a été exclu parce qu'il avait un dossier incomplet (suivi irrégulier, perdu de vue à l'âge de 16 ans, puis revu aux urgences d'adultes à l'âge de 22 ans dans un tableau d'acidose).

Résultats :

Huit patients (deux garçons et 6 filles) ont été inclus. L'âge au dernier contrôle a varié de 17 à 22 ans (médiane=20 ans). Parmi, eux deux patients sont décédés respectivement à 18 ans (pancréatite aiguë stade II-III) et à 22 ans (coma). Les 6 autres patients sont encore suivis. Les complications métaboliques étaient prédominantes (hypertriglycéridémie chez tous les patients dont deux ont nécessité le recours à un hypolipémiant; hyperuricémie chez sept patients dont 6 ont été mis sous allopurinol; persistance des épisodes d'hypoglycémies dans la plupart des cas), suivies par les complications rénales (microalbuminurie : 6 patients; hyperfiltration glomérulaire : 4 patients ; tubulopathie : 4 patients ; néphromégalie : 2 patients ; lithiase urinaire : 2 patient). Les complications hépatiques étaient fréquentes (hépatomégalie et cholestase anictérique

sans cytolysse : 5 patients ; et lésions focales du foie : 2 patients), de même que l'ostéoporose : 4 cas. Nous avons noté une obésité chez deux patients, une petite taille adulte chez un patient (très indiscipliné) et un retard pubertaire dans trois cas. Des complications moins fréquentes ont été retrouvées chacune dans un cas : HTAP et pancréatite aigüe fatale. Trois patients ont fait des études supérieures. Aucun de nos patients n'a été transféré aux services d'adultes.

Conclusion :

A la lumière des complications observées à l'âge adulte, la transition des patients atteints de Gla devra se faire au mieux vers des services de médecine interne. Le premier obstacle à surmonter est la formation de soignants d'adultes spécialisés (médecins, diététiciens et infirmiers). La mise en place de référentiels de diagnostic et de soins et d'un carnet de suivi, l'organisation de staffs multidisciplinaires et des ateliers d'éducation thérapeutique facilitera la transition.

P5 – Le déficit en fructose-1,6-bi phosphatase : à propos d'un cas

*Klii R, Chaabene I, Daada S, Sayadi H, Kechida M, Hammami S, Khochtali I
Service de Médecine Interne et Endocrinologie, CHU Fattouma Bourguiba
Monastir, Tunisie*

Introduction:

Le déficit en fructose-1,6-bi phosphatase (FBPase) constitue une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive. Il en résulte une altération partielle de la néoglucogenèse, via l'impossibilité de transformer le fructose en glucose, et donc un risque d'hypoglycémie notamment chez les nouveaux nés et en cas d'un jeune prolongé. Nous rapportons ainsi un cas de déficit en FBPase découvert à l'enfance.

Observation:

Il s'agissait d'un enfant âgé de 5 ans, sans antécédents familiaux ni personnels notables, hormis un mariage consanguin de 2ème degré, qui a été ramené par ses parents dans un tableau aigu fait des vomissements

incoercibles, des douleurs abdominales ainsi que des troubles de la conscience sans notion de fièvre. L'examen avait objectivé un enfant confus avec un Glasgow à 11/15, le reste de l'examen somatique était sans particularités. Un fond d'œil, une imagerie cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire ont été pratiquées en urgence éliminant ainsi une méningo encéphalite. La biologie avait objectivé une glycémie veineuse à 2,7 mmol/l, une hypokaliémie et une hyponatrémie modérées. Le gaz de sang avait montré une acidose métabolique profonde avec un PH à 7,2 et une HCO₃⁻ à 11 mmol/l. L'enfant a été hospitalisé dans un milieu de réanimation pédiatrique où son état a été jugulé au bout de 48 heures. Dans le cadre de bilan étiologique, un dosage enzymatique de la FBPase était effectué montrant un taux très effondré de cette enzyme, permettant ainsi de retenir le diagnostic de déficit en FBPase. L'étude génétique n'a pas pu être faite. Le traitement était basé sur un régime sans fructose et sucrose. Le jeûne prolongé a été de même proscrit, du fait de risque d'hypoglycémie. L'évolution était bonne avec un recul actuel de 20 ans.

Conclusion:

Le déficit en FBPase est une maladie métabolique et génétique rare et grave, souvent diagnostiquée au cours de la période néonatale. Sa principale circonstance de découverte est l'hypoglycémie qui peut menacer le pronostic vital. Le traitement est basé sur un régime sans fructose. Le pronostic est généralement bon.

P6- Les cytopathies mitochondriales : A propos de 3 observations néonatales

Chaabane A, Chioukh FZ, Khemis T, Jlassi A, Monastiri K.*

Service de Réanimation et de Médecine Néonatale de Monastir.

** Laboratoire de Biochimie La Rabta Tunis*

Introduction :

Les cytopathies mitochondriales regroupent une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est un déficit de la chaîne

respiratoire mitochondriale. Le rôle central des mitochondries et la complexité de leur organisation, faisant intervenir de multiples enzymes et plusieurs centaines de gènes, expliquent la sévérité et la grande fréquence des cytopathies mitochondriales parmi les maladies métaboliques. Nous rapportons 3 nouvelles observations néonatales.

Observations :

Il s'agit de 3 patients qui ont été admis dans notre service pour une suspicion de maladie métabolique. Un mariage consanguin a été retrouvé chez un patient. Une récurrence de la maladie a été retrouvée dans une famille. Tous les patients ont présenté une hypoglycémie néonatale, une acidose métabolique sévère et une hyperlactacidémie. Le diagnostic a été évoqué dans tous les cas devant la symptomatologie clinique et la biologie. Un régime cétogène a été prescrit dès la suspicion de la maladie. La chromatographie des acides organiques a montré dans tous les cas une augmentation du taux d'acide lactique dans les urines. La spectro IRM a été réalisée pour un seul patient et a montré une augmentation du NAA et des lactates. Une patiente a présenté une anémie sidéroblastique nécessitant de multiples transfusions pendant les premiers mois de vie, elle est décédée à l'âge de un an et demi suite à une décompensation sévère. Un patient avait des troubles sensoriels (cataracte congénitale bilatérale), il est décédé à l'âge de 2 mois et demi. Le troisième patient est âgé actuellement de 4 ans, il a un bon développement psychomoteur et statur pondéral.

Conclusion :

Le diagnostic des maladies mitochondriales reste difficile, notamment du fait de leur hétérogénéité clinique et génétique. L'identification des nombreux gènes nucléaires responsables est un objectif majeur car, outre l'intérêt diagnostique et du conseil génétique, elle permettra de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques responsables de ces maladies et donc de proposer un traitement.

P7 - Intérêt du dosage de la carnitine totale et de la carnitine libre dans les maladies innées du métabolisme

*Mrad S, Abdelaziz A, Boughzala S, Becheur S, Chamekh.Z, BenAbdallah.J
Charfeddine B, Ferchichi S, Limem K
Laboratoire de Biochimie, Hôpital Sahloul, Sousse*

Introduction :

La carnitine est une petite molécule qui intervient dans la bêta-oxydation des acides gras à longue chaîne au niveau de la mitochondrie. Elle peut être trouvée dans l'organisme sous forme libre, liée ou acylée. Le déficit en carnitine est rarement primitif (déficit en biosynthèse, déficit en transporteur membranaire). Il est le plus souvent secondaire (maladie innée du métabolisme : déficit en LCAD, MCAD, acidurie organique, inadéquation d'apport, fuite urinaire...). Le but de notre étude est de préciser les principales indications de ce dosage au sein de notre laboratoire.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portée sur toute demande du dosage de la carnitine libre et totale adressée à notre laboratoire durant 3 ans. Le dosage a été réalisé en collaboration avec un laboratoire étranger par spectrométrie de masse. La valeur usuelle est de l'ordre de 30 à 70 $\mu\text{mol/l}$ pour la carnitine totale et de 20 à 55 $\mu\text{mol/l}$ pour la carnitine libre.

Résultats :

Durant la période de l'étude, 25 demandes ont été reçues, 96% de ces demandes provenaient du service de pédiatrie, et seulement 4 % du service de néonatalogie. L'âge moyen de la population d'étude était de 2 ans [9 jours à 13 ans] et 48% avaient un âge < 1 an. Les principales indications étaient: manifestations neurologiques dans 44% des cas (32% épilepsie et 12% atrophie cérébrale), manifestations cardiologiques dans 40% des cas (20% CMD, 12% cardiomégalie et 8% insuffisance cardiaque) et une hypoglycémie dans 12% des cas. Les taux de la carnitine libre et de la carnitine totale étaient normaux chez 84% des patients, deux patients souffrants d'insuffisance cardiaque présentaient un taux élevé et deux

patients présentant une hypoglycémie avaient des taux diminués (le profil des acylcarnitines pour ces deux derniers n'a pas été demandé)

Discussion et Conclusion :

Le dosage de la carnitine est indiqué essentiellement dans les anomalies de la bêta-oxydation évoquées devant un déficit énergétique (hypoglycémie, cardiopathies, atteinte musculaire) et devant des manifestations neurologiques secondaires à l'accumulation de métabolites toxiques tels que dans le syndrome de Reye-like. Ces tableaux sont moins sévères et non spécifiques à l'âge adulte, cela pourrait expliquer que ce marqueur est essentiellement demandé en âge pédiatrique.

P8 - Broncho-pneumopathie sévère révélant un déficit en alpha-1 antitrypsine

*A. Guiga, N. Guizani, D. Khalifa, A. Fraj, A. Bouker, A. Atig, N. Ghannouchi
Service de médecine interne CHU FarhatHached Sousse
Faculté de médecine- Université de Sousse*

Introduction :

Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une maladie génétique, chronique, et progressive qui se manifeste par des manifestations pulmonaires dominées par l'emphysème, une atteinte hépatique et, plus rarement, par une. L'emphysème, parfois associé à une bronchectasie, est la manifestation la plus courante de cette maladie. Nous présentons un cas rare de déficit en alpha-1 antitrypsine révélé par une broncho-pneumopathie sévère.

Cas clinique :

Patiente âgée de 18 ans non tabagique. À l'antécédent d'un frère décédé à l'âge de 14 ans par mucoviscidose et parents consanguins. Antécédent personnel de broncho-pneumopathie à répétition depuis 2 ans. Elle s'est présentée aux urgences dans un tableau fait d'un syndrome anémique avec des signes respiratoires faits de toux, expectoration purulentes avec une fièvre à 38,5°C. A l'examen, elle était tachycarde à 120 battements par

minute, polypnéique à 28 cycles par minute, des râles bronchiques diffus des 2 champs pulmonaires à l'auscultation, pas d'hépatosplénomégalie. A la biologie, une anémie hypochrome microcytaire à 3.7 g/dl arégénérative, une thrombopénie à 46000/mm³ et une hyperleucocytose à 14600 mm³, le bilan hépatique est correct, la ferritinémie est basse. La radiographie thoracique a montré une opacité réticulo-nodulaire des 2 champs pulmonaires avec une horizontalisation des Côtes, élargissement des espaces intercostaux. Une tomодensitométrie thoraco-abdominale a montré des multiples plages d'emphysémepanlobulaire aux niveaux des bases et sommets pulmonaires avec des adénopathies hiliaires bilatérales. L'exploration fonctionnelle respiratoire a montré un déficit ventilatoire obstructif très grave partiellement réversible. Le bilan immunologique était négatif. La recherche de bacille de koch dans les crachats était négative et l'intradermo-réaction était négative. Le bilan phosphocalcique et l'enzyme de conversion à l'angiotensine étaient normaux. L'échographie cardiaque était normale, pas de retentissement sur le cœur droit. Test à la sueur était négatif. Devant la bicytopénie, un myélogramme a été fait a montré une richesse cellulaire normale et dosage vitaminique était normal. Une fibroscopie œsogastroduodénale et coloscopie totale étaient sans anomalies. La sérologie cœliaque était négative. Devant l'atteinte pulmonaire sévère on a complété par le dosage de l'alpha1 antitrypsine qui a révélé un taux effondré à 0.03 g/l. Une enquête familiale a été faite avec dosage de l'alpha anti trypsiné chez les frères a montré un taux aussi effondré. La patiente était traitée par oxygénothérapie 6litres/minute, transfusion par des culots globulaires et antibiothérapie, avec une bonne évolution de l'état respiratoire avec normalisation de la numération de la formule sanguine. Elle était mise sous un traitement du fond par béta 2 mimétique et un traitement martial. L'évolution était marquée par l'aggravation de l'insuffisance respiratoire chronique. Après 8 ans d'évolution la patiente est décédée par un arrêt cardiorespiratoire hypoxique compliquant une insuffisance respiratoire aigue hypoxémique par fibrose pulmonaire évolué.

Conclusion :

Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une maladie génétique rare. La sévérité de la maladie varie d'un patient à un autre. La physiopathologie

de la maladie peut être résumée par le fait que l'alpha-1 antitrypsine est une protéine présente dans l'organisme pour aider à détruire les déchets toxiques, entre autres, une enzyme appelée élastase. Ce déficit va entraîner l'accumulation de l'élastase donc la destruction de l'élasticité du tissu pulmonaire ayant pour effet de causer ce qu'on appelle l'emphysème génétique.

P9 – Maladie de Gaucher : à propos de 4 cas

*A. Guiga, A. Fraj, N. Guizani, D. Khalifa, A. Bouker, A. Atig, N. Ghannouchi
Service de médecine interne CHU FarhatHached Sousse
Faculté de médecine- Université de Sousse*

Introduction :

La maladie de Gaucher est une enzymopathie à transmission autosomique récessive, rare, due à un déficit d'une enzyme lysosomale : la β -glucocérébrosidase.

Notre objectif est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de la maladie de Gaucher.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'étude rétrospective incluant 4 patients atteints de la maladie de Gaucher colligés dans un service de médecine interne sur une période de 8 ans entre 2009 et 2017. Le diagnostic était confirmé soit par le dosage enzymatique soit par la mise en évidence de cellules de Gaucher après avoir exclu les autres maladies de surcharges.

Résultats :

Il s'agit de 3 femmes et un homme âgés en moyenne de 21 ans (extrême 17-27ans). Une consanguinité parentale a été notée dans un cas.

Tous nos patients étaient référés à notre service par des médecins spécialistes. Toutefois, la suspicion d'une maladie de surcharge était le motif d'hospitalisation que dans un seul cas.

Sur le plan clinique, la splénomégalie était constante chez tous nos patients ainsi que l'hépatomégalie qui était homogène dans 3 cas et nodulaire dans un cas.

L'atteinte osseuse était présente dans tous les cas, s'agissait d'une ostéopénie dans 3 cas, une ostéonécrose de l'extrémité supérieure de tibia dans un cas et une déformation fémorale bilatérale en Erlenmeyer dans un cas. Une atteinte cardiaque était observée dans un cas, suspecté devant une dyspnée à l'effort avec à l'échographie cardiaque présence d'un épaississement myocardique.

Sur le plan biologique, la thrombopénie était constante avec un chiffre moyen des plaquettes $71000 /\text{mm}^3$ (extrêmes de $50000/\text{mm}^3$ à $84000/\text{mm}^3$), l'anémie et la leucopénie étaient retrouvées dans deux cas. Les cellules de Gaucher au niveau de la moelle osseuse étaient présentes dans tous les cas.

Le diagnostic de maladie Gaucher était confirmé dans tous les cas : devant une activité enzymatique effondrée de la β gluco-cérébrosidase dans 3 cas et devant la mise en évidence de cellules de Gaucher au niveau de la moelle osseuse avec une présentation clinique typique dans un cas.

Conclusion :

La prévalence exacte de la maladie de Gaucher reste méconnue en Tunisie. Elle est souvent sous diagnostiquée. L'accumulation du glucosylcéramide, substrat non dégradé par l'enzyme «absente», au niveau du foie, rate et de la moelle osseuse est responsable des principales manifestations cliniques. La mise en évidence des cellules de Gaucher et le dosage de l'activité enzymatique de β gluco-cérébrosidase permet de faire le diagnostic. Le traitement de la maladie est tout d'abord symptomatique associé au traitement enzymatique substitutif.

P10 – La maladie de Fabry : difficultés et retards diagnostiques : à propos de deux cas

Hidouri Z, Boudabbous H, Ben Chehida A, Ben Abdelaziz R, Abdelmoula MS, Azzouz H, Ben Turkia H, Tebib N

Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis

Introduction :

La maladie de Fabry, récessive liée à l'X, est une maladie héréditaire du métabolisme des glycosphingolipides, due au déficit en une enzyme lysosomale : l'alpha-galactosidase A.

Caractérisée par une atteinte multi systémique avec des manifestations algiques, dermatologiques, rénales, cardiaques, gastro-intestinales, cochléaires et neurologiques, les signes cliniques débutent souvent à l'adolescence.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive de deux patients suivis dans notre service pour une maladie de Fabry

Observations :

Observation 1 : R, âgé de 33 ans, aux antécédents de douleurs abdominales dès l'âge de 11 ans et d'angiokératomes, suivi en médecine interne puis en néphrologie pour une insuffisance rénale sous hémodialyse sans diagnostic évident

Le diagnostic de la maladie de Fabry était retenu à l'âge de 30 ans par la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A. L'étude moléculaire est en cours. En l'absence du traitement spécifique, l'évolution était compliquée par la survenue d'une hypoacousie et d'acroparesthésies aggravées par la chaleur.

Observation 2 : A, âgé de 27 ans, sans antécédents familiaux notables suivi depuis l'âge de 20 ans pour une maladie de Fabry suspectée devant des angiokeratomes au niveau des mains et des flancs et des acroparesthésies gênantes et confirmée par le dosage enzymatique et l'étude moléculaire. L'évolution était favorable sous enzymothérapie substitutive avec régression de la cardiomyopathie hypertrophique, disparition des acroparesthésies et stabilisation de la fonction rénale.

Conclusion :

La maladie de Fabry est une maladie lysosomale sévère. De diagnostic souvent tardif, il convient d'y penser dès les premiers signes afin d'instaurer rapidement le traitement enzymatique substitutif avant l'installation de lésions irréversibles.

P11-Maladie de Fabry: Quelle évolution ?

Ben AribaYosra, Ben Cheikh Maha, AjiliFaïda, GueddichNour El Houda, TliliSyrine, Manel Ben Abdelhafidh Nadia, LabidiJannet, BasemLouzir
Service de médecine interne, HMPIT

Introduction :

La maladie de Fabry (MF) est une affection héréditaire rare liée à X. Elle est due au déficit en une enzyme lysosomale l' α galactosidase A entraînant une accumulation progressive des glycosphingolipides dans de nombreux tissus. Le traitement repose sur l'enzymothérapie substitutive qui doit être démarrée le plus précocement que possible. Nous rapportons un cas de MF avec une évolution défavorable malgré sa mise sous traitement substitutif.

Observation :

Il s'agissait d'un patient âgé de 45 ans sans antécédents familiaux notables suivi depuis 1998 pour MF. Le diagnostic de la MF a été retenu devant l'association de crises douloureuses fébriles, d'acroparesthésies, de douleurs abdominales, des diarrhées, d'angiokeratomes au niveau des paupières supérieures, des flancs, de la région péri-ombilicale et au niveau des organes génitaux externes avec à la biopsie rénale une vacuolisation des cellules rénales prédominantes au niveau des podocytes et un déficit complet en α galactosidase A. l'enquête familiale n' a pas décelé d'anomalies cliniques chez la fratrie et le dosage de l' α galactosidase A réalisée chez la mère a conclu à une activité mesurée à 70% mais ce résultat n'a pas permis de conclure sur une éventuelle hétérozygotie pour la MF. Au cours de son suivi, Le patient a bénéficié d'un bilan morphologique de retentissement de la maladie. Notre patient n'a pas présenté d'atteinte ophtalmologique, ORL ni neurologique. Sur le plan cardiovasculaire, il avait une hypertrophie ventriculaire gauche confirmée par l'échocardiographie et l'IRM cardiaque. Le patient a été mis sous carbamazépine et inhibiteur de l'enzyme de conversion et antalgiques. Il a bénéficié de l'enzymopathie substitutive depuis Octobre 2014 à la dose de 0,2 mg/kg/j toutes les 2 semaines. L'évolution était marquée par la

disparition la symptomatologie douloureuse, la survenue de troubles de rythme cardiaque à type d'ACFA, et une altération progressive de la fonction rénale atteignant une clairance à 20 ml/mn en fin 2017. En 2018, la prise de l'enzymothérapie substitutive était irrégulière et depuis Août 2018, le patient est perdu de vue et il n'a pas reçu son traitement, il a reconsulté en décembre 2018, la clairance de la créatinine était à 7 ml/mn. En l'absence de facteurs de décompensation, le stade terminal est retenu.

Conclusions :

La MF est une maladie métabolique rare et grave. Il s'agit d'une affection multi- systémique. Son traitement repose à côté des traitements symptomatiques sur l'enzymopathie substitutive dont les résultats ont prouvé son efficacité sur la stabilisation de la fonction rénale et la diminution de la masse ventriculaire gauche à une phase précoce de la maladie.

Chez l'homme il est recommandé de démarrer le traitement substitutif dès l'âge de 18 ans même en l'absence de symptôme clinique. L'évolution de notre patient était défavorable et ceci peut être expliqué par le fait que le démarrage du traitement substitutif était tardif ainsi que par sa mauvaise observance thérapeutique.

P12 – Gangliosidose à GM2 par déficit en activateur de l'hexosaminidase A: entité exceptionnelle

*Kraoua I1, Ben Younes T1, Klaa H1, Rouissi A1, Benrhouma H1, Caillaud C2
Ben Youssef-Turki I1*

1-Service de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent et LR18SP04, Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Tunis, Tunisie

2-Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique. Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris, France

Introduction :

Les gangliosidoses à GM2 sont des maladies neurodégénératives liées à un trouble du métabolisme des glycosphingolipides par déficit en hexosaminidase A (Tay-Sacks) ou A+B (Sandhoff) provoquant une accumulation de gangliosides GM2. Le déficit en activateur de l'hexosaminidase A est exceptionnel et souvent sous diagnostiqué. Nous rapportons les caractéristiques cliniques et paracliniques d'un patient ayant une gangliosidose à GM2 par déficit en activateur.

Observation :

B.F âgé de 1 an, issu d'un mariage consanguin avait un retard des acquisitions psychomotrices. L'examen neurologique a montré un mauvais contact, une hypotonie axiale, un syndrome quadripyrimal, des secousses nystagmiques horizontales et des clonies audiotogènes. Le fond d'œil (FO) a révélé une tache rouge cerise bilatérale et symétrique. Une IRM cérébrale n'a pas montré d'anomalies. Le tableau d'une gangliosidose a été suspecté. Le dosage enzymatique des hexosaminidases A et B était normal. Une étude moléculaire a été pratiquée montrant une mutation homozygote c.312del/c.312del du gène GM2A confirmant le diagnostic d'une variante de gangliosidose à GM2 par déficit en activateur.

Conclusions :

La gangliosidose à GM2 par déficit en activateur doit être évoqué devant toute encéphalopathie infantile précoce associant des clonies audiotogènes, une tache rouge cerise au FO et une activité enzymatique normale. L'étude moléculaire doit être pratiquée afin de confirmer le diagnostic de cette variante exceptionnelle de Gangliosidose à GM2 et de proposer un conseil génétique.

P13 – La Céroïde–Lipofuscinose Neuronale : Etude clinique, électro-encéphalographique et radiologique de 4 cas

Kraoua I1, Zioudi A1, Klaa H1, Ben Younes T1, Rouissi A1, Ben Rhouma H1, Caillaud C2, Ben Youssef-Turki I1

1-Service de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent et LR18SP04, Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Tunis, Tunisie

2-Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique. Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris, France

Introduction : Les céroïde-lipofuscinoses (CLN) constituent un groupe de maladies neurodégénératives génétiques rares caractérisées cliniquement par un déclin cognitif, moteur et visuel et une épilepsie myoclonique progressive. Quatorze phénotypes ont été décrits (CLN1 à CLN14), variables selon l'âge de début, le mode de transmission et le tableau clinique.

Objectif : Rapporter les caractéristiques cliniques, neurophysiologiques, radiologiques et thérapeutiques de patients suivis à notre service pour une CLN dans sa forme infantile tardive confirmée génétiquement.

Résultats: Il s'agit de 4 patients issus de 3 familles tunisiennes non apparentées. Une consanguinité parentale a été notée dans deux familles. L'âge de début était entre 3 et 5 ans. Un retard de langage a été noté chez trois patients. La maladie a été inaugurée par une épilepsie myoclonique dans tous les cas suivie d'une régression psychomotrice. Les crises épileptiques étaient variables : absences chez patients, crises tonico-cloniques généralisées chez un patient et des crises atoniques et cloniques focales chez une patiente. L'examen a montré un retard mental et du langage sévère, une ataxie cérébelleuse et un syndrome quadripyéramidal chez tous les patients. Un comportement autistique avec des stéréotypies gestuelles, et washing hand, rappelant un syndrome de Rett a été noté chez une patiente. Le fond d'œil initial était normal chez trois patients et a montré une pâleur papillaire chez une patiente. L'IRM cérébrale a montré une atrophie corticale et cérébelleuse avec une

leucodystrophie hypomyélinisante chez tous les patients. L'EEG a montré des anomalies paroxystiques postérieures chez une patiente et diffuses chez les autres. La SLI basse fréquence n'a pas été réalisée. L'évolution était marquée par une dégradation rapide sur le plan moteur, cognitif et visuel, avec aggravation de l'atrophie cérébrale à l'imagerie de contrôle. L'étude moléculaire a permis de diagnostiquer une CLN2 chez une famille et une CLN6 chez les deux autres.

Conclusion : Notre étude illustre les difficultés diagnostiques des différentes formes infantiles tardives de la CLN. Le diagnostic de CLN doit ainsi être évoqué devant toute épilepsie myoclonique progressive ou une présentation Rett-like. L'atteinte visuelle est fréquente mais n'est pas constante. La présence de photosensibilité à l'EEG avec SLI basse fréquence ainsi que les données de l'imagerie montrant des anomalies de la substance blanche et une atrophie cérébelleuse permettent de conforter le diagnostic. Le diagnostic précoce est crucial permettant d'instaurer un traitement spécifique (CLN2) et le cas échéant établir un conseil génétique.

P14 – Fucosidose : Etude clinico-radiologique de deux cas

I. Kraoua1, K. Jemai1, H. Klaa1, Ben Younes T1, A. Rouissi1, H. Benrhouma1, T. Levadez, I. Ben Youssef-Turki1

1-Service de Neurologie Pédiatrique et LR18SP04. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Tunis, Tunisie

2-Laboratoire de Biochimie Métabolique, INSERM UMR1037, CHU Purpan, Toulouse, France

Introduction : La Fucosidose est une maladie de surcharge lysosomale rare due à un déficit en α -L-fucosidase se traduisant par une accumulation de fucose contenant des sphingolipides, des glycoprotéines, et des mucopolysaccharides dans les lysosomes. Nous rapportons deux cas de fucosidose confirmés par un dosage enzymatique chez deux patients suivis au service de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent à l'Institut National de Neurologie de Tunis.

Observations :

Observation1 : Garçon âgé de 5 ans, issu d'un mariage consanguin du premier degré aux antécédents familiaux de décès au bas âge. Il avait un retard psychomoteur d'emblée. A l'examen neurologique, il avait un syndrome pyramidal reflexe et une hypoacousie. L'examen somatique a objectivé un retard staturo-pondéral, une dysmorphie faciale avec des traits grossiers et une hépatosplénomégalie. L'IRM cérébrale a montré des anomalies de signal diffuses de la substance blanche périventriculaire et sous corticale en hypersignal T2, des anomalies de signal des pallidi en hypersignal T1 et hyposignal T2 et une hypoplasie du corps calleux. L'échographie abdominale a objectivé une hépatomégalie modérée homogène. L'ENMG était sans anomalies. Les PEA ont objectivé un seuil auditif à 40 dB à gauche et 60 dB à droite.

Observation2 : Garçon âgé de 11 ans, issu d'un mariage consanguin de 3ème degré aux antécédents d'une crise fébrile simple à l'âge de 02ans et d'infections pulmonaires récurrentes. Il avait un retard psychomoteur d'emblée. Il présentait à l'examen somatique un retard staturo pondéral et un syndrome dysmorphique avec un aspect trapu, des extrémités courtes et brachymétabarpie, des traits grossiers, cyphose dorsale, hyperplasie gingivale et pieds en varus bilatéral. L'examen neurologique a objectivé une marche spastique autonome avec un syndrome quadri pyramidal. L'IRM cérébrale a montré des anomalies de signal bilatérales et symétriques des structures pallidales en hyper signal T1 et hypo signal T2 avec un hypersignal T2 FLAIR diffus de la substance blanche sous tentorielle bilatérale et atteinte des fibres en U. L'échographie abdominale a montré l'absence d'hépatosplénomégalie. Le BER était normal. Pour ces deux enfants le diagnostic de fucosidose a été fortement suspecté devant la présentation clinioradiologique et confirmé par un profil des oligosaccharides urinaires pathologique et un dosage enzymatique montrant une activité effondrée de l'alpha-fucosidase.

Conclusion : La fucosidose doit être évoquée devant un tableau associant un retard psychomoteur, des signes de surcharge et des anomalies IRM à type de leucoencéphalopathie diffuse et des signes de surcharge en Fer au niveau des NGC. Le diagnostic précoce est crucial pour le conseil génétique.

P15 – Caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires des maladies peroxysomales dans la région du Sahel

Chaabane A, Chioukh FZ, Khemis T, Kaabachi N, Ghédira T, Monastiri K.
Service de Réanimation et de Médecine Néonatale de Monastir.*

** Laboratoire de Biochimie La Rabta Tunis*

Introduction :

Le syndrome de Zellweger est le prototype le plus sévère des anomalies de biogenèse du peroxysome (ABP) résultant de mutations des gènes PEX. La symptomatologie est marquée par une dysmorphie faciale très caractéristique, une hypotonie sévère, des crises d'épilepsie et des dysfonctionnements hépatiques et rénaux. Le syndrome de pseudo Zellweger est dû à une mutation du gène HSD17B4 et les signes cliniques sont similaires à ceux du syndrome de Zellweger. L'objectif de ce travail est de rapporter les caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaire de ces maladies dans la région de Sahel.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de réanimation et de médecine néonatale de Monastir sur une période de 8 ans (1 janvier 2010 - 31 décembre 2017) au cours de laquelle nous avons analysé les dossiers des maladies peroxysomales confirmées.

Résultats :

Neufs cas de maladies peroxysomales ont été diagnostiqués: six syndromes de Zellweger et 3 syndromes de pseudozellweger. Huit patients étaient originaires du Sahel (Khenis, Beni Hassen, Nefidha, Mahdia). Le diagnostic prénatal a été réalisé dans un seul cas sur une culture des villosités chorales mais l'interruption médicale de la grossesse a été refusée par les parents. La récurrence de la maladie a été observée dans quatre familles. Tous les patients ont présenté une hypotonie dès la naissance et une dysmorphie faciale caractéristique. Celle-ci était minime chez un patient ayant un syndrome de pseudo Zellweger rendant le diagnostic plus difficile. L'étude génétique à la recherche de mutation des gènes PEXs et HSD17B4 a été réalisée à Lyon

pour deux patients. Un patient a bénéficié d'un whole séquençage de l'exome qui a conclu à un syndrome de pseudo Zellweger. Trois patients étaient homozygotes pour la Mutation N457Y du gène HSD17B4 codant pour la protéine D-bi fonctionnelle. Tous les patients sont décédés à un âge moyen de 5 mois [10 jours, 10 mois].

Conclusion :

Les maladies peroxysomales sont des pathologies rares au pronostic fâcheux, en effet le décès survient en général au cours de la première année de vie et il n'existe aucune thérapeutique efficace, d'où l'intérêt du diagnostic prénatal chez les familles ayant un cas index.

P16- Méthémoglobinémie héréditaire: à propos de 2 observations

M.Chaouch1, H.Jilani1, S.Hizem1, Y.Elaribi1, S.Gannouniz, Z.Fitouriz, C. Acquaviva4, R.Van Wijik5, L.Ben Jemaa1

1:Service de maladies congénitales et héréditaires, HopitalMongi Slim La marsa

2:Service de pédiatrie, Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis

3:Service de Pédiatrie, Urgences et Consultations externes (PUC), Hôpital d'enfants de Tunis

4:Laboratoire de biologie médicale multi sites, Maladies héréditaires du métabolisme- pathologies mitochondriales, CHU Lyon

5:laboratoire d'hématologie et biochimie clinique,Centre médical universitaire d'Utrecht, Pays-bas

Introduction :

La méthémoglobinémie congénitale récessive (MCR) est un trouble métabolique rare, à transmission autosomique récessive, dû au déficit en l'enzyme NADH-cytochrome b5 réductase (cytb5r). Cette enzyme est impliquée dans la réduction de la méthémoglobine (metHb) en hémoglobine. La cytb5r est codée par le gène CYB5R3 localisé en 22q13.2 (OMIM61321). La MCR est classée en deux formes cliniques distinctes, types I et II, caractérisées toutes les deux par une cyanose dès la naissance. Dans le type II, la cyanose est accompagné de troubles

neurologiques, déficit intellectuel, microcéphalie, retard de croissance, opisthotonos, strabisme et hypertonie.

Observations :

Nous rapportons deux observations de trois patientes, dont deux sœurs, présentant une MCR adressées à la consultation du service de maladies congénitales et héréditaires, hôpital Mongi Slim.

La première observation est celle d'une patiente âgée de 2 ans et demi, issue d'un mariage entre apparentés. L'enquête génétique était négative. La patiente est suivie depuis l'âge de 5 mois pour méthémoglobinémie découverte à l'occasion de l'apparition de cyanose. Le diagnostic a été retenu devant un taux élevé de méthémoglobine à 39%. La MCR a été classée comme type I devant l'absence de signes neurologiques. La patiente était traitée par la vitamine C avec amélioration du taux de metHb. Le séquençage du gène *CYB5R3* a mis en évidence une nouvelle mutation faux-sens à l'état homozygote qui est pathogène selon les logiciels de prédiction. L'étude des parents est en cours pour confirmer l'homozygotie de la mutation.

La deuxième observation est celle de deux sœurs âgées de 4 et 5 ans, issues d'un mariage entre apparentés. L'enquête génétique a trouvé un retard psychomoteur avec hypotonie chez une tante maternelle et trois décès au jeune âge parmi trois oncles maternels. Initialement la sœur aînée nous a été adressée à l'âge de 15 mois pour retard psychomoteur. A l'examen elle avait une hypotrophie, une microcéphalie, une hypotonie. Elle n'avait pas de dysmorphie faciale. Le caryotype était normal. Le diagnostic de MCR type II a été retenu à l'âge de 18 mois devant un dosage de la metHb à 26% associé à un retard psychomoteur. Sa sœur nous a été adressée à l'âge de 8 mois pour le même tableau. Elle avait un taux de metHb à 15,8%. Le séquençage du gène *CYB5R3* réalisé chez la petite sœur a mis en évidence la mutation c.463+8G>C déjà rapportée, à l'état homozygote. L'étude des parents est en cours pour vérifier la ségrégation des allèles.

Un conseil génétique a été donné aux deux familles et un diagnostic prénatal a été proposé à la deuxième famille.

Conclusion :

la MCR est un trouble métabolique rare, dont le pronostic est plus sévère pour le type II et peut être mortel. Le traitement par vitamine C ou bleu

de méthylène (formes sévères) améliore le tableau clinique. Vu la transmission autosomique récessive de la pathologie, il est important de dépister les autres membres de la famille pour un diagnostic et une prise en charge précoces. Un diagnostic prénatal peut être proposé aux familles ayant un enfant atteint de MCR type II.

P17 – Diagnostic prénatal de la glycogénose type Ia à propos de 15 familles

Gabtni S1, Trabelsi M1, Ben chehida A2, Massoud O3, Chargui M3, Azzouz H2, Tebib N2, Abdelhak S3, Ouertani I, Mrad R1

1--service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

2-Service de pédiatrie et des maladies métaboliques, EPS La Rabta

3- Chef de laboratoire de Génomique Biomédicale et Oncogénétique à l'Institut Pasteur de Tunis

Introduction : Les glycogénoses sont un groupe de déficits enzymatiques qui entraînent une altération du métabolisme du glycogène. La glycogénose de type Ia est une affection métabolique rare. Elle est due à un dysfonctionnement de la G6P, enzyme principale de dégradation du glycogène endogène, avec accumulation intra-hépatique de glycogène. Elle est caractérisée par une hépatomégalie majeure, un retard statural important et des malaises hypoglycémiques avec acidose lactique. Il s'agit d'une affection héréditaire à transmission autosomique récessive due à des mutations du gène G6PC (17q21) codant pour la sous-unité catalytique G6P-alpha à expression restreinte (foie, reins, intestins). Par conséquent, son diagnostic prénatal (DPN) se fait exclusivement par étude moléculaire.

Dans ce travail, nous soulignons l'intérêt de l'étude moléculaire dans le diagnostic prénatal (DPN) de La glycogénose de type Ia à travers quinze familles tunisiennes.

Patients et Méthodes:

Un DPN, par étude du gène G6PC, a été réalisé chez 15 familles suivies aux services de pédiatrie de l'hôpital La Rabta et des maladies congénitales et héréditaires de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, durant la période de 2008 à 2018, pour antécédents de glycogénose de type Ia.

Résultats :

7/15 familles étaient originaires de Nabeul et particulièrement de Grombalia (Jbal Trif). La consanguinité a été notée chez 12/15 familles.

L'indication de tous les DPN était des antécédents de descendance atteinte de glycogénose type Ia. Une confirmation diagnostique préalable, par étude du gène G6PC, de tous les cas index a été réalisée objectivant la mutation p.R83C (exon 2) dans 10/15 cas et la p.R170Q au (exon 4) dans 5/15 cas.

Un DPN, par recherche de la mutation familiale, a été réalisé dans tous les cas. Une demande de DPN a été faite plus d'une fois au sein de la même famille chez 4/15 patientes. Un total de 19 DPN a été pratiqué dont 15 réalisés sur villosités chorales et 4 sur liquide amniotique. Le résultat était concluant dans 17 cas. Dans les 2 cas restants, il s'agissait soit d'une faible quantité de tissu fœtal soit d'une contamination par du tissu maternel. Parmi les 17 DPN, 6 ont révélé un fœtus homozygote atteint ayant abouti à une IMG dans tous les cas.

Conclusion :

La glycogénose Ia est une maladie particulièrement grave d'où le grand intérêt du conseil génétique et du DPN qui constituent des éléments clés dans la prévention de cette affection.

P18 – La Cystinose infantile : à propos de 3 observations

Ch. Zrig¹, I. Chabchoub¹, A. Ben Halima¹, S. Ben Ameer¹, I. Ben Mansour¹, A. Jlassi², I. Chkiwa³, Th. Kamoun¹.

¹Service de Pédiatrie, CHU Hedi CHAKER, Sfax

²Laboratoire de Biochimie, La Rabta, Tunis

³Laboratoire de Biochimie, Farhat Hached, Sousse

Introduction : La cystinose infantile est une maladie métabolique liée à l'accumulation de cystine dans les lysosomes de la plupart des cellules de l'organisme et plus particulièrement le rein. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale avant 10 ans en l'absence de traitement.

Objectif : Décrire 3 cas de cystinose, à travers lesquels nous insistons sur l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge adéquate précoce.

Observations:

Il s'agit d'une fille et de 2 garçons issus de parents consanguins originaires tous du Sud Tunisien. Un antécédent de décès dans la fratrie dans un tableau de DSH sévère a été noté dans 2 familles. Le retard staturo-pondéral (RSP) associé au syndrome polyuro-polydipsique (SPUPD) a été le motif de consultation chez tous les patients. L'âge moyen au moment de la 1^{ère} consultation a été de 14 mois. Outre le RSP, l'examen somatique a noté un phénotype clair chez 2 enfants, un retard des acquisitions psychomotrices, et des signes de rachitisme chez tous les enfants. L'examen des urines aux bandelettes a révélé des urines hypotoniques (densité = 1005) à pH alcalin (PH= 6,5) avec une protéinurie faible et une glucosurie chez tous les enfants. La biologie a révélé une acidose métabolique ($\text{HCO}_3^- = 11,6/14,5 \text{ mmol/l}$) plus hypokaliémie dans 2 cas (2,2/2,8 mmol/l), une hypocalcémie dans 2 cas ($\text{Ca}^{2+} = 1,86/ 2.05 \text{ mmol/l}$), une hypophosphatémie dans 3 cas (0,58/ 1,06/0,77 mmol/l) et une insuffisance rénale chez 1 enfant (Clairance = 36ml/min). L'examen ophtalmologique a montré des dépôts cornéens ponctués sous épithéliaux de cystine. Un seul enfant a eu un dosage intra leucocytaire de la cystine. L'étude génétique est en cours pour tous les malades. Le délai moyen du diagnostic a été de 2 ans. Tous les enfants ont bénéficié du traitement.

symptomatique de la tubulopathie proximale et du rachitisme conséquent. L'enzymothérapie substitutive est débutée chez un seul enfant. L'évolution a été marquée par la régression du SPUPD, et l'amélioration clinique et biologique du rachitisme. Toutefois, tous les enfants gardent un RSP. Deux enfants ont développé une hypothyroïdie et ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique modérée chez un et terminale chez l'autre.

Conclusion :

La cystinose est une maladie lysosomale rare, qui doit être identifiée très tôt dans la vie pour la mise en route précoce d'un traitement par cystéamine, afin de prévenir les atteintes rénales, ophtalmologiques et viscérales délétères.

P19 – Devant une cholestase néonatale, pensez à une cytopathie mitochondriale!

A. Ben Halima¹, I. Chabchoub¹, Ch. Zrig¹, S. Kmiha, L. Ben Mansour¹,
Th. Kamoun¹

¹Service de Pédiatrie, CHU Hedi Chaker, Sfax

Introduction :

Les maladies mitochondriales sont les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme. Elles se présentent souvent par un tableau neurologique, mais peuvent se manifester par toutes sortes de symptômes, concernant n'importe quel organe ou tissu, et à tout âge.

Objectif : Nous rapportons 2 cas de cytopathie mitochondriale ; révélés par une cholestase chronique à début néonatal.

Observation n°1 :!..., de sexe féminin, a été admise à l'âge de 2 mois pour exploration d'une cholestase isolée évoluant depuis l'âge de 20 jours. !... est née à 35SA avec bonne adaptation à la vie extra-utérine, de parents non apparentés. Sa mère et sa sœur aînée sont suivies pour une rétinite pigmentaire. A coté de l'ictère, l'examen somatique a noté une dysmorphie faciale, une hypotrophie et une hypertonie axiale. Les causes chirurgicales, infectieuses et endocriniennes ont été rapidement

éliminées. Devant les ATCD familiaux et l'association de la cholestase à des signes neurologiques, une cytopathie mitochondriale a été suspectée. La lactacidémie était élevée à 9 mmol/l. Le fond d'œil a montré une rétinite pigmentaire. Les PEA ont été en faveur d'une surdité de perception endocochleaire. L'EEG a montré une activité assez lente avec peu de réactivité et micro voltage permanent. L'IRM cérébrale était sans anomalies. L'étude génétique des cytopathies étant en cours. Sous traitement associant l'acide ursodésoxycholique, vitamines liposolubles et alimentation par peptijunior, l'évolution a été marquée par la disparition de la cholestase. Toutefois, un retard d'acquisition du maintien de la tête et de la préhension a été noté à l'âge de 7 mois.

Observation n°2 : Z..., de sexe masculin, a été admis à l'âge de 2 mois pour un ictère cholestatique évoluant depuis la période néonatale. Z... est né à terme avec BAVEU, de parents consanguins. Sa sœur est décédée à l'âge de 7 ans dans un tableau d'encéphalopathie épileptique sévère. L'examen somatique a noté à côté de l'ictère, une hypotonie axiale, l'absence de poursuite axiale et du sourire relationnel. La biologie a révélé une cholestase, avec cytolysse sans insuffisance hépatocellulaire. La lactacidémie était à 7 mmol/l. Ainsi, le diagnostic de cytopathie mitochondriale a été suspecté. L'examen ophtalmologique a montré une atrophie optique. Les PEV étaient absents. Les PEA ont été en faveur d'une surdité de perception bilatérale. La spectro-IRM cérébrale a objectivé une atrophie vermicerebelleuse manifeste avec un pic de lactate. La prise en charge a associé l'acide ursodésoxycholique, les vitamines liposolubles et le peptijunior et la rééducation physique. L'évolution est marquée par un retard psychomoteur sévère et une épilepsie apparue à l'âge de 3 ans.

Conclusion :

La cholestase constitue un mode de révélation de cytopathie mitochondriale, non rare. L'association d'atteintes cliniques polymorphes constitue un argument important en faveur du diagnostic de déficit de la chaîne respiratoire.

P20 – Acidurie Glutarique de type II révélée à l'âge adulte : à propos d'une famille

R Ben Abdelaziz^{1,2,3}, Z Hidouri¹, H Hajji¹, H Boudabous^{1,2,3}, S Haj Taieb^{2,4},
MS Abdelmoula^{1,2,3}, M Fekih^{2,4}, A Ben Chehida^{1,2,3}, N Tebib^{1,2,3}

1:Service de Pédiatrie et des Maladies Métaboliques, CHU La Rabta, Tunis

2:Université Tunis Elmanar, Faculté de Médecine de Tunis

3:Laboratoire de recherche LR12SPO2 : Maladies Héréditaires du Métabolisme

4 : Service de biochimie, CHU La Rabta

Introduction :

Le déficit multiple des déshydrogénases à FAD (Flavine AdénineDinucléotide) est une acidurie organique liée à une anomalie de l'électrontransfert flavoprotéine (ETF) ou l'ETF déshydrogénase. Ces déficits bloquent l'oxydation des acides gras, des acides aminés ramifiés, de la lysine et de l'acide glutarique. Ceci induit précocement des comas acidotiques, des myocardiopathies, ou plus tard une myopathie proximale.

Objectif :

Décrire la présentation tardive de la maladie.

Observations :

Il s'agit d'un frère et une sœur âgés de 33 et 27 ans, issus d'un mariage consanguin. Le frère avait depuis l'âge de 25 ans une fatigabilité à l'effort avec des courbatures et des crampes des membres inférieures s'aggravant progressivement surtout après un effort ou un jeûne. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis et le test musculaire a montré un déficit des ceintures. Le bilan biologique avait montré une cytolysé hépatique et une rhabdomyolyse importante. La biologie moléculaire a montré la mutation p.Arg175His du gène *ETFDH* à l'état hétérozygote. Le patient a été supplémenté en vitamine B2 (Riboflavine) avec amélioration

des signes musculaires cliniques et biologiques. La sœur, qui était suivie en psychiatrie pour anxiété, avait eu à l'âge de 23 ans un épisode aigu d'acidose métabolique sévère avec rhabdomyolyse et cytolyse hépatique très importantes après un jeunelong au cours d'un épisode anxieux. L'examen neuro-musculaire était normal, et l'exploration étiologique des anomalies biologiques, dans le contexte familial, avait conclu à la même mutation du frère dans le cadre du déficit multiple en Acyl-CoA-deshydrogénases. Elle est également complétée par la Riboflavine avec interdiction du jeûne.

Conclusion :

L'acidurie glutarique de type II peut se révéler à l'âge adulte par une atteinte musculaire pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle doit être connue par les médecins d'adultes car son traitement est simple et permet d'éviter les décompensations.

**P21 – Lipidoses avec surcharge en triglycérides et ichthyose :
Il n'y a pas que la peau qui « craque » !**

Ben Hfaiedh Jihen, Ben Chehida Amel, Ouerda Haifa, Khleyfia Zied, Zribi Hela, Boudabous Hela, Ben Messaoud Sana, Abdelmoula Mohamed Slim, Siala Nadia, Ben Abdelaziz Rim, Tebib Neji

Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis

Introduction : Les lipidoses avec surcharge en triglycérides constituent un groupe hétérogène de maladies héréditaires du métabolisme secondaires à une surcharge en triglycérides tissulaires. Dans ce groupe de pathologie, le syndrome de Dorfman Chanarin (SDC) est une entité rare, de transmission autosomique récessive due à des mutations du gène ABHD5. Le SDC est caractérisé, en plus, par une ichthyose.

Objectif : A travers l'histoire de 2 frères atteints d'une ichthyose familiale,

nous attirons l'attention sur les manifestations qui doivent faire évoquer le SDC.

Observation :

Il s'agit de deux garçons issus d'un mariage non consanguin, aux antécédents d'un décès en bas âge d'un oncle maternel. L'ainé avait été suivi pour une ichtyose congénitale associée à une hépatopathie non étiquetée. Le cadet a consulté plusieurs médecins depuis l'âge de 1 an pour une érythrodermie ichtyosiforme prurigineuse, associée à un ballonnement abdominal et une constipation chronique. Il s'est présenté à l'âge de 2 ans et 2 mois dans un tableau d'asthénie et des urines foncées sans décoloration des selles. L'examen a trouvé un retard intellectuel et du langage, une hépatomégalie ferme débordant à gauche et une circulation veineuse collatérale. A la biologie, il y avait une cytolyse à 3 fois la normale, une cholestase modérée et des enzymes musculaires augmentées. Le bilan lipidique était normal. L'imagerie (échographie et IRM abdominales) a montré une discrète hépatomégalie sans ectasies des voies biliaires. La biopsie hépatique a montré une stéato-hépatite chronique avec activité sévère et fibrose. Le bilan étiologique des hépatopathies chroniques (virales, auto-immune etc..) était négatif. L'EMG, l'ETT et l'audiométrie étaient normales. Le diagnostic de SDC a été évoqué sur la présence de vacuoles lipidiques au niveau des leucocytes sur le frottis sanguin (corps de Jordon). Il a été confirmé par une étude moléculaire chez les 2 frères et la mère.

Conclusion : Le CDS est à évoquer devant une érythrodermie ichtyosiforme associée à une atteinte hépatique avec ou sans signes neurosensoriels (retard mental, cataracte, surdité..) et /ou musculaires. Le frottis sanguin oriente le diagnostic. La confirmation moléculaire permet de proposer un diagnostic prénatal qui est indiqué du fait d'une possible évolution vers la fibrose et la cirrhose hépatique et l'absence d'un traitement efficace, à ce jour.

P22 -Hypertension artérielle pulmonaire : Complication grave de la Glycogénose type I

M Rabhi, A Ben Chehida, H Boudabous, S Ben Messaoud, MS Abdelmoula, R Boussaada, K Hakim, R Ben Abdelaziz, N Tebib
Service de Pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta, Tunis

Introduction :

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication rare de la glycogénose de type I (GI) qui conditionne le pronostic de l'enfant. Les signes d'appel sont peu spécifiques, ce qui retarde souvent le diagnostic.

Objectif :

Attirer l'attention sur cette complication grave et ses implications à travers une observation pédiatrique.

Observation :

Il s'agit d'une fille âgée de quinze ans, issue de parents cousins germains, ancienne prématurée de 32 semaines d'aménorrhée et retard de croissance intra-utérin ; suivie dans notre service depuis l'âge de trois ans pour une GI confirmée par la biologie moléculaire.

Du fait d'une mauvaise observance du régime, son équilibre métabolique était précaire à l'origine de plusieurs hospitalisations. Le bilan de retentissement a montré : un retard statural persistant motivant sa mise sous hormones de croissance (GH) à l'âge de 10 ans, une hépatomégalie sans lésions focales, une hyperlipémie (triglycérides > 3g/l), une micro albuminurie (72µg/min) et une néphrocalcinose (hypercalciurie).

L'HTAP a été découverte à l'âge de 12 ans devant une dyspnée rapidement progressive en rapport avec le retentissement sur les cavités droites. Le bilan étiologique a permis d'éliminer un shunt intracardiaque, une anomalie vasculaire ou pulmonaire, une dysthyroïdie, une vascularite ou une hémoglobinopathie. L'évolution sous furosémide, spironolactone, sildénafil et oxygénothérapie nocturne était marquée par des poussées d'insuffisance cardiaque congestive et une aggravation de la dilatation des cavités droites et de l'HTAP. Malgré l'optimisation du régime et du

traitement médical, la patiente est décédée à l'âge de 15,5 ans.

Conclusion :

Cette observation illustre le retard du diagnostic de l'HTAP dans la GI et son pronostic fâcheux. Le déséquilibre métabolique, le retard du diagnostic et l'effet potentiellement aggravant du traitement par la GH de l'HTAP sont évoqués. Nous soulignons l'intérêt du dépistage systématique de l'HTAP dans la GI à partir de la première décennie afin d'optimiser la prise en charge.

P23 - Thromboses veineuses récidivantes cachant une homocystinurie

*A. Guiga, D. Khalifa, N. Guizani, A. Fraj, A. Bouker, A. Atig, N. Ghannouchi
Service de médecine interne CHU FarhatHached Sousse
Faculté de médecine- Université de Sousse*

Introduction :

L'homocystinurie est une maladie métabolique héréditaire rare, autosomique récessive, due à un déficit en cystathionine beta synthase, enzyme responsable de la conversion de l'acide aminé homocystéine en une molécule appelée cystathionine. L'hyperhomocystéinémie majeure qui en résulte est associée à une augmentation du risque thrombotique veineux et artériel. Nous rapportons un cas d'homocystinurie diagnostiquée chez un adulte jeune suite à des thromboses veineuses récidivantes.

Observation :

Patient âgé de 20 ans, issu d'un mariage consanguin avec des antécédents familiaux de thromboses et personnels de retard d'acquisitions psychomotrices avec échec scolaire et une psychose pour laquelle il était suivi en psychiatrie, et opéré à l'âge de 6 ans pour ectopie du cristallin, présentait un œdème douloureux de la jambe droite en rapport avec une thrombose profonde de la veine poplitée confirmée par l'échographie-doppler. Il avait présenté depuis l'âge de 14 ans des

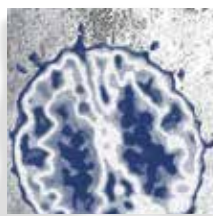
épisodes thrombotiques similaires du membre inférieur controlatéral. L'examen avait noté un membre inférieur droit tuméfié, induré avec un signe de Homans positif. Le membre inférieur gauche était le siège d'un lymphœdème séquellaire. On avait constaté une arachnodactylie des mains et des pieds avec un aspect 'marfanoïde'. L'examen cardiopulmonaire et neurologique étaient sans anomalies. Il n'y avait pas par ailleurs de syndrome tumoral. A la biologie, la vitesse de sédimentation était à 25mmH₁, le taux d'hémoglobine était à 13.3g/dl, la fonction hépatique et rénale étaient correctes. La protéinurie de 24h était négative. Le dosage de la protéine C et S et de l'antithrombines étaient normaux. Le taux d'homocystéinémie était très élevé à 237 micromoles/L avec une hyperhomocystinurie. Le dosage de la vitamine B₁₂ était effondré à 128pg/ml. L'épisode thrombotique était traité par les HBPM et les anti vitamine K qui étaient maintenus. Le diagnostic d'homocystinurie était retenu après dosage de l'activité enzymatique de la cystathionine beta synthase qui était effondrée avec des manifestations squelettiques, oculaires, neuropsychiatriques et thrombotiques. Une ostéodensitométrie était pratiquée à la recherche d'une ostéoporose associée qui était normale. Le patient était traité par les AVK et une supplémentation par la vitamine B₁₂, B₆ et B₉ et un régime hypoprotidique. Le patient a gardé des taux élevés d'homocystéinémie sous pyridoxine. Une enquête familiale était entamée.

Conclusion :

L'homocystinurie est une maladie métabolique génétique rare et peut être grave par les complications thromboemboliques. D'autres manifestations notamment la luxation du cristallin doivent évoquer le diagnostic. Le diagnostic néonatal est possible. Le traitement est basé sur la supplémentation vitaminique et le régime hypo protidique et vise la normalisation de l'homocystéinémie.

An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders

Jean-Marie Saudubray, MD; Angela Garcia-Cazorla, MD, PhD



Introduction

Inborn errors of metabolism (IEMs) have a strong predilection for the nervous system. From the estimated 300 “new” disorders described in the 5 years between the 5th (2011) and the recent 6th (2016) edition of the classic clinical textbook *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*,¹ 85% display predominantly neurological manifestations. Neurodevelopment is constantly interrupted in the pediatric neurologic presentations of IEMs. The precise neurobiological stage of development that is affected and the associated clinical manifestations are both terms related to the main groups of pathophysiological categories found in these diseases, as well as to the specific mechanisms of brain damage linked to every particular IEM. Additionally, neurodevelopment and neurodegeneration can behave as opposites throughout disease evolution, but they may also run in parallel.^{2,3}

Inborn errors of metabolism (IEMs) are particularly frequent as diseases of the nervous system. In the pediatric neurologic presentations of IEMs neurodevelopment is constantly disturbed and in fact, as far as biochemistry is involved, any kind of monogenic disease can become an IEM. Clinical features are very diverse and may present as a neurodevelopmental disorder (antenatal or late-onset), as well as an intermittent, a fixed chronic, or a progressive and late-onset neurodegenerative disorder. This also occurs within the same disorder in which a continuum spectrum of severity is frequently observed. In general, the small molecules defects have screening metabolic markers and many are treatable. By contrast only a few complex molecules defects have metabolic markers and most of them are not treatable so far. Recent molecular techniques have considerably contributed in the description of many new diseases and unexpected phenotypes. This paper provides a comprehensive list of IEMs that affect neurodevelopment and may also present with neurodegeneration.

© 2018, AICH – Servier Group

Dialogues Clin Neurosci. 2018;20:

Keywords: antenatal brain malformation; inborn errors of metabolism; neurodegenerative disorder; neurodevelopment disorder; neurological manifestations of IEMs; outcome of IEMs

Author affiliations: Department of Neurology, Neurometabolic Unit, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France (Jean-Marie Saudubray); Neurometabolic Unit and Synaptic Metabolism Lab (Department of Neurology), Institut Pediàtric de Recerca, Hôpital Sant Joan de Déu and CIBERER (ISCIII), Barcelona, Spain (Angela Garcia-Cazorla)

Address for correspondence: JM Saudubray, 22 rue Juliette Lamber Paris 75017
(email: jmsaudubray@orange.fr)

Clinical research

Neurodevelopment and metabolism: some basic concepts

Neurodevelopment begins in the early prenatal stage with a complex process that starts with the proliferation of distinct cell types, followed by differentiation into various fates, migration to their proper locations, and integration into functional circuitries.⁴ These steps continue to evolve in the postnatal years due to functions such as plasticity, myelination, and the maturation of brain cell connectivity. Therefore, neurodevelopment encompasses an important period of time in the life of a human being that goes from early fetal life until the beginning of adulthood. If everything goes well, the highly specialized human brain will be capable of developing a series of intriguing abilities, such as complex language, cognition, emotion, and a repertoire of precise and coordinated movements.⁵ Neurodevelopment disorders can arise as cognitive, neuropsychiatric, or motor problems⁶ and in general traits include, intellectual disability, learning difficulties, attention deficit hyperactivity disorder, autism, and cerebral palsy.⁷ The abnormal functioning of molecules involved in IEM can disrupt neurodevelopment at different stages producing a wide repertoire of clinical manifestations that oscillate from severe brain malformations to mild neurological signs such as learning difficulties (*Tables I and II*).

Defects in the proliferation of progenitors in the ventricular zone⁸ lead to microcephaly and are predominantly those of centrosomes and centrioles, involving structural proteins and microtubules, which in turn affect proliferation and cell migration. However, most of these defects are not considered as metabolic disorders. IEM that disturb proliferation are related to amino acid, fatty acid synthesis, and complex lipid metabolism defects (*Table I*).

Defects in neuronal migration, which occur from the 2nd to the 6th month of gestation,⁹ give rise to lissencephaly and other types of cortical gyration defects (pachygyria, polymicrogyria). IEM leading to deficiencies of both small molecules (amino acids, fatty acids) (*Table I*) and complex molecules (phosphatidyl inositides, cholesterol, peroxisomal metabolism, O-glycosylation, and trafficking defects) (*Table II*) are related to migration defects, as well as some energy defects (ie, fumarase deficiency). Flaws found in other neurobiological processes of brain development include:

- **Synapse formation and maturation**¹⁰ which occurs essentially in the last trimester as well as in the first 2 years of life. Synaptic dysfunction presents itself through a series of symptoms such as intellectual disability (ID), epilepsy, neuropsychiatric signs, and movement disorders in any combination.¹¹
- **Myelination**, that begins in the second half of gestation and goes on to adolescence.¹² Defects in myelination are related to connectivity defects (ID, neuropsychiatric disorders, epilepsy) and motor problems (spasticity, peripheral neuropathy).
- **Cytoskeletal rearrangements** are crucial for every aspect of neurodevelopment (regulation of cell division, migration, dendritic and axonal growth, transport of cargo along those fibers). Cytoskeletal dysfunction is related to migrational defects (malformations), axonal conduction (spasticity, peripheral neuropathy), and dendritic dysfunction (symptomatic spectrum of synaptopathies).¹³ Synapse formation and maturation, myelination and cytoskeletal functions are very likely to be affected by most IEM since metabolism is an important regulator of these functions. The role of metabolism in the biology of neurodevelopment has scarcely been explored. Some recent works point to relevant functions of glucose¹⁴ purines, pyrimidines,¹⁵ lipids, and autophagy¹⁶ in the molecular mechanisms which regulate brain growth and neuronal connectivity. From the “metabolic side,” very few IEMs have been explored from the neurodevelopmental perspective. However, neurodevelopment is constantly disturbed in the pediatric presentations of inherited metabolic diseases.

Neurodevelopment versus neurodegeneration in IEM: opposites or a continuum

Due to the fact that brain function is still one of the most unknown mysteries of biology, concepts and approaches that could have been well-established in the past, can be seen as a matter of controversy nowadays. This is the case for neurodevelopment and neurodegeneration. Initially considered as opposite ends of the spectrum, an accumulating body of evidence shows significant similarities between cellular processes involved in both of them.^{2,3,17} For that matter, an important question includes the extent to which rare neurodevelopmental diseases have progressive pathology across the

| | Main clinical presentations | Vitamins and purines | Small molecule accumulation | Small molecule deficiencies | Complex molecule accumulation | Complex molecule defects | Energy/mito defects |
|--|--|---|---|--|---|--|--|
| | Antenatal brain malformations | HCFC1, PNPO, TPP Intracellular cobalamin defects | | Asp, Glu, Ser def GluR FAc def: MF5D2A | Congenital NCL | P13K/AKT, Cholest, CDG, PIGA, SNAP29, VPS15 PEROX, VICI, tRNAs O-Glyc, COG6, tRNAs | Fumarase def PC PDH, Krebs cycle |
| M A Y O V E R L A P | Severe early global encephalopathies | Intracellular cobalamin defects B6, PNPO, ADSL, CAD | In early severe intoxications (extensive brain damage). NKH | Ser, Ast, Mn Mn Copper | Gaucher II Niemann-Pick A, C, GM, Krabbe, CLN, ML | SERAC1, PLA2G6, PEROX, SNX14, cyto tRNAs, FARS2, VARS2 Cholest, CDG | Various defects Various defects |
| | "Synaptopathies" | Intracellular cobalamin defects ADSL, B6, CAD | Aminoacidopathies, OA, Galactosemia Metals: Fe | BCAA, GABA, GLUT-1, GlyR, GluR | Gaucher III Niemann-Pick C, GM, Krabbe, CLN, MPSIII, BetaM, ML | CholK, GM35, PEROX, SV, WDR45, SNX14, VARS2 CERS Cholest, SV | Rarely as isolated synaptopathies |
| | Complex motor dysfunctions | Lesch-Nyhan Lesch-Nyhan Thiamine and Riboflavin transport defects | HHH, Arginase deficiency, cerebral OA, metals, NBIA Glutaric aciduria I (may have status dystonicus) Wilson NBIA | Biogenic amines, GLUT-1, GluR FAs def: ELOVL4, FADH | Gaucher III, MLD, CLN Niemann-Pick C, GM, Krabbe, CLN, ML | SERAC1, PHARC, PLA2G6, PNPLA6, FAHN, GM2/GD2, PEROX, SPG48, DARS2, MARS2 Cholest, CDG | Various defects Various defects |
| | Isolated symptoms | Late-onset NPSY (MTHFR, Cbi)/MD (thiamine) | Late-onset NPSY or MD presentations Late-onset NBIA | Biogenic amines, Late-onset GLUT-1 ELOVL4 and 5 | Late onset NPSY/MD Lafora: myoc epilepsy | Late onset NPSY/MD | Late onset Late onset |
| | Stability/improvement that persist over time Initial stability that evolves towards neurodegeneration Neurodegeneration Early death | | | | | | |

Figure 1. Main neurological presentations, pathophysiological categories, and neurodevelopmental to neurodegenerative features. Main clinical presentations are presented depending on the severity degree, from antenatal malformations to isolated symptoms. It is not rare that the same disease could have different types of presentation. Severe global encephalopathies include genetic defects that lead to early disruption of fundamental biological processes that are required for a proper brain development and affect motor, cognitive and behavioural aspects. Synaptopathies correspond to diseases impairing synaptic communication and often have epilepsy, intellectual disability, behavioural abnormalities (including autism) and movement disorders in any combination. Synaptic diseases produce connectivity impairments (abnormal brain circuitries' organization). Complex motor presentations correspond to diseases leading to abnormal motor symptoms; these are related to brain structures and circuits that regulate voluntary and passive movements, strength and muscle tone. In pediatrics' IEMs it is not rare to detect combinations of different motor signs (dyskinetic movements, pyramidal signs, hypotonia, ataxia...).

Some additional explanations: COG6 plays a major role in Golgi trafficking and positioning of glycosylation enzymes. HCFC1: gene responsible for X-linked cobalamin deficiency. PHARC: Acronym for a neuropathy syndrome due to a phospholipid remodeling defect that mimics Refsum disease. PIGA is one of the 7 proteins require for the 1st step of the GPI synthesis. SERAC1: protein with a lipase domain involved in the remodeling of phosphatidylglycerol, bis monoacyl glycerol phosphate and cardiolipin. SNAP29: encodes for a SNARE protein involved in vesicle fusion. SNX14: gene mutations responsible for childhood ARCA syndrome (Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia). VPS15: is implicated in endosomal-lysosomal trafficking and autophagy. WDR45: interacts with autophagy proteins Atg2 and Atg9 to regulate autophagosome formation and elongation.

Ast: aspartate transporter; Asp: asparagine synthetase; ADSL: adenylosuccinate lyase deficiency; BCAA: branched chain amino acid; BetaM: β mannosidosis; CAD: enzymatic complex responsible for the first 3 steps of the de novo pyrimidine chain; Cbl: cobalamin; Cholest: cholesterol; CholK: choline kinase; COG6: conserved oligomeric Golgi complex; CDG: Congenital disorder of glycosylation; CERS: ceramide synthetase; DARS2: mt aspartyl-tRNA synthetases; EARS2: mt glutamyl-tRNA synthetases; ELOVL4:

Clinical research

fatty acid elongase 4; FAT: fatty acid transporter; FAS: fatty acid synthetase; FADH: fatty alcohol deshydrogenase; FAHN: fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration; FARS 2: mt phenylalanine-tRNA synthetases; GABA: γ aminobutyric acid; Glu: glutamine synthetase; GLUT1: glucose transporter; GluR: glutamate receptor; GlyR: glycine receptor; GM: ganglioside; HCFC1: host cell factor C1; HHH: hyperammonemia, hyperornithinemia, homocitrullinemia syndrome; MARS2: mt methionyl-tRNA synthetases. MTHFR: methyltetrahydrofolate reductase; MD: movement disorders; ML: mucopolipidosis; MLD: metachromatic leucodystrophy; MPS III: mucopolysaccharidosis type III (sanfilippo disease); NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation; NCL: neuronal ceroid lipofuscinosis; NPSY: neuropsychiatric symptoms; OA: organic acidurias; O-gly: O-glycosylation; PC: pyruvate carboxylase; PDH: pyruvate dehydrogenase; perox: peroxisome biogenesis defects; PHARC: polyneuropathy, hearing loss, ataxia, retinitis pigmentosa and cataracts; PIGA: phosphatidylinositol glucosaminyltransferase; PI3K/AKT: phosphatidylinositol kinase; PLA2G6: phospholipase A2; PNPLA6: phospholipase B; PNPO: pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase; Ser: serine synthesis defects; SERAC1: serine active site containing protein 1; SNAP29: synaptosomal associated protein 29 KD; SNX14: sorting nexin 14 SV: synaptic vesicle; tRNAs: tRNA synthetases; TPP: thiamine pyrophosphate; VARS2 mt valyl-tRNA synthetases; VPS15 is also known as PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, REGULATORY SUBUNIT 4; PIK3R4; WDR45: WD repeat containing protein 45.

lifespan into adulthood, and how these potentially neurodegenerative mechanisms may inform more common diseases. For trisomy 21 and Rett syndrome, the existence of both neurodevelopmental and neurodegenerative pathology is well-known.¹⁸ Interestingly, IEMs provide many examples of these apparently paradoxical clinical outcomes. In this sense we could consider the following situations:

1. IEMs that disrupt biological programmes at any stage of neurodevelopment but then remain stable over time. In fact they tend to have a constant improvement as long as they follow a proper treatment (in those treatable disorders). This is the case of treatable disorders of small molecules such as urea cycle defects, homocystinurias, and other aminoacidopathies. A major constraint in this group of diseases is the lack of knowledge about long-term outcomes. There are few reports on neurological and mental health status at old age, even in those IEMs that have been studied for a long time. Recent articles point towards a significant percentage of neuropsychiatric problems in adolescents and adults in diseases such as urea cycle defects and organic acidurias.^{19,20}
2. IEMs that mimic neurodevelopmental disorders such as learning difficulties, ID, neuropsychiatric signs (ADHD, autism) and cerebral palsy because they present with similar symptoms and onset age, and remain apparently stable. However, this stability evolves towards clinical impairment and then to a degenerative course.^{17,21} This is the case of some lysosomal disorders such as Sanfilippo disease, that may start with symptoms mimicking ADHD, and BPAN (an autophagy disorder) that often presents initially as autism and Rett-like phenotype.²² The time span between stability and progressive symptoms is variable and represents a major trait that

characterizes every disease. Additionally, the interaction between genetic and environmental factors probably has an important role and modulates the mixed neurodevelopmental and neurodegenerative coexistence.

3. IEMs that present as pure neurodegenerative diseases because of the rapid and dramatic progressive outcome or due to adult presentations.

These are just descriptions of clinical scenarios without the confirmation of appropriate pathological studies. This is the case for patients that after a number of years of being asymptomatic, present with psychiatric, motor, or cognitive decline. Lysosomal disorders are amongst the most frequent in this group.^{23,24} Neurodevelopment is linked to reduced neuronal arborization, abnormal dendritic morphology, and failures in synapse development.²⁵ Neurodegeneration appears as gliosis, neuronal loss, and other specific markers such as apoptosis and protein aggregation. It is unknown if even those neurodegenerative diseases starting in adulthood may have pathology changes linked to neurodevelopmental dysfunction that are clinically silent.²⁶ The lack of necropsy studies, animal models, and high-resolution brain image techniques prevents delineation of the hypothetical continuum of neurobiological disturbances.

Figure 1 is a tentative overview to connect neurological presentations with pathophysiological IEM categories and neurodevelopmental to neurodegenerative features.

Classification of IEM with implications in neurodevelopment

Metabolism involves thousands of proteins: mostly enzymes, receptors, and transporters of which the deficits cause IEM. Deficits can affect small or complex molecules. Regardless of their size, metabolites involved in

IEMs can behave in the brain as signalling molecules, structural components, and fuels, and many metabolites have more than one role. According to Morava, the “classification of a disorder as an IMD requires only that impairment of specific enzymes or biochemical pathways is intrinsic to the pathomechanism.”²⁷ Using this extended definition the more recent tentative nosology of IEM encompasses more than 1100 IEMs currently identified and provisionally classified into 130 groups.²⁸

A “simplified” classification of IEMs mixes practical diagnostic approach and pathophysiological considerations according to 3 large categories based on the size of molecules (“small and simple” or “large and complex”) and their implication in energy metabolism.²⁹ Only some very specific references focused on the more recent and significant defects will be cited while the more classic and well-known IEM will be referred to in the recent clinical textbook *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*.¹

Small molecule defects

Almost all these IEM have plasma and urine metabolic marker(s) (small diffusible water-soluble molecules) that can be easily and rapidly measured in emergency, in one run (such as amino acids, organic acids, acylcarnitine chromatography), or by using specific methods (such as metals or galactose metabolites).

There are two subcategories in small-molecule disorders defined by whether the phenotype primarily results from an accumulation or a deficiency (*Table I*).

Small molecule diseases linked to an accumulation of compounds

These cause acute or progressive “intoxication” disorders. Signs and symptoms result primarily in the abnormal accumulation of the compound(s) proximal to the block and can potentially reverse as soon as it is removed. They do not interfere with embryo and fetal neurodevelopment and they present after a symptom-free interval (days to years: late onset) with clinical signs of “intoxication” (acute, intermittent, chronic, and even progressive: neurodegeneration) provoked by fasting, catabolism, fever, intercurrent illness, and food intake. Most of these disorders are treatable and require the removal of the “toxin” by special diets, scavengers, and cofactors.

This group encompasses IEMs of amino acid catabolism (like phenylketonuria, maple syrup urine disease, or homocystinurias), urea cycle defects, organic acidurias (such as methylmalonic; or glutaric aciduria type 1), galactosemias, metals accumulation (such as Wilson disease, neuroferritinopathies and brain iron accumulation syndromes, or cirrhosis dystonia syndrome with hypermanganesemia).³⁰ Some purines/pyrimidines and metabolite repair defects (D/L-2-OH-glutaric, NAXE mutations) are also included in this group. Hyperglycinemias behave more so as neurotransmitters disorders than as an intoxication (see following section). Vitamins in metabolism (transport and intracellular processing) interfere with many different metabolic pathways where they act as enzymatic cofactor, chaperone, or signalling molecules. Therefore IEM of vitamins may turn out to be an intoxication treatable disorder or a complex severe congenital encephalopathy.

In the brain, molecules that accumulate can behave as neurotransmitters in the case of amino acids or stimulate biological pathways related to impaired autophagy and nerve growth factors. Secondary disturbances of essential amino acid (AA) transport are commonly observed in case of an elevation of one specific neutral AA using the L-type AA carrier like phenylalanine or leucine in phenylketonuria (PKU) and maple syrup urine disease respectively. This observation has been used to treat PKU.³¹ Synaptic plasticity and excitability are almost constantly impaired and executive functions are especially vulnerable. Therefore, and in spite of a proper metabolic control, most of these patients display learning, behavioural and emotional difficulties.³²

Small molecules diseases linked to a deficiency

Symptoms result primarily from the defective synthesis of compounds that are distal from the block or from the defective transportation of an essential molecule through intestinal epithelium, blood-brain barrier, and cytoplasmic or organelle membranes. Clinical signs are, at least in theory, treatable by providing the missing compound. Most of these defects cause a neurodevelopmental disruption, have a congenital presentation (antenatal), and may present as birth defects (*Table I*). They share many characteristics with disorders in the complex molecules group (*Table II*).

This group encompasses all carrier defects of essential molecules that must be transported through cellular

Clinical research

membranes, and inborn errors of non-essential amino acids, and fatty acid synthesis. The most paradigmatic IEM linked to brain carrier defects are SLC7A5 deficiency resulting in defective transport of the branched chain amino acids (BCAA),³³ and MFSD2A deficiency resulting in defective transport of essential fatty acids such as docosahexanoic acid (DHA).³⁴ Interestingly the rare disorder branched chain dehydrogenase kinase (BCDHK) deficiency, which overactivates irreversible BCAA oxidation, causing very low levels of BCAA as in SLC7A5 mutations, presents a similarly devastating neurological syndrome with neurodevelopmental disruption.³⁵

Non-essential amino acid synthesis defects may present also in antenatal life in the form of neurodevelopmental disruption. All severe forms of serine synthetase defects cause Neu Laxova syndrome.³⁶ Glutamine synthetase³⁷ and asparagine synthetase³⁸ deficiencies display an almost complete agyria and clinically present with a severe congenital epileptic encephalopathy. Less severe forms of these disorders present with ID and epilepsy. This variation of clinical manifestations may be common in many other disorders. Severe defects affect early developmental stages and behave as brain malformations whereas mild forms may present as “synaptopathies.”

Fatty acids either derived from dietary sources or synthesized de novo can be converted into longer-chain fatty acid either saturated, mono-, or polyunsaturated to be further incorporated in complex lipids.³⁹ Elongase 4 deficiency⁴⁰ may present early in infancy with neurodevelopmental arrest, intellectual disability, spasticity, seizures and ichthyosis similar to the Sjogren Larsson syndrome (*Table I*). Fatty acid synthesis/elongation defects share many similarities with peroxysomal very long chain fatty (VLCFA) acid catabolic disorders and complex lipids synthesis and remodeling deficiencies.

In addition to amino acid and fatty acid metabolism defects, the small molecules group also encompasses the IEM of neurotransmitters and those causing metal deficiency³⁰ such as the manganese transporter deficiency syndrome (SLC39A8),^{41,42} the copper transporter ATP 7B deficiency causing Menkes disease and the copper regulator AP1S1 deficiency causing the MEDNIK syndrome.⁴³

Inborn errors of neurotransmitters encompass the monoamine transport and synthesis, the γ -amino bu-

tyric acid (GABA) and GABA receptor deficiency, the glycine cleavage and transport defects and the glutamate defects. The diagnosis of monoamine disorders is based on CSF monoamine and neopterin analysis of carefully collected samples. In general, Glycine and GABA defects are detected by means of amino acid quantification in plasma and urine (and also in the CSF for glycine-related disorders).⁴⁴

In summary, most small-molecule defect disorders produce major neurodevelopmental disruptions, thereby leading to severe global encephalopathies where almost all neurological functions are chronically altered. In early-onset presentations, patients display severe psychomotor delays affecting both motor and cognitive milestones. Microcephaly and hypomyelination are very common as are epilepsy and movement disorders, which may demonstrate distinct features specific to each particular disease. These defects mimic early “non-metabolic” genetic encephalopathies that affect crucial neurodevelopmental functions such as neuronal precursor proliferation, migration, pruning, and dendrite development. This is because these small molecules contribute to antenatal brain “construction” in terms of signalling, cytoskeleton guidance, synapse formation later on in experience-dependent synapse remodelling.³²

Complex molecule defects

This expanding group encompasses diseases that disturb the metabolism of complex molecules that are neither water soluble or diffusible. The main chemical categories of such complex molecules encompass glycogen, sphingolipids, phospholipids, cholesterol and bile acids, glycosaminoglycans, oligosaccharides, glycolipids, and nucleic acids. Similar to the small molecules, there are also two subcategories in complex molecule disorders, defined by whether the phenotype primarily results from an accumulation or a deficiency.

Complex molecule diseases linked to an accumulation

Catabolism defects lead to storage of a visible accumulated compound like classical lysosome defects. They are the most typical and historical group (such as the sphingolipidoses or mucopolysaccharidoses) in which signs and symptoms primarily result from the abnormal

| GROUP OF DISEASES OR MOLECULES | ANTENATAL BRAIN ABNORMALITIES Structural defects, abnormal head growth | POSTNATAL BRAIN ABNORMALITIES at any time of the postnatal development | MAIN NEUROLOGICAL SYMPTOMS Mimicking what kind of neurodevelopmental disorder? | OUTCOME Early death? Stability -Improvement? Neurodegeneration? | REF. |
|---|---|---|--|--|--------------|
| Small molecules: ACCUMULATION | In general no antenatal manifestations | In general normal or subtle abnormalities (except decompensations) | Free interval. Most are efficiently treatable and can be screened at birth | In general, with treatment, constant improvement | 1, 29 |
| AMINOACID CATABOLISM. Diagnosis on AA chromatography. Postnatal neurodevelopmental disruption. Abnormal synaptic signaling, excitotoxicity (and other specific mechanisms), connectivity alterations, mostly circuitries involved in executive functions. Under treatment, in general mimicking ADHD and learning disabilities | | | | | |
| Phenylalanine PKU | Not described Maternal PKU: congenital microcephaly, ventriculomegaly, hypoplastic cerebral white matter, and delay of myelination | White matter T2 reversible hyperintensities | - Untreated: profound ID. Neuropsychiatric and behavioral AUTISM -like manifestations - Even under strict diet may still present ADHD, NPSY (anxiety, depression), Learning disabilities | Stability. NDEVD disorder Outcome in long-term treated patients at older ages not reported. Diet discontinuation may produce NDEGD in adults/ elderly patients | 1 |
| Homocysteine Homocystinurias | Not described in CBS Remethylation defects may present as congenital hydrocephalus | -Reversible WM lesions in CBS -Hemorrhagic/ischemic stroke | - Untreated: ID, NPSY , stroke - Even on strict treatment: ADHD, NPSY (obsessions, depression), Learning disabilities | Stability. NDEVD disorder although unknown evolution in elderly patients | 1 |
| Leucine MSUD | Not described | WM T2 reversible hyperintensities | - Untreated: ID , spasticity - Even under strict treatment: ADHD, NPSY, Learning disabilities | Stability. NDEVD disorder although unknown evolution in elderly patients | 1 |
| Ammonia, Glutamate, Glutamine (in UCD) | Not described | WM T2 reversible hyperintensities | - Even under strict treatment: ADHD, NPSY, Learning disabilities - Cerebral palsy-like in arginase deficiency and HHH | Stability. NDEVD disorder although unknown evolution in elderly patients | 1 |
| ORGANIC ACIDURIAS (OA): Diagnosis on OA/Acylcarnitines (GCMS) Postnatal neurodevelopmental disruption. Neurobiological mechanisms similar to AA accumulation but associated with energy depletion. Classic OA under treatment mimic ADHD and learning disabilities whereas "cerebral" OA mimic cerebral palsy (CP) and some of them produce NDEGD. | | | | | |
| Propionic, Methylmalonic, Isolevaleric acidurias | Not described | WM T2 and basal ganglia hyperintensities that may be reversible | - Untreated: ID, Cerebral palsy-like (spasticity, movement disorders) - Even under strict treatment: ADHD, NPSY, Learning disabilities, Optic atrophy | Stability. NDEVD disorder although unknown evolution in elderly patients | 1 |
| Cerebral organic acidurias (COA): Glutaric type 1 | Immature gyration pattern Bitemporal (biopercular) hypoplasia | Macrocephaly Subdural hematoma Basal ganglia lesions WM hyperintensities | - Acute encephalopathy (first 2 years of life), BG lesions. Dyskinetic CP - Mild forms: motor delay versus normality - Tremor, orofacial dyskinesia in adolescence in previously asymptomatic patients | - After acute BG injury, very similar to dyskinetic CP of other causes (stability but episodes of exacerbation that may lead to status dystonicus) - Unknown in older patients | 1 |

Table I. Small molecule defects and vitamin-related disorders: neurodevelopmental phenotypes, brain MRI and clinical outcome.

Clinical research

| GROUP OF DISEASES OR MOLECULES | ANTENATAL BRAIN ABNORMALITIES | POSTNATAL BRAIN ABNORMALITIES | MAIN NEUROLOGICAL SYMPTOMS | OUTCOME | REF. |
|---|--|--|---|--|-----------|
| Other COA: L2 OH glutaric; D2 OH glutaric; DL OH glutaric acid-uria* Canavan disease (N-AAA) | L2OH glutaric: cerebellar hypoplasia N-AAA: Soft, gelatinous WM Loss of myelinated arcuated fibres | Characteristic white matter and cerebellar involvement, cortical atrophy | L2OH: Progressive cognitive deterioration in infancy with ataxia, seizures, pyramidal signs. Mild forms may mimic ID D2OH: Severe neonatal encephalopathy (seizures, early death) N-AAA: macrocephaly, early regression, progressive spasticity, optic atrophy, death | All these diseases evolve towards NDEG, with different degrees of severity and natural history | 1 |
| SMALL CARBOHYDRATE MOLECULE ACCUMULATION: diagnosis on plasma and urine biomarkers | | | | | |
| Galactosemias (Galactose, Galactose-1-P Galactitol) | Not reported | White matter T2 reversible hyperintensities | Even on strict diet delayed speech development, verbal dyspraxia, difficulties in spatial orientation and visual perception, ID, anxiety, depression. Mimics ID and learning difficulties | Stability. NDEV disorder although unknown evolution in elderly patients | 1 |
| METAL ACCUMULATION: Diagnosis on specific metals, protein carriers, brain MRI features, molecular analysis. Postnatal developmental disruption, mainly motor signs mimicking CP but later on progressive neurodegeneration | | | | | |
| Copper <i>ATP7B</i> transporter | Not described | “Eye of the panda” sign (lentiform nuclei, thalamus, midbrain and pons). Atrophy of cerebral and cerebellar cortex | Wilson disease: bulbar dysfunction, tremor, rigidity, behavioral, and mood disturbances in 1st decade | NDEG without treatment. | 30 |
| Iron: NBIA (<i>PKAN, CoASY, PLA2G6, C19orf12, FAH2, WDR45, ATP13A2, FTL, DCAF17, SCP2, GTPBP2</i>) | Not described (every defect has different pathophysiological mechanisms; brain iron accumulation is probably a parphenomenon) | T2 pallidum hypointensity, leading to the “eye of the tiger” sign. WM alterations may be also present. Cortical and cerebellum atrophy | More than 10 genetic recognized conditions so far included in the NBIA syndromes. Some of them mimic NDEV disorders: - INAD due to PLA2G6 and early forms of PKAN mimic CP - BPAN mimic Retts | NDEG is the natural evolution. No effective treatments so far | 30 |
| Manganese <i>SLC30A10</i> and <i>SLC30A14</i> transporters | Not described | Hyperintense T1, hypointense T2 signals on basal ganglia | Early dystonia-parkinsonism mimicking dystonic CP; hepatic dysfunction is associated | NDEG is the natural evolution. But may improve on chelation treatment | 30 |
| Small molecules: DEFICIENCIES | Frequent antenatal manifestations, in particular congenital microcephaly | Wide variety of findings, from normal to severe alterations | Most have congenital or very early manifestations, mimicking CP or ID with NPSY signs. Late-onset presentations may occur | Many of them have a treatment with a variable response depending on the particular defect | 1, 29, 32 |
| AMINO ACID DEFECTS: Diagnosis on AAC (B, U, CSF), molecular analysis. Prenatal disruption of crucial neurodevelopmental programs. While BCAA deficiencies produce ID, ASD and the clinical spectrum of the synaptopathies, the other AA defects may cause severe antenatal malformations | | | | | |

Table I. Continued

| | | | | | |
|---|---|--|---|---|--------|
| Large neutral AA transporter (SLC7A5) and BCDHK Low BCAA | Congenital microcephaly may be present with no other alterations in the brain MRI | Hypomyelination | Mimicking NDEV disorders, in particular ID with NPSY signs, mostly Autism spectrum disorder (ASD) | NDEV disorder: Stability towards improvement with treatment (BCAA supplementation) | 33, 35 |
| Glutamine synthetase Low P glutamine | Complete agyria, hypomyelination, periventricular cysts, Cerebral atrophy | The same abnormalities found at early stages | Severe encephalopathy. Severe epilepsy | Early death. Severe disease involving crucial biological processes and probably incompatible with life | 37 |
| Serine defects 3-PGDH(**) PSAT1, PSP Serine (SLC7A4) transporter Low P serine | Lissencephaly, microcephaly in Neu Laxova syndrome (congenital form) HM. Hypoplastic cerebellum CC Absent vs hypoplasia | Mild forms may display microcephaly and hypomyelination | - Severe encephalopathy: microcephaly, spastic tetraparesis, cataracts, epilepsy. Mimicking congenital infections - Mild forms: ID and epilepsy | NDEV disorder: stability towards improvement with L-serine supplementation | 36 |
| Asparagine synthetase Low to NI P asparagine | Simplified gyri Decreased cerebral volume, congenital microcephaly | The same abnormalities found at early stages | Profound developmental delay, early-onset intractable seizures, axial hypotonia with severe appendicular spasticity | Early death. Severe disease involving crucial biological processes and probably incompatible with life | 38 |
| NEUROTRANSMITTER DEFECTS: Monoamines and amino acids that behave as neurotransmitters | | | | | |
| MONOAMINES: Diagnosis mostly on CSF pterins and NT metabolites. Some BH4 deficiencies and DNAJC12 have high plasma phe levels. Low brain dopamine disrupt neurodevelopmental programs probably at early prenatal stages, symptoms may appear at diverse ages and mimic CP. | | | | | |
| AMINO ACIDS that behave as neurotransmitters: Diagnosis based on P, U, CSF analysis. Molecular analysis. Probably prenatal disruption of neurodevelopmental programs although brain malformations are not common. They present with the clinical spectrum of the synaptopathies and some particular defects as severe global encephalopathies. | | | | | |
| Monoamine synthesis defects: (TH, AADC, DNAJC12, BH4 deficiencies: GTPCH, SR, DHPR, PTPS) | No antenatal malformations described. In severe forms congenital microcephaly can be present | In general normal brain MRI although mild nonspecific findings have been found in some cases. BG calcifications can appear in DHPR | - Very severe forms may cause congenital microcephaly and may be incompatible with life - Early encephalopathies with hypokinetic-rigid and dystonia mimicking CP - Parkinsonism, - L-Dopa responsive dystonia | NDEV disorder: Stability towards improvement with treatment (L-Dopa, 5OHT and related molecules) | 44 |
| Monoamine transport defects: DAT, VMAT2 | Not described | In general normal brain MRI | - DAT may present as a severe dyskinetic CP that evolves towards parkinsonism - VMAT2 presents as dystonia-parkinsonism | DAT may have a NDEG progression. VMAT2 has a similar outcome and treatment than biogenic amine defects | 44 |
| GABA defects SSADH (High P/CSF GABA) GABAT (Low CSF GABA) | Spongiform leukodystrophy in GABAT | Pallidum hyperintensity, WM lesions, cerebellar atrophy in SSADH | - SSADH may present as ID and NPSY signs (ASD and others), epilepsy and ataxia - GABAT Early mortality and profound developmental impairment | SSADH: Stability although progression of epilepsy has been reported in adults Outcome in patients at older ages not reported | 44 |

Table I. Continued

Clinical research

| GROUP OF DISEASES OR MOLECULES | ANTENATAL BRAIN ABNORMALITIES | POSTNATAL BRAIN ABNORMALITIES | MAIN NEUROLOGICAL SYMPTOMS | OUTCOME | REF. |
|---|---|--|--|---|--------|
| Glycine NKH: GCS and lipoate disorders High P/CSF Glycine | Cerebellar hypoplasia CC absent vs hypoplasia Diffusion restriction pattern in the brain stem (these diseases are also related to AA accumulation defects) | WM lesions in particular in lipoate related hyperglycinemias | - Severe neonatal encephalopathy, epilepsy, hypotonia, spasticity, profound mental retardation - Mild forms: Moderate ID, NPSY signs (ADHD, behavioral problems), seizures, chorea episodes | Early death in the severe forms Stability in mild forms although no long-term outcomes have been reported | 1 |
| GABA, glutamate and glycine receptors and transporters | Congenital polymicrogyria has been described in glutamatergic NMDA receptors. In Glutamate transporter (SLC25A22): abnormal gyration. CC hypoplasia and congenital microcephaly | No specific patterns have been reported | Diverse signs in the spectrum of the synaptopathies: epilepsy, ID, NPSY problems Glycine receptors and transporters: hyperreflexia Glutamate transporter: severe congenital encephalopathy, epilepsy, severe psychomotor delay | Severe mutations in the glutamate receptors lead to early death Stability versus improvement with clonazepam in some forms of hyperreflexia | 1, 44 |
| AGC1 (SLC25A12) Low CSF NAA, high lactate | Global hypomyelination (this disease is also an energy defect) | BG hyperintensity, delayed myelination, reduced NAA in brain MRS, cerebellar atrophy | Arrested psychomotor development, hypotonia, infantile onset epilepsy | Severe encephalopathy. Long-term outcome not reported | 1, 44 |
| METAL DEFICIENCIES: Diagnosis on specific metals and protein carriers; molecular investigations. Prenatal neurodevelopmental disruption since they present with severe early encephalopathies | | | | | |
| Copper (low serum copper and ceruloplasmin ATP7A) | Brain vascular tortuosities | Cephalhematomas, vascular tortuosity | Menkes disease is a severe early encephalopathy. Seizures, hypotonia, loss of developmental milestones Mild forms (occipital horn syndrome) may present with mild to moderate ID | Menkes disease is a NDEG disorder | 30 |
| AP151 (Low serum ceruloplasmin and copper) | Not reported (MEDNIK syndrome is also a trafficking disorder) | Mild T2 hyperintensity of caudate and putamen, brain atrophy | Multisystem disease. Dysmorphic features, Ichthyosis, ID, deafness, peripheral neuropathy, hepatopathy | Liver copper overload treatable by zinc acetate therapy This disease may be progressive, but there are no outcome reports | 43 |
| Manganese (Low blood Mn and Zn) SLC39A8 | Cerebellar atrophy | Severe atrophy of cerebellar vermis and hemispheres | Severe encephalopathy, hypotonia, seizures, strabismus, profound ID | Stability , mild NDEV achievements Progressive cerebellar signs reported in one family (NDEG?) | 41, 42 |
| BRAIN ENERGY MOLECULE TRANSPORTER DEFECTS: Diagnosis on B and CSF glucose/lactate/KB. RBC glucose and lactate uptake. Due to the energy characteristics of the prenatal brain and the newborn, these diseases should produce post-natal neurodevelopmental disruptions. They mimic CP and ID | | | | | |

Table I. Continued

| | | | | | |
|---|---|--|--|---|--------|
| GLUT 1 deficiency (low CSF glucose) | Not reported | Normal brain MRI. Severe forms may have microcephaly | - Early infantile severe epilepsy - Motor dysfunction that may be diverse and combined: cerebellar ataxia/dyspraxia, pyramidal signs, dyskinesias, mimicking CP - ID may be associated | Improvement with ketogenic diet and other anaplerotic treatments (such as triheptanoin) | 62 |
| Monocarboxylic acid transporter (lactate, pyruvate, ketone bodies) <i>SLC16A1</i> | Not reported | | Recurrent attacks of ketoacidosis. Moderate ID in homozygous forms | Stability of ID although no long-term outcomes reported | 63 |
| FATTY ACID TRANSPORTER and SYNTHESIS DEFECTS: | | | | | |
| Diagnosis on FFA profile, lipidomics, molecular investigations | | | | | |
| DHA transporter: <i>MFSD2A</i> High plasma LPC (Low brain DHA?) | Cortical malformation, gross hydrocephaly, hugely dilated lateral ventricles cerebellar/brain stem hypoplasia/atrophy | The same antenatal manifestations, microcephaly | Severe encephalopathy: developmental delay, hypotonia, hyperreflexia, spastic quadriplegia, seizures | Lethal microcephaly syndrome | 34 |
| FA elongation: <i>ELOVL4</i> (NL serum FA) | Not reported | Cerebellar atrophy | Severe encephalopathy: Ichthyosis, seizures, ID, spasticity resembling Sjogren Larsson (mimicking CP) Spinocerebellar ataxia. Retinopathy | NDEG disease Neonatal death reported in a mouse model | 40, 49 |
| Fatty aldehyde dehydrogenase (<i>FALDH</i>) | Not reported | Not reported | Sjogren Larsson syndrome: Congenital pruritic ichthyosis with bilateral spastic paraparesis, dysarthria, mild ID Mimic CP | Not enough information about outcome | 49 |
| <i>ELOVL5</i> Low serum C20-4, C22-6 | Not reported | Cerebellar atrophy | Spinocerebellar ataxia | NDEG disease | 49 |
| VITAMIN/COFACTOR DEFECTS: | | | | | |
| Diagnosis on AAC, OAC, folates, B12, molecular investigations¹ | | | | | |
| Biotin Biotinidase | Not reported | WM and BG abnormalities have been described | Biotin responsive MCD deficiency Seizures, developmental delay. Hearing loss. Crisis. Optic atrophy | Early treatment with biotin is very efficient. Stability towards improvement . | 1 |
| B12 Cobalamin C | Congenital hydrocephalus Hypomyelination and ventriculomegaly in HCFC1 | Similar to antenatal | Progressive neurological deterioration crisis, abnormal movements, seizures, microcephaly | HCFC1 may cause early death Other causes: Stability towards improvement | 1 |

Table I. Continued

Clinical research

| GROUP OF DISEASES OR MOLECULES | ANTENATAL BRAIN ABNORMALITIES | POSTNATAL BRAIN ABNORMALITIES | MAIN NEUROLOGICAL SYMPTOMS | OUTCOME | REF. |
|--|---|---|---|---|------|
| Folic acid (FOLR) MTHFR | Not reported | Hypomyelination, cerebellar atrophy, microcephaly, enlarged ventricles | Progressive encephalopathy, seizures, microcephaly, psychiatric disorders | If treated, stability towards improvement | 1 |
| B6 (pyridoxine) Antiquitin PNPO | May have hypoxic-encephalopathy like features. Thin CC | Subtle, nonspecific findings | Neonatal pyridoxine-dependent epilepsy Some cases with encephalopathy PLP dependent epilepsy | Stability towards improvement PNPO has been related to early death | 1 |
| Mitochondrial TPP transporter (SLC25A19) Thiamine transporter (SLC19A3) | SLC25A19 : Extreme microcephaly lissencephaly, dysgenesis of the corpus callosum, spinal dysraphic state | SLC19A3 : Basal ganglia necrosis | SLC25A19 : Amish lethal microcephaly: extreme microcephaly SLC19A3 : Recurrent BG involvement, thiamine-responsive | SLC25A19 : Early death . One case of long-term survival with profound ID and microcephaly has been reported SLC19A3 : may be fully reversible with thiamine (improvement) | 1 |
| TPP kinase | Not reported | Increased signal intensities in the corticospinal tract at the medulla oblongata, and increased intensities in the dorsal pons. BG necrosis | Psychomotor retardation, severe encephalopathy, dystonia, ataxia | Stability after symptom onset although not enough information about outcome has been reported | 1 |

AA: amino acids; AAC: aminoacid chromatography; ADHD: attention deficient hyperactivity disorder; AGC1: aspartate glutamate mitochondrial carrier; AAC: aromatic amino acid decarboxylase; AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; ASD: autistic spectrum disorder; BCDHK: branched chain dehydrogenase kinase; BG: basal ganglia; BPAN: β propeller associated neurodegeneration; CC: corpus callosum; CoASY: coenzyme A synthetase; COA: cerebral organic acidurias; CP: cerebral palsy; CSF: cerebrospinal fluid; DAT: dopamine transporter; DHA: dicosahexanoic acid; DHPR: dihydropterine reductase; D-P: dystonia parkinsonism; DNAJC12: chaperone associated with complex assembly, protein folding, and export; DRD: dopa responsive dystonia; ELOV: fatty acid elongase; FA: fatty acid; FOLR: folate receptor, mutations leading to brain folate depletion; GABA: γ aminobutyric acid; GABAT: GABA transaminase; GCMS: Gas chromatography mass spectrometry; GCS: glycine cleavage system; GTPCH: guanosine triphosphate cyclohydroxylase; HCFC1: gene responsible for X-linked cobalamin deficiency; HM: hypomyelination; HVA: homovanillic acid; ID: intellectual disability; INAD: infantile neuroaxonal dystrophy; KB: ketone bodies; LPC: lysophosphatidylcholine; MCD: multiple carboxylase; MHBD: 2-methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase; MHPG: 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol; MSUD: maple syrup urine disease; MTHFR: methylene tetrahydrofolate reductase; NAA: N-acetyl aspartate; NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation; NDEG: neurodegeneration; NDEV: neurodevelopmental; NPSY: neuropsychiatric; OAC: organic acid chromatography; SDE: syndrome; WM: white matter; NL: neu-laxova, severe form of serine synthesis deficiency. NKH: non ketotic hyperglycinemias; OA: organic acid; NR: not reported; OGC: oculogular crisis; PHE: phenylalanine; PKAN: pantothenate kinase-associated neurodegeneration; P: plasma; PKU: phenylketonuria; PLP: pyridoxal 5'-phosphate; PNPO: pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase; PSAT1: phosphoserine aminotransferase; PSP: phosphoserine phosphatase; PTPS: PVC: paraventricular cysts; PVM: periventricular leucomalacia; RBC: red blood cell; SR: sepiapterine reductase; SSADH: succinyl adenine dehydrogenase; TH: tyrosine hydroxylase; TPP: thiamine pyrophosphate; U: urine; UCD: urea cycle disorders; VMAT: brain vesicular monoamine transporter 2; WM: white matter; 3-PGDH: 3-Phosphoglycerate Dehydrogenase Deficiency; 5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid; 5-OH-T5 hydroxytryptophane Important and frequent manifestations and outcome are in bold. (*) SLC25A1 citrate mito carrier. (**) This variation of clinical manifestations may be common in many other disorders. Severe defects affect early developmental stages and behave as brain malformations whereas mild forms may present as "synaptopathies."

Table I. Continued - Small molecule defects and vitamin-related disorders: neurodevelopmental phenotypes, brain MRI and clinical outcome.

accumulation of compound(s) proximal to the block and potentially reverse as soon as the accumulation is removed. In general there are no antenatal manifestations. Neurological presentation signs display progres-

sive disorders with late onset neurodegeneration with or without obvious "storage" signs. Diagnosis is mostly based on urine screening and leukocyte enzyme analysis.⁴⁵

Complex molecule diseases linked to a deficiency

Phospholipids (PL) and sphingolipids (SPL) synthesis/remodeling defects compose a new rapidly expanding group of disorders without storage signs.^{39,46} Many SPL/PL remodeling disorders present as late-onset neurodegenerative diseases (hereditary spastic paraplegia: HSP,HSP+). Phosphatidylinositides (P-ins) are PL synthesized from cytidyl diphosphate diacylglycerol and inositol, and are highly regulated by a set of kinases and phosphatases. The P-ins 3 kinases (PIK3) are a family of signaling enzymes that regulate a wide range of processes including cell growth, proliferation, migration, metabolism, and brain development. Several disorders in this enzymatic system lead to megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndromes.⁴⁷ In general, there is no metabolic marker and diagnosis is mostly based on molecular genetic techniques (eg, targeted next generation sequencing or whole exome sequencing).

Most cholesterol synthesis disorders may present with various multiple congenital and morphogenic anomalies including brain, internal organ, skeletal, or skin anomalies, and/or a marked delay in psychomotor development. Accumulation of substrate and consequent toxicity, with or without cholesterol deficiency, also explains the diversity of phenotypes observed. Alternatively, the anomalies might be attributable, at least in part, to deficient hedgehog signaling as has been suggested in CK syndrome and Smith Lemli Opitz syndrome.⁴⁸ Diagnosis is based on plasma oxysterols analysis by gas chromatography/mass spectrometry. Several bile acid synthesis defects present as late-onset neurodegenerative disorders after a symptom-free period following a transient episode of neonatal cholestatic jaundice.²⁹

Glycosaminoglycan and oligosaccharide synthesis disorders do not present with preponderant neurological symptoms (therefore not presented here).

Peroxisomal disorders

Deficits may affect a specific matrix enzyme or a peroxin involved in the peroxysome membrane biogenesis. Many peroxysome biogenesis disorders interfere with neurodevelopment in the fetal life with a broad spectrum of phenotypes ranging from the severe Zellweger syndrome with cortical migration defect to mild ID. Peroxisomes play an indispensable role in the oxidation of VLCFA, pristanic, bile acids, and eisanooids, the deficit of which

causes severe neurological consequences. Out of all of them the D-bifunctional protein is the only one that may interfere with antenatal development and can mimic classic Zellweger syndrome. In both, diagnosis is based upon VLCFA, phytanic acid, and plasmalogen determinations in blood, RBC, and fibroblasts.⁴⁹ Peroxisomal disorders are examples of early neurodevelopmental disruptions leading later on to neurodegeneration.

Congenital disorders of glycosylation

Congenital disorders of glycosylation (CDG) should be considered in any unexplained clinical condition, particularly in multiorgan disease with neurological involvement but also in nonspecific developmental disability.⁵⁰ Many CDG interfere with neurodevelopment in the fetal life, particularly the protein O-glycosylation and lipid O-glycosylation and glycosyl phosphatidyl inositol disorders. Cerebellar and olivopontocerebellar atrophy are a frequent finding in many protein N-glycosylation defects.⁵¹ Screening methods are limited to serum transferrin isoelectrofocusing (for N-glycosylation disorders with sialic acid deficiency) and serum apolipoprotein C-III isoelectrofocusing (for core 1 mucin-type O-glycosylation disorders). Exome/genome sequencing is increasingly used in the diagnostic workup of patients with CDG-X.⁵⁰

Intracellular trafficking and processing disorders

Many defects affecting systems involved in intracellular trafficking, vesiculation, processing, and quality control of complex molecules, such as protein folding and autophagy⁵² have been recently discovered using next-generation sequencing. These diseases produce a wide repertoire of neurological symptoms including neurodevelopmental defects at various stages, progressive, and neurodegenerative disorders.⁵² Significant examples that involve either a category of molecules (like SNARE proteins),^{53,54} a metabolic process (like autophagy)⁵⁵ or the synaptic vesicle cycle¹¹ are presented in *Table II*. In general there is no metabolic marker and diagnosis relies on molecular investigations.

t-RNA synthetases

Aminoacyl-tRNA synthetases (aaRSs) catalyze the specific attachment of each of the 20 amino acids to a cognate tRNA. With the exception of GARS and

Clinical research

| GROUP OF DISEASES OR MOLECULES | ANTENATAL BRAIN ABNORMALITIES Structural defects, abnormal head growth | POSTNATAL BRAIN ABNORMALITIES at any time of the post-natal development | MAIN NEUROLOGICAL SYMPTOMS Mimicking what kind of neurodevelopmental disorder? | OUTCOME Early death? Stability -Improvement? Neurodegeneration? | REF. |
|--|--|--|---|---|----------|
| I COMPLEX MOLECULE ACCUMULATION DEFECTS | In general no antenatal manifestations, although occasionally reported in very severe forms | Great variety of brain MRI abnormalities that evolve towards progressive cortical/subcortical atrophy | Progressive disorders with late-onset NDEG with or without obvious "storage" signs (like hepatosplenomegaly, coarse facies, cherry red spot, dysostosis multiplex, vacuolated lymphocytes) | These disorders are NDEG diseases. Some forms lead to early death. New therapies have been currently developed in order to modify these fatal outcomes | 1 |
| Glycogen (APBD, Lafora disease). NDEG starting in adolescence or adulthood / myoclonic epilepsy syndrome with polyglucosan deposition ¹ | | | | | |
| Sphingolipid catabolism: Sphingolipidoses (SPD) are a subgroup of lysosomal storage disorders in which sphingolipids accumulate in one or several organs. Most SPD present with post-natal progressive neurological regression. The clinical presentation and course of the most severe classic forms are often typical. Late-onset less typical forms (with movement disorder or psychiatric presentations) have been overlooked in the past. Diagnosis is mostly based on leukocytes, enzymes, and molecular analysis ⁴⁵ | | | | | |
| Gaucher type 2 (B cerebrosidase) | In general, no antenatal brain abnormalities are found in these diseases | Brain atrophy | Acute neuronopathic perinatal form | Early death | 45 |
| Gaucher type 3 | | Brain atrophy | Myoclonic epilepsy, brainstem dysfunction starting at 5-8 years of age | In general, these disorders start with arrest of neurodevelopment in early forms and with learning disabilities in older children following by motor signs (ataxia, spasticity) and other neurological symptoms leading to a progressive NDEG | 45 |
| Niemann-Pick Disease type A (ASMD) | | Brain atrophy | At 5-10 months: hypotonia, loss of acquired motor skill, intellectual deterioration, spasticity, rigidity. Death below 3 years | | 45 |
| Niemann-Pick Disease type C (NPC1/2) | | Cerebellar atrophy | - Early infantile: regression, spasticity - Late infantile: ataxia, MD, spasticity - Adult: ataxia, MD, psychiatric signs | Age at death ranges from childhood to adulthood depending on the age of first symptoms | 45 |
| Gangliosidosis GM1 (late onset) GM2 | | Basal ganglia abnormalities, cerebellar atrophy | - Rapid regression, seizures, spasticity - Late infantile: ataxia, seizures - Adult: ataxia, MD, psychiatric signs | | 45 |
| Krabbe disease | | WM lesions, calcifications | Rapid global regression in early forms. Gait disturbances, optic atrophy, later forms | | 45 |
| Metachromatic leukodystrophy | | Characteristic leukodystrophy | Spastic tetraparesis, optic atrophy Late-onset: motor and/or psychiatric signs | 45 | |

Table II. Neurodevelopmental phenotypes, brain MRI and clinical outcome in complex molecule defects.

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| <p>Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) Group of disorders with accumulation of autofluorescent ceroid lipopigments in neural tissue. Diagnosis is mostly based on molecular analysis. They are usually characterized by progressive psychomotor retardation, seizures, visual loss, and early death. Initial signs and outcome depend on the different subtypes: Congenital forms (Cathepsin D), Infantile NCL (6-24 months), Late infantile NCL (2-4 years), Juvenile NCL (4-10 years); Adult NCL (30 years)⁴⁵</p> | | | | | | |
| INCL, LINCL, JNCL, ANCL | Severe cortical/subcortical atrophy may be present at prenatal stages in the congenital form | Cerebellar atrophy may be the initial sign followed by global, progressive brain atrophy | <ul style="list-style-type: none"> - Congenital: early death - INCL-CLN1: Microcephaly, optic atrophy, ataxia, myoclonus, regression - LINCL-CLN2: Jansky Bielschowsky, Seizures, ataxia, regression - JNCL : Batten disease, seizures, dysarthria, parkinsonism, dementia - ANCL : progressive myoclonic epilepsy: type A. Dementia with motor signs: type B | NDEG: Progressive motor and cognitive decline leading to death. | 45 | |
| <p>GAG and oligosaccharide catabolism. Mucopolysaccharidosis (MPS) and oligosaccharidosis are a subgroup of lysosomal storage disorders in which glycosaminoglycans (GAG) or glycoproteins accumulate in one or several organs. Most those disorders display post-natal progressive neurological regression but only a few present with predominant cognitive impairment. Diagnosis is based on GAG analysis and leukocyte enzyme analysis¹</p> | | | | | | |
| MPS type III (Sanfilippo disease) | In general, no antenatal brain abnormalities are found in these diseases | Progressive cortical/subcortical atrophy. Enlarged perivascular (Virchow) spaces are also common | 2-6 years: Learning difficulties with behavioral problems followed by cognitive decline | NDEG: Progressive motor and cognitive decline leading to death | 1 | |
| B mannosidosis Fucosidosis Salla Disease | | | Variable neurodegenerative disorder seizures; learning difficulties, challenging behavior | | In Sanfilippo disease, learning difficulties and NPSY signs mimicking NDEV disorders normally precede NDEG | 1 |
| Sialidosis (MLI) Mucopolipidosis (ML IV) | | | Slowly progressive cherry red spot myoclonus developmental delay with progressive blindness | | | 1 |
| II COMPLEX MOLECULES SYNTHESIS DEFECTS | Antenatal abnormalities found in cholesterol defects and phosphatidylinositol defects | Diverse post-natal brain abnormalities. Brain and cerebellar atrophy common in NDEG defects | Great variety of manifestations. Most presenting complex motor problems, although ID and epilepsy are also present | Most of them NDEG. Only a few mimic NDEV diseases at early stages of the disease | | |
| <p>Phospholipid synthesis and recycling (PL). A few defects in de novo PL synthesis and many defects of phospholipases involved in the remodeling of lipid membranes display preponderant late-onset neurodevelopment/neurodegeneration presentations. Two defects present with congenital spondylometaphyseal dysplasia or Lenz-Majewski dwarfism^{39,46}</p> | | | | | | |
| Choline kinase | In general, antenatal brain abnormalities have not been described in these diseases | Thin CC (occasional) | Mimics NDEV disorders with ID and NPSY (ASD) but associates muscle dystrophy, early onset muscle wasting | All these diseases have a NDEG character. Initially they can mimic CP | 39, 46 | |
| SERACT1 | | Characteristic basal ganglia abnormalities | MEGHDEL syndrome (early dystonia spasticity) dyskinetic CP. Mild late forms | | 39, 46 | |
| ABHD12 | | Cerebellar atrophy | PHARC syndrome. Demyelinating polyneuropathy, cataracts, hearing loss, and RP mimicking Refsum disease | | 39, 46 | |

Table II. Continued

Clinical research

| GROUP OF DISEASES OR MOLECULES | ANTENATAL BRAIN ABNORMALITIES | POSTNATAL BRAIN ABNORMALITIES | MAIN NEUROLOGICAL SYMPTOMS | OUTCOME | REF. |
|--|--|---|--|---|--------|
| <i>PLA2G6</i> | | Cerebellar atrophy Pallidum hypointensities due to iron accumulation | 1) Infantile neuroaxonal dystrophy, 2) Neurodegeneration with brain iron accumulation. Static encephalopathy 3) Early onset dystonia parkinsonism, cognitive decline, and psychiatric disorder (PARK 14) | | 39, 46 |
| <i>PNPLA6</i> | | Cerebellar atrophy | Clinical spectrum of neurodegenerative disorders: HSP (SPG39), Boucher-Neuhauser, GordonHolmes, Oliver McFarlane and Laurence-Moon syndromes | | 39, 46 |
| <i>DDHD1</i> | | Thin CC. WM abnormalities may be present | HSP (SPG28), cerebellar ataxia without ID | | 39, 46 |
| <i>DDHD2</i> | | Thin CC. WM abnormalities may be present | Progressive complex HSP (SPG54), ID, developmental delay | | 39, 46 |
| <i>CYP2U1</i> | | Basal ganglia calcifications | HSP with basal ganglia calcifications (SPG56) | | 39, 46 |
| Phosphatidyl inositides (PI3K)/AKT. Phosphatidylinositol are PL synthesized from cytidyl diphosphate diacylglycerol. The PI3Kinases are a family of signaling enzymes that regulate a wide range of processes including cell growth and brain development ⁴⁷ | | | | | |
| <i>AKT3, PIK3R2 and PIK3CA</i> | Megalencephaly-capillary malformation and megalencephaly-polydactyly-hydrocephalus syndromes | Congenital macrocephaly | Sporadic overgrowth disorders associated with markedly enlarged brain size and other recognizable features. Mimicking ID and overgrowth syndromes | Stability. Behave as NDEV disorders | 47 |
| Sphingolipids (SPL): At least 7 SPL synthesis defects display preponderant late-onset neurodevelopment/neurodegeneration presentations including HSP | | | | | |
| CERS I and II | In general, antenatal brain abnormalities have not been described in these diseases | Brain atrophy | Progressive myoclonic epilepsy and cognitive decline (childhood/adulthood) | All these diseases have a NDEG character. Initially they can mimic CP ; GM3 synthase may mimic Rett syndrome | 45 |
| FAHN | | Cerebellar atrophy, WM lesions, pallidum hypointensity | Complex HSP (SPG35) starting in childhood | | 45 |
| GM3 synthase | | Initially normal but evolving towards diffuse brain atrophy | At 3 months: Amish epilepsy syndrome, profound developmental stagnation and regression. Salt and pepper syndrome Rett syndrome-like , mimicking NDEV disorders | | 45 |

Table II. Continued

| | | | | | |
|--|---|---|--|---|-----------|
| GM2/GD2 synthase | | Brain atrophy | Slowly progressive HSP with mild to moderate cognitive impairment (SPG26) | | 45 |
| GBA2 | | Cerebellar atrophy | Adolescence to adulthood: Autosomal recessive cerebellar ataxia and complex HSP (SPG46) | | 45 |
| Serine palmitoyl transferase | | | Dominant hereditary sensory neuropathy (HSAN12). Starting in adulthood | | 45 |
| Cholesterol and bile acids: Most cholesterol synthesis disorders may present with various multiple congenital and morphogenic anomalies including brain, and/or a marked delay in psychomotor development. These include Greenberg dysplasia, X-linked dominant chondrodysplasia punctata, lathosterolosis and desmosterolosis, Smith-Lemli-Opitz syndrome, CHILD syndrome, and CKS. Diagnosis is based on plasma oxysterol analysis by GC/MS ⁴⁸ | | | | | |
| MKD-MA | | Cerebellar atrophy | Autoinflammatory disorder with ID, ataxia, hypotonia, dysmorphic features | Stability versus mild improvement, they mimic NEURODEV disorders, although long-term outcomes have not been reported | 48 |
| 7-dehydrocholesterol reductase | Congenital microcephaly may be present | Microcephaly | Smith Lemli Opitz syndrome: Facial dysmorphism. poly malformations Mild forms may mimic NDEV disorders: ID, NPSY signs including ASD | | 48 |
| Sterol Delta8 Delta7 isomerase Hemizygous males | Dandy-Walker malformations CC agenesis | Microcephaly | Facial dysmorphism. ID and NPSY signs mimicking a NEURODEV disease | | 48 |
| NSDHL (X-linked) Hemizygous males | Cortical malformations, congenital microcephaly | The same abnormalities as at prenatal stages | CK syndrome: facial dysmorphism. Poly malformations, mild to severe ID, seizures beginning in infancy, NPSY signs including aggression, and ADHD | | 48 |
| III PEROXISOME DISORDERS | Many peroxisomal disorders interfere with fetal neurodevelopment | Cerebellum and white matter are often affected | Severe early-onset encephalopathies with multisystem involvement and late onset presentations | In general they have a neurodegenerative outcome | 49 |
| Plasmalogen synthesis defects: Of the 5 types known so far only the fatty acyl-CoA oxido reductase 1 that involves the fatty alcohol cycle presents with isolated severe neurological dysfunction | | | | | |
| RCDP types1-4 | Cerebellar atrophy | The same abnormalities as at prenatal stages | Mostly severe skeletal dysplasia, (RCDP), facial dysmorphism. Severe ID , cerebellar atrophy, seizures | May mimic NDEV disorders as complex malformative syndromes but may evolve towards NDEG | 49 |
| Fatty acyl-CoA oxido-reductase | Dandy Walker variant | The same abnormalities as at prenatal stages | No RCDP. Severe ID , early-onset epilepsy, microcephaly, congenital cataracts, growth retardation, and spasticity | | 49 |
| Peroxisomal β-oxidation: PZO plays an indispensable role in the oxidation of VLCFA, pristanic, bile acids, and eisanooids the deficit of which causes severe neurological deficits | | | | | |

Table II. Continued

Clinical research

| GROUP OF DISEASES OR MOLECULES | ANTENATAL BRAIN ABNORMALITIES | POSTNATAL BRAIN ABNORMALITIES | MAIN NEUROLOGICAL SYMPTOMS | OUTCOME | REF. |
|---|---|--|---|---|-----------|
| Peroxisome biogenesis defects (>12 PEX defects) | Cortical dysplasia, neuronal heterotopias, polymicrogyria pachygyria, periventricular cysts | Dysmyelination, demyelination, cerebellar atrophy | ZW spectrum disorders: 1) Classic ZW: Severe psychomotor retardation, profound hypotonia, seizures, deafness, RP 2) Many variants forms as NALD or IRD with overlapping symptoms; 3) Very mild forms with unspecific ID or cerebellar ataxia | Stability later on evolving towards NDEG | 49 |
| Isolated FA oxidation enzyme defects: Of these only the D-bifunctional protein (DBP) may interfere with antenatal development and mimics classic ZW | | | | | |
| X-ALD (male) AMN (male and female) | Not reported | Demyelination | Childhood cerebral form leading to vegetative state and early death Adult progressive spastic paraparesis | X-ALD may mimic initially ADHD and other NPSY signs later on evolving towards NDEG | 49 |
| 1. DBP 2. Acyl CoA oxidase 3. Racemase 4. Phytanyl-CoA hydroxylase | Not reported | Demyelination, Cerebellar atrophy | 1- ZW like ,Perrault syndrome or late onset neurodegeneration 2- Neonatal adrenoleukodystrophy phenotype, mild ZW 3- Mild forms mimic Refsum disease relapsing encephalopathy 4- Adult Refsum disease: progressive polyneuropathy with RP and deafness | These disorders evolve towards NDEG | 49 |
| IV CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION | Many disorders interfere with neurodevelopment in fetal life. | Cerebellar involvement is very common and may be progressive at the brain MRI with no clinical translation⁵¹ | CDG should be considered in any unexplained clinical condition particularly in multiorgan disease with neurological involvement but also in non-specific ID | Some forms (O-glycosylation and COG6) lead to early death. Most forms have stable/mild improvement outcome | 50 |
| Congenital disorders of protein O-Glycosylation: Major symptoms involve brain, eye, skin, skeleton, cartilage and skeletal muscles in variable combination. Among the >10 defects involving the brain two are responsible for neuronal migration disorders. Screening methods: serum apolipoprotein C-III isoelectrofocusing | | | | | |
| Cerebro-ocular-muscular dystrophy syndromes (<i>POMT1/2</i> -CDG) | Cobblestone lissencephaly, cerebellar hypoplasia. Hydrocephaly, encephalocele CC agenesis | The same abnormalities as at prenatal stages | Absent psychomotor development Congenital muscular dystrophy Brain, eye dysgenesis | Early death (<1y) | 50 |
| Muscle-eye-brain disease <i>POMGNT1</i> -CDG | Same as above | Same as above | Same as above but less severe with longer survival | | 50 |

Table II. Continued

| | | | | | |
|---|---|---------------------------------|---|--|------------|
| <p>Congenital disorders of protein N-glycosylation: Cerebellar involvement is an important feature of <i>PMM2-CDG</i>. It has also been reported in some patients with <i>ALG1-CDG</i>, <i>ALG3-CDG</i>, <i>ALG9-CDG</i>, <i>ALG6-CDG</i>, <i>ALG8-CDG</i>, <i>SLC35A2-CDG</i> (UDP-galactose transporter), <i>B4GALT1-CDG</i> (GM2 synthase). Screening methods are limited to serum transferrin isoelectrofocusing and molecular analysis.</p> | | | | | |
| <i>PMM2-CDG</i> | Olivopontocerebellar hypoplasia | Cerebellar atrophy may progress | 1) Alternating internal strabismus, axial hypotonia, developmental disability, ataxia RP. Dysmorphism, fat pads 2) Mild forms : isolated slight ID | Stability versus mild improvement | 50, 51 |
| 1. <i>ALG6-CDG</i> 2. <i>ALG1-CDG</i> 3. <i>DPAGT1-CDG</i> 4. <i>MAN1B1-CDG</i> | Stroke, brain atrophy Periventricular lesions CC agenesis (rare) | | 1- Same as above with skeletal abnormalities. No RP. NPSY signs 2- Severe neurological dysfunction : severe ID, hypotonia, intractable seizures, tremor, ataxia, visual disturbances 3- Moderate/severe ID, hypotonia, epilepsy 4- Mild to severe ID, hypotonia. Abnormal speech development. NPSY signs | Stability versus mild improvement | 50 |
| <p>Dolichol synthesis utilization/recycling: Cerebellar involvement is a frequent finding in <i>SRD5A3-CDG</i>, <i>DPM1-CDG</i>, <i>DPM2-CDG</i>, <i>COG1-CDG</i>, <i>COG5-CDG</i>, <i>COG7-CDG</i>, and <i>COG8-CDG</i>.</p> | | | | | |
| <i>SRD5A3-CDG</i> | Vermis atrophy | Vermis atrophy | ID, hypotonia, spasticity, cerebellar ataxia, with ophthalmological symptoms (coloboma,optic atrophy) Diagnosis on serum transferrin (IEF type 1 pattern) | Stability versus mild improvement | 50 |
| <i>COG6-CDG (CDG+)</i> | Cerebellar atrophy | Microcephaly | Developmental/ID. Liver involvement. | Early death | 50 |
| <p>Lipid glycosylation/GPI synthesis <i>PIGA-CDG</i>. Multiple brain antenatal abnormalities. Multiple congenital anomalies "hypotonia-seizures syndrome" or "Ferro-cerebro-cutaneous syndrome." Facial dysmorphism. Diagnosis on hyperphosphatasia.</p> | | | | | |
| <p>N-Glycanase deficiency: <i>IUGR</i>, developmental disability, microcephaly, movement disorder, hypotonia, seizures, alacrima, liver involvement.</p> | | | | | |
| V INTRACELLULAR TRAFFICKING/ PROCESSING DISORDERS | Frequent abnormalities, in particular if the defect is localized at the ER/Golgi/Cytoskeleton | Very diverse abnormalities | From severe encephalopathies with multisystem involvement to the "synaptopathy" spectrum signs | Trafficking and autophagy defects are often related to neurodegeneration | 52, 53, 55 |
| <p>Synaptic vesicle (SV) disorders: Synaptic vesicle disorders have been recently defined as a group of diseases which involve defects in the biogenesis, transport and synaptic vesicle cycle. Clinical signs of synaptic dysfunction include intellectual disability, neuropsychiatric symptoms, epilepsy and movement disorders. Many disorders are involved that overlap many IEM categories. The complexity of this group of diseases is beyond the scope of this article^{1,32,44}</p> | | | | | |
| <p>SNARE proteins: SNARE proteins compose a large group of proteins involved in membrane fusion between vesicles and target membranes. Most SNARE deficiencies disturb neurotransmission at the synaptic vesicle level</p> | | | | | |

Table II. Continued

Clinical research

| GROUP OF DISEASES OR MOLECULES | ANTENATAL BRAIN ABNORMALITIES | POSTNATAL BRAIN ABNORMALITIES | MAIN NEUROLOGICAL SYMPTOMS | OUTCOME | REF. |
|---|--|--|---|--|------|
| <i>SNAP29</i> (CEDNIK syndrome) | Cortical dysplasia. Pachygyria, polymicrogyria CC hypoplasia | The same than antenatal | CEDNIK syndrome: neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, early severe ID, microcephaly, ichthyosis, and keratoderma | Stability | 54 |
| SNARES involved in the SV cycle: <i>NAPB, PRRT, SNAP25, STXBP1, S GOSR2, TX1B...</i> | In general, they do not present antenatal brain malformations | Microcephaly, hypomyelination, cerebellar/cortical atrophy, may be present | Most present with various types of early onset epileptic encephalopathy with ID, NPSY signs and movement disorders | These diseases are NDEV disorders. Long-term outcomes have not been reported | 53 |
| SV proteins involved in other SV cycle functions: trafficking, endocytosis. Some of the SNARE proteins participate also in these functions. Patients present with the clinical spectrum of the "synaptopathies" but multisystem diseases with complex neurological disorders including antenatal brain malformations are more likely to appear in trafficking defects between the ER and Golgi. Cortical migration defects are more common if the SV trafficking defect is localized at the axonal and/or dendritic level (involving cytoskeleton) | | | | | |
| <i>Rabensyn-5</i> | Not reported | Microcephaly | Complex phenotype: early infantile spasms, epilepsy, ID, Vitamin B12 deficiency with MMA accumulation | Stability | 32 |
| <i>VPS 15</i> | Localized cortical dysplasia (hippocampal) | The same as antenatal | Severe cortical and optic nerve atrophy, ID, spasticity, ataxia, psychomotor delay, muscle wasting, pseudobulbar palsy, mild hearing deficit and late-onset epilepsy | Stability | 32 |
| Autophagy disorders: Clinically, these disorders prominently affect the central nervous system at various stages of development, leading to brain malformations, developmental delay, intellectual disability, epilepsy, movement disorders, and neurodegeneration, among others | | | | | |
| <i>AP-5</i> (SPG48) | Thin corpus callosum | The same as antenatal | HSP (SPG 48): ID and white matter lesions.. Accumulation of storage material in endoLSD | These disorders may present initially as NDEV diseases but evolve towards NDEG | 55 |
| <i>EPG5</i> (VICI syndrome) | Non lissencephalic cortical or cerebellar vermis, pons dysplasia, hypoplasia, CC agenesis (constant) often with colpocephaly | The same as antenatal | Vici syndrome: multisystem disease. The neurological phenotype is broad and includes progressive postnatal microcephaly, profound developmental delay and ID, motor impairment, nystagmus, sensorineuronal deafness, and seizures | NDEG | 55 |

Table II. Continued

| | | | | | |
|---|---|--|---|--|--------|
| WDR45 (BPAN: SENDA syndrome) | Not reported | May present NBIA features | BPAN: Childhood: ID , seizures, spastic paraplegia, Rett-like stereotypies, NPSY signs (ASD) Adolescence: progressive dementia, parkinsonism, dystonia, optic atrophy, sensorineural hearing loss | These disorders may present initially as NDEV diseases but evolve towards NDEG | 55 |
| SNX14 (Childhood ARCA and ID syndrome) | Not reported | Cerebellar atrophy | Globally delayed development, ID , ASD , hypotonia, absent speech, progressive cerebellar atrophy and ataxia, seizures, and a storage disease phenotype | | 55 |
| VI t-RNA SYNTHETASES | Brain antenatal abnormalities may appear | White matter, cerebellum and brain stem are particularly affected | Great variety of neurological manifestations often associated with high lactate levels | Severe diseases, mostly evolving towards neurodegeneration | |
| Mitochondrial t-RNA: Pathogenic variants in ARS genes encoding a mitochondrial enzyme tend to cause phenotypes in tissues with a high metabolic demand. Leukoencephalopathies, myopathies, and liver disease are all common features of mitochondrial ARS disease phenotypes. Additionally, epilepsy, developmental delay, ID, ovarian failure, and sensorineural hearing loss are frequently observed in patients with mitochondrial ARS mutations ⁵⁶⁻⁵⁸ | | | | | |
| RARS2 (mt arginyl-tRNA synthetase) | Pontocerebellar hypoplasia, brain stem thinning | The same abnormalities than antenatal findings | Perinatal. Encephalopathy with lethargy, hypotonia, epilepsy, and microcephaly | In general these diseases evolve towards NDEG | 56, 58 |
| DARS2 (mt aspartyl-tRNA synthetase) | Not reported | Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) | Childhood to adulthood. Cerebellar ataxia, spasticity, dorsal column dysfunction, cognitive impairment | | 56, 58 |
| FARS2 (mt phenylalanine-tRNA synthetase) | Cerebral and cerebellar, brain stem and basal ganglia atrophy | The same abnormalities than antenatal findings | Perinatal. Epileptic encephalopathy, liver disease, and lactic acidosis | | 56, 58 |
| MARS2 (mt methionyl-tRNA synthetase) | Not reported | Cerebellar atrophy and white matter alterations, thin corpus callosum | Childhood to adulthood: autosomal recessive spastic ataxia | | 56, 58 |
| EAR52 (mt glutamyl-tRNA synthetase) | Not reported | Leukoencephalopathy with thalamus and brain stem involvement and high lactate (LTBL) | Early childhood: Global developmental delay or arrest, epilepsy, dystonia, spasticity, and high lactate | | 56, 58 |
| TARS2 (mt threonyl-tRNA synthetase) | Thin corpus callosum, bilateral lesion of the pallidum | The same abnormalities than antenatal findings | Perinatal to early childhood: psychomotor delay, hypotonia | | 56, 58 |
| VAR52 (mt valyl-tRNA synthetase) | Not reported | Hyperintense lesions in the insula and frontotemporal right cortex | Childhood. Psychomotor delay, seizures, facial dysmorphism, lactic acidosis | | 56, 58 |

Table II. Continued

Clinical research

| | |
|------------------------------------|--|
| Cytoplasmic t-RNA | The recessive neurological phenotypes associated with cytoplasmic ARSs include hypomyelination, microcephaly, seizures, sensorineural hearing loss, and developmental delay. Some multisystem, cytoplasmic ARS-linked disorders also include liver dysfunction and lung disease. Dominant ARS-mediated disorders have, to date, a limited phenotypic range. Mutations in five ARS loci have been implicated in dominant Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease and related neuropathic phenotypes: glycyl-(GARS), tyrosyl-(YARS), alanyl-(AARS), histidyl-(HARS), and tryptophanyl-tRNA synthetase (WARS). ARS-mediated CMT disease is predominantly caused by a defect in peripheral nerve axons (CMT Type 2). ⁵⁷ |
| VII Purines and Pyrimidines | Diagnosis is based on P, U biomarkers (GCMS and HPLC), enzyme assays. Many enzymatic defects affecting the de novo synthesis, catabolic and salvage metabolic pathways of purines and pyrimidine involve brain development.⁵⁹ A few disorders are potentially treatable like CAD deficiency that presents with an early severe epileptic encephalopathy responsive to uridine.⁶⁰ |

ABH12: α/β hydrolase domain-containing protein 12APBD that releases arachidonic acid; ADHD: attention deficient hyperactivity disorder; APBD: adult polyglucosan body disease; ASMD: acid-sphingomyelinase deficiency; AA: amino acids; AP-5: adaptor proteins (AP 1–5) are ubiquitously expressed protein complexes that facilitate vesicle-mediated intracellular sorting and trafficking of selected transmembrane cargo proteins; AP-5 is part of a stable complex with two other proteins, spatacsin (SPG11) and spastizin (SPG15); ARCA: autosomal recessive cerebellar ataxia; ASD: autism spectrum disorder; BPAN: β -propeller protein-associated neurodegeneration; B4GALT1-CDG: GM2 synthetase; CAD: enzymatic complex responsible for the first three steps of the de novo pyrimidine synthesis; CER 1/II: ceramide synthetase I/II; COG: conserved oligomeric Golgi complex (plays a major role in Golgi trafficking and positioning of glycosylation enzymes; CP: cerebral palsy; DDHD1/DDHD2: encode an A1 phospholipase; EPG-5 protein is critically involved in the late stages of the autophagy cascade such as autophagosome- lysosome fusion or proteolysis within autolysosomes; FAHN: fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration; GBA2: Non lysosomal glucosyl-cerebrosidase; GCMS: gas chromatography mass spectrometry; GD2: disialganglioside; GM1/2 monosialganglioside; GOSR2: Golgi SNAP that indirectly regulates exocytosis; receptor GPI: Glycosylphosphatidylinositol; HSP: Hereditary spastic paraplegia; ID: intellectual disability; FA: Fatty acids; HM: hypomyelination; MKD-MA: mevalonate kinase-mevalonic aciduria; MMA Methylmalonic acid; NABP: N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein beta implicated in synaptic vesicle docking; NALD: Neonatal adrenoleukodystrophy; NBIA: Neurodegeneration with brain iron accumulation; NDEG: neurodegeneration; NR: not reported; NDEV: neurodevelopmental; NPSY: neuropsychiatric; NSDHL: NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like; PEX: peroxin integral proteins of PZO membrane; PIGA: phosphatidylinositol glucosaminyltransferase (one of the 7 proteins require for the 1st step of the GPI synthesis); PMM2: phosphomannomutase 2; PNPLA6: phospholipase B; PLA2G6: phospholipase A2; PRPT: proline rich transmembrane protein 2 that regulates exocytosis; PZO: Peroxisome; Rabenosyn-5: multidomain protein implicated in receptor-mediated endocytosis and recycling; RCDP: rhizomelic chondrodysplasia punctata; RP: retinitis pigmentosa; SENDA: static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood; SERAC1: protein with a lipase domain involved in the remodeling of phosphatidylglycerol, bis monoacyl glycerol phosphate and cardiolipin; SNAP 25: synaptosomal associated protein that regulates the neurotransmitter release; SNAP29: encodes for a SNARE protein involved in vesicle fusion; SRD5A3-CDG: steroid 5-alpha reductase; STXB1:syntaxin binding protein 1 that regulates exocytosis; STX1B: syntaxin 1B that regulates exocytosis; VLCFA: very long chain fatty acids; VPS15 mutations perturb endosomal-lysosomal trafficking and autophagy; WDR45 interacts with autophagy proteins Atg2 and Atg9 to regulate autophagosome formation and elongation; WM: white matter; ZW: Zellwegger

(*). This variation of clinical manifestations may be common in many other disorders. Severe defects affect early developmental stages and behave as brain malformations whereas mild forms may present as "synaptopathies."

Table II. Neurodevelopmental phenotypes, brain MRI and clinical outcome in complex molecule defects.

KARS, mitochondrial and cytoplasmic aaRSs are encoded by distinct nuclear genes.^{56,57} Aminoacyl-tRNA synthetases deficiencies present with a broad clinical spectrum. Interestingly, the neurological phenotypes range from later onset peripheral neuropathy (the so-called Charcot Marie Tooth type II) to severe, multisystem developmental syndromes. Mitochondrial aaRSs deficiencies may mimic an OXPHOS disorder with hyperlactatemia.⁵⁸ Diagnosis relies on molecular technics. Only those with preponderant neurological signs are presented in *Table II*.

Nucleic acid disorders

Purine and pyrimidine synthesis and metabolism play major roles in controlling embryonic and fetal development and organogenesis. Any defect altering the tight regulation of purinergic transmission and purine and pyrimidine metabolism during pre- and post-natal brain development may translate into functional deficits, which could be at the basis of severe pathologies characterized by mental retardation or other disturbances.¹⁵ This can occur either at the level of the re-

recruitment and/or signaling of specific nucleotide or nucleoside receptors or through genetic alterations in key steps of the purine salvage pathway. The pathophysiology of neurological signs remains badly known in many deficits such as in Lesch Nyhan syndrome.⁵⁹ Some deficits are potentially treatable, like the uridine-responsive epileptic encephalopathy linked to CAD deficit, a protein complex involved in the first three steps of pyrimidine synthesis.⁶⁰ Diagnosis relies on plasma/urines purines and pyrimidines profiles, specific enzymes assays and molecular studies.⁵⁹

Disorders involving primarily energy metabolism

These consist of IEM with symptoms due, at least in part, to a deficiency in energy production or utilization within the brain, and other tissues. Inadequate ATP synthesis is an obvious issue for cells with constant or intermittently high energy demands such as neurons, which need to propagate action potentials. Astrocytes must recycle neurotransmitters released by neurons, a process that likely accounts for a large proportion of the brain's energy budget. Mitochondria are also key components of metabolic signaling pathways and a range of metabolites play key roles in influencing cellular function.

Membrane carriers of small energetic molecules

These molecules (glucose, fatty acids, ketone bodies, monocarboxylic acids) display many tissue specific isozymes such as the glucose cerebral transporter (GLUT1) and the monocarboxylic acids transporter (MCT). Glucose is the obligatory fuel for adult brain, but lactate produced from glucose by astrocytes within brain during activation has been proposed to serve as neuronal fuel. This simple and seductive hypothesis has been recently severely questioned.⁶¹ Clinically, and disregarding whatever the source of ATP may be, only essential fatty acid carrier deficiency presents with antenatal manifestations while GLUT1⁶² and MCT1⁶³ deficiencies present only with relatively mild postnatal and late onset manifestations.

Mitochondrial defects

These are the most severe and difficult to treat. The 289 genes categorized as causing mitochondrial disease

can be divided into those that have a primary role specific to OXPHOS biogenesis, and those whose impact on OXPHOS is indirect or involve other cellular functions.⁶⁴ Based on their function, the encoded proteins can be roughly grouped into

- 1) OXPHOS subunits, assembly factors and electron carriers
- 2) mtDNA maintenance
- 3) mtDNA expression
- 4) enzyme cofactors
- 5) mitochondrial homeostasis and quality control
- 6) general metabolism.

Brain manifestations of mitochondrial diseases are very frequent and cover a large variety of early postnatal to late-onset adult clinical features including seizures, encephalopathy, ataxia, spasticity, dystonia, movement disorders, parkinsonism, stroke-like episodes, developmental delay and/or regression, and cognitive decline.⁶⁵ Aerobic glucose oxidation defects presenting with congenital lactic acidemias may display antenatal manifestations such as cerebral dysgenesis, corpus callosum atrophy, cerebral and cerebellar heterotopy, microcephaly, (pyruvate dehydrogenase system, pyruvate transporter, pyruvate carboxylase, fumarase and other Krebs cycle defects).⁶⁶ Most of them have a progressive course. Some patients with severe forms of electron transfer (ETF) flavo protein and ETF ubiquinone oxidoreductase,⁶⁷ and carnitine palmitoyl transferase II⁶⁸ may have congenital anomalies with polycystic kidneys and neuronal migration defects that can be detected prenatally by fetal MRI, and facial dysmorphism.

Cytoplasmic energy defects

These are generally less severe. They include systemic glycolysis disorders, inborn errors of pentose phosphate pathways (untreatable), and creatine metabolism disorders (partially treatable).

Conclusions

Most, if not all, IEMs that involve the nervous system result in major neurodevelopmental disruptions. This is true not only for the "classic" historical group of "intoxication" disorders, with markers allowing a metabolic screening, but also for the vast new group of complex molecules disorders without easy-to-reach metabolic marker so far. This new, extended definition of IEM in-

Clinical research

cludes new categories and mechanisms, and as a general trend goes beyond a single biochemical pathway and/or organelle, and appears as a connection of multiple crossroads in a systems biology approach.³²

Clinical features are very diverse and may present as a neurodevelopmental disorder (antenatal or late onset), as well as an intermittent, a fixed chronic, or a progressive neurodegenerative disorder. This is observed also within the same disorder in which a continuum spectrum of severity is frequently seen. However, little is still known about the biological mechanisms that potentially connect both neurodevelopment disorders and neurodegeneration. Therefore this linkage should be viewed as a hypothesis rather than a conclusion. An important issue to be addressed is the lack of natural history descriptions in most of these rare disorders. A deeper and detailed knowledge about how these disorders evolve over time, which symptoms will have a trend to improve, and which others will appear or worsen, is badly needed in order to understand the impact of

these IEM through the lifespan. Moreover, these studies will be useful to monitor the effect of upcoming new treatments.

Recent molecular techniques have considerably contributed to the description of many new diseases and many new unexpected phenotypes. However metabolomics and lipidomics stand out among -omics due to the fact that they study the end products of cellular processes and therefore are more likely to be representative of clinical phenotypes than genetic variants or changes in gene expression.⁶⁹ A greater understanding of phenotypic variability will be critical to personalize, or at least weigh, the initiation of long-term, sometimes burdensome, therapies in diseases detected by expanded newborn screening but that can manifest only in adulthood and with milder phenotypes.⁷⁰ □

Disclosure/Acknowledgments: Jean-Marie Saudubray and Angela García Cazorla declare that they have no conflict of interest. AGC is funded by FIS: PI15/01082 (Instituto de Salud Carlos III: ISCIII and “Fondo Europeo de desarrollo regional” FEDER).

REFERENCES

1. Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J 6th edition. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Heidelberg Germany: Springer; 2016:1-658.
2. Shin J, Salameh JS, Richter JD. Impaired neurodevelopment by the low complexity domain of CPEB4 reveals a convergent pathway with neurodegeneration. *Sci Rep*. 2016;6:29395.
3. Byrne S, Jansen L, U-King-Im JM, et al. EPG5-related Vici syndrome: a paradigm of neurodevelopmental disorders with defective autophagy. *Brain*. 2016;139(Pt 3):765-781.
4. Hu WF, Chahrour MH, Walsh CA. The diverse genetic landscape of neurodevelopmental disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:195-213.
5. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:511-533.
6. European Union. Draft Baseline Report on neurodevelopmental disorders in the framework of the European Environment and Health Strategy. Technical working group on priority diseases, subgroup neurodevelopmental disorders, 2003.
7. Dietrich KN, Eskenazi B, Schantz S, et al. Principles and practices of neurodevelopmental assessment in children: lessons learned from the Centers for Children's Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect*. 2005;113(10):1437-1446.
8. Aboitiz F, Zamorano F. Neural progenitors, patterning and ecology in neocortical origins. *Front Neuroanat*. 2013;7:38.
9. Bertipaglia C, Gonçalves JC, Vallee RB. Nuclear migration in mammalian brain development. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;82:57-66.
10. Farhy-Tselnicker I, Allen NJ. Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. *Neural Dev*. 2018;13(1):7.
11. Cortés-Saladellafont E, Lipstein N, García-Cazorla A. Presynaptic disorders: a clinical and pathophysiological approach focused on the synaptic vesicle. *J Inher Metab Dis*. 2018 Jul 18.
12. Barateiro A, Brites D, Fernandes A. Oligodendrocyte development and myelination in neurodevelopment: molecular mechanisms in health and disease. *Curr Pharm Des*. 2016;22(6):656-679.
13. Lasser M, Tiber J, Lowery LA. The role of the microtubule cytoskeleton in neurodevelopmental disorders. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:165.
14. Bauernfeind AL, Babbitt CC. The appropriation of glucose through primate neurodevelopment. *J Hum Evol*. 2014;77:132-140.
15. Fumagalli M, Lecca D, Abbracchio MP, Ceruti S. Pathophysiological role of purines and pyrimidines in neurodevelopment: unveiling new pharmacological approaches to congenital brain diseases. *Front Pharmacol*. 2017;8:941.
16. Marsh D, Dragich JM. Autophagy in mammalian neurodevelopment and implications for childhood neurological disorders. *Neurosci Lett*. 2018 Apr 14. pii:S0304-3940(18)30278-7.
17. Fuller M, Futerman AH. The brain lipidome in neurodegenerative disorders. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;504:623-628.
18. Choong XY, Tosh LJ, Pulford LJ, Fisher EM. Dissecting Alzheimer disease in Down syndrome using mouse models. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:268.
19. Waisbren SE, Cuthbertson D, Burgard P, Holbert A, McCarter R, Cederaub S; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. Biochemical markers and neuropsychological functioning in distal urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(4):657-667.
20. Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:148.
21. de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, Bortholin T, Oliveira ASB. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum*. 2017;16:525-551.
22. Gregory A, Kurlán MA, Haack T, Hayflick SJ, Hogarth P. Beta-Propeller Protein-associated Neurodegeneration. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Stephens K, Amemiya A, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2017 Feb 16.
23. Sedel F. [Inborn errors of metabolism in adult neurology]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(Suppl 1):563-69.
24. Maubert A, Hanon C, Sedel F. [Psychiatric disorders in adult form of Niemann-Pick disease type C]. *Encephale*. 2016;42(3):208-213.
25. Harrill JA, Chen H, Streifel KM, Yang D, Mundy WR, Lein PJ. Ontogeny of biochemical, morphological and functional parameters of synaptogenesis in primary cultures of rat hippocampal and cortical neurons. *Mol Brain*. 2015;8:10.

26. Liu TT, Ye XL, Zhang JP, et al. Increased adult neurogenesis associated with reactive astrogliosis occurs prior to neuron loss in a mouse model of neurodegenerative disease. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(11):885-893.
27. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases". *J Inher Metab Dis.* 2015;38(6):1003-1006.
28. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med.* 2018 Jun 8.
29. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):179-208.
30. Van Hasselt PM, Clayton P, Houwen RJ. Disorders in the transport of copper, iron, magnesium, manganese, selenium and zinc. In Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J Eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Heidelberg, Germany: Springer; 2016:531-546.
31. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, Grady J, Tyring SK, Guttler F. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inher Metab Dis.* 2006;29(6):732-738.
32. Garcia-Cazorla A, Saudubray JM. Cellular neurometabolism: a tentative to connect cell biology and metabolism in neurology. *J Inher Metab Dis.* 2018 Jul 16. doi: 10.1007/s10545-018-0226-8. [Epub ahead of print]
33. Turlungeanu DC, Deliu E, Dotter CP, et al. Impaired amino acid transport at the blood brain barrier is a cause of autism spectrum disorder. *Cell.* 2016;167(6):1481-1494.e18.
34. Guezem-Gamboa A, Nguyen LN, Yang H, et al. Inactivating mutations in MFS2A, required for omega-3 fatty acid transport in brain, cause a lethal microcephaly syndrome. *Nat Genet.* 2015;47:809.
35. Novarino G, El-Fishawy P, Kayserilil H, et al. Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy. *Science.* 2012;338(6105):394-397.
36. Acuna-Hidalgo R, Schanze D, Kariminejad A, et al. Neu-Laxova syndrome is a heterogeneous metabolic disorder caused by defects in enzymes of the L-serine biosynthesis pathway. *Am J Hum Genet.* 2014;95(3):285-293.
37. Häberle J, Görg B, Rutsch F, et al. Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1926-1933.
38. Ruzzo EK, Capo-Chichi JM, Ben-Zeev B, et al. Deficiency of asparagine synthetase causes congenital microcephaly and a progressive form of encephalopathy. *Neuron.* 2013;80(2):429-441.
39. Lamari F, Mochel F, Saudubray JM. An overview of inborn errors of complex lipid biosynthesis and remodeling. *J Inher Metab Dis.* 2015;38(1):3-18.
40. Aldahmeh MA, Mohamed JY, Alkuraya HS, et al. Recessive mutations in ELOVL4 cause ichthyosis, intellectual disability, and spastic quadriplegia. *Am J Hum Genet.* 2011;89(6):745-750.
41. Boycott KM, Beaulieu CL, Kernohan KD, et al. Autosomal-recessive intellectual disability with cerebellar atrophy syndrome caused by mutation of the manganese and zinc transporter gene SLC39A8. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):886-893.
42. Park JH, Hogrebe M, Grüneberg M, et al. SLC39A8 Deficiency: A disorder of manganese transport and glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):894-903.
43. Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA, et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain.* 2013;136(Pt 3):872-81.
44. Tristán-Noguero A, Garcia-Cazorla A. Synaptic metabolism: a new approach to inborn errors of neurotransmission. *J Inher Metab Dis.* 2018 Jul 16. doi: 10.1007/s10545-018-0235-7. [Epub ahead of print]
45. Vanier MT, Caillaud C, Levade T. Disorders of sphingolipid synthesis, sphingolipidoses, Niemann-Pick disease type C and neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Heidelberg Germany: Springer; 2016:551-575.
46. Garcia-Cazorla A, Mochel F, Lamari F, Saudubray JM. The clinical spectrum of inherited diseases involved in the synthesis and remodeling of complex lipids. A tentative overview. *J Inher Metab Dis.* 2015;38(1):19-40.
47. Waugh MG. PIPs in neurological diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(8):1066-1082.
48. Waterham HR, Clayton PT. Disorders of isoprenoids and cholesterol synthesis. In Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Heidelberg Germany: Springer; 2016 :455-464.
49. Wanders RJA, Aubourg P, Poll TH B. Inborn errors of non-mitochondrial fatty acid metabolism including peroxisomal disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Heidelberg Germany: Springer; 2016:591-606.
50. Jaeken J, Morava E. Congenital disorders of glycosylation, dolichol and glycosphosphatidyl-inositol metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J eds. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment.* Heidelberg Germany: Springer; 2016:609-622.
51. Barone R, Fiumara A, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation with emphasis on cerebellar involvement. *Semin Neurol.* 2014;34 :357-366.
52. Tokarev AA, Alfonso A, Segev N. Overview of Intracellular Compartments and Trafficking Pathways. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7286/>. Accessed November 2018.
53. Kimura T, Jia J, Kumar S, et al. Dedicated SNAREs and specialized TRIM cargo receptors mediate secretory autophagy. *EMBO J.* 2017;36(1):42-60.
54. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, et al. A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmo-plantar keratoderma. *Am J Hum Genet.* 2005;77(2):242-251.
55. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Wahlster L, et al. Congenital disorders of autophagy: an emerging novel class of inborn errors of neuro-metabolism. *Brain.* 2016;139(Pt 2):317-337.
56. Sissler M, Gonzalez-Serrano LE, Westhof E. Recent advances in mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases and disease. *Trends Mol Med.* 2017;23(8):693-708.
57. Meyer-Schuman R, Antonellis A. Emerging mechanisms of aminoacyl-tRNA synthetase mutations in recessive and dominant human disease. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R2):R114-R127.
58. Diiodato D, Ghezzi D, Tiranti V. The mitochondrial aminoacyl tRNA synthetases: genes and syndromes. *Int J Cell Biol.* 2014;2014:787956.
59. Marie S, van den Berghe G, Vincent MF. Disorders of purines and pyrimidines metabolism. In Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Heidelberg Germany: Springer; 2016: 433-449.
60. Koch J, Mayr JA, Alhaddad B, et al. CAD mutations and uridine-responsive epileptic encephalopathy. *Brain.* 2017;140(2):279-286.
61. Dielien GA. Lack of appropriate stoichiometry: Strong evidence against an energetically important astrocyte-neuron lactate shuttle in brain. *J Neurosci Res.* 2015;95(11):2103-2125.
62. Pons R, Collins A, Rostein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord.* 2010;25(3):275-281.
63. van Hasselt PM, Ferdinandusse S, Monroe GR, et al. Monocarboxylate transporter 1 deficiency and ketone utilization. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1900-1907.
64. Frazier AE, Thorburn DR, Compton AG. Mitochondrial energy generation disorders: genes, mechanisms and clues to pathology. *J Biol Chem.* 2017 Dec 12.
65. Rahman S, Mayr JA. Disorders of oxidative phosphorylation. In: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Heidelberg Germany: Springer; 2016 :223-242.
66. De Merleir LJ, Garcia-Cazorla A, Brivet M. Disorders of pyruvate metabolism and the tricarboxylic acid cycle. In: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Heidelberg Germany: Springer; 2016:185-199.
67. Lehnert W, Wendel U, Lindenmaier S, Böhm N. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (glutaric aciduria type II), congenital polycystic kidneys, and symmetric warty dysplasia of the cerebral cortex in two brothers. I. Clinical, metabolic, and biochemical findings. *Eur J Pediatr.* 1982;139(1):56-59.
68. North KN, Hoppel CL, De Girolami U, Kozakewich HP, Korson MS. Lethal neonatal deficiency of carnitine palmitoyltransferase II associated with dysgenesis of the brain and kidneys. *J Pediatr.* 1995;127(3):414-420.
69. Wevers R, Blau N. Think big-think omics. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(3):281-283.
70. Saudubray JM, Mochel F. The phenotype of adult versus pediatric patients with inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2018 Jun 6. doi: 10.1007/s10545-018-0209-9. [Epub ahead of print]



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Practice guidelines

Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M)

B. Chabrol^{a,*}, P. Jacquin^b, L. Francois^b, P. Broué^c, D. Dobbelaere^{d,e}, C. Douillard^{d,e},
 S. Dubois^f, F. Feillet^g, A. Perrier^h, A. Fouilhouxⁱ, F. Labartheⁱ, D. Lamireau^j, K. Mazodier^a,
 F. Maillotⁱ, F. Moche^k, M. Schiff^b, N. Belmatoug^l

^a Hôpital Timone enfants, 264, rue St-Pierre, 13385 Marseille, France

^b Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^c Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex, France

^d Hôpital Jeanne-de-Flandres, CHRU de Lille, avenue Eugène-Aviné, 59037 Lille cedex, France

^e Hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59000 Lille, France

^f Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^g Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-les Nancy, France

^h Hôpital Femme-mère-enfants, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France

ⁱ Hôpital Clocheville, CHRU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37000 Tours, France

^j CHU Bordeaux-Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^k Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^l Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 May 2018

Accepted 20 May 2018

Available online 18 June 2018

Keywords:

Transition

Hereditary metabolic diseases

Pediatric care

ABSTRACT

Inherited metabolic diseases (IMD) form a heterogeneous group of genetic disorders that surface primarily during childhood and result in significant morbidity and mortality. A prevalence of 1 in 2500–5000 live births is often reported. The transfer of adolescents from pediatric care to adult health facilities is often difficult for patients and their families and can lead to a breakdown in medical follow-up and therefore serious complications. Existing recommendations for the successful transition of patients with chronic disorders do not specifically address patients with IMDs associated with dietary treatment. Here, the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M) presents its reflections and recommendations for a successful transition. Preparations for the transfer must be made well in advance. The transfer must aim for adolescents gaining autonomy by making them responsible and providing them with the knowledge that will enable them to manage their care themselves, know how to react appropriately if there is any change in their condition, and move comfortably within the adult healthcare system. This requires the active participation of the patient, his or her family, and pediatric and adult care teams. It involves multidisciplinary management plus the production and maintenance of an educational therapy program. Finally, the identification of physicians and dietitians trained in IMDs, relevant subspecialists, and even expert patients could improve the continuum of complete and appropriate care for these patients within adult medicine.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Inherited metabolic diseases (IMDs) form a heterogeneous group of genetic diseases that mainly begin during childhood. While these are individually rare, they are numerous when

considered as a whole and cause significant morbidity and a certain degree of mortality. A prevalence of 1 out of every 2500–5000 live births is often reported. A retrospective study that used data from the West Midlands regional diagnosis laboratory (Birmingham, UK) between 1999 and 2003 found a higher prevalence: 1 out of every 784 live births [1].

Over the past few decades, the survival of these patients has improved considerably due to progress in care. In general, it has

* Corresponding author.

E-mail address: B.Chabrol@brigitte.chabrol@ap-hm.fr (B. Chabrol).

been demonstrated that more than 90% of patients with chronic diseases will survive beyond the age of 20 years, which was not the case in the 1970s [2].

Consequently, during adolescence, these patients need to follow a program to transfer their medical care from pediatric centers to adult healthcare institutions.

The French network for rare inherited metabolic diseases (the G2M) was established by the Ministry of Health in 2014. Its goals are to organize and coordinate the actions between the different actors (reference centers, competence centers, patients' associations, basic and clinical research teams, etc.) involved in caring for IMDs. Existing recommendations for the successful child–adult transition of patients with chronic diseases did not specifically target patients with IMDs associated with dietary treatment. Here, the G2M presents its reflections and recommendations to improve this transition.

2. The child–adult transition

Hudsmith and Thorne define the transition as “a deliberate and planned process that meets the medical, psychosocial, educational and professional needs of adolescents or young adults suffering from chronic physical and medical diseases when they move on from paediatric medicine into the adult health care system” [3]. Blomquist presents the adult transition as a shift from pediatric care to adult care, from school to employment and from life within the family household to independent life [4].

Adolescence is the period of life during which difficulties in adherence appear most clearly. These are applicable to 20–70% of young people depending on the pathology and equivalent numbers are observed in adults [5,6]. Therefore, this is not a specificity of adolescence; rather it is the age at which this behavior becomes significantly apparent. It is essential to identify it and to attempt to understand its mechanisms [7].

The issues of adolescence and its physical and mental transformations are affected by chronic disease on all levels. Numerous aspects must be addressed, and namely subjectification, gaining autonomy, sexualization, restrictions, deprivation of freedom, dependence and threats. These different elements conflict with the adolescent's future plans: fears regarding the long term, shortening of the future, dreams and plans, etc. Refusal to submit to therapeutic requirements, “adjustments” to treatment, or rebelling against the disease appear and are naturally linked to adolescence. The role of caregiver teams is to recognize, beyond this “irresponsible” behavior, an attempt to experiment that must be accompanied in its transition toward the appropriation of the self and the disease. Poor adherence constitutes a major worry for caregiver teams, who see the success of treatment challenged [7].

The transition is therefore a long process aimed at producing a continuity of quality and coordinated care adapted to development before, during, and after the transfer of the adolescent into the adult healthcare system. In addition, it aims to encourage the empowerment of the patient in his or her family, social and professional life.

2.1. The transition remains inadequately prepared

The transition process remains difficult. This is because it still too often takes place through a brutal transfer for patients who are ill prepared for it and who are going through a period of life characterized by multiple physical, psychological, and social changes likely to result in problems in medical adherence.

Confronted with adult care mechanisms that adolescent patients and their families perceive as confusing, finding that

doctors are often unfamiliar with their disease due to the rarity of the pathology and/or having little experience in their care, certain patients return to pediatric units, whether sporadically or regularly, which raises numerous problems, both medical (consideration adapted to the healthcare needs of an adult) and legal (in particular during surgical intervention). In addition, the prolongation of their stay within pediatric medicine may act as an obstacle to patients' necessary gain in autonomy now that they have become adults [8].

Due to the lack of preparation, this transition in care carries the risk of resulting in a breakdown in medical follow-up, which at times extends over the long term and is the source of serious complications. Pacaud et al. report breakdown of medical follow-up rates of between 11 and 69% among children afflicted with type 1 diabetes and an increased risk of hospitalization related to acute complications [9].

The patient's gain in autonomy in his or her family, social and professional life, which constitutes one of the goals of a successful transition, must be improved [10].

2.2. Creation of the G2M's recommendations

To draw up these recommendations in a single document, the G2M's methodology was the following:

- the establishment of a work group composed of pediatricians, physicians in adult care, and adult and child dietitians. This group met three times to establish the state of affairs of the child–adult transition based on a literature review, and in particular international guidelines, as well as to determine the concrete actions to be carried out in France (Annex 1);
- the execution of a survey of pediatric and/or adult dietitians at all IMD reference and competence centers as well as other French hospitals. This survey was used to establish a summary of the dietary care for IMD patients at the main nutrition units in France.

Following this undertaking, the prerequisites necessary for the proper execution of the transition were highlighted: the identification of specificities, the prevention of breakdowns in follow-up, educational therapy, and the need to establish recommendations regarding the transition: medical, dietary and feedback recommendations.

These recommendations established by the G2M regarding the child–adult transition were reviewed by a private pediatrician (external to the work group) as well as the members of an IMD patients' association (Annex 2).

3. Arguments

3.1. Obstacles to the transition's success

3.1.1. Obstacles related to the patient and/or his or her family

The lack of knowledge of the disease combined with limited aptitudes for the self-management of care constitute well-identified obstacles to the success of the transition. These deficits are explained, among others, by the way the pediatric system works, significantly involving parents in medical and care decisions, but still insufficiently involving the young patients themselves. The “paternalist” model of caring for young patients does not adequately prepare them for the transition to autonomy [8]. Under these conditions, patients approach their transfer to adult medicine with a great deal of apprehension and a feeling of being abandoned by the pediatric center, with the fear that they are not yet ready for the transfer [11]. Parents' emotions can also

hinder the transition's success, because they may make parents suspicious of adult medicine healthcare professionals, who, by encouraging the adolescent to develop autonomy, involve parents in care to a lesser extent [12]. In addition, adolescents and parents may see the transition to adult medicine as "one more step toward the complications of the disease and even death" [12]. Last, a certain number of children with IMDs present a mental handicap that will only allow them to obtain a very partial level of autonomy. Therefore, one of the goals of the treatment of a young adult presenting a moderate intellectual disability remains promoting self-management and autonomy as soon as possible in a way that makes sense for the person himself or herself [8,13].

3.1.2. Obstacles related to care

Pediatric care, which is centered around the family, requires a large degree of participation in decision-making on the part of parents and is offered by a multidisciplinary team. On the other hand, adult care focuses on the patient; it requires the patient to have a large degree of autonomy and makes less use of interdisciplinary and intra-family resources [14,15]. Furthermore, few teams (doctors and dietitians) within adult healthcare units are trained in IMDs and the specificities of their care, with the majority being reluctant to accept the responsibility of caring for adolescents, who are considered to be "difficult on the medical level and demanding on the emotional level." These observations explain a certain degree of hesitation among pediatricians with respect to the transition [12].

Dietary care for IMD patients is both complex and crucial. Patients 18 years of age and older cared for by adult medicine are often still not very independent on the dietary level. They may be upset by caregivers with inadequate knowledge of their specific needs, thus exposing them to a risk of serious decompensation.

A survey of pediatric and/or adult dietitians from all IMD reference and competence centers as well as other French hospital centers established a state of affairs of the dietary care of IMD patients. A total of 22 hospital units responded, representing 2000 pediatric patients and 860 adult patients. It indicated that:

- the training of dietitians in the specificities of dietary care for IMDs takes place through experience and mainly occurs via oral transmission between colleagues;
- while pediatric centers work consistently with dietitians who have acquired this necessary knowledge, this is much less frequent at adult centers;
- the small cohorts of patients afflicted by the same disease make it difficult to acquire this knowledge.

3.2. How to encourage a good transition

The success of the transition is based on considering the medical needs specific to the pathology as well as the psychosocial and educational needs of the patient entering adulthood. It is necessary to structure and plan the transition as well as to establish links between the pediatric and adult healthcare systems that will make it possible to coordinate the transition [16]. A key element and the driving force behind the success of the transition remain the motivation and involvement of the pediatrician and adult physician in charge of the adolescent. Even though the child-adult transition may result in a feeling of abandonment among patients or may expose them to medical risks, it is also an opportunity for important positive changes, including the development of autonomy and distance with respect to the family (at times with the establishment of a separate living space) and the possibility of addressing questions preoccupying the adolescent (emotional and sexual life, professional insertion, etc.).

3.2.1. Existing transition models and recommendations

Different scholarly organizations have issued recommendations on the transition to adult care of young patients requiring special care [4,13,17–21].

In general, recommendations for the transition to adulthood emphasize that it is a continuous process that may start as early as diagnosis and extend until after the transfer. The announcement of the transition must be early and must be carried out at a pace suitable to the young patient, who must acquire the knowledge and attitudes necessary for his or her care that will allow him or her to easily navigate the adult healthcare system. Intellectual disabilities must be taken into consideration in the creation and implementation of the transition process. Recommendations insist on the importance of the coordination and planning of care and the partnership between different pediatric and adult healthcare professionals and the young patient and his or her family in order to ensure continuous, complete, and accessible care during transitions. In 2001, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American College of Physicians [17] issued recommendations directed at resolving problems related to the transition to adulthood. Most notably, these scholarly organizations announced the following principles:

- to ensure that all patients with special healthcare needs that have become adults have an identified healthcare professional in charge of the transition and taking responsibility for current healthcare, the coordination of care and the planning of future healthcare. This responsibility is assumed in partnership with other pediatric and adult healthcare professionals, the patient, and his or her family. The goal is to ensure that all patients have continuous, complete, and accessible care during the transition period;
- to identify the fundamental knowledge and competencies required for providing appropriate healthcare based on the progress of patients with special healthcare needs during the transition. In practice, to integrate this knowledge and these competencies within the training and certification requirements for residents and primary care doctors;
- to prepare an up-to-date, usable, and accessible summary of the patient's medical history. This information is essential for the success of the transition and provides the basis of the shared knowledge necessary for collaboration among healthcare professionals;
- to create a written transition plan at the age of 14 years with the young patient and his or her family. At a minimum, this plan should include care that must be given and who will provide it. This plan must be reviewed and updated each year.

The Canadian Pediatric Society [13] issued the following recommendations in 2007:

- main principles:
 - to be aware that the transition is a continuous process that may start as early as diagnosis and end a time following the transfer,
 - to provide the adolescent with resources and relevant educational documentation throughout the transition process;
- elements related to the young patient and the family:
 - to centre the planning of the transition on the patient taking into account his or her family,
 - to provide relevant attention and support to family members,
 - to carry out the transition at the patient's pace;
- multidisciplinary teams and community resources:
 - to integrate the planning and preparation of the transition within specialized clinical establishments in place,

- to provide care adapted to development, including a plan consisting of stages of increasing responsibilities with regards to self-management of care. The family doctor is an integral part of the caregiver team. If the adolescent does not have a family doctor, encourage referral as quickly as possible,
- to provide adolescents with information regarding their disease and the resources available, including clinics offering sexual health screening for young adults,
- the provision of transition services may include individual counselling, psychoeducational groups, notices and verification lists for staff, patients and parents, joint transition clinics and online tools.

4. The recommendations of the G2M

4.1. The transition of IMD patients presents specificities

The medical and dietary transition of IMD patients raises problems common to all chronic diseases, including those of the transfer of medical records, the upstream preparation of the announcement of the transition, the age when the transfer is made, the implementation of active collaboration between pediatric and adult teams, and the difficulties raised by intellectual disabilities. However, this transition also raises specific issues:

- dietary care, which plays a central role in the treatment of IMD patients, is most often complex. Lack of adherence to the required discipline may have serious consequences over the very short term;
- the issue of patient orientation is key. Metabolic disorders are extremely varied and may be accompanied by injuries concerning multiple specialties simultaneously (for example, hepatology and neurology);
- multidisciplinary in adult medicine is more difficult to organize and is often less understandable,
- the coordination of care is generally left to the treating physician, a situation that is not adapted to IMDs;
- the preparation and monitoring of pregnancies among IMD patients requires expertise and specific competencies.

4.2. Recommendations for a successful transition of young IMD patients with dietary treatment

The recommendations of the G2M for the transition of young IMD patients encompass elements of the above-mentioned recommendations and contain specificities imposed by the features of care for IMD patients with dietary treatment.

The child–adult transition can only take place under the proper conditions if the healthcare professionals for adult care (doctors, dietitians, etc.) are identified and solicited beforehand:

- prevent the child and his/her family from experiencing the transition as an abandonment by the pediatric system:
 - prepare the transition starting at the beginning of adolescence by helping them learn autonomy,
 - explain the mechanisms of the transition to children and parents as early as possible,
 - attempt to determine the optimal time for the transition with the young patient and his or her parents,
 - do not determine the age of the transition based on the age of the patient but rather on his or her maturity, autonomy (in particular with regards to self-care) and the stability of his or her condition,
- gather the adolescent, parents, pediatric and adult dietitians, pediatrician, and adult physician prior to the transfer to adult medicine during a joint transition consultation. This will initially be orchestrated by the pediatrician, who will progressively give control to the adult doctor. The joint transition consultation must be respectful of each child and must establish an environment of trust between the healthcare professional and the patient,
- continue the joint consultation for a time period exclusively dedicated to the transition of dietary care,
- provide adolescents with a specific approach, in particular regarding issues related to sexuality or maternity, and more specifically in the case of mental disabilities,
- develop an educational therapy program specifically adapted to IMDs and to the transition phase, which should be shared within the G2M,
- work with patients' associations during this transition, providing moral and psychological support to adolescents and accompanying them, by holding cooking workshops, patients/parents meetings, etc.,
- establish an annual future meeting calendar, if possible, with two reminders, through mechanisms to be defined with the patient (email, conventional mail, telephone, etc.) 1 month and 1 week prior to the meeting, for example;
- carry out the transfer during a period of clinical stability:
 - only carry out the transfer to adult medicine if the clinical and treatment situation is stable. No modification of treatment or diet should be made during the time periods immediately before, during, and after the transition;
- implement active and consistent collaboration between pediatric and adult teams during the entirety of the patient's care trajectory:
 - make a summary of the joint transition consultation bringing together adult and pediatric care teams,
 - recognize and ensure the training of adult doctors and dietitians in IMDs to guarantee the continuity of care (this training will necessarily include setting aside time dedicated to this training): establish devices for educating healthcare personnel regarding the specificities of nutrition for IMD patients in the form of an inter-university degree (DIU) overseen by a teaching committee within the Société française des erreurs innées du métabolisme (SFEIM),
 - organize communication between pediatric and adult healthcare units,
 - use a computerized medical file that is the same for the pediatrician and adult physician,
 - a nurse dedicated to this transition phase may play a major role in the coordination between these different times,
 - dedicate devices specific to adult care for the organization of multidisciplinary and the training of the paramedical team. The adult doctor and dietitian are unable to ensure a peaceful and successful transition without these paramedical foundations and a multidisciplinary team;
- anticipate emergency situations:
 - guarantee nutrition security: implement a logistics process adapted to ensure the security of the dietary care for these patients: availability of specific dietary products, possibility of making specific nutritional mixes for enteral nutrition, traceability of the calculation of portions, and a nutritional stipend for caregivers in hospitalization units, etc.,
 - make the management of emergency situations by doctors and dietitians possible at all times,
 - be provided with emergency protocols at each reference center, which are available for the different facilities admitting pediatric and adult emergencies as well as the resuscitation units caring for these patients;

- manage specificities related to pregnancy:
 - manage specific issues regarding the IMD patient and the fetus,
 - need for a maternity ward capable of caring for these high-risk pregnancies, which develops and maintains a close relationship with the original pediatric ward for the child to be born;
- organize feedback at each center:
 - provide medical and dietary feedback to pediatricians and child dietitians so that they are aware of the patient's progress (improvement, aggravation, appearance of complications, organ transplants, implementation of new treatments, etc.). This enables a more objective initial discussion at consultations during the pediatric age in response to questions asked on the transition to adulthood,
 - establish a registry of patients who have undergone the transition to carry out evaluations a posteriori within the goal of improving the conditions of this transition.

Fig. 1 presents a diagram of all conditions to be met for a successful transition according to the G2M.

5. Conclusions and perspectives

The child–adult transition is a long process aimed at achieving the continuity of care adapted to development before, during, and after the transfer of the adolescent to adult healthcare institutions.

This is a delicate period for the patient, because it coincides with physical, psychological, and social changes that may result in a rupture in medical follow-up.

The ideal age for the transition of an IMD patient to adult medicine is determined based on his or her maturity, autonomy and the stability of his or her condition. The preparation of the transition must be anticipated as early as possible. It requires the active participation of the patient, his or her family and the pediatric and adult care teams.

Sufficient knowledge of his or her own medical status will allow the adolescent to self-manage care optimally and to easily navigate the adult healthcare system. Most particularly, the young patient must understand the mechanisms and goals of his or her care, must be capable of detecting a potential change in his or her state of health, and must know how to react appropriately.

Beyond the patient and his or her family, the improvement of the transition involves the coordination of pediatric and adult teams to ensure the necessary care. It is worth noting the importance of multidisciplinary care for these patients and the creation and pursuit of an educational therapy program within adult healthcare units. The strengthening of the teams involved in caring for IMD patients is essential (dietitians, psychologists, doctors trained in IMDs).

Associations of parents with children with IMDs provide valuable accompaniment throughout the patient's healthcare pathway and in particular during the transition phase. The

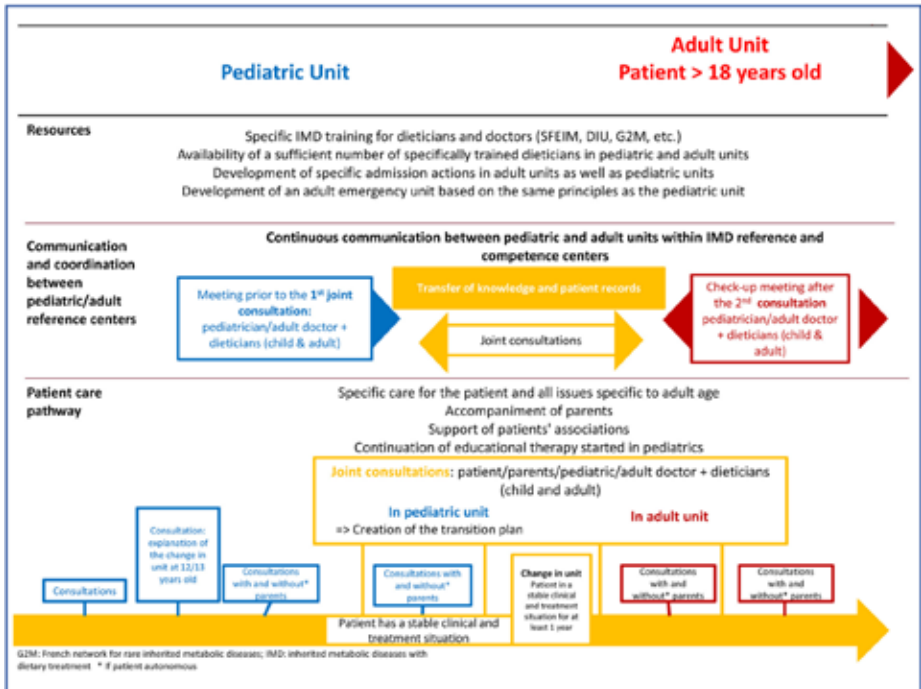


Fig. 1. Diagram of all conditions to be met for a successful transition according to the G2M. SFEIM: Société française des erreurs innées du métabolisme; DIU: inter-university degree; G2M: French network for rare inherited metabolic diseases; IMD: inherited metabolic diseases with dietary treatment. * If patient autonomous.

development of specific documents by the G2M for patients and healthcare professionals explaining the transition and how to manage it would be a helpful tool.

Disclosure of interest

With the support of SOBI.

The authors declare that they have no competing interest.

Annex 1. Work Group:

Prof. Brigitte Chabrol (Marseille), Dr. Nadia Belmatoug (Clichy), Dr. Pierre Broué (Toulouse), Dr. Dries Dobbelaere (Lille), Dr. Claire Douillard (Lille), Ms. Sandrine Dubois (Paris), Prof. François Feillet (Nancy), Dr. Alain Fouilhoux (Lyon), Dr. Paul Jacquin (Paris), Prof. François Labarthe (Tours), Dr. Delphine Lamireau (Bordeaux), Mr. François Laurent (Paris), Dr. Karin Mazodier (Marseille), Dr. François Maillot (Tours), Dr. Fanny Mozel (Paris), Ms. Annick Perrier (Lyon), Dr. Manuel Schiff (Paris).

Annex 2. Review Group:

Dr. Cécile Halbert (Aix-en-Provence), members of the Feux Follets association: Ms. Marie Devaux, Ms. Véronique Berthe Dequin, Ms. Pierrette Grange and Ms. Laëtizia Domenighetti.

References

- [1] Sanderson S, Green A, Preece MA, et al. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006;91:896–9.
- [2] Blum RW. Transition to adult health care: setting the stage. *J Adolesc Health* 1995;17:3–5.
- [3] Hudsmith LE, Thorne SA. Transition of care from paediatric to adult services in cardiology. *Arch Dis Child* 2007;92:927–30.
- [4] Blomquist KB. Healthy and ready to work – Kentucky: incorporating transition into a state program for children with special health care needs. *Pediatr Nurs* 2006;32:515–28.
- [5] Haynes RB, McDonald H, Garg AX, et al. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;5: CD000011.
- [6] WHO report. Adherence to long-term therapies. In: *Evidence for action*; 2003. <http://www.hqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>.
- [7] Jacquin P, Levine M. Difficultés d'observance dans les maladies chroniques à l'adolescence : comprendre pour agir. *Arch Pediatr* 2008;15:89–94.
- [8] Bailey S, O'Connell B, Pearce J. The transition from paediatric to adult health care services for young adults with a disability: an ethical perspective. *Aust Health Rev* 2003;26:64–9.
- [9] Pacaud D, Yale JF. Exploring a black hole: transition from paediatric to adult care services for youth with diabetes. *Paediatr Child Health* 2005;10:31–4.
- [10] Betz CL, Redcay G. Dimensions of the transition service coordinator role. *J Spec Pediatr Nurs* 2005;10:49–59.
- [11] Jalkut MK, Allen PJ. Transition from pediatric to adult health care for adolescents with congenital heart disease: a review of the literature and clinical implications. *Pediatr Nurs* 2009;35:381–7.
- [12] Fleming E, Carter B, Gillibrand W. The transition of adolescents with diabetes from the children's health care service into the adult health care service: a review of the literature. *J Clin Nurs* 2002;11:56.
- [13] Kaufman M, Pinzon J. Société canadienne de pédiatrie – Comité de la santé de l'adolescent. La transition des jeunes ayant des besoins particuliers vers les soins pour adultes. *Paediatr Child Health* 2007;12:789–93.
- [14] Rosen D. Between two worlds: bridging the cultures of child health and adult medicine. *J Adolesc Health* 1995;17:10–6.
- [15] Camfield P, Camfield C. Transition to adult care for children with chronic neurological disorders. *Ann Neurol* 2011;69:437–44.
- [16] Bryant R, Walsh T. Transition of the chronically ill youth with hemoglobinopathy to adult health care: an integrative review of the literature. *J Pediatr Health Care* 2009;23:37–48.
- [17] American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002;110:1304–6.
- [18] van Staa AL, Jedeloo S, van Meeteren J, et al. Crossing the transition chasm: experiences and recommendations for improving transitional care of young adults, parents and providers. *Child Care Health Dev* 2011;37: 821–32.
- [19] Ried S. Transition of youth from pediatric to adult care: physician's perspective and recommendations. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2010;16:38–47.
- [20] Suris JC, Dominé F, Akre C. La transition des soins pédiatriques aux soins adultes des adolescents souffrant d'affections chroniques. *Med Suisse* 2008;4: 1441–4.
- [21] Société française de médecine physique et de réadaptation (SOFMER). Handicaps moteurs et associés : le passage de l'enfant à l'adulte. Enjeux médicaux et médico-sociaux dans la période 15–25 ans - 4 Recommandations pour la Pratique Clinique avec débat public v. Available online: URL: www.sofmer.com/download/sofmer_reco_rpc.pdf ; [Retrieved on 03.09.2015].

Remerciements

Nous remercions vivement

Les Laboratoires



Les Laboratoires De Recherche :

Les maladies héréditaires du métabolisme: Investigation et prise en charge -

LR 12SP02

Maladies neurologiques de l'enfant : Investigation et prise en charge -

LR18SP04

Pour leur contribution à la réalisation de cette Journée

Adresse : Service de Pédiatrie – Pr N. TEBIB - Hôpital la Rabta - Tunis
Tél : 71.57.8923 – Tél/Fax : 71.572.470
Mail : atemmh@gmail.com - Site web : www.atemmh.org