

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

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

**Département de Biologie**



**MEMOIRE**

En vue de l'obtention du **Diplôme de Master**  
**Option : Biologie moléculaire et cellulaire**

**Présentée par**

Mlle BOURAK Ikram

Mlle MEKKIOUI Zineb

**Sujet**

**Analyse des déficits cognitifs et comportementaux chez les enfants porteurs  
d'autisme et d'enfant phénylcétonuriques diagnostiqués tardivement :  
influence des facteurs fœto-maternels.**

Soutenue le 13/06/2024, devant le jury :

Mme Banmensour M

M.C.A,

Université de Tlemcen

Présidente

Mme Malti N

M.C.A,

Université de Tlemcen

Examinatrice

Mme Dali Youcef Majda

Professeur

Université de Tlemcen

Encadrante

**Année universitaire 2023/2024**

# *Dédicaces*

## *Je tiens à dédier ce modeste travail :*

À mes parents, qui ont été mes guides, mes modèles et mes plus grands soutiens tout au long de ma vie. Votre amour inconditionnel, votre patience et vos sacrifices ont été la fondation de mon parcours. Je vous suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi. Cette réussite est autant la vôtre que la mienne. Merci pour votre amour indéfectible et votre soutien sans faille.

À mes sœurs RYM et NOUR, dont le soutien et l'encouragement ont été une source d'inspiration constante tout au long de cette aventure. Vos encouragements et votre présence ont illuminé chaque étape de ce parcours. Merci pour votre soutien indéfectible et votre amour inconditionnel.

À mes deux grand-mères, pour votre amour et votre inspiration infinis.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers mon amie ZAYNEB MEKKIOUI pour avoir partagé cette aventure avec moi, enrichie de moments de bonheur, de peine et d'intenses émotions. Je souhaite que ces mots lui assurent de mon respect et de mon attachement sincère.

À mes chères tantes WASSILA et HASSIBA, votre présence chaleureuse, vos encouragements constants et votre soutien inconditionnel ont illuminé mon chemin à chaque étape de ma vie. Vos conseils avisés, votre bienveillance et votre affection sans bornes ont été une source d'inspiration et de réconfort pour moi. En vous dédiant cette réussite, je tiens à exprimer toute ma gratitude pour votre amour sincère et votre soutien sans faille. Merci d'avoir été des modèles extraordinaires et des figures essentielles dans ma vie.

*JKRAM*

## *Je tiens à dédier ce modeste travail :*

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à mes parents, **Megnounif Soumia et Mekkioui Sidi Mohamed**, pour leur soutien indéfectible, leur amour inconditionnel et leurs encouragements constants tout au long de mon parcours académique. Votre patience, vos sacrifices et votre confiance en moi ont été les piliers sur lesquels j'ai pu m'appuyer pour atteindre mes objectifs. Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour tout avec toute mon affection et ma reconnaissance,

À ma soeur Merwa et son époux Zakaria

À mes chères soeurs, Fatima zohra, Ikram et mon frère, Abdenour

À mon neveu, Yahia

Votre soutien constant et vos encouragements ont été essentiels pour ma réussite dans la thèse. Merci pour votre confiance et votre amour qui m'ont donné la force d'aller de l'avant.

À ma collègue « BOURAK Ikram » À travers les hauts et les bas de cette aventure académique, ta présence a été une source constante d'inspiration et de soutien. Tes idées brillantes, ta persévérance et ta gentillesse ont enrichi notre parcours ensemble. En dédiant ce travail à toi, je célèbre non seulement nos réussites académiques, mais aussi notre amitié et notre collaboration. Merci pour ton dévouement et ta précieuse contribution à ce projet.

À ma chère Grand-mère, qui je souhaite une bonne santé et longue vie

À la mémoire de mes grands-parents paternelle et mon grand-père maternelle.

À la famille « **MEGNOUNIF** »

À mes oncles « Abderrahmane, Abdellatif, Ismail » et leurs épouses, et mes tantes « Nacéra, Faiza, Assia » et leurs époux

À mes cousins et cousines

À ma tante Safana et son époux et ses fils(e)

À la famille « **MEKKIOUI** »

À la mémoire de mon oncle « Djamel »

À mon oncle « Rachid » et mes tantes « Nadjia, Dalila, Anissa, Sarah ».

À mes cousins et cousines

En dédiant ce travail, je souhaite témoigner de l'amour et de la bonté exceptionnelle dont vous faites preuve chaque jour. Que Dieu veille sur vous et vous comble de santé et de bonheur.

À toute la promotion Biologie moléculaire et cellulaire 2024

Votre amitié et votre soutien ont rendu cette aventure plus agréable et m'ont aidé à surmonter les moments de doute et de difficulté. Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

*Z. J. N. E. B.*

# *Remerciements*

On remercie avant tout **ALLAH** de nous avoir accordé la force, le courage et la patience nécessaires durant ces années d'études, permettant ainsi la réalisation de cette thèse.

On tient à exprimer nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de fin d'études pour notre thèse de Master. Leurs encouragements, leur soutien, et leur expertise ont été inestimables tout au long de ce parcours académique.

On remercie tout particulièrement notre encadrante, **Mme DALI-YOUCHEF M.**, pour sa guidance précieuse, ses conseils éclairés, et sa disponibilité constante durant cette recherche. Ses orientations ont été d'une grande valeur pour l'aboutissement de ce travail.

On est également profondément reconnaissants envers **Mme BENMANSOUR M.** d'avoir accepté avec honneur de présider le jury chargé d'évaluer ce travail, ainsi qu'à **Mme MALTI N.** pour avoir généreusement accepté d'examiner ce mémoire, malgré ses multiples responsabilités.

On tient à exprimer notre gratitude à **Mme MEDJATI N.**, Chef de filière de Biologie moléculaire et cellulaire, pour son aide et son soutien.

Nos remerciements vont aussi à **Mme AMRAOUI N. et Mr BENTALHA A.** pour leur soutien précieux et leurs conseils tout au long de ce travail.

On tient à exprimer notre profonde gratitude à **Mme MEZOUAR**, Cheffe de Service de pédiatrie « CHU Tlemcen », pour son soutien et son aide précieuse tout au long de la réalisation de notre mémoire de fin d'études. Sa guidance et ses conseils avisés ont été d'une grande importance pour la réussite de ce projet.

On souhaite également remercier chaleureusement **Mr GUERNI Sofiane et son épouse Imene** pour leur disponibilité et leur collaboration ont été essentielles pour mener à bien cette étude. Merci à tous pour votre engagement et votre soutien.

Enfin, on remercie l'équipe pédagogique et les enseignants du département de Biologie pour la qualité de leur enseignement et le partage de leurs connaissances approfondies, qui ont enrichi notre compréhension du sujet et inspiré ce mémoire.

On tient à exprimer notre plus profonde gratitude à tous ceux qui nous ont soutenus tout au long de la réalisation de cette thèse.

**Résumé :** Le dépistage de la phénylcétonurie (PCU) en Algérie est insuffisant, entraînant des diagnostics tardifs et une prise en charge inadéquate. Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) et la PCU partagent des symptômes de troubles comportementaux, mais nécessitent des approches de gestion spécifiques. Une étude comparative a été menée pour examiner les cas de TSA et de PCU. Trente-quatre enfants TSA âgés de 3 à 17 ans et sept enfants PCU âgés de 3 à 18 ans ont été évalués selon les critères du DSM-5. Les données ont été collectées à l'aide de questionnaires et de sources médicales, et analysées avec SPSS.

Les résultats révèlent des différences significatives entre les enfants atteints de TSA et de PCU. En moyenne, les enfants TSA sont plus jeunes (9,18 ans contre 18,8 ans pour PCU), ont des régimes sans gluten et présentent plus souvent des problèmes de langage. Les enfants PCU ont des régimes faibles en protéines, des comportements plus excités et des pères plus jeunes à la conception. Les facteurs de risque pour le TSA incluent le retard mental (OR=20,87) et les troubles du sommeil, augmentant le risque d'autisme de 32,59 fois.

Dans l'extrême ouest algérien, le retard mental et les troubles du sommeil sont des facteurs de risque pour l'autisme. Bien que la PCU présente des similitudes avec l'autisme, les différences spécifiques soulignent la nécessité de traitements adaptés à chaque condition. Les résultats mettent en évidence des différences significatives entre les enfants atteints de TSA et de PCU, notamment en termes de déficience intellectuelle, régime alimentaire et comportement, appelant à des recherches supplémentaires pour mieux comprendre et traiter ces troubles.

**Mots clés :** TSA, PCU, régimes alimentaires, retard mental, troubles du sommeil, facteurs de risque.

**Summary:** Screening for phenylketonuria (PKU) in Algeria is insufficient, leading to late diagnoses and inadequate management. Autism spectrum disorders (ASD) and PKU share symptoms of behavioral disorders but require specific management approaches. A comparative study was conducted to examine cases of ASD and PKU. Thirty-four children with ASD aged 3 to 17 years and seven children with PKU aged 3 to 18 years were evaluated according to DSM-5 criteria. Data were collected using questionnaires and medical sources and analyzed with SPSS.

The results reveal significant differences between children with ASD and PKU. On average, children with ASD are younger (9.18 years compared to 18.8 years for PKU), have gluten-free diets, and more often exhibit language problems. Children with PKU have low-protein diets, more excitable behaviors, and younger fathers at conception. Risk factors for ASD include intellectual disability (OR=20.87) and sleep disorders, increasing the risk of autism by 32.59 times.

In the extreme west of Algeria, intellectual disability and sleep disorders are risk factors for autism. Although PKU shares similarities with autism, specific differences highlight the need for tailored treatments for each condition. The findings underscore significant differences between children with ASD and PKU, notably in terms of intellectual disability, diet, and behavior, calling for further research to better understand and treat these disorders.

**Keywords :** ASD, PKU, diets, intellectual disability, sleep disorders, risk factors

**ملخص:** تعتبر فحص الفينيل كيتونوريا (PKU) في الجزائر غير كافٍ، مما يؤدي إلى تشخيصات متأخرة وإدارة غير مناسبة. تتشابه اضطرابات طيف التوحد (ASD) والفينيل كيتونوريا في أعراض الاضطرابات السلوكية، لكنها تتطلب نهجًا إداريًا محددًا. أجريت دراسة مقارنة لفحص حالات ASD و PKU. تم تقييم أربعة وثلاثين طفلاً مصاباً بـ ASD تتراوح أعمارهم بين 3 إلى 17 عامًا وسبعة أطفال مصابين بـ PKU تتراوح أعمارهم بين 3 إلى 18 عامًا وفقًا لمعايير DSM-5. تم جمع البيانات باستخدام الاستبيانات والمصادر الطبية، وتحليلها باستخدام SPSS.

تكشف النتائج عن اختلافات كبيرة بين الأطفال المصابين بـ ASD و PKU. في المتوسط، يكون الأطفال المصابون بـ ASD أصغر سنًا (9.18) عامًا مقابل 18.8 عامًا لـ PKU، ويتبعون نظامًا غذائيًا خاليًا من الغلوتين ويعانون من مشاكل في اللغة بشكل أكثر تكرارًا. الأطفال المصابون بـ PKU يتبعون نظامًا غذائيًا منخفض البروتين، ولديهم سلوكيات أكثر إثارة وآباء أصغر سنًا عند الحمل. تشمل عوامل الخطر للإصابة بـ ASD الإعاقة الذهنية ( $OR=20.87$ ) واضطرابات النوم، مما يزيد من خطر الإصابة بالتوحد بمقدار 32.59 مرة.

في أقصى غرب الجزائر، تعد الإعاقة الذهنية واضطرابات النوم عوامل خطر للإصابة بالتوحد. على الرغم من أن الفينيل كيتونوريا تشترك في بعض التشابهات مع التوحد، فإن الاختلافات المحددة تسلط الضوء على الحاجة إلى علاجات مخصصة لكل حالة. تبرز النتائج اختلافات كبيرة بين الأطفال المصابين بـ ASD و PKU، خاصة من حيث الإعاقة الذهنية والنظام الغذائي والسلوك، مما يدعو إلى مزيد من الأبحاث لفهم هذه الاضطرابات وعلاجها بشكل أفضل.

**الكلمات الرئيسية:** PCU، TSA، عادات تناول الطعام، التأخر العقلي، اضطرابات النوم، عوامل الخطر

# Table des matières

<b>DEDICACES .....</b>	<b>2</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>4</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>14</b>
<b>PARTIE 1 SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE 1 : MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME.....</b>	<b>17</b>
<b>CHAPITRE 2 : MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME ET APPORTS DE LA METABOLOMIQUE.....</b>	<b>29</b>
<b>CHAPITRE 3 : LES MALADIES PEROXYSOMALES ET LYSOSOMALES .....</b>	<b>32</b>
<b>CHAPITRE 4 : LES MECANISMES DE PASSAGE DES ACIDES AMINES .....</b>	<b>50</b>
<b>CHAPITRE 5 : LES PATHOLOGIES MITOCHONDRIALES .....</b>	<b>59</b>
<b>CHAPITRE 6 : LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE.....</b>	<b>65</b>
<b>PARTIE 2 ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>76</b>
<b>CHAPITRE 1 : DESCRIPTION DE LA POPULATION AUTISTIQUE.....</b>	<b>77</b>
<b>CHAPITRE 2 : DESCRIPTION DE LA POPULATION PCU.....</b>	<b>84</b>
<b>CHAPITRE 3 : COMPARAISON ENTRE LES ENFANTS PA ET PCU.....</b>	<b>90</b>
<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>98</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>99</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIES.....</b>	<b>100</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIES.....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>108</b>

## Liste des tableaux

<u>N</u>	<u>Tableaux</u>	<u>Pages</u>
<u>1</u>	Principaux maladies associées à la surcharge lysosomale	<u>37</u>
<u>2</u>	Principaux syndromes décrites dans les maladies mitochondriales précoce	<u>59</u>
<u>3</u>	Principaux syndromes décrites dans les maladies mitochondriales d'apparition tardive	<u>61</u>
<u>4</u>	Évaluations et Interventions pour les Affections et Troubles Associés au TSA	<u>72</u>
<u>5</u>	Caractéristiques des enfants porteurs d'autisme (PA)	<u>79</u>
<u>6</u>	Description des facteurs pré et périnataux des enfants PA et témoins.	<u>80</u>
<u>7</u>	Résultats de l'étude du modèle de régression logistique binaire	<u>82</u>
<u>8</u>	Caractéristiques des enfants atteints de phénylcétonurie	<u>86</u>
<u>9</u>	Description des facteurs pré et périnataux des enfants atteints de phénylcétonurie.	<u>87</u>
<u>10</u>	Comparaison entre les symptômes de phénylcétonurie et d'autisme	<u>88</u>
<u>11</u>	Caractéristiques descriptives de la comparaison entre les enfants PCU et les enfants PA	<u>93</u>
<u>12</u>	Description des facteurs pré et périnataux de la comparaison entre les enfants PCU et les enfants PA.	<u>94</u>
<u>13</u>	Comparaison des Caractéristiques entre Enfants Autistes (PA) et Enfants atteints de Phénylcétonurie (PCU).	<u>95</u>
<u>14</u>	Comparaison des Caractéristiques entre Enfants Autistes (PA) et Enfants atteints de Phénylcétonurie (PCU).	<u>96</u>

## Liste des figures

<u>N</u>	<u>Figures</u>	<u>Pages</u>
<u>1</u>	Métabolisme de la phénylalanine	<u>19</u>
<u>2</u>	Synthèse et recyclage de BH4 cofacteur des enzymes : phénylalanine hydroxylase, tyrosine hydroxylase et tryptophane hydroxylase.	<u>20</u>
<u>3</u>	Voie de l'homocystinurie	<u>26</u>
<u>4</u>	Réception des protéines et des cargos dans les lysosomes	<u>33</u>
<u>5</u>	Machineries moléculaires et protéines des membranes peroxysomales des mammifères	<u>44</u>
<u>6</u>	Mécanismes moléculaires du transport d'acides aminés neutres dans les entérocytes	<u>51</u>
<u>7</u>	Transport vectoriel des acides aminés cationiques et anioniques dans les entérocytes	<u>53</u>
<u>8</u>	Transport vectoriel de la proline, de la glycine et des $\beta$ -amino-acides ( $\beta$ AA) dans les entérocytes	<u>53</u>
<u>9</u>	Transport des acides aminés dans le gros intestin	<u>54</u>
<u>10</u>	Un modèle opérationnel pour la régulation de la composante facilitée de l'absorption du glucose par le glucose lors de l'assimilation des sucres après un repas	<u>55</u>
<u>11</u>	Principales étapes de l'absorption des lipides alimentaires par les entérocytes	<u>58</u>

## Liste des abréviations

1H-RMN : Résonance Magnétique Nucléaire Proton

2-MG: 2-monoacylglycérol.

4F2hc : Sous-unité de trafic associée à plusieurs transporteurs.

Å : Angström

ABA : Analyse Appliquée du Comportement

ACE2 : Enzyme nécessaire à l'expression des transporteurs à la membrane apicale.

ADI : Échelle d'observation de l'autisme chez les jeunes enfants

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ADNmt : ADN mitochondrial

AGTLC : Acides gras à très longues chaînes

ALD : Adrénoleucodystrophie

ALDN : Adrénoleucodystrophie néonatale

AMM : Autorisations de Mise sur le Marché

AMN : Adrénomyélongueuropathie

ApoB : Apolipoprotéine B

ARMS : Amplification de mutation réfractaire

ASCT2 : Transporteur d'acides aminés neutres dans le gros intestin

ASM: Acid Sphingomyelinase

ATB0,+ : Transporteur exprimé dans le jéjunum distal et le côlon.

ATC : Antécédents

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

b0,+AT :Sous-unité catalytique impliquée dans le transport des acides aminés cationiques et la cystine.

BH4 : Tétrahydrobioptérine)

BHMT (bétaine-homocystéine S-éthyltransférase)

CALD : ALD cérébrale

CBS (cystathionine  $\beta$ -synthase)

CD36 : Cluster of differentiation 36

CDRP-1 : Chondrodysplasie ponctuée rhizomélique de type 1

CGH : Hybridation génomique comparative

CM : Chylomicrons, lipoprotéines sécrétées par l'intestin.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CoA: Coenzyme A.

CRD : Maladie de Refsum classique/adulte

CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9)

CYP2D6 : Cytochrome P450 2D6

DGAT: Diacylglycérol acyltransférase,  
DHA : Acide docosahexaénoïque  
DHPR : Dihydroptéridine réductase  
DM : Diagnostic moléculaire précis  
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition  
EAAT3 : Excitatory amino acid transporter 3  
EEG : Électroencéphalogramme  
EIM : Erreurs Innées du Métabolisme  
EMA : Agence européenne du médicament  
EPI : Établissement Psychiatrique Intersecteur  
FABP: Fratty acid binding protein  
FABPpm : Plasma membrane fatty acid binding protein  
FAH (fumarylacétoacétate hydrolase)  
FATP: Fatty acid-transporter protein  
FDA : Food and Drug Administration  
FGF-21 : Facteur de Croissance des Fibroblastes 21  
fHCy : l'homocystéine disulfure.  
GABA: Gamma-Aminobutyric Acid (Acide gamma-aminobutyrique)  
GBA1 : (gène associé à la maladie de Gaucher).  
GCN2/ATF4 : Voie de régulation pour le transport de la glycine en cas de restriction nutritionnelle.  
GDF15 : Facteur de Différenciation de Croissance 15  
GI : Gastro-Intestinal  
GlyT1A : Transporteur principal pour la glycine à travers la membrane basolatérale.  
GPAT: Glycérolphosphate acyltransférase  
H<sup>+</sup> : Ion hydrogène.  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène  
Hcy (homocystéine)  
HDL: High density lipoprotein,  
HPLC : (Chromatographie liquide haute performance)  
HPPD (4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase)  
HT1 (tyrosinémie héréditaire de type 1)  
ICGC : (base de données sur les mutations génétiques).  
IL-12 : Interleukine 12  
IRD : Maladie de Refsum infantile  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IS : Insuffisance surrénalienne primaire

IVIG : Immunoglobulines Intraveineuses  
K<sup>+</sup> : Ion potassium.  
KDa : kiloDalton  
KM : Constante de Michaelis  
LBP: Lipide-binding protein  
LC/MSMS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem  
LDL : Low density lipoprotein, lipoprotéines de basse densité.  
LOPD: Late Onset Pompe Disease.  
MBP : Troubles de la biogenèse des peroxysomes  
MCAD : Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne  
MDCK : Cellules polarisées utilisées pour démontrer le transport vectoriel des acides aminés.  
MELAS : Myopathie, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes  
MET : Récepteur Tyrosine Kinase MET  
MG : Maladie de Gaucher  
Mg/dL : Milligrammes par décilitre  
MGAT: Monoacylglycérol acyltransferase  
ML : Maladies lysosomales  
MLPA : Amplification multiplexée dépendante des sondes de ligature  
mmol/L : Millimoles par litre  
mRNA : Acide ribonucléique messenger.  
MRS : Magnetic Resonance Spectroscopy (Spectrométrie de résonance magnétique in vivo)  
MS/MS : Spectrométrie de masse en tandem  
MTHFR : Méthylentétrahydrofolate réductase  
MTP : Microsomal triglyceride transfer protein.  
MTRR (méthionine synthase réductase)  
Na<sup>+</sup> : Ion sodium.  
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide  
NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Hydrogéné  
NBS : Programme de Dépistage Néonatal  
NGS : Séquençage de nouvelle génération  
NPC: Niemann-Pick Disease Type C  
NPC1L1: The Niemann-Pick c1 like 1  
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man  
OXPHOS : Phosphorylation Oxydative  
PA : Enfants porteurs d'autisme  
PAH : Phénylalanine hydroxylase)  
PAHX : Phytanoyl-CoA hydroxylase

PAT1 : Proton amino acid transporter 1  
PCU : Phénylcétonurie  
PEX : Facteur de biogenèse peroxisomale  
pH : potentiel hydrogène  
PH1 : Hyperoxalurie primaire de type 1  
PTS : Système de ciblage des protéines  
rBAT : Sous-unité de trafic impliquée dans le transport des acides aminés cationiques et la cystine.  
RCDP : Syndrome de rhizomélie chondrodysplasie ponctuée  
RFLP : Polymorphismes de longueur des fragments de restriction  
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
ROS : espèces réactives de l'oxygène  
SA (succinylacétone)  
SGLT1 : Sodium-glucose cotransporter 1.  
SIT1 : System IMINO transporter 1.  
SMPD1: Sphingomyelin phosphodiesterase 1  
SOD : Superoxyde dismutase  
SR-B1: Scavenger receptor class B type 1  
SZ : Syndrome de Zellweger  
TAT (tyrosine aminotransférase)  
TauT : Taurine transporter  
TED : Trouble Envahissant du Développement  
TG : Triglycérides.  
tHCy : l'homocystéine totale,  
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale  
TSA : Trouble du Spectre Autistique  
VLDL: Very low density lipoprotein,  
VPA : Valproate de Sodium  
WES : Séquençage de l'exome entier  
WGS : Séquençage du génome entier  
 $X \pm \sigma$  : Moyenne arithmétique  $\pm$  écart-type  
X-ALD : Adrénoleucodystrophie liée à l'X  
y +LAT1 : Transporteur hétéromérique associé à 4F2hc pour le transport des acides aminés cationiques.  
 $\mu\text{mol/L}$  :Micromoles par litre

## Introduction générale

L'autisme et la phénylcétonurie (PCU) sont deux conditions neurodéveloppementales complexes qui affectent profondément le fonctionnement cognitif et comportemental des individus qui en sont atteints (**Lemoine et al. 2022**). L'autisme, connu sous le terme de trouble du spectre de l'autisme (TSA), se caractérise par des altérations dans les domaines de la communication sociale, des interactions sociales et des comportements répétitifs et restreints (**American Psychiatric Association., 2013**). La PCU quant à elle est un trouble métabolique héréditaire résultant d'une déficience de l'enzyme phénylalanine hydroxylase, entraînant une accumulation de phénylalanine dans l'organisme et pouvant causer des dommages au cerveau si elle n'est pas traitée précocement (**Scriver et Kaufman., 2001**).

Les caractéristiques principales de ces deux pathologies sont variables et incluent des manifestations cliniques telles que des troubles du comportement et de la communication (**Hyman et al., 2020**). Le déficit intellectuel est fréquent dans ces deux pathologies, mais sa prévalence exacte est débattue en particulier pour l'autisme où de récentes études suggèrent que le retard mental pourrait être moins fréquent (**Sanchack et Thomas, 2016**). Les influences fœto-maternelles jouent un rôle crucial dans le développement du cerveau et peuvent influencer la sévérité et le profil des déficits cognitifs et comportementaux observés chez les enfants atteints d'autisme et de PCU (**Whitehouse et al., 2011**). Des facteurs tels que l'âge des parents, les complications de la grossesse, et l'exposition à la pollution atmosphérique peuvent influencer le risque de TSA, tandis que la génétique et l'alimentation maternelle sont des facteurs clés dans le développement de la PCU (**Blau, 2016**). Les enfants PCU diagnostiqués tardivement peuvent être confondus avec les enfants autistes en raison de symptômes similaires. Il s'agit notamment de symptômes tels que l'hyperactivité, des troubles du comportement, et des répétitions de mouvements ou de sons, qui peuvent être similaires à ceux des enfants autistes (**Trefz et al. 2011**). Les enfants PCU peuvent aussi développer un retard mental, qui peut être confondu avec un retard mental associé à l'autisme (**Schaefer et Mendelsohn., 2013**). En Algérie, le dépistage néonatal systématique de la phénylcétonurie (PCU) n'est malheureusement pas encore mis en place. L'âge moyen de diagnostic est généralement de 3 ans et plus ce qui conduit généralement à des conséquences graves et irréversibles, notamment : un retard intellectuel, des complications neurologiques sévères, telles que des troubles du comportement, des troubles du sommeil, des troubles de la communication, et des répétitions de mouvements ou de sons, qui peuvent être confondus avec les symptômes de l'autisme (**Al-Hamdan et al. 2018**). Ce travail vise à examiner de manière approfondie les déficits cognitifs et comportementaux chez les enfants avec autisme et phénylcétonurie diagnostiqués tardivement, en mettant particulièrement l'accent sur l'impact des facteurs fœto-maternels. Nous

## ***Introduction générale***

explorons les similitudes et les différences dans les profils cognitifs et comportementaux entre ces deux conditions. En analysant ces aspects, cette recherche vise à améliorer notre compréhension des mécanismes sous-jacents aux déficits cognitifs et comportementaux dans l'autisme et la PCU. Les résultats de cette étude pourraient avoir des implications significatives pour le dépistage précoce, le diagnostic et la prise en charge clinique des enfants atteints d'autisme et de PCU, en mettant en évidence l'importance d'une approche intégrée prenant en compte les influences environnementales et génétiques dans la compréhension de ces troubles complexes en Algérie. En Algérie, le dépistage de la phénylcétonurie (PCU) fait face à plusieurs problèmes : retard au diagnostic, accessibilité limitée au test de la sueur, et sous-estimation du nombre de cas (**Ahmed et al. 2020**). On estime qu'il y aurait environ 250 nouveaux cas par an pour une population de 38 millions d'habitants, mais la grande majorité n'est pas diagnostiquée ou diagnostiquée à tort comme étant une TSA (**Karim et al. 2019**).

En résumé, le dépistage de la PCU en Algérie souffre d'un manque de données, d'un retard au diagnostic, d'une accessibilité limitée aux tests et d'une absence de dépistage néonatal systématique, conduisant à une sous-estimation du nombre de cas et une prise en charge tardive. Des efforts importants sont encore nécessaires pour améliorer le dépistage de cette maladie.

# **Partie 1**

## **Synthèse bibliographique**

# Chapitre 1 : Maladies héréditaires du métabolisme

## I. Maladies héréditaires du métabolisme

Les maladies métaboliques héréditaires se manifestent par des anomalies innées dans les processus métaboliques, entraînant des perturbations biochimiques au sein de l'organisme. Elles se caractérisent par une défaillance enzymatique, conduisant soit à l'accumulation de substrats potentiellement toxiques en raison d'un défaut de dégradation, soit à l'arrêt de la synthèse d'un substrat essentiel au bon fonctionnement de l'organisme (**Hoffmann et al. 2010**).

Généralement, elles sont héréditaires et se transmettent par le biais de mutations de l'ADN, suivant un mode d'hérédité autosomique récessive dans la plupart des cas (**Saudubray et al. 2012**). Environ 500 maladies métaboliques héréditaires, également connues sous le nom d'erreurs innées du métabolisme, illustrent la diversité et la complexité des voies métaboliques. Ces affections résultent de mutations géniques altérant l'activité des protéines (enzymes, transporteurs, protéines de structure), entraînant des taux anormaux (diminution, absence, accumulation...) de métabolites et l'apparition de signes cliniques. Souvent rares et graves, ces maladies touchent généralement moins d'une naissance sur 10 000. Bien que le nombre de maladies traitables augmente, la qualité du traitement dépend étroitement de la rapidité du diagnostic et d'une collaboration solide entre cliniciens experts et biochimistes spécialisés. Les traitements, principalement diététiques et parfois médicamenteux, sont adaptés à la nature aiguë ou chronique de ces affections (**Ricquier., 2005**). Ces maladies sont regroupées en trois catégories principales : (1) celles résultant d'une intoxication endogène, telles que les aminoacidopathies, les aciduries organiques, les déficits du cycle de l'urée, les anomalies du métabolisme du galactose, les maladies des métaux ; (2) les maladies du métabolisme énergétique, incluant les déficits de la chaîne respiratoire, de l'oxydation des acides gras, de la néoglucogenèse, du métabolisme des corps cétoniques, les glycogénoses, les hypoglycémies induites par hyperinsulinisme ; (3) les maladies du métabolisme des molécules complexes, englobant les erreurs de la synthèse du cholestérol, du métabolisme des polyols, de la glycosylation des protéines, les maladies des peroxysomes, des lysosomes, etc (**Ricquier., 2005**).

## II. Maladies du métabolisme des acides aminés

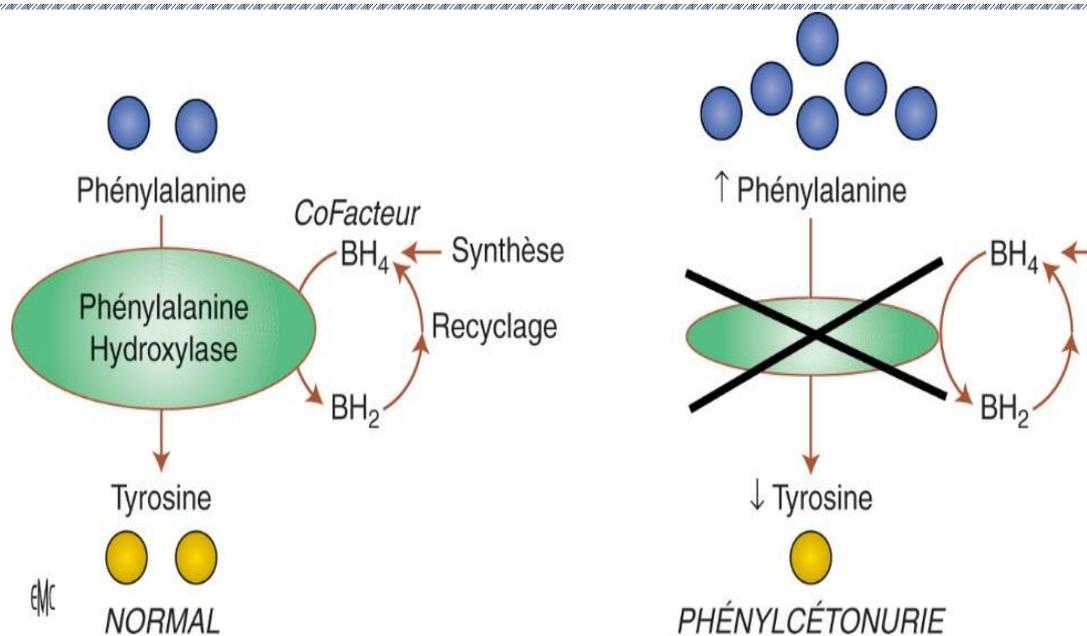
Les aminoacidopathies se manifestent par des perturbations métaboliques dues à des anomalies dans les voies métaboliques, résultant de déficiences au niveau des enzymes fonctionnelles. Ces enzymes, toutes constituées de différentes combinaisons des 21 acides aminés essentiels sur le plan physiologique, forment des protéines ayant une structure tridimensionnelle spécifique. Chaque acide aminé contribue à la configuration fonctionnelle unique des protéines. Les interactions entre ces protéines jouent un rôle crucial dans l'accomplissement de leurs diverses

fonctions biologiques. Toute altération de la structure protéique ou enzymatique peut compromettre ou annuler sa fonction, entraînant des impacts sur sa bioactivité (**Wasim et al. 2018**). En cas de déficience touchant une enzyme située au début du processus de dégradation, les aminoacidopathies se manifestent par une accumulation d'acides aminés, illustrée par des exemples tels que la phénylcétonurie et la leucinose. Lorsque la carence concerne une enzyme située plus en aval dans la voie de dégradation, cela peut entraîner une accumulation non seulement d'acides aminés, mais aussi d'acides organiques générés à partir de dérivés du coenzyme A. Ces conditions sont alors désignées comme des acidémies organiques, ou encore des aciduries organiques (comme les aciduries propionique, méthylmalonique, glutarique...), souvent détectées par des analyses urinaires. La dégradation des acides aminés générant de l'ammonium, une substance neurotoxique normalement convertie en urée et éliminée dans l'urine, des déficits en enzymes du cycle de l'urée, qui participent à la détoxification de l'ammonium, peuvent conduire à une hyperammoniémie dangereuse pour le cerveau (**Ricquier., 2005**). Les mutations génétiques, affectant l'expression des gènes ou la conformation des protéines, peuvent survenir, entraînant des modifications pathologiques. En raison de cette complexité étiologique, le dépistage et le diagnostic de ces troubles représentent des défis majeurs. Cela souligne la nécessité d'efforts concertés entre scientifiques et cliniciens pour établir des diagnostics précis et opportuns. En l'absence de tels efforts collaboratifs, des maladies non diagnostiquées peuvent survenir, causant des souffrances aux patients et à leurs familles tout au long de leur vie (**Wasim et al. 2018**).

## **II.1 Phénylcétonurie**

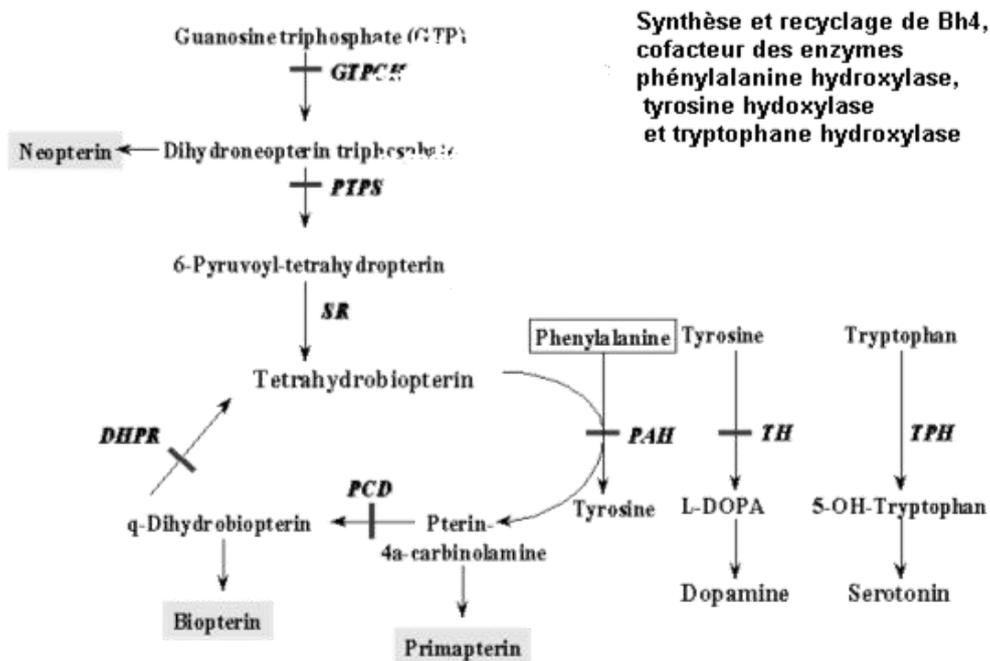
La phénylcétonurie (PCU) constitue une maladie génétique rare, transmise de manière autosomique récessive, qui altère le métabolisme des acides aminés. Son origine réside principalement dans un déficit de l'enzyme phénylalanine hydroxylase (PAH), découlant de mutations affectant le gène PAH remarqué, localisé sur la bande chromosomique 12q23.1, responsable de la conversion de la phénylalanine en tyrosine au niveau hépatique. En l'absence de cette enzyme, la phénylalanine s'accumule dans la circulation sanguine et le cerveau, induisant des lésions cérébrales et des troubles neurologiques (**Erlich., 2019**).

Un élément clé de cette réaction enzymatique est la tétrahydrobioptérine (BH4), agissant en tant que cofacteur de la PAH. Il a été remarqué que chez certains patients atteints de PCU, la PAH demeure inactive malgré la présence du cofacteur BH4, mettant en évidence la complexité du mécanisme moléculaire impliqué (**Elsevier Drug Information**).



**Figure 1 :Métabolisme de la phénylalanine**

La conversion de la phénylalanine en tyrosine est médiée par la phénylalanine hydroxylase en présence de son cofacteur BH<sub>4</sub>. Le déficit génétique de cette enzyme, comme dans le cas de la phénylcétonurie, entraîne une accumulation de phénylalanine et une carence en tyrosine. La production de tyrosine dépendante de la phénylalanine hydroxylase et de la tétrahydrobioptérine joue un rôle essentiel dans la synthèse des neurotransmetteurs., de la mélanine et de l'hormone thyroïdienne. La phénylalanine, transportée par le grand transporteur d'acides aminés neutres (LAT1, SLC7A5), rivalise ainsi pour l'absorption dans le cerveau avec huit autres acides aminés. Cette compétition accentue les perturbations neurologiques observées chez les individus atteints de PCU, contribuant à la complexité des symptômes associés à cette maladie métabolique (Craigén., 2019). La variation considérable du degré d'hyperphénylalaninémie entre les individus affectés trouve principalement sa source dans le génotype spécifique au locus PAH, ajoutant une dimension génétique significative à la compréhension de cette maladie complexe (Craigén., 2019). Il existe une variété de phénotypes de PCU, résultant de différentes mutations dans les gènes de la PAH, qui, à leur tour, affectent la présentation de la maladie. Des variantes moins graves se produisent lorsqu'une mutation dans le gène de la PAH réduit mais n'inhibe pas complètement l'activité de l'enzyme. Les variantes les plus graves se produisent lorsque l'activité de l'enzyme est complètement inhibée. L'inhibition complète des enzymes se produit chez les patients non traités dont le taux de phénylalanine dans le sang sont supérieurs à 1200 µmol/L. L'accumulation de phénylalanine dans le sang à ce niveau élevé entraîne l'absence complète d'activité de l'enzyme PAH dans le corps. Il existe un phénotype clinique associé à la PCU. Les personnes touchées ont tendance à avoir les cheveux et les yeux plus clairs que les membres de leur famille en raison de la diminution de la synthèse de la mélanine (Erlich., 2019).



**Figure 2 : Synthèse et recyclage de BH<sub>4</sub> cofacteur des enzymes : phénylalanine hydroxylase, tyrosine hydroxylase et tryptophane hydroxylase.**

### II.1.1. Symptômes

- Un retard mental.
- Des convulsions.
- Des nausées.
- Des vomissements.
- Une éruption cutanée semblable à de l'eczéma.
- Une odeur corporelle « de souris » ou de moisi.

### II.1.2. Epidémiologie

À l'échelle mondiale, la prévalence de la phénylcétonurie (PCU) présente une variabilité géographique significative. La Turquie se distingue avec une prévalence particulièrement élevée de 1 naissance atteinte sur 4 000, tandis qu'elle demeure plus rare au sein des populations finlandaise, africaine (1 sur 100 000), et japonaise (1 sur 143 000). Aux États-Unis, cette prévalence est estimée à 1 sur 15 000 naissances vivantes. En Europe, elle atteint au maximum 1 sur 10 000 naissances vivantes, avec des valeurs supérieures dans certains pays tels que l'Irlande et l'Italie (Blau et al. 2010). En Algérie, la répartition géographique de la phénylcétonurie (PCU) met en évidence d'importantes disparités. Par exemple, dans la wilaya de Tlemcen, on dénombre actuellement seulement 5 cas, mais avec des degrés de sévérité variables. Des données épidémiologiques signalent que certaines wilayas en Algérie, notamment Batna, Sétif et Chlef, affichent des taux de phénylcétonurie plus élevés, les positionnant comme les zones les plus impactées dans le pays.

### **II.1.3. Diagnostic**

Le diagnostic de la phénylcétonurie repose sur le dosage de la phénylalanine par LC/MSMS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem) sur un buvard. Un dépistage est considéré positif si la concentration de phénylalanine est supérieure à 2 mg/dL ou 120  $\mu\text{mol/L}$ . En cas de résultat positif, un prélèvement de contrôle est effectué. Si la concentration de contrôle est inférieure à 120  $\mu\text{mol/L}$ , le dépistage est classé comme faux positif. En revanche, si la concentration de phénylalanine demeure supérieure à 120  $\mu\text{mol/L}$ , le dépistage est confirmé, et le nouveau-né est pris en charge médicalement, incluant l'élimination des diagnostics différentiels et la confirmation du diagnostic de PCU à travers des analyses complémentaires telles que l'aminogramme plasmatique, le génotypage et l'étude de la sensibilité à la BH4 (Wiedemann et al. 2021).

#### **❖ Prise en charge initiale du nouveau-né dépisté**

- Vérification de la concentration de phénylalanine à l'aide d'un nouvel échantillon de sang séché.
- Réalisation d'un bilan hépatique et d'une chromatographie des acides aminés plasmatiques afin d'exclure d'autres causes d'hyperphénylalaninémie.
- Analyse du profil des ptérines urinaires et mesure de l'activité de la dihydroptéridine réductase (DHPR) dans le sang pour détecter une éventuelle anomalie dans le métabolisme de la BH4. Ces prélèvements doivent être effectués avant l'administration de BH4 lors du test néonatal.
- Génotypage.
- Réalisation d'un test de sensibilité à la BH4 si le taux contrôlé dépasse 360  $\mu\text{mol/L}$  (6 mg/dL), seuil indiquant la nécessité de traitement du patient.

### **II.1.4. Traitement**

#### **II.1.4.1. Substituts d'acides aminés**

Depuis les années 1970, les substituts d'acides aminés ont évolué en termes de composition, de présentation et d'administration. Ils sont désormais disponibles sous différentes formes, y compris en poudre, en gel, en liquide prêt à l'emploi ou en granules enrobés de lipides pour masquer le goût. De plus, leur composition a été améliorée avec l'ajout de lipides, de glucides et d'acides gras polyinsaturés pour améliorer leur palatabilité et leur valeur nutritionnelle (Feillet et Bonnemains., 2013).

#### **II.1.4.2. Contrôle métabolique**

Maintenir un régime alimentaire spécifique est crucial pour le contrôle métabolique à long terme, avec des implications sur la santé neurologique. Les recommandations varient quant au niveau de phénylalanine plasmatique à cibler, mais il est généralement admis que le traitement doit être poursuivi tout au long de la vie pour prévenir les complications neurologiques à long terme (Wiedemann et al. 2020).

### **II.1.4.3. Saproptérine dihydrochloride**

Ce médicament, approuvé par la FDA et l'EMA, est une forme de tétrahydrobioptérine (BH4) qui peut être efficace chez les patients répondeurs. Un test de charge en BH4 est nécessaire pour déterminer la sensibilité individuelle au médicament (**Wiedemann et al. 2020**).

### **II.1.5. Innovations**

#### **II.1.5.1. Enzymothérapie substitutive**

L'enzymothérapie substitutive vise à restaurer l'activité enzymatique déficiente. Pour la phénylcétonurie, la phénylalanine ammonia-lyase peut être utilisée pour transformer la phénylalanine en acide cinnamique et en ammonium (**Feillet et Bonnemains., 2013**).

#### **II.1.5.2. Glycomacropéptides**

Les glycomacropéptides, issus du petit-lait, peuvent constituer une alternative aux substituts d'acides aminés. Cependant, leur disponibilité reste limitée et leur contenu nutritionnel doit être surveillé (**Feillet et Bonnemains., 2013**).

#### **II.1.5.3. Acides aminés neutres**

Les acides aminés neutres peuvent bloquer l'absorption digestive de la phénylalanine par inhibition compétitive. Cependant, leur disponibilité et leur composition nutritionnelle complète sont des considérations importantes (**Feillet et Bonnemains., 2013**).

### **II.1.6. Nouvelles possibilités de traitement qui pourraient révolutionner la prise en charge de la phénylcétonurie à l'avenir :**

#### **II.1.6.1 Molécules chaperones**

Certaines molécules agissent comme des chaperones pour les protéines anormales associées à des mutations génétiques. Le BH4 agit partiellement comme une molécule chaperon pour la phénylalanine hydroxylase (**Feillet et Bonnemains., 2013**).

#### **II.1.6.2. Thérapie génique**

La thérapie génique est une approche prometteuse pour restaurer l'activité enzymatique normale dans la phénylcétonurie. Cependant, des défis techniques doivent être surmontés avant sa mise en œuvre clinique généralisée (**Feillet et Bonnemains., 2013**).

## **II.2. Tyrosinémie**

La tyrosinémie est un trouble métabolique impliquant la tyrosine, qui affecte principalement le foie, les reins et les nerfs périphériques (**Alvarez et Mitchell., 2017**). Cette condition, appelée tyrosinémie héréditaire, est héritée selon un mode autosomique récessif et se présente sous trois types distincts, désignés de type I à III (**Nakamura et al. 2015**).

### **1. Tyrosinémie type 1**

La tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT1, OMIM 276700) est une maladie génétique rare caractérisée par un défaut autosomique récessif du métabolisme, affectant la voie de

dégradation de la tyrosine en raison de l'absence de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase.

Les manifestations cliniques de la HT1 présentent une grande variabilité, même au sein d'une même famille (**Aktuglu-Zeybek et al. 2017**).

## **2. Tyrosinémie type 2**

Cette condition résulte de niveaux élevés de tyrosine dans le sang, causés par une déficience en l'enzyme tyrosine aminotransférase, elle-même due à des mutations dans le gène TAT. En l'absence de traitement, cette condition peut entraîner des complications graves telles qu'un retard de développement et une déficience intellectuelle (**Wasim et al. 2018**).

## **3. Tyrosinémie type 3**

La tyrosinémie de type III (OMIM 276710) est une maladie métabolique rare causée par des mutations dans le gène responsable de la production de l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD). Cette enzyme catalyse la conversion du 4-hydroxyphénylpyruvate en homogentisate, une étape clé de la voie métabolique de la tyrosine. Il s'agit de la forme la plus rare de tyrosinémie, héritée selon un mode autosomique récessif (**Barroso et al. 2020**).

### **II.2.1. Diagnostic**

Le diagnostic de HT-1 repose sur des manifestations cliniques, des analyses biochimiques et des tests génétiques. Les niveaux élevés de SA dans le sang et/ou l'urine sont des indicateurs biochimiques cruciaux. Cependant, certains cas peuvent présenter des niveaux de SA normaux. Les tests génétiques aident à confirmer le diagnostic (**Tang et Kong., 2021**). Le diagnostic différentiel inclut d'autres conditions provoquant des niveaux élevés de tyrosine ou de méthionine, des lésions hépatiques aiguës, des maladies tubulaires, des risques neurologiques et des affections comme le rachitisme. Une évaluation clinique approfondie et des tests biochimiques spécifiques sont nécessaires pour distinguer le HT-1 des autres maladies (**Tang et Kong., 2021**).

### **II.2.3 Dépistage néonatal**

#### **II.2.3.1. Indicateurs de dépistage**

Le dépistage néonatal est essentiel pour détecter précocement le HT-1 chez les nourrissons asymptomatiques. Initialement, la tyrosine était le principal marqueur utilisé, mais ses niveaux élevés ne sont pas spécifiques au HT-1. L'analyse semi-quantitative et quantitative indirecte de la succinylacétone (AS) est maintenant préférée, offrant une sensibilité et une spécificité élevées (**Tang et Kong., 2021**).

#### **II.2.3.2. Méthodes d'essai**

La spectrométrie de masse en tandem est devenue une méthode courante pour le dépistage du HT-1, permettant une détection simultanée de la tyrosine et de la SA. Les valeurs seuils varient selon les régions, mais il est crucial de régler ces seuils pour éviter les faux positifs (**Tang et Kong., 2021**).

### **II.2.3.3. Inspection de routine en laboratoire**

Les concentrations sériques de protéines méthyliques fœtales sont significativement élevées, tandis que les temps de coagulation sanguine sont prolongés. Les transaminases et la bilirubine peuvent être modérément élevées ou normales. D'autres marqueurs tels que la phosphatase alcaline et le phosphore sanguin présentent des anomalies, tandis que la glycémie peut diminuer. L'examen de routine de l'urine peut révéler du diabète sucré et de la protéinurie, tandis que celui du sang peut montrer une anémie et une thrombopénie (**Tang et Kong., 2021**).

### **II.2.3.4. Métabolisme du sang et de l'urine**

Les taux de SA dans le sang et l'urine augmentent spécifiquement dans le HT-1, détectés par spectrométrie de masse en tandem et chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse. Les niveaux de tyrosine sont généralement élevés, tout comme ceux de méthionine et de phénylalanine. Les métabolites de la tyrosine 4-hydroxybenzène sont également souvent élevés. L'excrétion urinaire d'ALA est augmentée. L'hyperlactosémie secondaire peut également se produire (**Tang et Kong., 2021**).

### **II.2.3.5. Examen d'imagerie**

L'échographie abdominale est cruciale pour détecter les petits nodules hépatiques. L'échographie Doppler couleur évalue l'hypertension hépatique et portale, tandis que l'échographie rénale détecte les changements dans la structure rénale (**Tang et Kong., 2021**).

### **II.2.3.6. Essais de génétique moléculaire**

Le test génétique moléculaire est une méthode fiable pour diagnostiquer le HT-1. De nombreuses mutations du gène FAH ont été identifiées, avec certaines mutations étant des points chauds dans différentes ethnies (**Tang et Kong., 2021**).

## **II.2.4. Traitement**

### **II.2.4.1. Traitement diététique**

Avant les années 1990, limiter l'apport en tyrosine et en phénylalanine était le principal traitement du HT-1. Cependant, cela ne réduisait pas efficacement la production de métabolites toxiques. Aujourd'hui, le traitement alimentaire vise à maintenir les acides aminés sanguins dans des plages appropriées en limitant les protéines naturelles et en complétant avec des formules médicales spéciales. La tyrosine sanguine doit rester entre 200 et 400  $\mu\text{mol/L}$  ou 200 et 600  $\mu\text{mol/L}$ , tandis qu'en phénylalanine doit être normale. Les besoins en protéines, calculés selon l'âge et le poids, doivent être principalement comblés par des acides aminés libres dans des aliments spéciaux. Les apports en protéines naturelles doivent être ajustés en fonction des besoins individuels. Prévenir les carences en vitamines et minéraux est également crucial (**Tang et Kong., 2021**).

### **II.2.4.2. Traitement à la nitisinone**

La nitisinone, découverte en 1992, bloque efficacement la voie métabolique de la tyrosine en inhibant l'activité de la 4HPPD, réduisant ainsi la production de métabolites toxiques. Ce

médicament spécial pour le HT-1 a radicalement modifié l'évolution de la maladie. Cependant, il peut entraîner une augmentation des niveaux de tyrosine dans le corps, nécessitant une combinaison avec un régime pauvre en tyrosine pour éviter les symptômes similaires à la tyrosinémie de type II (**Tang et Kong., 2021**). Malgré les succès du traitement à long terme par nitisinone, des défis persistent, notamment la diminution de l'adhérence des patients au régime combiné strict et au traitement continu à vie, ainsi que les problèmes d'accès au médicament en raison de son coût élevé dans certaines régions (**Tang et Kong., 2021**).

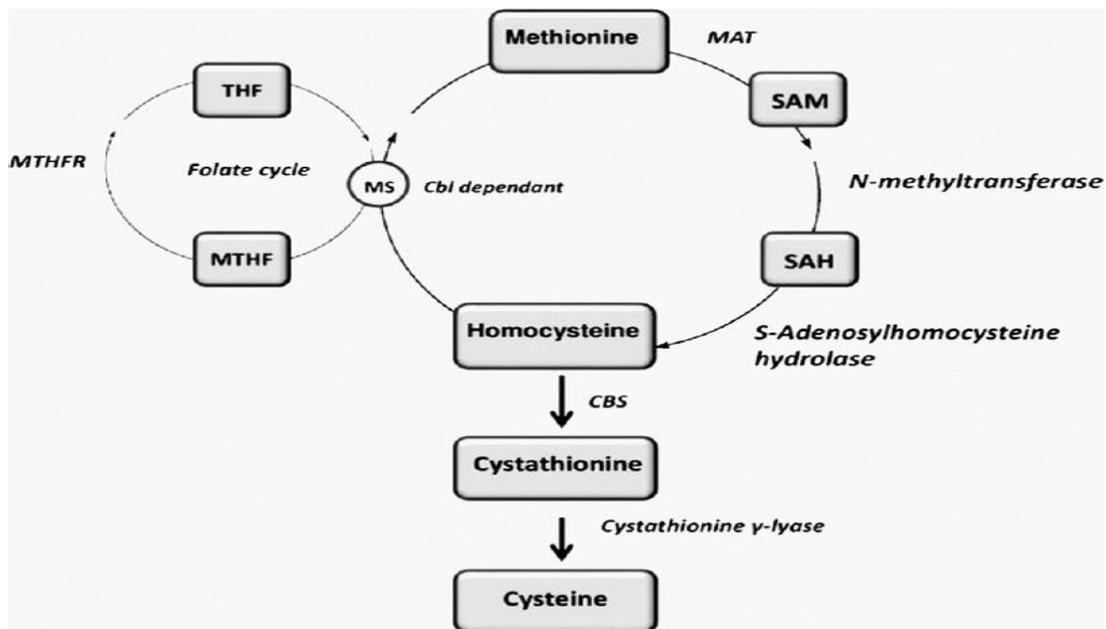
#### **II.2.4.3. Thérapie génique**

La thérapie génique se révèle prometteuse pour le traitement de la tyrosinémie de type I (HT-1) en raison de l'avantage sélectif de croissance des cellules hépatiques déficientes en FAH, favorisant ainsi la survie des cellules subissant la thérapie génique. Plusieurs essais ont été menés sur des modèles animaux tels que des souris et des porcs atteints d'HT-1. En thérapie génique in vitro, les hépatocytes sont isolés et le gène FAH est transféré soit par transfection, soit par édition génique à l'aide de la technologie CRISPR/Cas9. En thérapie génique in vivo, des vecteurs viraux exprimant la FAH fonctionnelle sont directement injectés dans le foie des modèles animaux, permettant ainsi la reconstruction de la fonction métabolique des hépatocytes. Une fois que la thérapie génique a été administrée et que l'effet de la nitisinone a été désactivé, les cellules hépatiques transduites bénéficient d'un avantage sélectif de croissance, repopulant ainsi le foie. Cependant, avant de passer à l'application clinique, des défis tels que les risques hors cible et le rejet immunitaire doivent être résolus (**Tang et Kong., 2021**).

#### **II.3. Homocystinurie**

L'homocystinurie se manifeste par une déficience en cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS), ce qui entraîne une accumulation excessive d'homocystéine (Hcy), et de ses dérivés (homocystine, complexe homocystéine-cystéine, etc) dans le sang et l'urine. Le terme "Hyperhomocystéinémie" est également utilisé pour désigner une augmentation du taux d'homocystéine dans le sang due à d'autres facteurs génétiques ou environnementaux, indépendamment de la CBS. L'homocystéine est nocive pour les cellules et doit être détoxifiée ou éliminée du corps, principalement par le foie et les reins. Deux voies importantes sont impliquées dans cette détoxification : la voie de transsulfuration et la voie de reméthylation. Dans les tissus vasculaires humains et la peau, la détoxification de l'homocystéine se fait principalement par la voie de reméthylation, car les enzymes de la voie de transsulfuration ne sont pas présentes dans ces tissus. En revanche, dans d'autres tissus tels que le foie et les reins, la détoxification se produit principalement par la voie de transsulfuration. Lorsque les niveaux cellulaires de méthionine sont élevés, l'homocystéine est convertie en cystathionine par l'enzyme CBS dans le cadre de la voie de transsulfuration. En cas de faibles niveaux de méthionine, l'homocystéine est reméthylée en méthionine par la voie de reméthylation, avec

l'aide d'enzymes telles que la méthionine synthase et la bétaine-homocystéine S-méthyltransférase (BHMT). Le bon fonctionnement de la méthionine synthase dépend également de l'enzyme méthionine synthase réductase, codée par le gène MTRR. En outre, La 3-méthylénétetrahydrofolate réductase (MTHFR) joue un rôle crucial en convertissant le 5,10-méthylénétetrahydrofolate en 5-méthyltetrahydrofolate, une autre forme de folate utilisée dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Les taux sériques d'homocystéine chez les adultes en bonne santé se situent généralement entre 5 et 10  $\mu\text{M}$ , mais peuvent légèrement varier entre 15 et 20  $\mu\text{M}$ . En cas d'hyperhomocystéinémie, ce taux peut atteindre jusqu'à 500  $\mu\text{M}$  (Kumar et al. 2016).



**Figure 3 : Voie de l'homocystinurie**

### II.3.1. Symptômes

- L'artériosclérose
- L'ostéoporose
- Le retard mental
- La thrombose
- La dislocation des lentilles oculaires
- Des pathologies neurodégénératives telles que la démence, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer
- Un risque cardiovasculaire accru
- Une plasticité neuronale
- Des anomalies du développement chez les nouveau-nés (tube neural, malformations cardiaques)

Récemment, l'hyperhomocystéine a été considérée comme un facteur de risque de cancer. Il existe une association positive entre le niveau de Hcy et le cancer du sein (Kumar et al. 2016).

### **II.3.2. Diagnostic**

Le diagnostic de laboratoire de l'homocystéinémie consiste en l'analyse de l'homocystéine totale (tHCy) dans le plasma, obtenue par la réduction chimique des liaisons thiol. Dans le plasma normal, la majeure partie de l'homocystéine est liée aux protéines, et les concentrations d'homocystéine disulfure (fHCy) libres sont négligeables. La mesure précise de la fHCy nécessite un déprotéinage du plasma dans les 30 minutes suivant la ponction, et elle devient détectable une fois que la tHCy dépasse environ 60  $\mu\text{mol/L}$ . Cependant, la mesure de la fHCy est moins sensible que celle de la tHCy, ce qui a conduit à son remplacement par cette dernière dans de nombreux cas. Le prélèvement sanguin est effectué avec du lithium-héparine ou de l'EDTA, et les méthodes d'analyse courantes comprennent la chromatographie liquide à haute performance (CLHP), la spectrométrie de masse en tandem avec CLHP et les immunoessais automatisés (**Gerrard et Dawson., 2022**). Jusqu'à récemment, le diagnostic de l'homocystinurie reposait sur des méthodes cliniques et biochimiques, telles que la mesure de l'activité enzymatique des fibroblastes ou l'analyse de complémentation. Cependant, les avancées génétiques récentes ont largement remplacé les études sur les fibroblastes par l'analyse des mutations. Les limites des techniques de séquençage de nouvelle génération incluent une sélection inadéquate du panel génétique, la non-détection des variants pathogènes introniques par le séquençage de l'exome, une profondeur et une couverture de séquençage insuffisantes, ainsi que des résultats faussement négatifs en cas de délétions importantes et une interprétation incertaine des variants (**Gerrard et Dawson., 2022**).

### **II.3.3. Dépistage néonatale**

Le traitement précoce ou très précoce de l'homocystinurie non sensible à la pyridoxine avant l'apparition de complications améliore considérablement le pronostic des patients et justifie son inclusion dans les programmes de dépistage néonatal de nombreux pays. Ces programmes utilisent des concentrations élevées de méthionine comme principal marqueur de l'homocystinurie en raison des limitations de l'analyse de la teneur en homocystéine qui ne convient pas à une analyse en continu (**Gerrard et Dawson., 2022**).

### **II.3.4. Traitement**

#### **II.3.4.1. La pyridoxine**

Également connue sous le nom de vitamine B6, est un nutriment essentiel utilisé dans le traitement de divers troubles métaboliques, y compris l'homocystinurie. Dans le contexte de l'homocystinurie, la pyridoxine est utilisée pour aider à métaboliser l'homocystéine, réduisant ainsi son accumulation dans le sang et l'urine. Environ la moitié des patients atteints d'homocystinurie répondent positivement à la pyridoxine, ce qui signifie qu'elle aide à maintenir les niveaux d'homocystéine sous contrôle. Cependant, la réponse à la pyridoxine peut varier d'un patient à l'autre en fonction de divers facteurs, y compris les variantes génétiques spécifiques associées à la maladie (**Majtan et al. 2023**).

#### **II.3.4.2. Régime restreint en méthionine/protéines**

Ce régime vise à limiter l'apport en méthionine, un acide aminé essentiel, ainsi qu'en protéines contenant de la méthionine, afin de réduire la production d'homocystéine. En limitant l'apport en méthionine, on réduit la quantité d'homocystéine formée dans le corps, ce qui peut contribuer à prévenir les complications associées à l'homocystinurie, telles que les problèmes cardiovasculaires et les troubles neurologiques. Ce régime est souvent prescrit en combinaison avec d'autres traitements, tels que la supplémentation en vitamines et en cofacteurs, pour assurer une gestion efficace de la maladie. Il nécessite une surveillance étroite de l'apport en protéines et en méthionine pour s'assurer que les besoins nutritionnels de l'individu sont satisfaits tout en maintenant les niveaux d'homocystéine sous contrôle (**Majtan et al. 2023**).

#### **II.3.4.3. Bétaïne**

La bétaïne agit en fournissant des groupes méthyle pour aider à convertir l'homocystéine en méthionine, un processus essentiel pour réduire les niveaux d'homocystéine dans le corps. En agissant comme donneur de méthyle, la bétaïne aide à normaliser le métabolisme de l'homocystéine et à réduire le risque de complications associées à son accumulation. Elle est généralement administrée sous forme de supplément oral et est souvent associée à un régime restreint en méthionine et en protéines pour optimiser son efficacité (**Majtan et al. 2023**).

#### **II.3.4.4. Autres thérapies adjuvantes**

D'autres traitements adjuvants peuvent être envisagés pour les patients atteints d'HCU, notamment la surveillance et le traitement des carences en micronutriments, la supplémentation en cystéine, l'équilibrage de l'apport énergétique, et la prévention des thromboembolies lors de maladies intercurrentes. Il est également important de surveiller les niveaux de folate et de vitamine B12, et de corriger toute carence éventuelle, tandis que l'efficacité de la supplémentation en cystéine reste incertaine (**Majtan et al. 2023**).

### **III. Conclusion**

Les pays en développement tendent à négliger les troubles rares en raison de la prédominance d'autres problèmes de santé, notamment les maladies infectieuses, non transmissibles et génétiques courantes. Cependant, il est crucial de ne pas ignorer ces troubles rares, car ils affectent 2 à 3% de la population mondiale en raison d'erreurs innées du métabolisme (EIM) (**Wasim et al. 2018**). Les programmes de dépistage néonatal (NBS) revêtent donc une importance primordiale dans ces pays pour détecter et diagnostiquer les EIM, y compris les aminoacidopathies. Il est donc impérative de recueillir des données de prévalence spécifiques aux pays en développement et d'élaborer des régimes et des plans de traitement adaptés à ces conditions pour alléger le fardeau de ces maladies. Malheureusement, les techniques de dépistage couramment utilisées dans les pays avancés sont souvent inaccessibles dans les pays à ressources limitées. En raison du manque d'expertise et de moyens financier

# Chapitre 2 : Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique

## **I. Le métabolome**

Les métabolites se réfèrent à toutes les molécules ayant un poids moléculaire inférieur à 1 kDa. Ils constituent les produits intermédiaires et finaux du métabolisme, qui est l'ensemble des réactions chimiques se produisant dans les organismes vivants. Ce processus implique à la fois la dégradation de la matière organique (catabolisme) et la synthèse des composants cellulaires (anabolisme). Le métabolome, par analogie avec le génome, englobe l'ensemble des métabolites pouvant être identifiés dans une cellule, un organe ou un organisme. La taille du métabolome humain est estimée à plusieurs milliers de métabolites (**Jobard et al. 2010**).

## **II. La métabolomique**

La métabolomique, telle que décrite par Fiehn et ses collègues, consiste à identifier et quantifier de manière exhaustive et non sélective tous les métabolites présents dans un système biologique. En pratique, cette approche analytique fait appel à des techniques de spectroscopie, de chimométrie et de biostatistique pour repérer les métabolites, suivre leur évolution et déterminer les signatures métaboliques spécifiques associées à un état biologique donné (également appelé phénotype métabolique) (**Jobard et al. 2010**).

## **III. Leurs contributions à l'étude des maladies métaboliques héréditaires**

La grande diversité des maladies héréditaires du métabolisme et des déficiences enzymatiques contraste avec les limites des méthodes d'analyse conventionnelles. Cela explique pourquoi, malgré les nombreux diagnostics biochimiques réalisés par des centres spécialisés, peu de maladies sont pleinement comprises sur le plan biochimique. De plus, une prise en charge efficace des patients requiert des diagnostics précoces, souvent dès les premiers jours suivant la naissance. Cette situation représente un défi considérable, nécessitant des avancées technologiques significatives. Ces progrès se concentrent principalement sur ce que l'on appelle la "métabolomique", une série de technologies permettant d'identifier et de quantifier un large éventail de métabolites, révélateurs de l'activité des milliers d'enzymes dont le dysfonctionnement est à l'origine des maladies héréditaires du métabolisme. Ces technologies existent déjà et comprennent différents types de chromatographie tels que l'HPLC (chromatographie liquide haute performance), la chromatographie en phase gazeuse associée à la spectrométrie de masse, la spectrométrie de masse en tandem, la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de résonance magnétique in vivo. Le développement de la métabolomique ne vise pas tant à créer de nouveaux équipements qu'à moderniser les laboratoires de biochimie spécialisée existants en leur fournissant des équipements de pointe et

en organisant des plateformes technologiques. Il ne s'agit pas de remplacer les équipements existants par de nouveaux, mais plutôt de compléter les laboratoires déjà équipés avec les dernières technologies disponibles. La métabolomique offre également la possibilité de découvrir de nouvelles maladies héréditaires du métabolisme, en privilégiant des techniques telles que la spectrométrie de masse en tandem, la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de résonance magnétique in vivo (MRS) (**Ricquier., 2005**).

### **1) Spectrométrie de masse en tandem**

La chromatographie en phase gazeuse associée à la spectrométrie de masse est utilisée pour l'analyse des acides organiques, couvrant environ 350 composés distincts. Depuis plusieurs années, la spectrométrie de masse en tandem est employée pour l'étude des maladies héréditaires du métabolisme. Cette méthode, complémentaire à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, repose sur l'utilisation de trois quadrupôles pour la génération, la séparation et la sélection des ions. Rapide et précise, elle est particulièrement efficace pour analyser les acylcarnitines dérivées dans les troubles de l'oxydation des acides gras. Cette analyse permet de détecter un large éventail de déficits enzymatiques distincts.

Chez les nouveau-nés, elle est utilisée pour identifier des conditions telles que le déficit en MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase), se manifestant par une accumulation d'octanoylcarnitine et de décenoylcarnitine. Le déficit en MCAD chez les nouveau-nés est aussi fréquent que la phénylcétonurie (une naissance sur 15 000). La spectrométrie de masse en tandem peut également contribuer au diagnostic de diverses aciduries organiques et être employée pour l'analyse des acides aminés. Cette technique est hautement adaptable et permet l'analyse d'un grand nombre de molécules (**Ricquier., 2005**).

### **2) Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

L'analyse des liquides biologiques (plasma, urine, liquide céphalorachidien) par spectrométrie RMN constitue une méthode contributive à la compréhension des maladies héréditaires du métabolisme. Notamment, la RMN du proton peut être utilisée pour identifier et quantifier un large éventail de métabolites, dont la liste exhaustive est impossible à énumérer ici. Les spectres RMN du phosphore et du carbone sont également employés à cet effet. La RMN peut être privilégiée comme méthode pour éclaircir une situation pathologique non résolue, fournissant des informations structurelles sur la nature d'un métabolite inconnu détecté par une autre méthode chez un patient. Elle peut servir à confirmer un diagnostic établi par une autre approche analytique et peut être indispensable pour la quantification de composés difficiles à mesurer autrement. Elle a permis de découvrir plusieurs nouvelles maladies héréditaires du métabolisme (**Ricquier., 2005**).

### **3) Spectrométrie de résonance (MRS) in vivo**

La recherche sur les maladies héréditaires du métabolisme bénéficie des avancées récentes dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et en particulier de la spectrométrie de résonance magnétique in vivo (MRS). Cette approche connaît une croissance significative. L'analyse par MRS localisée du cerveau permet d'évaluer la situation métabolique in vivo et de détecter, par exemple, des déficits en créatine (comme dans le cas du déficit en guanidinoacétate méthyltransférase), des perturbations du métabolisme des polyols, ou un excès de N-acétylaspartate ou de choline. Elle est également utilisée dans l'étude des encéphalopathies néonatales. La MRS a été employée pour mesurer certains neurotransmetteurs (comme la glycine et le GABA) dans le cerveau (**Ricquier., 2005**).

### **IV. Conclusion**

Les progrès réalisés dans le diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme dépendront largement de l'analyse du métabolome. En plus des avancées directes des cliniciens et des généticiens, l'amélioration du diagnostic de ces maladies résultera d'une analyse plus approfondie du métabolome des patients et d'une expansion des types d'examens réalisés peu de temps après la naissance. Il est crucial que les laboratoires spécialisés aient accès à des techniques modernes permettant un diagnostic précis et une meilleure prise en charge de ces affections. Cela soulève également des questions sur l'amélioration du dépistage néonatal dans notre pays. Certaines nations ont déjà intégré l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem dans leur programme de dépistage systématique de 10 à 20 maladies héréditaires du métabolisme. Cette intégration ne va pas sans soulever de problèmes, suscitant de nombreuses interrogations médicales et éthiques qui sont sujettes à débat dans plusieurs pays, y compris le nôtre (**Ricquier., 2005**).

# Chapitre 3 : Les maladies peroxysomales et lysosomales

## I. Les lysosomes

### I.1. Définition des lysosomes

Les lysosomes, organites présents dans les cellules, varient considérablement en structure d'un type de cellule à un autre, voire à l'intérieur d'une même cellule. Ils sont délimités par une membrane d'une épaisseur d'environ 75 Å. Leur nombre, leur taille et le contenu qu'ils renferment diffèrent en fonction du type de cellule et de son état physiologique. Ces lysosomes peuvent être classés en deux catégories en fonction de leur mode d'interaction avec d'autres formations cellulaires : les lysosomes primaires et les lysosomes secondaires.

-Les lysosomes primaires, ou purs, sont des vésicules ou des grains de sécrétion qui ne contiennent que des enzymes lytiques. Ils sont entourés d'une membrane plasmique normalement imperméable au contenu du lysosome, jouant ainsi un rôle crucial dans la protection du cytoplasme contre les hydrolases qu'ils renferment.

-Les lysosomes secondaires, quant à eux, se présentent sous forme de vacuoles souvent volumineuses avec un contenu hétérogène, dépendant des substrats et du stade de digestion. Ils se subdivisent en plusieurs types.

- Les phagolysosomes, qui résultent de l'association d'un lysosome primaire avec une vacuole phagocytaire. Les hydrolases lysosomiques déversent leur contenu dans la vacuole phagocytaire, permettant la digestion de la particule phagocytée dans une membrane imperméable, protégeant ainsi le reste du cytoplasme.

-Les corps résiduels, qui proviennent des phagolysosomes et contiennent des résidus non digestibles de corps étrangers, tels que des sels de fer ou de calcium.

Les cytolysosomes ou vacuoles autophagiques, résultant d'un processus dégénératif localisé au sein de la cellule. Une membrane entoure la zone lésée, formant ainsi une vacuole dans laquelle les hydrolases lysosomiques se déversent.

### I.2 Les fonctions lysosomales

Le lysosome, souvent décrit comme la "poubelle cellulaire", est responsable de l'élimination des molécules non fonctionnelles par digestion. Il renferme des hydrolases, des enzymes conçues pour dégrader les molécules intracellulaires, avec une activité optimale à pH acide, induisant ainsi une baisse du pH à l'intérieur de la vésicule.

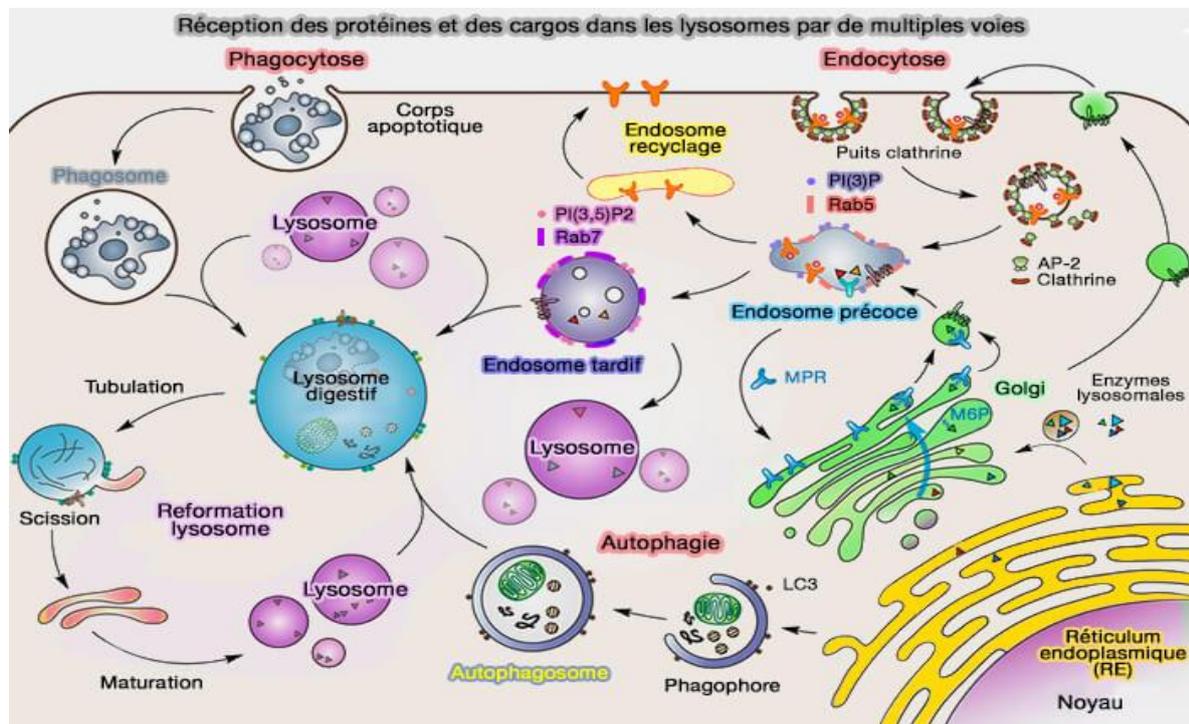


Figure 4 : Réception des protéines et des cargos dans les lysosomes

Grâce à son arsenal enzymatique, le lysosome joue un rôle essentiel dans plusieurs processus cellulaires :

- Nutrition cellulaire : Il permet à la cellule de recycler les matériaux prélevés dans le milieu extracellulaire ou intracellulaire, digérés par autophagie ou hétérophagie, pour sa propre nutrition.
- Homéostasie cellulaire : Il contribue au maintien de l'équilibre fonctionnel de la cellule.
- Crinophagie : Il participe à l'élimination des grains de sécrétion en excès.
- Destruction des organites sénescents : Il favorise le renouvellement continu des organites cellulaires.
- Défense de l'organisme et de la cellule : Il assure la défense contre les agents pathogènes, notamment par les macrophages et les polynucléaires.
- Fécondation chez l'Homme : Les enzymes lysosomales présentes dans l'acrosome du spermatozoïde assurent la dissolution de la membrane ovulaire, facilitant ainsi la pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte.
- Différenciation embryonnaire et métamorphose : Cela peut se produire par autolyse de territoires cellulaires entiers.
- Remodelage ou renouvellement du tissu osseux et cartilagineux : Les ostéoclastes et les chondroclastes, avec leurs enzymes lysosomales, assurent la digestion de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi le remodelage tissulaire.

### I.3. Aperçu des maladies résultant de dysfonctionnements lysosomaux

Les maladies résultant de dysfonctionnements lysosomaux sont appelées maladies lysosomales. Elles sont généralement causées par des défauts dans les enzymes lysosomales ou dans les

protéines impliquées dans le transport et le ciblage des enzymes vers les lysosomes. Ces dysfonctionnements peuvent entraîner une accumulation de substrats non dégradés à l'intérieur des lysosomes, ce qui conduit à des dysfonctionnements cellulaires et tissulaires. Voici quelques-unes des maladies lysosomales les plus connues : la maladie de Pompe, la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick, la maladie de Tay-Sachs et la maladie de Fabry.

## **II. Les peroxysomes**

### **II.1. Définition des peroxysomes**

Les peroxysomes sont des organites intracellulaires dépourvus de génome, accomplissant des fonctions métaboliques essentielles : oxydation des acides gras à très longue chaîne, catabolisme des prostaglandines et des polyamines, premières réactions de la biogenèse des plasmalogènes (par exemple le PAF-acéther) et des sels biliaries, dégradation de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, etc. Une série d'affections (les maladies peroxysomales) perturbe soit la biogenèse des organites, soit l'activité de certaines de leurs enzymes. De nombreuses substances, dont les hypolipémiants de la famille des fibrates, induisent, chez certains animaux, une prolifération des peroxysomes, associée dans certains modèles à une hyperexpression, voire à des mutations activatrices d'oncogènes. Le signal des inducteurs de prolifération des peroxysomes semble être relayé par une molécule de la superfamille des récepteurs nucléaires. Les peroxysomes (encore appelés microbodies) sont des organites cellulaires ubiquitaires signalés en 1954 par Rhodin et purifiés pour la première fois en 1966 par l'équipe de C. de Duve. En général, ces organites, assez bien individualisés, représentent moins de 1 % du volume intracellulaire des cellules hépatiques chez le rat, proportion qui peut augmenter de sept à dix fois sous l'effet d'agents proliférateurs. La purification est réalisée par centrifugation sur gradient de densité : sur milieu de métrizamide, de nycodenz™, de ficoll™ ou de saccharose. Isolés, les peroxysomes apparaissent sous forme de vésicules closes de 0,5 à 1 µm de diamètre. Ils sont entourés d'une simple membrane et renferment une matrice dont une partie, le corps cristalloïde, contenant l'urate oxydase chez le rat, est dense aux électrons. À l'aide de coupes sériées en microscopie électronique, l'équipe de Fahimi a pu reconstituer l'organisation intracellulaire de cet organite qui se présente comme un véritable réseau peroxysomial. Cette structure en réticulum est à relier au mécanisme de biogenèse des peroxysomes dérivant de la division de peroxysomes préexistants, une fois que ceux-ci ont incorporé suffisamment de matériel protéique et lipidique nouvellement synthétisé (N. Latruffe., 1992).

### **II.2. Les fonctions des peroxysomes**

Pendant longtemps considérés comme des organites obsolètes et simplement impliqués de manière passive dans divers processus métaboliques, les peroxysomes ont désormais été réévalués pour leur importance dynamique et polyvalente au sein de la cellule. Tout comme les mitochondries, les peroxysomes remplissent de multiples fonctions essentielles. Ils participent

activement à des processus métaboliques tels que l'oxydation des acides gras, la régulation de l'homéostasie redox cellulaire, et la synthèse d'acides biliaires, de cholestérol et de plasmalogènes. De manière significative, la  $\beta$ -oxydation des acides gras à très longue chaîne se déroule exclusivement dans les peroxysomes, ce qui en fait un marqueur crucial pour diagnostiquer certains dysfonctionnements peroxysomaux. Aujourd'hui, les peroxysomes sont reconnus comme des organites dynamiques et polyvalents, jouant un rôle central dans l'intégration des signaux métaboliques et la réponse aux divers stress cellulaires tels que l'oxydation, l'hypoxie, le jeûne, le froid et les agents pathogènes. Les produits métaboliques du peroxysome, tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'acétyl-CoA et les éther-lipides, sont essentiels pour la signalisation cellulaire et l'adaptation métabolique au stress. Les peroxysomes coordonnent également l'hydrolyse et la mobilisation des lipides pendant les périodes de restriction calorique en interagissant avec d'autres organites pour générer des métabolites de signalisation tels que l'acétyl-CoA. En outre, les peroxysomes jouent un rôle crucial dans divers processus physiologiques, tels que le maintien de l'homéostasie cellulaire pendant le stress hypoxique, la régulation de la dynamique mitochondriale lors de la thermogénèse induite par le froid et la modulation de la réponse immunitaire innée face aux agents pathogènes infectieux. Les dysfonctionnements peroxysomaux sont impliqués dans le développement de maladies neurodégénératives, mettant en évidence l'importance fonctionnelle de ces organites. Les fonctions bien établies des peroxysomes comprennent leur rôle dans l'immunité innée, le métabolisme des ROS, la métabolisation des acides gras à longues et très longues chaînes, la synthèse de plasmalogènes et de facteurs d'activation des plaquettes sanguines, la détoxification chimique via la superoxyde dismutase (SOD), la synthèse de lipides essentiels au cerveau comme la myéline, ainsi que la synthèse de l'acide docosahexaénoïque (DHA) et des plasmalogènes nécessaires à la croissance des cellules neuronales, ainsi que leur implication dans les premières étapes de la synthèse du cholestérol (**Mounia Tahri-Joutey., 2023**).

### **II.3. Aperçu des maladies résultant de dysfonctionnements peroxysomales**

Les dysfonctionnements peroxysomaux peuvent entraîner diverses maladies, souvent regroupées sous le terme de "maladies peroxysomales". Ces maladies sont généralement héréditaires et résultent de mutations génétiques affectant les gènes impliqués dans la biogénèse des peroxysomes ou dans les enzymes et les transporteurs présents dans ces organites. Voici un aperçu des principales maladies associées aux dysfonctionnements peroxysomaux : Syndrome de Zellweger (Peroxisome biogenesis disorders - PBDs), Adrénoleucodystrophie (ALD), Maladie de Refsum, Hyperoxalurie primaire de type 1 (PH1), Syndrome de rhizomélie chondrodysplasie ponctuée (RCDP). Ces maladies peroxysomales sont généralement graves et peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Le traitement est souvent symptomatique et vise à atténuer les symptômes, bien que la recherche se poursuive pour

développer des thérapies ciblant spécifiquement les dysfonctionnements peroxysomaux sous-jacents.

### **III. Surcharge Lysosomale**

#### **III.1. Mécanismes et causes de la surcharge lysosomale**

Il y a des protéines spécifiques appelées « enzymes » qui jouent un rôle majeur dans la transformation et la dégradation d'un produit. La majorité des maladies lysosomales est due à l'absence ou au déficit d'une enzyme. Le lysosome contient aussi des « protéines de transport » qui permettent de faire sortir certaines molécules pour qu'elles puissent aller vers d'autres parties de la cellule. Certaines maladies de surcharge lysosomale sont dues à une protéine de transport défectueuse. Chaque maladie lysosomale est d'origine génétique et implique un gène différent. C'est ce gène qui code et donne l'ordre de fabrication d'une protéine spécifique qui possède une fonction précise au sein du lysosome, soit de la dégradation du métabolite, soit de son transport. Un défaut du gène entraîne soit une non-production de la protéine correspondante, soit son dysfonctionnement. Le métabolite concerné n'est alors plus ou mal pris en charge dans le lysosome et s'accumule. Les cellules vont progressivement s'engorger et les différents organes ne vont plus fonctionner normalement (**l'association Vaincre les Maladies Lysosomales**).

#### **III.2. Conséquences cellulaires et tissulaires de la surcharge lysosomale**

Dans une maladie lysosomale, pour une raison génétique, le lysosome n'assure pas ou pas suffisamment sa fonction de recyclage et d'élimination des déchets. Les métabolites s'accumulent progressivement dans les cellules et par conséquent, dans les tissus du corps de l'enfant ou de l'adulte malade et en perturbent leur fonctionnement.

Cette accumulation va entraîner l'apparition de lésions au niveau de différents organes : os, cœur, poumons, foie, rate, cerveau... provoquant des troubles particulièrement graves et irréversibles. Le plus souvent, les signes révélateurs de la maladie sont absents à la naissance. Ils n'apparaissent qu'après une période d'évolution de quelques mois, de plusieurs années, voire même à l'âge adulte (**l'association Vaincre les Maladies Lysosomales**).

**Tableau 1 : Principaux maladies associées à la surcharge lysosomal**

Les Lipidoses	La Glycogénose Type 2	Les oligosaccharidoses et glycoprotéinoses	Les Mucopolysaccharidoses (MPS)
-Austin			
-Fabry	-Maladie	-Aspartylglucosaminurie	-MPS I (Hurler, Hurler-
-Farber	de Pompe	-Fucosidose	Scheie, Scheie)
-Gaucher		-Mannosidoses alpha et	-MPS II (Hunter)
(Type I, II, III)		bêta	-MPS III (Sanfilippo A B, C
-Gangliosidose à		-Mucolipidose type II	etD)
GM1 (Landing)		(I Cell)	-MPS IV (Morquio A et B)
-Krabbe		-Mucolipidose type III	-MPS VI (Maroteaux-Lamy)
-Leucodystrophie		(Pseudo Hurler)	-MPS VII (Sly)
Métachromatique		-Mucolipidose type IV	-MPS IX
-Sandhoff		-Sialidoses	
-Niemann-Pick		-Galactosialidoses	
(A/B/C)			
-Schindler			
-Kanzaki			
-Tay-Sachs			
-Wolman			
-Maladie de			
surcharges en			
esters de			
cholestérol			

### III.3. Maladies de la surcharge lysosomale

#### III.3.1. Maladie gaucher

La maladie de Gaucher est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive, due à un déficit enzymatique en glucocérébrosidase entraînant une accumulation de son substrat, le glucosylcéramide, dans les lysosomes des macrophages. Dans la population générale, son incidence oscille entre 0,4 et 5,8 pour 100 000 habitants. La maladie de Gaucher de type 1 est la plus fréquente et se caractérise par son extrême hétérogénéité, comprenant des formes asymptomatiques et des formes de gravité variable. Elle se manifeste principalement par une thrombopénie, une anémie, une hépatosplénomégalie et une atteinte osseuse parfois sévère. La maladie de Gaucher de type 2 et de type 3 comprennent des atteintes neurologiques potentiellement très sévères. Le diagnostic de maladie de Gaucher est confirmé par la mise en évidence d'un déficit de l'activité de la glucocérébrosidase dans les leucocytes, ainsi que par l'identification des variants pathogènes des deux allèles du gène GBA1. Le type 1 est associé à un risque accru de maladie de Parkinson, de certains cancers solides et d'hémopathies dont le

myélome multiple. Les traitements spécifiques par enzymothérapie substitutive ou par réduction de substrats sont indiqués dans les formes symptomatiques de MG de type 1. Seule l'enzymothérapie est indiquée pour le type 3. Les traitements améliorent la qualité de vie et le pronostic. La rareté de la MG et la variabilité de ses signes cliniques entraînent des retards diagnostiques. L'enjeu est celui d'une meilleure connaissance des situations devant faire évoquer la MG, afin d'initier un traitement avant les complications irréversibles.

### **III.3.1.1 Physiopathologie**

Des mutations du gène GBA1 entraînent une diminution de l'activité de la GCCase. Son substrat, le glucosylcéramide, s'accumule alors dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial, en particulier des macrophages, entraînant leur transformation en cellules de Gaucher. En microscopie optique, ces cellules sont typiquement élargies, avec un noyau excentré, et un aspect en papier mâché. Les cellules de Gaucher infiltrent le tissu hépatique, splénique, la moelle osseuse.

### **III.3.1.2 Génétique**

En 1882, la maladie de Gaucher a été décrite pour la première fois par le médecin Français Philippe Charles-Ernest Gaucher. Elle est caractérisée par un polymorphisme clinique. Selon la présence ou l'absence d'atteinte neurologique et sa gravité, on distingue trois types :

- Type 1 : forme non neuropathique (chronique ou forme adulte).
- Type 2 : forme neuropathique (forme aiguë ou infantile).
- Type 3 : forme neuropathique (forme subaiguë ou juvénile).

Plus de 300 mutations ont été documentées dans la base de données sur les mutations génétiques, La mutation la plus courante dans le registre ICGC est due à la substitution N370S dans les allèles.

Actuellement, le seul traitement spécifique autorisé chez l'enfant est l'enzymothérapie substitutive. Le pronostic pour les patients symptomatiques présentant le type 1 ou le type 3 qui reçoivent le traitement est très bon, avec une diminution de l'organomégalie et une augmentation éventuelle des niveaux d'hémoglobine et des taux de plaquettes. Le pronostic dans le type 2 est grave (Y. Nguyen., 2019).

#### **1) Maladie de Gaucher de type 1**

La maladie de Gaucher de type 1 est une maladie génétique rare caractérisée par un déficit enzymatique conduisant à une surcharge tissulaire en glucosylcéramide (maladie de surcharge lysosomiale). Son traitement de référence repose sur une enzymothérapie substitutive par perfusion intraveineuse. Un nouveau médicament administré par voie orale a récemment reçu son autorisation de commercialisation en Europe et aux États-Unis, l'élégustat, qui agit par réduction du substrat de l'enzyme. L'élégustat est essentiellement éliminé par le CYP2D6 dont

la variabilité génétique d'activité ou d'expression entraîne des variations de concentrations plasmatiques d'un facteur 20. La Food and Drug Administration (FDA) comme l'Agence européenne du médicament (EMA) ont précisé dans leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) la nécessité de génotyper le CYP2D6 avant de pouvoir prescrire l'éliglustat : les métaboliseurs ultrarapides ne peuvent recevoir le médicament (sous-dosage – inefficacité) et les métaboliseurs lents doivent recevoir une dose journalière réduite de 50 % (surdosage – risque d'effets indésirables). Enfin, les interactions médicamenteuses qui peuvent survenir (par inhibition ou induction du CYP2D6 ou du CYP3A4) sont également dépendantes du génotype du CYP2D6, rendant la connaissance de cette voie d'élimination CYP2D6-dépendante nécessaire à connaître par les prescripteurs (**Laurent Becquemont., 2017**).

## **2) Maladie de Gaucher de type 2**

Cette étude vise à fournir une description complète de la maladie de Gaucher de type 2 (MG2) et à définir sa position dans le spectre des formes neuronopathiques précoces de la maladie de Gaucher. La MG2, résultant d'une déficience en glucocérébrosidase, est un trouble rare caractérisé par une dégénérescence neurologique rapide associée à des signes viscéraux. Bien qu'il existe de nombreux cas rapportés, les données reposent souvent sur des cas individuels ou des descriptions de fratries. Les cas de maladie de Gaucher léthale périnatale sont parfois classés comme MG2, bien qu'ils se présentent cliniquement différemment. Nous avons mené une étude rétrospective sur l'historique clinique de 15 patients originaux atteints de maladie de Gaucher aiguë et avons passé en revue les données de 104 cas publiés de maladie de Gaucher neuronopathique précoce, comprenant à la fois des formes aiguës et léthales périnatales. La MG2 se caractérise par des symptômes neurologiques homogènes, principalement une dégénérescence du tronc cérébral précoce, sévère et rapidement progressive. Les signes initiaux comprennent généralement une hyperextension du cou, des difficultés à avaler et un strabisme, suivis d'épisodes asphyxiques et d'apnées prolongées. D'autres manifestations neurologiques peuvent survenir, mais l'épilepsie, l'épilepsie myoclonique/myoclonie, le trismus, le stridor et la microcéphalie progressive sont moins fréquents. L'atteinte viscérale se manifeste généralement sous forme de maladie pulmonaire chronique ou subaiguë, associée à une hépatosplénomégalie, un retard de croissance, une thrombocytopénie, une anémie et parfois une fièvre inexpliquée. La MG2 représente une entité clinique homogène, avec une atteinte neurologique étant un trait diagnostique clé. Elle est distincte de la maladie de Gaucher léthale périnatale dans la plupart des cas. L'étude souligne l'importance de reconnaître des caractéristiques cliniques spécifiques, telles que la présentation neurologique caractéristique, pour un diagnostic précis et une différenciation entre la MG2 et d'autres formes de maladie de Gaucher (**Cyril Mignot a, Diana Doummar et al., 2006**).

### **3) Maladie de Gaucher de type 3**

La maladie de Gaucher de type 3, tout comme la forme de type 1, présente une variabilité dans ses symptômes. Elle se caractérise par une atteinte viscérale similaire à celle du type 1, mais elle est également associée à des atteintes neurologiques variables, allant d'une simple ophtalmoplégie horizontale isolée à des formes plus sévères telles qu'une épilepsie myoclonique progressive, une ataxie cérébelleuse ou une démence. Le diagnostic est généralement posé pendant l'enfance, avec un âge médian au diagnostic. Bien que rare, la maladie de Gaucher de type 3 peut également être diagnostiquée à l'âge adulte, comme illustré dans cette observation, souvent liée à un retard dans l'accès aux soins et à un génotype particulier homozygote pour la mutation D409H/D409H. Les signes caractéristiques comprennent une atteinte calcifiante des valves cardiaques, des opacités cornéennes, une altération de l'oculomotricité et une hydrocéphalie. Le traitement par enzymothérapie substitutive est une option thérapeutique (**A. Leurs a b, A. Chepy et al., 2018**).

#### **III.3.1.3 Traitement**

Le traitement de la maladie de Gaucher pour les types I et III implique le remplacement enzymatique par la glucocérébrosidase. Dans certains cas, d'autres options thérapeutiques telles que le miglustat, l'éliglustat, la splénectomie, ou la greffe de cellules-souches ou de moelle peuvent être envisagées. Le traitement substitutif par glucocérébrosidase IV recombinante est efficace pour le type I et le type III de la maladie, mais aucun traitement n'est disponible pour le type II. Cette enzyme est modifiée pour une meilleure distribution aux lysosomes. Les patients sous traitement substitutif doivent être suivis régulièrement pour surveiller leur hémoglobine, leurs plaquettes, la taille de la rate et du foie à l'aide de la tomодensitométrie ou de l'imagerie par résonance magnétique, ainsi que pour détecter toute maladie osseuse à l'aide d'études du squelette, de l'absorptiométrie biphotonique ou de l'IRM.

Le miglustat, un inhibiteur de la synthase de glucosylcéramide, peut être utilisé comme traitement alternatif chez les patients intolérants au traitement substitutif. Il est administré par voie orale à raison de 100 mg trois fois par jour.

L'éliglustat, un autre inhibiteur de la synthase de glucosylcéramide, est également efficace pour réduire la concentration de glucocérébroside. Il est administré par voie orale à une dose de 84 mg une ou deux fois par jour.

La splénectomie peut être envisagée en cas d'anémie, de leucopénie, de thrombopénie ou lorsque la taille de la rate pose problème. Les patients anémiés peuvent également nécessiter des transfusions sanguines.

La greffe de moelle osseuse ou de cellules souches est considérée comme un traitement curatif, mais elle est réservée en dernier recours en raison de ses risques de morbidité et de mortalité (**Demczko, M., 2021**).

### **III.3.2. Maladie de Niemann pick**

La maladie de Niemann-Pick est un ensemble de troubles génétiques rares et héréditaires qui affectent le métabolisme des lipides dans l'organisme. Ces troubles entraînent une accumulation anormale de lipides, en particulier de cholestérol et de sphingomyéline, dans divers tissus et organes, tels que le foie, la rate, les poumons et le cerveau. Cette accumulation lipidique peut causer un large éventail de symptômes, notamment des problèmes hépatiques, des difficultés respiratoires, une altération de la fonction neurologique et une insuffisance de la moelle osseuse. La maladie de Niemann-Pick est classée en plusieurs types (A, B, C et D), chacun étant causé par des mutations génétiques spécifiques affectant différents gènes impliqués dans le métabolisme lipidique. Bien que chaque type puisse présenter des symptômes et des sévérités variables, tous partagent une caractéristique commune : l'accumulation de lipides dans les cellules, ce qui peut entraîner des complications graves et potentiellement mortelles. Comprendre les différents types de la maladie de Niemann-Pick est crucial pour le diagnostic précoce, la gestion des symptômes et le développement de thérapies ciblées.

#### **III.3.2.1 Génétique**

La transmission des déficits en sphingomyélinase acide se fait sur le mode autosomique récessif. Le gène SMPD1 (sphingomyelin phosphodiesterase 1) est situé en 11p15.11p15.4. Plus de 180 mutations ont été décrites à ce jour. Trois mutations associées à un type A sont fréquentes dans la population Ashkénaze. Dans le type B, la mutation pR610del (anciennement R608del) est la plus fréquente. Elle représente 15 à 20 % des allèles chez les patients originaires de l'Europe de l'Ouest ou d'Amérique (**O. Lidove a b c, N. Belmatoug et al., 2017**).

##### **1) Maladie de Niemann-Pick de type A**

Les formes les plus sévères de la maladie se manifestent dès les premiers mois de la vie et se caractérisent par divers symptômes. Les patients présentent initialement des troubles digestifs tels que des vomissements et des diarrhées, ainsi qu'une hypertrophie majeure du foie et de la rate. Ils développent également une atteinte neurologique sévère, marquée par un arrêt du développement psychomoteur et une hypotonie musculaire. La progression rapide de la dégradation neurologique et les infections pulmonaires associées conduisent souvent au décès dans les premières années de vie. Les signes cliniques comprennent également une tache rouge cerise dans le fond de l'œil, des difficultés à s'alimenter, un retard de croissance, des troubles gastro-intestinaux, des infections respiratoires récurrentes, des taux élevés de transaminases et de l'irritabilité. Les manifestations neurologiques précoces incluent une faiblesse musculaire, des difficultés alimentaires et un retard de développement global. Avec le temps, les enfants connaissent une détérioration progressive de leur fonction motrice et de leurs capacités intellectuelles. Tous développent ultérieurement une tache rouge cerise dans la région maculaire de la rétine. Les infections respiratoires fréquentes et l'insuffisance respiratoire sont souvent

observées en raison d'une pneumopathie interstitielle. De plus, l'ostéoporose est courante, probablement due à des infiltrations lipidiques et à un apport alimentaire insuffisant (**Laurent Becquemont., 2017**).

## **2) Maladie de Niemann-Pick de type B**

La maladie de Niemann-Pick de type B est un déficit congénital en sphingomyélinase acide lysosomale, de transmission autosomique récessive.

La maladie de Niemann-Pick B, aussi appelée déficit en sphingomyélinase acide (ASM ; OMIM #607616) est une maladie héréditaire du métabolisme autosomique récessive liée à des mutations du gène SMPD1, à l'origine d'une accumulation intracellulaire diffuse de sphingomyéline, qui n'est plus hydrolysée en céramide. Si l'ensemble des organes est affecté, le système réticulo-endothélial l'est en priorité. Ainsi, le phénotype comprend hépatosplénomégalie, stéatose voire cirrhose, thrombopénie de séquestration possiblement symptomatique, pneumopathie interstitielle diffuse symptomatique caractérisée par une atteinte lymphatique avec épaissements septaux, crazy-paving et fibrose. Du fait de la découverte fortuite et précoce de néoplasie chez certains de nos patients, nous avons évalué la prévalence des cancers dans notre cohorte de patients adultes avec déficit en ASM (ASMD) (**Mauhin 1 et al., 2022**).

## **3) Maladie de Niemann-Pick de type C**

La maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) est une maladie lysosomale lentement progressive dont les manifestations principales dépendent de l'âge. Les manifestations dans la période périnatale et la petite enfance sont principalement viscérales, avec hépatosplénomégalie, jaunisse et (dans certains cas) infiltrats pulmonaires. Dès la fin de l'enfance, la présentation est dominée par des manifestations neurologiques. Les plus jeunes enfants peuvent présenter une hypotonie et un retard de développement, avec l'apparition ultérieure d'ataxie, de dysarthrie, de dysphagie et, chez certains individus, de crises d'épilepsie, de dystonie et de cataplexie élastique. Bien que la déficience cognitive puisse être subtile au début, il devient finalement évident que les personnes atteintes ont une démence progressive. Les adolescents plus âgés et les jeunes adultes peuvent présenter principalement une démence précoce apparente ou des manifestations psychiatriques. Cependant, un examen attentif identifie généralement des signes neurologiques typiques. NPC est hérité d'une manière autosomique récessive. Si les deux parents sont connus pour être hétérozygotes pour une variante pathogène liée à un NPC, chaque sib d'un individu affecté a à la conception une chance de 25% d'être affecté, une chance de 50% d'être un hétérozygote, et une chance de 25% d'être non affecté et pas un hétérozygote. Une fois que les variants pathogènes à l'origine de la NPC ont été identifiés chez un membre de la famille touché, il est possible d'effectuer des tests de

dépistage des porteurs pour les parents à risque, des tests prénataux pour une grossesse à risque accru et des tests génétiques préimplantatoires (**Patterson M., 2020**).

### **III.3.2.2 Traitement de la maladie de Niemann-pick**

Le traitement de la maladie de Niemann-Pick peut éventuellement inclure la greffe de moelle osseuse ou de cellules-souches, ainsi que le traitement enzymatique substitutif. Ces options thérapeutiques, telles que la transplantation de moelle osseuse et la greffe de cellules souches, ainsi que le remplacement enzymatique, sont actuellement étudiées comme des possibilités de traitement potentielles.

## **IV. Maladies Peroxisomales :**

### **IV.1. Fonctions des peroxysomes dans l'organisme**

Le peroxysome est chargé de l'oxydation de diverses molécules, notamment la bêta-oxydation des acides gras qui ne sont pas traités par la mitochondrie, comme les acides gras à très longue chaîne (notamment C24 : 0 et C26 : 0) et les acides gras ramifiés (comme l'acide pristanique). En fonction de leur longueur, les acyl-CoA produits peuvent être oxydés soit dans le peroxysome, soit dans la mitochondrie. Les acétyl-CoA libérés alimentent le cycle de Krebs ou participent aux voies de synthèse des lipides. En plus de leur rôle énergétique, les réactions de bêta-oxydation peroxysomale peuvent également avoir un effet anabolique. Par exemple, l'oxydation des acides di- et tri-hydroxycholestanoïques (DHCA et THCA) conduit à la synthèse des acides biliaires. De même, l'oxydation d'un acide gras polyinsaturé de la série oméga-3 produit l'acide docosahexaénoïque ou DHA, particulièrement présent dans des tissus tels que le cortex cérébral, la rétine et les testicules (**Astudillo et al., 2016**). Par ailleurs, le peroxysome effectue l'alpha-oxydation de l'acide phytanique, un acide gras d'origine exclusivement alimentaire, ainsi que l'oxydation de l'acide pipécolique, dérivé du catabolisme de la lysine. Toutes ces réactions d'oxydation produisent du peroxyde d'hydrogène, qui est ensuite neutralisé par la catalase peroxysomale pour prévenir les phénomènes d'oxydation (**Astudillo et al., 2016**). En outre, le peroxysome assure la transamination du glyoxylate en glycine, limitant ainsi sa conversion excessive en oxalate. Enfin, les premières étapes de la synthèse des plasmalogènes ont lieu dans le peroxysome avant de se poursuivre dans le réticulum endoplasmique. Cette fonction revêt une importance physiopathologique étant donné que ces phospholipides particuliers sont abondants dans certains tissus comme l'os et le système nerveux, en particulier la myéline (**Astudillo et al., 2016**).

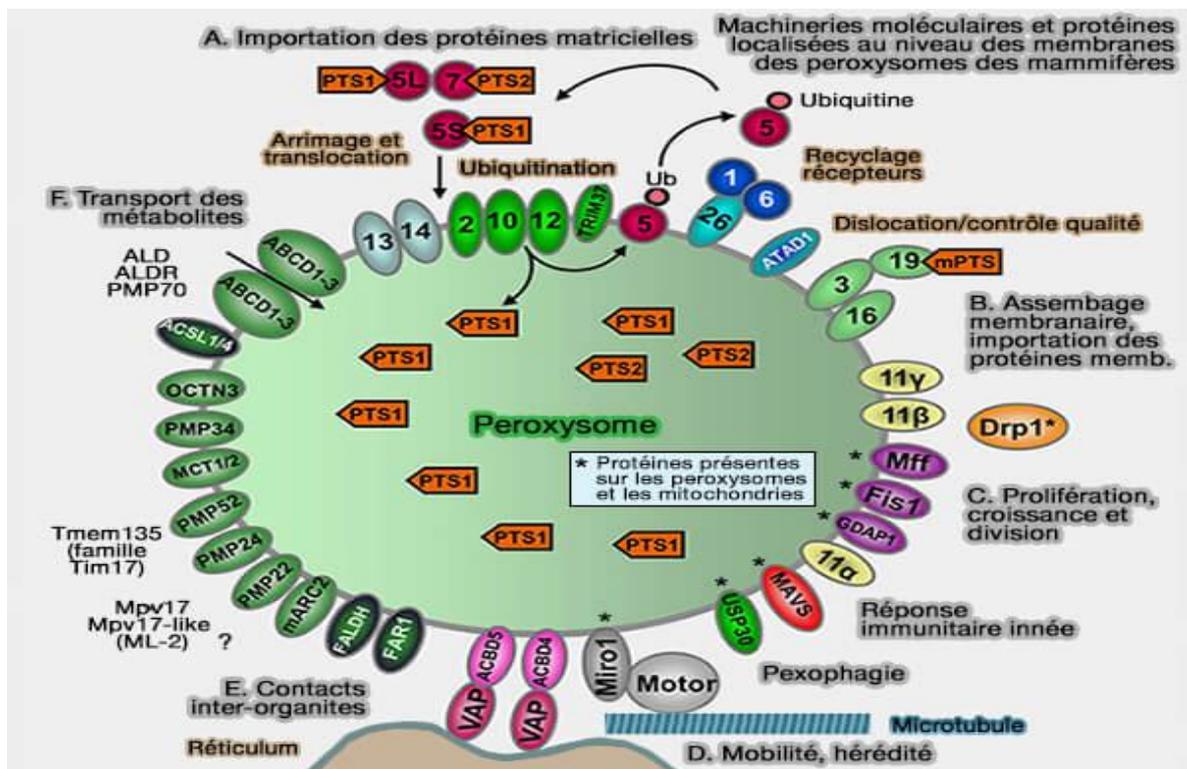


Figure 5 : Machineries moléculaires et protéines des membranes peroxysomales des mammifères

#### IV.2. Mécanismes sous-jacents aux maladies peroxysomales

La cause moléculaire des troubles de peroxysome réside dans des anomalies génétiques affectant les gènes PEX. Un processus complexe d'interaction entre les protéines peroxines est requis pour la formation des peroxysomes, et tout dysfonctionnement dans ces protéines perturbe ce processus. Cela conduit finalement à une dysfonction peroxysomale, accompagnée des syndromes cliniques associés. Par exemple, les troubles du spectre de Zellweger résultent de dysfonctionnements dans les voies médiées par le PTS1, incluant le gène PEX5, tandis que la chondrodysplasie punctata rhizomélique est causée par des mutations dans le gène PEX7, qui code pour le récepteur des protéines PTS2. Les mutations les plus fréquentes associées aux troubles du spectre de Zellweger se trouvent dans les gènes PEX1 et PEX6, bien que jusqu'à présent, 13 gènes PEX aient été identifiés comme étant potentiellement impliqués dans ces troubles. Les gènes PEX1 et PEX6 codent pour des ATPases de type AAA. Par exemple, une simple délétion d'une paire de bases dans PEX1 entraîne un phénotype sévère, tandis qu'une mutation commune comme G843D peut donner lieu à un phénotype moins prononcé (Ashwal et al., 2024).

#### IV.3. Principales maladies peroxysomales

Les maladies peroxysomales sont classées en trois groupes en fonction du mécanisme du déficit métabolique qu'elles induisent :

▫ Les maladies de la biogenèse du peroxysome (MBP).

▫Les déficits monoenzymatiques.

▫Les déficits d'importation de différentes molécules dans les peroxysomes.

▫Le groupe des MBP comprend diverses présentations syndromiques telles que le syndrome de Zellweger (SZ), l'adrénoleucodystrophie néonatale (ALDN), la maladie de Refsum infantile (RI) et la chondrodysplasie ponctuée rhizomérique de type I (CDRP-1). Le SZ, l'ALDN et la RI sont des expressions phénotypiques différentes de mutations du même gène impliqué dans la biogenèse des peroxysomes. Le groupe des maladies peroxysomales monoenzymatiques comprend sept déficits, dont l'adrénoleucodystrophie liée à l'X est la plus fréquente. Elle est la seule maladie connue due à un déficit d'importation d'un substrat dans les peroxysomes (**De Lonlay et al., 2013**).

#### **IV.3.1. Le syndrome de Zellweger (SZ)**

Le syndrome de Zellweger, également connu sous le nom de syndrome cérébro-hépatorénal, est une maladie métabolique rare, avec une incidence estimée à 1 sur 50 000 naissances, qui a été décrite pour la première fois en 1964 par Bowen et al. Cette maladie résulte d'une mutation affectant l'un des 13 gènes PEX impliqués dans la synthèse et l'expression des peroxysomes. Elle est héritée selon un mode de transmission autosomique récessif. Les principales manifestations incluent une dysmorphie faciale, une dysgénésie cérébrale, des dysfonctions hépatiques et des reins polykystiques (**Hedjoudje et al., 2017**). Les symptômes cliniques et métaboliques sont attribuables à une diminution significative, voire à l'absence, des peroxysomes, dont les fonctions sont altérées. Cette altération se traduit notamment par une accumulation des acides gras à très longues chaînes (VLCFA) dans le plasma, ainsi que des intermédiaires des acides biliaires tels que l'acide pipécolique et l'acide pristanique. Parallèlement, les niveaux de plasmalogènes sont réduits, suggérant un défaut dans la biogenèse des peroxysomes (**Hedjoudje et al., 2017**).

#### **IV.3.2. L'adrénoleucodystrophie néonatale (ALDN)**

L'adrénoleucodystrophie néonatale est une affection génétique distincte caractérisée par une transmission autosomique récessive, se distinguant du syndrome cérébro-hépatorénal de Zellweger et de l'adrénoleucodystrophie juvénile liée à X, bien que les trois affections entraînent une accumulation d'acides gras à chaîne très longue. Les symptômes cliniques inhabituels de l'adrénoleucodystrophie néonatale sont souvent présents dès la naissance et comprennent une hypotonie musculaire, un retard psychomoteur sévère et un développement insuffisant (**Farrell D., 2012**).

##### **IV.3.2.1 Traitement**

Une transplantation de moelle osseuse ou de cellules souches peut s'avérer bénéfique pour certains individus. Les patients souffrant de dysfonctionnement des glandes surrénales reçoivent des corticoïdes. Un complément alimentaire à base d'un mélange de trioléate de

glycérol et de triérucate de glycérol, communément appelé huile de Lorenzo, a démontré sa capacité à restaurer les taux d'acides gras sanguins à des niveaux normaux et peut être bénéfique pour certains patients, bien que son efficacité soit encore en cours d'évaluation (**Demczko M., 2021**).

#### **IV.3.3. L'adrénoleucodystrophie liée à l'X**

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) est une maladie neurodégénérative causée par des mutations du gène ABCD1 (Xq28). Elle se manifeste par 3 tableaux cliniques isolés ou associés : adréno-myélo-neuropathie (AMN), ALD cérébrale (CALD) et insuffisance surrénalienne primaire (IS). Le marqueur biochimique de la maladie est l'augmentation des acides gras à très longues chaînes (AGTLC) dans le plasma (**Kallabi et al., 2023**).

### **V Approches diagnostiques et thérapeutiques**

#### **1) Biomarqueurs et tests de dépistage**

Le diagnostic des maladies lysosomales (ML) associées à des déficiences enzymatiques repose généralement sur la mesure de l'activité enzymatique spécifique à chaque maladie. Pour sélectionner la bonne analyse enzymatique, l'utilisation de biomarqueurs, indiqués par les symptômes cliniques, est utile, notamment dans les cas de déficience en protéine non enzymatique. Les biomarqueurs, détectables dans différents échantillons biologiques, jouent un rôle crucial dans le diagnostic, le suivi et le choix des thérapies appropriées. Ces biomarqueurs peuvent être analysés qualitativement ou quantitativement, avec des techniques variées telles que la chromatographie ou la spectrométrie de masse. Par exemple, dans la maladie de Fabry, la mesure de la globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) est préférée à celle de la globotriaosylcéramide (Gb-3). Dans la maladie de Gaucher, la chitotriosidase est le biomarqueur classique, mais des alternatives comme la glucosylsphingosine sont considérées comme plus spécifiques. Pour la maladie de Krabbe, la psychosine est un biomarqueur prometteur. Enfin, pour les mucopolysaccharidoses, plusieurs biomarqueurs, notamment les glycosaminoglycanes, sont utilisés pour le diagnostic et le suivi de la maladie (**Fabiano et al., 2019**).

#### **2) Identification des carences enzymatiques ou protéiques**

L'identification des déficiences enzymatiques ou protéiques repose sur la mesure de l'activité enzymatique. Les enzymes catalysent des réactions chimiques avec une spécificité élevée pour leurs substrats, permettant ainsi de quantifier ces derniers. La liaison du substrat se produit au niveau du "site actif". La vitesse de réaction devient maximale lorsque les sites actifs des molécules enzymatiques sont occupés. Les variables importantes pour déterminer l'activité enzymatique comprennent la température, le pH, la concentration du substrat, les cofacteurs, et l'utilisation de réactions directes ou indirectes pour quantifier l'enzyme. Il existe deux

principales méthodes pour déterminer la quantité d'enzyme dans les fluides biologiques. Le plus souvent, les enzymes sont quantifiées en mesurant leur activité enzymatique, en utilisant des méthodes de quantification en point final pour déterminer la concentration du substrat ou du produit à un temps spécifique après l'ajout de l'échantillon. Les fluides biologiques utilisés pour l'investigation enzymatique des ML comprennent le plasma, le sérum, les leucocytes, les fibroblastes cultivés, les échantillons de sang séché, les villosités chorales, le liquide amniotique, et les amniocytes cultivés, entre autres. La plupart des dosages enzymatiques pour la recherche sur les ML reposent sur la spectrofluorométrie, qui utilise des substrats spécifiques à l'enzyme avec un radical fluorogène pour générer un produit fluorophore. La spectrophotométrie est également une technique largement utilisée, basée sur des chromophores qui s'excitent et émettent des couleurs en fonction de l'énergie libérée par le passage de l'état basal à l'état excité (Fabiano et al., 2019).

### 3) Diagnostic génétique moléculaire

Le diagnostic moléculaire précis (DM) revêt une grande importance pour les ML, non seulement pour confirmer le diagnostic enzymatique, mais aussi pour établir un diagnostic définitif dans des situations complexes. La classification de la gravité de la maladie basée sur les défauts moléculaires peut être utile lorsque la déficience enzymatique et les informations cliniques ne permettent pas de faire une distinction claire entre les formes graves et plus atténuées, et dans les cas où l'enzyme spécifique montre une activité résiduelle élevée chez les patients atteints et une faible activité enzymatique chez les patients non atteints (pseudodéficiences). De plus, le DM est utile pour ceux présentant plusieurs déficiences enzymatiques (par exemple, la déficience en sulfate multiple et les mucopolidoses II et III), et pour confirmer le diagnostic dans les conditions liées à l'X où la déficience enzymatique spécifique n'est pas informative (femelles atteintes de FD), en raison du chevauchement des activités enzymatiques avec la plage normale des témoins. De plus, le DM est essentiel pour confirmer le diagnostic dans les cas où le défaut fonctionnel ne résulte pas d'une déficience enzymatique (par exemple, la lipofuscinose céréoïde neuronale et la maladie de Niemann-Pick C). Le DM peut être réalisé en utilisant de l'ADN ou de l'ARN et fait appel à différentes approches moléculaires telles que le séquençage de Sanger, l'analyse des polymorphismes de longueur des fragments de restriction (RFLP), le système d'amplification de mutation réfractaire (ARMS), l'amplification multiplexée dépendante des sondes de ligature (MLPA), la PCR en temps réel et la fusion haute résolution. Actuellement, la technologie de séquençage massif parallèle, également appelée séquençage de nouvelle génération (NGS), permet le séquençage de vastes régions génomiques en un temps relativement court et à un coût relativement bas, remplaçant l'analyse traditionnelle des gènes individuels et le séquençage exon par exon. Les applications du NGS comprennent le séquençage des régions génomiques

amplifiées par PCR, le séquençage de l'exome entier (WES) et le séquençage du génome entier (WGS). Le séquençage de l'ADN est la technique clinique principale pour identifier les mutations dans les ML, mais le séquençage ne détecte souvent pas les délétions/duplications intragéniques ou de gènes entiers. Par conséquent, l'hybridation génomique comparative (CGH) utilisant des puces à oligonucléotides a été mise en œuvre dans les laboratoires de diagnostic cytogénétique et moléculaire comme un test robuste, rapide et sensible pour détecter les délétions géniques ciblées. Étant donné qu'il existe de nombreuses maladies lysosomales qui ne résultent pas de déficiences enzymatiques lysosomales détectées par les tests cliniquement disponibles, le test moléculaire doit être considéré comme un outil important pour le diagnostic des ML. Dans ce sens, le WES a été signalé comme une approche importante pour diagnostiquer les ML présentant des phénotypes non spécifiques. De plus, la détermination du génotype peut être utile dans le diagnostic prénatal, la détection des porteurs et le choix des options thérapeutiques (Fabiano et al., 2019).

#### 4) Le dépistage néonatal

De nombreuses études suggèrent qu'il est possible de dépister jusqu'à 10 ML en mesurant les activités enzymatiques lysosomales dans les échantillons de sang séché. Le séquençage de l'ADN n'est pas actuellement une option de premier choix pour le dépistage néonatal (NBS), bien qu'il ait été envisagé comme une approche complémentaire dans certains cas. L'utilisation de biomarqueurs n'est pas non plus en avance comme option de premier choix pour le NBS des ML, soit parce que le temps d'analyse par échantillon est trop long pour un dépistage à haut débit, soit en raison des taux élevés de faux positifs (3 à 5 % dans certains rapports). Cependant, ces méthodes sont censées être extrêmement précieuses pour les analyses de deuxième niveau (dans les cas positifs identifiés par le dosage de l'activité enzymatique), notamment lorsque le même échantillon de sang séché peut être utilisé, ce qui éviterait de rappeler le patient et l'anxiété des parents. À titre d'exemple, pour la leucodystrophie métachromatique, l'approche la plus prometteuse pour le NBS est l'analyse des sulfatides dans les échantillons de sang séché par MS/MS, étant donné que l'arylsulfatase A ne peut pas être mesurée dans les échantillons de sang séché et sa pseudodéficiences est assez courante. Comme des études pilotes ont été menées dans le monde entier et que la connaissance de la prévalence de ces maladies augmente, plusieurs programmes de dépistage nationaux (ou régionaux) ont ajouté les ML à leur portefeuille de tests. À Taïwan, le Pompe, le Fabry, le Gaucher, les MPS-I, II, IVA, et VI sont inclus dans le programme national de dépistage. Certains États aux États-Unis, comme New York, l'Ohio et le Kentucky, ont inclus les ML dans les programmes de NBS, et d'autres s'appêtent à commencer le dépistage pour eux. En Europe, seuls quelques pays ont commencé à dépister les ML. Une préoccupation majeure concernant le dépistage de ces troubles est la présence de pseudodéficiences qui peuvent être un fardeau pour les familles et les systèmes de

santé. Une autre question importante est la manière de suivre et/ou de traiter les patients susceptibles de présenter des formes à début tardif. Toutes ces questions doivent être prises en compte lors de la discussion sur le dépistage des ML (**Fabiano et al., 2019**).

## **VI. Conclusion**

Les lysosomes et les peroxysomes sont deux organites cellulaires essentiels, chacun remplissant des fonctions distinctes mais cruciales pour le bon fonctionnement cellulaire et la santé globale de l'organisme. Les lysosomes sont principalement impliqués dans la digestion des molécules et le recyclage des déchets cellulaires, jouant un rôle clé dans des processus tels que la nutrition, l'homéostasie, la défense immunitaire et le développement embryonnaire. Leurs dysfonctionnements sont associés à un large éventail de maladies lysosomiales, souvent graves et invalidantes.

D'autre part, les peroxysomes ont été réévalués pour leur polyvalence et leur dynamisme dans la cellule. Ils participent à des processus métaboliques vitaux, notamment l'oxydation des acides gras, la régulation redox, la synthèse de lipides essentiels et la réponse au stress. Les dysfonctionnements peroxysomiaux sont associés à diverses maladies peroxysomales, également sérieuses et invalidantes.

Ensemble, ces organites mettent en évidence la complexité et l'interconnexion des processus cellulaires et métaboliques. Comprendre leur structure, leurs fonctions et leurs dysfonctionnements est crucial pour développer des stratégies de diagnostic et de traitement efficaces pour les maladies associées à ces organites, offrant ainsi de nouvelles perspectives dans le domaine de la médecine et de la recherche biomédicale

# Chapitre 4 : Les mécanismes de passage des acides aminés

## I. Le mécanisme de passage des acides aminés

L'absorption des acides aminés le long de l'intestin grêle s'effectue via des transporteurs qui gèrent des ensembles d'acides aminés similaires. Ces ensembles ont été identifiés grâce à des études fonctionnelles ou à des cas rares d'aminociduries impactant les transporteurs d'acides aminés rénaux et intestinaux. Les processus de transport dans l'épithélium intestinal sont directionnels, ce qui signifie qu'une force électrochimique entraîne la translocation des acides aminés à travers la membrane apicale, suivie d'un processus de transport passif à travers la membrane basolatérale. Ce principe, initialement formulé par Robert K. Crane pour le transport du glucose, s'applique également, avec quelques ajustements, au transport des acides aminés (Smith J, Johnson A., 2023).

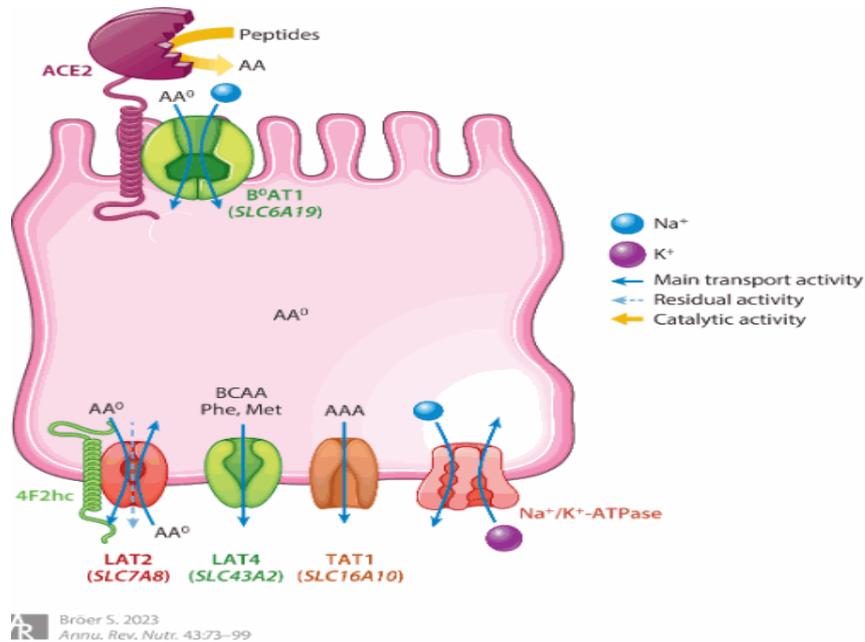
### I.1. Transport d'acides aminés neutres à travers la membrane apicale

Le transport des acides aminés à travers la membrane plasmique de l'entérocyte est médié par des transporteurs spécifiques qui acceptent différents groupes d'acides aminés. Le principal transporteur impliqué dans ce processus est le B0AT1, également connu sous le nom de système B0 ou NBB. Ce transporteur nécessite la présence de protéines auxiliaires, telles que l'ACE2, pour son expression et son activité. Le B0AT1 transporte les acides aminés neutres à travers la membrane apicale en les co-transportant avec des ions Na<sup>+</sup>, assurant ainsi un transport vectoriel. Les acides aminés sont ensuite transportés à travers la membrane basolatérale de manière passive. Ce processus est vital pour l'absorption des acides aminés dans l'intestin grêle et est régulé par différents facteurs, notamment des mécanismes épigénétiques et des facteurs de transcription (Smith J, Johnson A., 2023).

### I.2. Transport d'acides aminés neutres à travers la membrane basolatérale

Le transport des acides aminés neutres à travers la membrane basolatérale de l'entérocyte est médié par plusieurs transporteurs. Ces transporteurs comprennent LAT2 (large neutral amino acid transporter 2, SLC7A8), TAT1 (system T amino acid transporter 1, SLC16A10) et LAT4 (large neutral amino acid transporter 4, SLC43A2). LAT2 forme un complexe avec la sous-unité de trafic 4F2hc, qui le dirige vers la membrane basolatérale. Il transporte tous les acides aminés neutres à l'exception de la proline et agit principalement comme un échangeur obligatoire. LAT4, quant à lui, a une affinité très faible pour ses substrats et est un uniporteur. TAT1 est sélectif pour les acides aminés aromatiques et permet la diffusion facilitée de ses substrats. Ces transporteurs permettent le flux net des acides aminés neutres à travers la membrane plasmique, jouant ainsi un rôle crucial dans l'équilibre des concentrations d'acides

aminés dans les cellules. En plus des transporteurs impliqués dans le transport vectoriel des acides aminés, la membrane basolatérale contient également des transporteurs d'acides aminés neutres qui peuvent fournir des nutriments à partir de la circulation sanguine, en particulier pendant le jeûne (Smith J K, Johnson A B., 2023).



**Figure 6 : Mécanismes moléculaires du transport d'acides aminés neutres dans les entérocytes**

### I.3. Transport d'acides aminés cationiques à travers la membrane apicale

Contrairement au modèle standard de transport vectoriel, où un transporteur dépendant du Na<sup>+</sup> est trouvé dans la membrane apicale et où la diffusion facilitée se produit dans la membrane basolatérale, les acides aminés cationiques utilisent des antiporteurs dans les deux membranes. Un transporteur d'acides aminés cationiques a été identifié par des études fonctionnelles utilisant des tissus intestinaux et des vésicules. Le transporteur était indépendant du Na<sup>+</sup> et interagissait avec les acides aminés neutres. Un transporteur spécifique pour les acides aminés cationiques et la cystine a également été suggéré par l'acidosurie observée dans la cystinurie, un trouble rare connu pour affecter également le transport intestinal. Ces caractéristiques inhabituelles ont été confirmées par le clonage initial de la sous-unité de trafic rBAT et plus tard de la sous-unité catalytique b<sup>0</sup>+AT. L'activité antiport, impliquant un échange d'acides aminés cationiques avec des acides aminés neutres, a été identifiée pour la première fois par des expériences électrophysiologiques et plus tard par des études de flux et des expériences de vésicules. La spécificité des substrats a été élucidée plus en détail pour l'isoforme humaine et le transporteur purifié. Le transporteur accepte la plupart des acides aminés neutres et tous les acides aminés cationiques, y compris la cystine. La structure du complexe rBAT et b<sup>0</sup>+AT a été résolue par cryomicroscopie électronique. Aucun autre transporteur n'a été identifié dans l'intestin grêle pour les acides aminés cationiques ou la cystine. b<sup>0</sup>+AT est exprimé dans le jéjunum distal et le côlon. Physiologiquement,

rBAT/b<sup>0</sup>+AT absorbe les acides aminés cationiques en échange d'acides aminés neutres, qui sont récupérés par B<sup>0</sup>AT1 situé dans les cellules en aval. En conséquence, les acides aminés cationiques sont légèrement élevés dans l'urine et les selles des souris B<sup>0</sup>AT1<sup>-/-</sup> (**Smith J, Johnson A., 2023**).

#### **II.4. Transport cationique d'acides aminés à travers la membrane basolatérale**

Le transport des acides aminés cationiques à travers la membrane basolatérale est facilité par le transporteur hétéromérique 4F2hc-y+LAT1. Ce transporteur favorise la sortie des acides aminés cationiques en échange de neutral amino acids et d'ions Na<sup>+</sup>. Son activité de transport a été déterminée par la capacité de la leucine à stimuler l'absorption des acides aminés cationiques et par l'observation de l'aminocidurie dans le trouble rare de l'intolérance aux protéines lysinuriques. Le mécanisme d'échange a été confirmé suite au clonage moléculaire de la chaîne légère y+LAT1. La présence de Na<sup>+</sup> accroît l'affinité pour les acides aminés neutres, avec des valeurs allant de 44 μM pour la leucine à 340 μM pour l'arginine. Le transporteur a une affinité allant de 44 μM pour la leucine à 340 μM pour l'arginine. Le transport vectoriel des acides aminés cationiques a été démontré par co-expression de rBAT/b<sup>0</sup>+AT et 4F2hc/y+LAT1 dans des cellules polarisées MDCK, même si en l'absence de B<sup>0</sup>AT1, il est accompagné d'un transport vectoriel de la leucine dans la direction opposée (**Smith J, Johnson A., 2023**).

#### **II.5. Acides aminés anioniques**

Le mécanisme de transport des acides aminés anioniques dans l'intestin implique principalement le transporteur EAAT3 (excitatory amino acid transporter 3, SLC1A1). Ce transporteur utilise un mécanisme complexe qui comprend le cotransport d'aspartate ou de glutamate avec 3Na<sup>+</sup> et 1H<sup>+</sup>, suivi du retour du transporteur avec du K<sup>+</sup> lié. Les valeurs de KM pour le glutamate et l'aspartate sont inférieures à 100 μM. De plus, EAAT3 peut également transporter la cystéine, ce qui le distingue d'autres transporteurs du glutamate de la famille EAAT. Les mutations inactivatrices d'EAAT3 peuvent entraîner une rare aminocidurie dicarboxylique, affectant le transport rénal et intestinal des acides aminés anioniques.

Toutefois, le phénotype intestinal de ces mutations est difficile à évaluer en raison de la forte métabolisation du glutamate et de l'aspartate dans les entérocytes, limitant ainsi le transport vectoriel observé. Aucun transporteur anionique responsable de la libération du glutamate au niveau basolatéral n'a été identifié jusqu'à présent (**Smith J K, Johnson A B., 2023**).

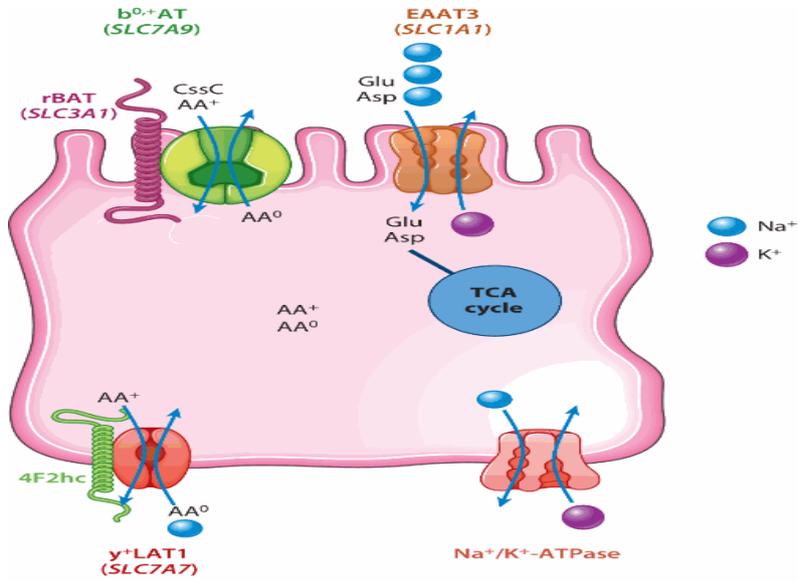


Figure 7 : Transport vectoriel des acides aminés cationiques et anioniques dans les entérocytes

### II.6. Transport de glycine, proline et bêta-amino Acid

Le transport des acides aminés glycine, proline et β-aminoacides à travers la membrane basolatérale de l'intestin implique trois mécanismes distincts. Tout d'abord, le transporteur B0AT1, spécialisé dans les acides aminés neutres, participe au transport de la glycine. Ensuite, le transporteur PAT1 (proton amino acid transporter 1) assure le transport de la glycine et de la proline, présentant une capacité élevée mais une affinité faible. Enfin, le transporteur SIT1 (System IMINO transporter 1) est spécifique pour la proline, dépendant du sodium et du chlorure. Ces transporteurs sont répartis dans différentes parties de l'intestin et nécessitent la présence de l'enzyme ACE2 pour être exprimés à la membrane apicale. De plus, le transport de la taurine est médié par PAT1 et le transporteur TauT (taurine transporter), qui présente une forte affinité pour la taurine et la β-alanine. Enfin, la glycine est principalement transportée à travers la membrane basolatérale par GlyT1A, avec une possible régulation via la voie GCN2/ATF4 en cas de restriction nutritionnelle (Smith J, Johnson A., 2023).

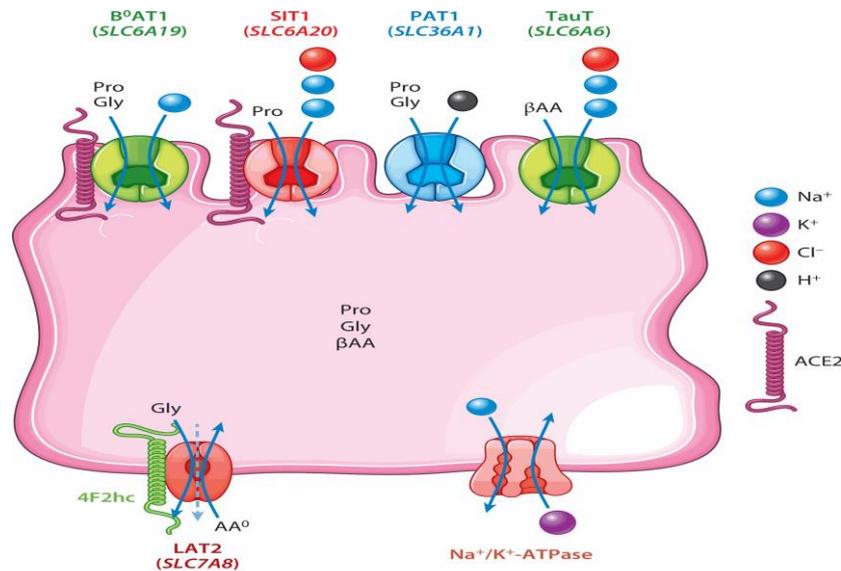


Figure 8 : Transport vectoriel de la proline, de la glycine et des β-amino-acides (βAA) dans les entérocytes

## II.7. Transport des acides aminés dans le gros intestin

Dans le gros intestin, l'absorption des acides aminés dérivés des sécrétions endogènes et des acides aminés microbiens est importante, représentant environ 2 à 7 % de l'apport protéique quotidien. Les principaux transporteurs impliqués dans ce processus, tels que B0AT1, b0+AT et LAT2, voient leur expression mRNA diminuer considérablement du jéjunum au côlon. En revanche, PAT1 montre une expression uniforme le long de l'intestin. Les transporteurs dominants dans le gros intestin sont ATB0+ et ASCT2, localisés dans la membrane apicale. ATB0+ est principalement exprimé dans le côlon distal et l'iléon distal, acceptant virtuellement tous les acides aminés neutres et cationiques, tandis que ASCT2 est un échangeur obligatoire qui accepte les acides aminés neutres à faible pH. Ainsi, ces transporteurs jouent un rôle essentiel dans l'absorption des acides aminés dans le gros intestin (Smith J, Johnson A, 2023).

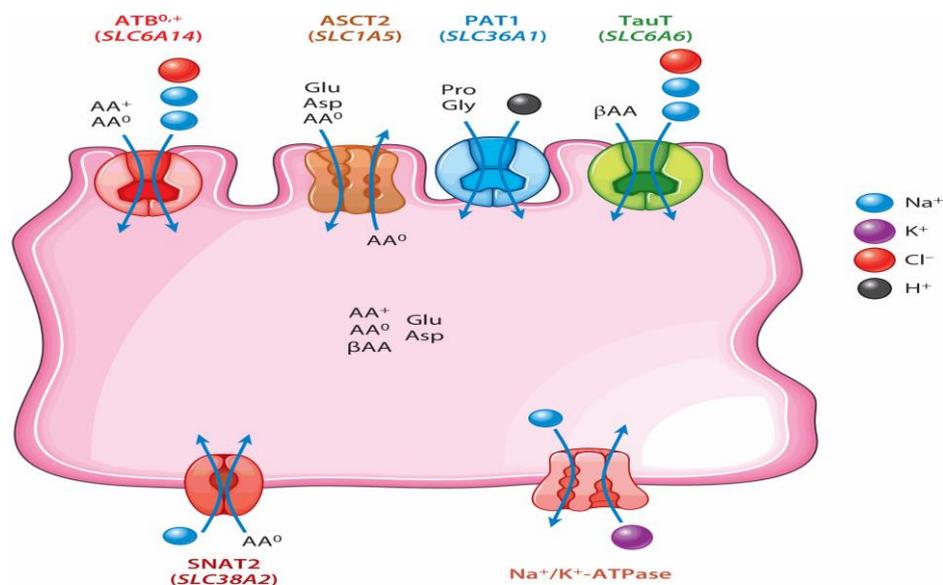
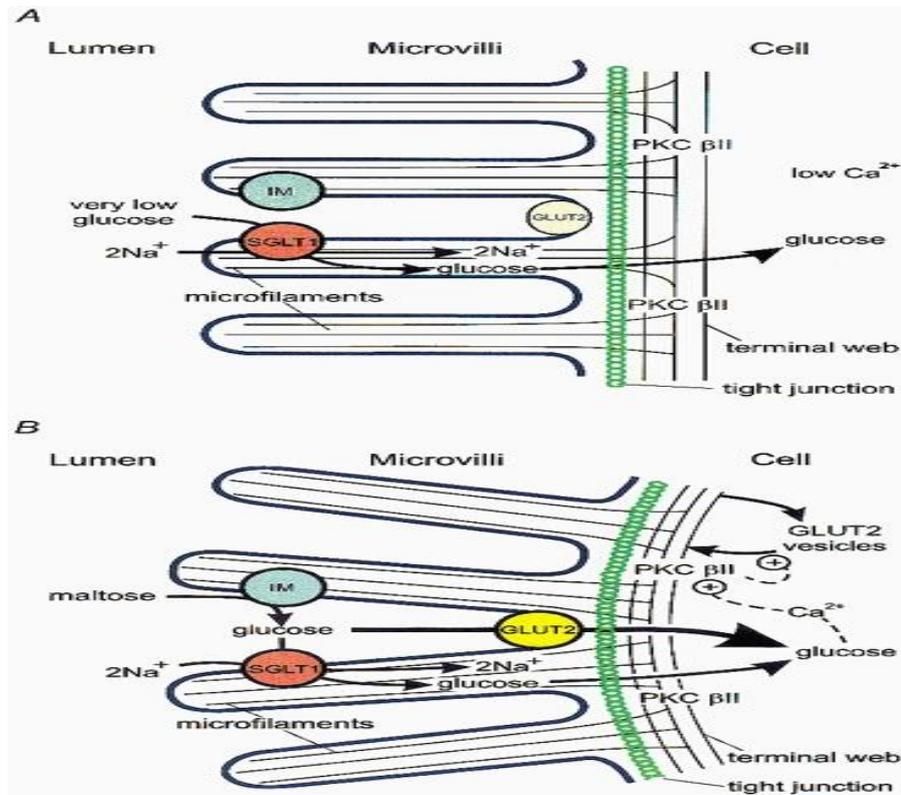


Figure 9 : Transport des acides aminés dans le gros intestin

## II. Le mécanisme de passage des glucides

Le mécanisme de passage du glucose à travers la muqueuse intestinale est un sujet de débat complexe. Il a été établi que le cotransport Na<sup>+</sup>-glucose est saturable à des concentrations de glucose relativement basses, généralement entre 30 et 50 mmol/L. Cependant, des études in vivo ont montré une absorption de glucose qui augmente presque linéairement à des concentrations beaucoup plus élevées, allant jusqu'à plusieurs centaines de millimoles par litre. En plus du cotransport actif, il existe également une composante passive significative de l'absorption du glucose, qui semble dépendre de facteurs tels que le flux d'eau à travers la paroi intestinale (Kellett G., 2001). La théorie du flux de solvant paracellulaire a été proposée pour expliquer cette composante passive. Selon cette théorie, le transport passif de glucose est associé à un flux élevé d'eau à travers la paroi intestinale. La concentration élevée de glucose dans les espaces intercellulaires crée une force osmotique qui entraîne un flux de liquide à travers les jonctions serrées entre les cellules, entraînant ainsi l'absorption de glucose dans l'intestin. Cette théorie est soutenue par des observations montrant que le transport de glucose par le transporteur SGLT1 entraîne une contraction de l'anneau actomyosine péri-jonctionnel et une dilatation des jonctions serrées intercellulaires (Kellett G., 2001).

Une autre perspective avancée est que l'absorption de glucose à des concentrations élevées est entièrement due au transport actif via le transporteur SGLT1. Selon cette théorie, les propriétés cinétiques connues de SGLT1 peuvent expliquer les taux observés d'absorption de glucose, et le flux paracellulaire est négligeable. Cette hypothèse repose sur des estimations récentes des concentrations de glucose dans la lumière intestinale, qui ont été revues à la baisse par rapport aux valeurs initialement rapportées dans la littérature (Kellett G., 2001).



**Figure 10 : Un modèle opérationnel pour la régulation de la composante facilitée de l'absorption du glucose par le glucose lors de l'assimilation des sucres après un repas**

### III. Passage lipidique

Les lipides sont des composants de notre alimentation et des sécrétions luminales, ayant des caractéristiques physico-chimiques qui déterminent leur digestion et leur absorption dans le tractus gastro-intestinal. Les lipides comprennent les triglycérides, les phospholipides et le cholestérol. Les lipides alimentaires contiennent environ 97 % de triglycérides, avec de petites quantités de phospholipides et de cholestérol. Ces composants sont importants dans la composition des membranes cellulaires, la fluidité, la peroxydation, la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, et les processus métaboliques cellulaires. Les lipides sont impliqués dans les mécanismes du développement cérébral, des processus inflammatoires, de l'athérosclérose, de la carcinogénèse, du vieillissement et du renouvellement cellulaire. L'hydrolyse duodénale des lipides alimentaires et des phospholipides biliaires et du cholestérol est effectuée par la lipase pancréatique, la colipase, la phospholipase A2 et l'estérase de cholestérol. La solubilisation des acides biliaires entraîne la formation de micelles mixtes et de

liposomes, dans des phases de gel et de cristal liquide. Les produits de digestion lipidique traversent la couche d'eau non agitée intestinale. Pour les acides gras à longue chaîne et le cholestérol, le passage à travers la couche d'eau non agitée est limitant, alors que le passage des acides gras à chaîne courte et moyenne est limité par la membrane bordante du bord en brosse. Au sein de la couche d'eau non agitée, un microclimat acide favorise la dissociation micellaire de sorte que des monomères protonés, et dans une moindre mesure non protonés, passent ensuite à travers la membrane bordante en brosse intestinale. Les mécanismes d'absorption ont été largement étudiés en relation avec la composition lipidique, la longueur de la chaîne d'acides gras, le degré d'insaturation, la teneur en acides gras essentiels, les composants phospholipidiques et le cholestérol. Les entérocytes peuvent absorber les lipides du contenu intestinal ou des lipoprotéines du sang, mais ces réservoirs sont susceptibles d'être fonctionnellement distincts. Les avancées récentes sont examinées, y compris les avancées récentes dans le domaine des microclimats, de la compartimentation, des protéines de liaison lipidique, du trafic intracellulaire, des lipoprotéines intestinales, de la libération des lipides à travers la membrane basolatérale et des effets alimentaires (**Thomson A et al., 1993**).

### **III.1. Le captage**

Deux mécanismes complémentaires assurent le transport des lipides à travers la membrane plasmique des entérocytes : la diffusion simple et le transport actif. La diffusion simple, ou passive, permet un transport de faible affinité et de hautes capacités, adaptées à l'afflux massif de lipides alimentaires après un repas. Elle facilite la diffusion à travers la membrane plasmique du cholestérol libre et des acides gras non chargés selon un mouvement appelé « flip-flop », qui n'est pas énergie-dépendant. Ce processus de diffusion semble être facilité par un gradient de concentration créé par la présence abondante de lipides dans la lumière intestinale par rapport à leur faible concentration intracellulaire. Parallèlement, un mécanisme impliquant des transporteurs se met en place. Plusieurs transporteurs membranaires, regroupés sous l'appellation de LBP (lipid-binding protein), ont été identifiés. La FABPpm (plasma membrane fatty acid binding protein), qui se lie avec une grande affinité aux acides gras non estérifiés, au cholestérol, au 2-MG et aux lysophospholipides, semble jouer un rôle dans le captage de ces acides gras. Les protéines de la famille FATP (fatty acid-transporter protein), notamment FATP4, interviennent indirectement dans le processus de captage des acides gras en catalysant leur transformation en acyl-CoA, augmentant ainsi la capacité de captage des acides gras par les entérocytes. Le récepteur CD36 (cluster of differentiation 36), initialement décrit comme un transporteur d'acides gras, est maintenant considéré comme un détecteur d'acides gras à travers sa détection des acides gras. Bien que son rôle dans l'entrée des acides gras dans les entérocytes reste controversé, son activation semble entraîner l'augmentation de la synthèse des chylomicrons, tandis qu'une désensibilisation rapide du récepteur se produit après une charge

lipidique. Quant au cholestérol, il est principalement pris en charge par le transporteur NPC1L1 (the Niemann-Pick c1 like 1), responsable de 70% de son entrée dans les entérocytes. Le récepteur SR-B1 (scavenger receptor class B type 1) serait également impliqué dans le captage du cholestérol, notamment par son rôle de détecteur de lipides apportés sous forme de micelles, déclenchant ainsi le trafic intracellulaire de l'apoB (apolipoprotéine B), une protéine structurale des lipoprotéines riches en triglycérides, vers les compartiments sécrétoires intracellulaires

### **III.2. La ré-estérification en triglycérides**

En raison de leur caractère hydrophobe, les lipides sont captés par des transporteurs protéiques de la famille des FABP (fatty acid binding proteins). Les FABP1 et 2 sont les principalement exprimées dans l'intestin. Une surexpression de l'une ou l'autre dans des modèles cellulaires entraîne une absorption accrue des acides gras non estérifiés. Cependant, l'invalidation du gène codant pour la FABP1 ou la FABP2 chez la souris n'affecte pas l'absorption intestinale des acides gras non estérifiés. Il semble qu'elles soient redondantes bien qu'elles présentent quelques différences, notamment la capacité de la FABP1 à lier deux acides gras non estérifiés, alors que la FABP2, avec une poche hydrophobe plus étroite, ne peut en accueillir qu'un seul. De plus, la FABP1 présente une affinité moindre pour les acides gras non estérifiés insaturés par rapport à la FABP2. Dans les entérocytes, les acides gras non estérifiés sont métabolisés en acyl-CoA par les acyl-CoA synthétases. Ces acyl-CoA sont ensuite pris en charge par le réticulum endoplasmique et utilisés, en partie, pour la synthèse des triglycérides via deux voies métaboliques possibles : la voie de la MGAT (monoacylglycérol acyltransferase) et la voie de la GPAT (glycérolphosphate acyltransférase). En période postprandiale, où l'apport en 2-monoacylglycérol (2-MG) est plus important, la voie de la MGAT prédomine, formant d'abord du diacylglycérol à partir du 2-MG et de l'acyl-CoA via l'enzyme MGAT, puis ajoutant un second acyl-CoA par l'enzyme DGAT pour produire des triglycérides. En période interprandiale, où la disponibilité en 2-MG est moindre, la voie de la GPAT est préférée, impliquant plusieurs enzymes, dont la DGAT, pour la formation de triglycérides et de phospholipides.

### **III.3. L'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines**

Le processus de formation des lipoprotéines constitue une étape cruciale qui permet leur sécrétion dans les vaisseaux lymphatiques pour rejoindre la circulation sanguine et atteindre les tissus cibles. Différents types de lipoprotéines sont sécrétés par l'intestin, notamment les HDL (high density lipoprotein), les VLDL (very low density lipoprotein) et les CM (chylomicrons). Ces lipoprotéines se distinguent notamment par leur densité, qui dépend de leur teneur en triglycérides : les CM sont plus riches en triglycérides que les VLDL, avec en moyenne 80% de triglycérides contre 50%, respectivement, tandis que les HDL sont enrichis en cholestérol.

#### Chapitre 4 : Les mécanismes de passage des acides aminés

En période postprandiale, l'intestin sécrète principalement des CM comportant un cœur hydrophobe composé de triglycérides (80 à 85%) et d'esters de cholestérol (3%), entouré d'une monocouche hydrophile comprenant des phospholipides (8%), du cholestérol non estérifié (2%) et une apolipoprotéine spécifique des CM, l'apoB48 (1%). La présence de l'apoB, protéine structurale des CM, est essentielle pour leur fonction. Son absence ou des mutations de celle-ci entraînent une rétention des lipides dans les entérocytes, caractérisant une maladie génétique rare, l'hypobétalipoprotéïnémie. La formation des CM requiert l'intervention de l'enzyme MTP (microsomal triglyceride transfer protein) au niveau du réticulum endoplasmique rugueux, qui transfère des triglycérides, des phospholipides et du cholestérol à une lipoprotéine primaire contenant initialement une faible quantité de lipides et une molécule d'apoB48. Ces lipoprotéines primaires fusionnent avec des gouttelettes riches en triglycérides et esters de cholestérol dépourvues d'apolipoprotéines pour former des pré-CM. La mutation de la MTP entraîne une malabsorption sévère des lipides alimentaires et caractérise le syndrome d'abétalipoprotéïnémie. Une fois matures, les CM sont transférés vers la membrane plasmique basolatérale des entérocytes et sécrétés dans les vaisseaux lymphatiques par exocytose. Une partie des triglycérides est stockée dans les entérocytes sous forme de gouttelettes lipidiques, servant de réserve énergétique en période interprandiale. Les CM sont ensuite remodelés dans la circulation, tandis que les acides gras libérés sont utilisés comme source d'énergie par les tissus périphériques ou stockés par le tissu adipeux.

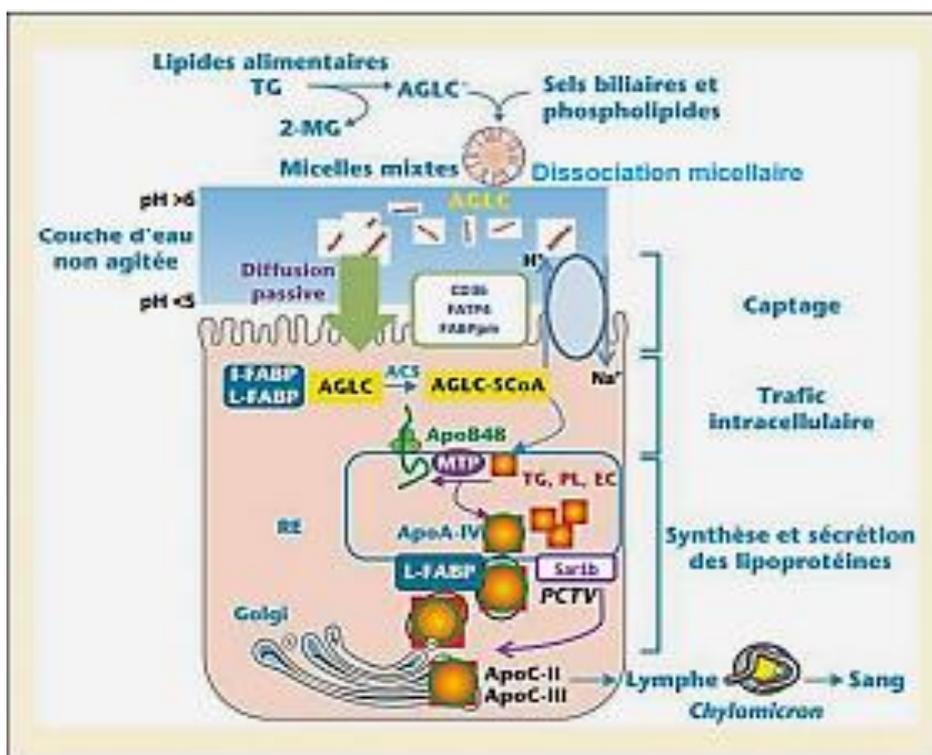


Figure 11 : Principales étapes de l'absorption des lipides alimentaires par les entérocytes

# Chapitre 5 : Les pathologies mitochondriales

## I. Pathologie mitochondriales le principe général

Les maladies mitochondriales sont un ensemble de maladies, le plus souvent héréditaires (**Pasteur Institute., 2021**), caractérisées par un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire au niveau d'un ou plusieurs complexes enzymatiques qui la composent, regroupant ainsi une variété d'affections, principalement des myopathies ou des maladies neurodégénératives. Étant donné la double dépendance génétique des mitochondries, à la fois des génomes nucléaire et mitochondrial, l'apparition de ces maladies peut être due à des mutations affectant l'un des gènes contenus dans l'ADN nucléaire ou l'un des 37 gènes portés par l'ADN mitochondrial. Environ 1 500 gènes nucléaires codent pour le protéome mitochondrial, dont près de 200 sont associés à l'apparition de maladies mitochondriales lorsqu'ils sont mutés. Plus de 270 mutations pathogènes altèrent directement l'ADN mitochondrial, responsables des pathologies de l'ADN mitochondrial. La plupart de ces mutations sont hétéroplasmiques, ce qui signifie que l'ADN mitochondrial peut coexister sous deux formes - sauvage et mutée - au sein d'une même cellule, influençant ainsi l'apparition et la sévérité des maladies mitochondriales en fonction du taux d'hétéroplasmie. Bien que le ciblage du génome mitochondrial puisse être une voie de traitement potentielle pour de nombreuses maladies, cela reste un défi majeur en raison des difficultés à introduire des acides nucléiques dans les mitochondries et à cibler spécifiquement l'ADN mitochondrial muté. Malgré ces obstacles, des avancées significatives ont été réalisées ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à ces maladies, ouvrant ainsi la voie au développement de nombreuses stratégies thérapeutiques explorées dans les laboratoires (**Tonin Y, Entelis N., 2014**).

**Tableau 2 : Principaux syndromes décrites dans les maladies mitochondriales précoces**

Syndrome	Gènes associées	Signs Clinique
<b>Maladies mitochondriales d'apparition précoce</b>		
<b>Alpers huttenlocher</b>	POLG, FARS2, NARS2, PARS2 (AR)	Retard de développement/régression, état de mal épileptique avec ou sans insuffisance hépatique.
<b>Barth</b>	TAZ (lié à l'X)	Cardiomyopathie, myopathie, petite taille et neutropénie.
<b>Bjornstad</b>	BCS1L (AR)	Surdité neurosensorielle congénitale et pili tort.

<b>Gracile</b>	BCS1L (AR)	Retard de croissance, aminoacidurie, cholestase, surcharge en fer, acidose lactique et décès précoce.
<b>HUPRA</b> ( Hyperuricemia, Pulmonary hypertension, Renal failure ,and Alkalosis)	SARS2 (AR)	Insuffisance rénale précoce avec alcalose métabolique, hypertension pulmonaire, hypotonie et retard de développement.
<b>Leigh</b>	> 75 gènes ADNn et ADNmt	Episodes aigus de régression neurodéveloppementale avec récupération partielle, hypotonie, retard de croissance, dystonie, dysphagie, épilepsie, encéphalopathie et lésions du tronc cérébral et des ganglions de la base
<b>LBSL</b> ( Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation )	DARS1 (AR)	Leuco-encéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et de la moelle épinière; hyperlactacidémie; spasticité et mouvements anormaux.
<b>MEGDEL</b> (3-methylglutaconic aciduria with deafness,encephalopathy and Leigh like syndrome)	SERAC1 (AR)	Surdité neurosensorielle, retard de croissance, encéphalopathie, hypotonie, retard psychomoteur, hypoglycémie, hépatopathie et acidose lactique.
<b>Pearson</b>	Délétion simple de grande taille de l'ADNmt	Anémie sidéroblastique avec insuffisance pancréatique exocrine, pancytopenie et tubulopathie.
<b>Sengers</b>	AGK (AR)	Cataracte congénitale, CMH, myopathie, intolérance à l'effort et acidose lactique.
<b>MLASA</b> (myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia)	YARS2 (AR)	Atteinte muscle squelettique et cardiaque et anémie sidéroblastique.

**Tableau 3 : Principaux syndromes décrites dans les maladies mitochondriales d'apparition tardive**

Syndrome	Gènes associates	Signs Clinique
<b>Maladies mitochondriales d'apparition tardive</b>		
<b>ADOA</b> (Autosomal Dominant Optic Atrophy)	OPA1 (AD)	Atrophie optique de type 1 ; perte progressive de la vision débutant dans la 1re décennie plus ou moins associée à une surdité neurosensorielle
<b>Kearns Sayre</b> (KSS)	Délétion simple de grande taille de l'ADNmt	PEO, rétinite pigmentaire, troubles du rythme cardiaque, ataxie, hyperprotéinorachie ; avant 20 ans
<b>LHON</b> (Leber Hereditary Optic Neuropathy)	ADNmt	Neuropathie optique héréditaire de Leber, perte brutale indolore de la vision du jeune adulte (homme préférentiellement)
<b>MELAS</b> (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like episodes)	ADNmt (MT-TL1, m. 3243A > G dans 80% des cas)	Encéphalomyopathie, acidose lactique, faiblesse musculaire, migraines, vomissements et pseudo- AVC, déclin cognitif
<b>MERRF</b> (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers)	ADNmt (MT-TK et autres) POLG (AR)	Myopathie, neuropathie périphérique, lipomatose
<b>MIDD</b> (Maternal Inherited Diabetes and Deafness)	ADNmt (MT-TL1, m. 3243A > G)	Diabète insulino-dépendant et surdité d'hérédité maternelle
<b>MNGIE</b> (Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy)	TYMP mais aussi POLG, RRM2B (AR) et ADNmt MT-TL1, MT-TV	Chez l'adolescent ou le jeune adulte, dysmotilité gastro-intestinale, neuropathie périphérique et leucoencéphalopathie
<b>NARP</b> (Neuropathy, Ataxia and Retinis Pigmentosa)	ADNmt MT-ATP6	Neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire
<b>PEO</b> (Progressive External Ophthalmopl�gia)	ADNmt délétion simple ou mutations POLG, TYMP, RRM2B, SLC25A4 (AD)	Ophthalmoplégie externe progressive +/- myopathie

<b>Perrault</b>	TWNK, HARS2, LARS2, CLPP (AR)	Insuffisance ovarienne précoce, surdité
<b>SANDO</b> (Sensory Ataxia, Neuropathy, Dysarthrie, Ophtalmopl�gia)	POLG, TWNK, OPA1 (AR)	Spectre des neuropathies ataxiantes récessives
<b>SCAE</b> (Spinocerebellar Ataxia with Epilepsy)	POLG (AR)	Ataxie spinocérébelleuse et épilepsie
<b>Wolfram</b>	WFS1 (AR)	Diabète insipide, diabète sucré, atrophie optique, surdité
<b>AVC:</b> accident vasculaire cérébral, <b>CMH:</b> cardiomyopathie hypertrophique, <b>PEO:</b> ophtalmoplégie externe progressive.		

### **I.1. Symptômes**

Les maladies mitochondriales présentent un tableau clinique complexe, rendant le diagnostic clinique difficile en raison de la diversité des symptômes observés chez les patients. Les manifestations les plus courantes de ces maladies résultent d'un dysfonctionnement des mitochondries dans les tissus à forte demande énergétique, tels que le cœur, le cerveau et les muscles (**Pasteur Institute., 2021**). La présentation clinique des maladies mitochondriales varie considérablement en fonction du nombre de mitochondries et d'organes affectés. Certaines pathologies peuvent se manifester de manière isolée dans l' il, comme la neuropathie optique héréditaire de Leber, tandis que d'autres se présentent sous forme de défaillances multisystémiques avec une atteinte neurologique prédominante, tel que dans le syndrome d'Alpers. Toutefois, une atteinte neurologique ou musculaire est souvent observée dans la plupart des cas (**Pasteur Institute., 2021**). En raison de la diversité des symptômes, les patients peuvent être initialement pris en charge par des médecins de diverses spécialités, notamment des neurologues, des réanimateurs, des pédiatres, des généticiens, des endocrinologues, des diabétologues, des néphrologues, des cardiologues, des hépato-gastro-entérologues, des ophtalmologistes, des ORL, et autres (**Pasteur Institute., 2021**).

### **I.2. Diagnostic**

Le diagnostic des maladies mitochondriales est complexe et repose sur une approche multidisciplinaire intégrant différents types d'investigations. Initialement, l'observation clinique joue un rôle crucial dans la suspicion de ces pathologies. Les investigations comprennent des tests métaboliques, biochimiques, histopathologiques et d'imagerie pour confirmer le diagnostic. De plus, l'identification des altérations génétiques est essentielle pour affirmer la présence d'une cytopathie mitochondriale, suivant la stratégie "de la fonction vers le gène" (**Jardel C, Rucheton, B., 2018**).

### **II.2.1. Investigations métaboliques**

Les investigations métaboliques visent à détecter une altération de la fonction de ré-oxydation du NADH en NAD, en mettant en évidence l'augmentation des rapports redox cellulaires et l'accumulation de substrats en amont de la chaîne des OXPHOS, tels que le lactate, le pyruvate ou les corps cétoniques (**Jardel C, Rucheton, B., 2018**).

### **II.2.2. Recherche d'altérations mitochondriales histologiques**

Les tests histologiques, principalement réalisés sur le muscle, peuvent révéler une prolifération anormale de mitochondries, ainsi que des déficits des activités des complexes II et IV. Cependant, ces résultats peuvent parfois être faussement positifs ou négatifs (**Jardel C, Rucheton, B., 2018**).

### **II.2.3. Activités de la chaîne respiratoire**

La mesure des activités de la chaîne respiratoire permet de détecter des déficits isolés ou combinés, qui peuvent orienter les investigations génétiques ultérieures. Par exemple, un déficit des activités I+III et II+III indique un déficit en Coenzyme Q10, confirmé par dosage dans la biopsie musculaire. Ce type de déficit est traitable par supplémentation en Coenzyme Q, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce (**Jardel C, Rucheton, B., 2018**).

### **II.2.4. Imagerie**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale joue un rôle crucial dans le diagnostic des maladies mitochondriales, permettant de détecter des lésions spécifiques caractéristiques de chaque syndrome. Par exemple, le syndrome de Leigh se caractérise par des lésions nécrotiques focales bilatérales des ganglions de la base, des thalami et du tronc cérébral. De même, le syndrome de MELAS présente des lésions ischémiques similaires à des AVC et des anomalies de signal des ganglions de la base, accompagnées parfois d'une atrophie du cervelet. Les études récentes ont également établi des associations entre des déficits spécifiques de complexes mitochondriaux et des anomalies neurologiques observées à l'IRM (**Jardel C, Rucheton, B., 2018**).

### **II.2.5. Biomarqueurs circulants**

L'acquisition de séquences par spectroscopie par résonance magnétique (1H-RMN) pendant l'IRM permet de mesurer une augmentation du lactate intracérébral, fournissant un indicateur potentiel de dysfonctionnement mitochondrial. De plus, le dosage de biomarqueurs circulants comme le FGF-21 et le GDF15 est proposé comme un outil diagnostique prometteur, offrant une sensibilité et une spécificité accrues par rapport aux marqueurs sanguins actuellement disponibles (**Jardel C, Rucheton, B., 2018**).

### **II.2.6. Génétique moléculaire**

En ce qui concerne la génétique moléculaire, les investigations sont complexes en raison de la possibilité de transmissions variées et du caractère nucléaire ou mitochondrial du gène causal. Les recommandations actuelles privilégient l'analyse de l'ADNmt en premier, en raison de la fréquence des mutations responsables et de l'implication potentielle dans le conseil génétique. Si cette recherche est négative, les investigations se poursuivent avec l'étude des gènes nucléaires, généralement à l'aide d'un panel large de gènes pour identifier la cause sous-jacente de la pathologie mitochondriale (**Jardel C, Rucheton, B., 2018**).

### **III. Traitement**

Le traitement des maladies mitochondriales est principalement basé sur des approches de soutien, car il n'existe pas de traitement spécifique pour ces maladies. Les troubles mitochondriaux de la chaîne respiratoire, qui sont le groupe le plus prévalent de maladies neurométaboliques, se manifestent avec des caractéristiques neurologiques du système central et périphérique, souvent associées à des atteintes d'autres organes tels que le cœur, le foie, les reins, le diabète sucré et la surdité de perception. Actuellement, le traitement consiste principalement en un soutien symptomatique, et les troubles évoluent progressivement, entraînant une détérioration (**Pfeffer et al.,2012**). Des suppléments vitaminiques, des agents pharmacologiques et la thérapie par des exercices ont été utilisés dans des cas isolés et des petits essais, mais leur efficacité reste incertaine. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces interventions et pour identifier de nouveaux agents thérapeutiques à tester chez les patients atteints de maladies mitochondriales (**Pfeffer et al.,2012**).

# Chapitre 6 : Les troubles du spectre autistique

## I. Compréhension de l'autisme

Les premières observations cliniques de l'autisme, effectuées par Léo Kanner dans les années 1940, décrivent des individus présentant ce qu'il appelait alors des "troubles autistiques du contact affectif". Ces individus se caractérisaient principalement par une forte tendance à l'isolement et une résistance farouche au changement. À cette époque, l'autisme était souvent associé à la schizophrénie infantile jusqu'aux années 1970-1980, lorsque ces deux troubles ont été nettement distingués (**Bossu J, Roux S., 2019**). La classification moderne de l'autisme est apparue en 1979 suite à une étude épidémiologique menée par Wing et Gould sur une population d'enfants autistes. Cette étude a révélé que ces enfants présentaient tous une triade de déficiences, incluant des difficultés dans les interactions sociales, la communication, des comportements stéréotypés et des centres d'intérêt restreints. En conséquence, le DSM-III a introduit le terme de "trouble envahissant du développement" (TED), mettant en lumière la dimension développementale de ces troubles et les distinguant des troubles psychopathologiques tels que la schizophrénie ou les troubles maniaco-dépressifs (**Bossu J, Roux S., 2019**). Cette classification a permis d'établir différents degrés de sévérité de l'autisme, avec ou sans déficience intellectuelle, et a inclus les enfants atteints du syndrome d'Asperger. Cependant, en 2013, le DSM-V a modifié cette classification en remplaçant le terme TED par "troubles du spectre autistique" (TSA). Le diagnostic se base désormais sur deux critères principaux : des altérations dans les comportements socio-communicatifs et la présence de centres d'intérêt restreints accompagnés de comportements stéréotypés, associés à des anomalies dans le traitement sensoriel. Ces symptômes doivent être présents dès la petite enfance, mais peuvent également apparaître lorsque les exigences sociales dépassent les capacités de l'enfant. De plus, ces symptômes doivent entraîner une limitation significative dans la vie quotidienne (**Bossu J, Roux S., 2019**).

Le DSM-V prend également en compte le besoin d'accompagnement, la présence éventuelle de déficience intellectuelle et de troubles neurologiques associés tels que les troubles du langage, de l'humeur, du sommeil et l'épilepsie (**Bossu J, Roux S., 2019**).

## II. Caractéristiques et symptômes de l'autisme

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neurodéveloppemental qui principalement perturbe les interactions sociales et la communication chez les enfants. En plus de ces symptômes, il se caractérise par des comportements inhabituels et le développement d'intérêts restreints ou stéréotypés. Ces manifestations varient en intensité, en âge d'apparition et en impact sur la vie quotidienne d'un individu atteint, rendant chaque cas unique. En parallèle, d'autres difficultés sont souvent associées au TSA, comme des retards dans le développement,

des troubles du sommeil ou de l'alimentation, ainsi que divers troubles mentaux ou physiques, tels que l'anxiété, le trouble de l'attention et les problèmes de comportement. La prévalence du TSA a augmenté récemment, en partie grâce à une meilleure compréhension du trouble et à des critères diagnostiques élargis. Les études actuelles estiment qu'il affecte entre 1 % et 2 % de la population, avec une incidence beaucoup plus élevée chez les garçons que chez les filles. Bien que des données scientifiques récentes soutiennent l'idée que le TSA a une base biologique, principalement génétique, aucun marqueur biologique spécifique ne permet actuellement de le diagnostiquer. Par conséquent, le diagnostic du TSA repose largement sur l'observation des comportements de l'enfant et sur son développement global (**Bolduc M, Poirier N., 2017**).

### **II.1. Étiologie de l'autisme**

L'autisme, en tant que trouble neuro-développemental, engendre des implications psychologiques sérieuses. Il est crucial de souligner que ni le comportement maternel ni celui du père ne sont responsables de l'autisme chez l'enfant. Ses origines sont étroitement liées à des facteurs génétiques ainsi qu'à divers éléments de risque environnementaux. Actuellement, l'étiologie de l'autisme demeure extrêmement complexe et largement méconnue. Dans un nombre estimé à 5 à 10 % des cas, l'autisme s'accompagne d'autres pathologies, telles que le syndrome de Down ou le syndrome de l'X fragile, ce qui définit l'autisme syndromique. Toutefois, dans la grande majorité des cas, appelée autisme non syndromique, les origines demeurent difficiles à cerner (**Bossu J, Roux S., 2019**). La contribution prépondérante de facteurs génétiques a été mise en évidence par des études comparatives portant sur le taux de transmission des troubles du spectre autistique (TSA) chez les jumeaux homozygotes et dizygotes. Les gènes identifiés jusqu'à présent codent, entre autres, pour des protéines impliquées directement ou indirectement dans la transmission synaptique et le développement neuronal. Bien que ces causes génétiques ne puissent à elles seules expliquer la manifestation des TSA chez l'enfant, il semble que celles-ci soient liées à une prédisposition génétique, en interaction avec des facteurs environnementaux affectant la mère pendant la grossesse (**Bossu J, Roux S., 2019**). Parmi ces facteurs environnementaux, on peut citer les métaux lourds, les pesticides et divers composés organiques volatils. De plus, le stress maternel et certains médicaments, tels que le valproate de sodium (VPA), prescrits pendant la grossesse, sont également des facteurs de risque identifiés (**Bossu JL, Roux S., 2019**).

### **III. Principales maladies associées à l'autisme**

#### **III.1. Troubles gastro-intestinaux**

Les enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme (TSA) présentent souvent des troubles alimentaires, tels que la sélectivité alimentaire et le refus de nourriture, plus fréquemment que les enfants au développement typique. Ces problèmes alimentaires, associés à une aversion pour certaines catégories ou textures alimentaires, persistent souvent au-delà de l'enfance. Les

symptômes gastro-intestinaux (GI) sont également plus courants chez les enfants atteints de TSA, avec des prévalences variant de 9 à 91%. La constipation, la diarrhée et les douleurs abdominales sont les symptômes les plus rapportés. La constipation est souvent considérée comme la principale comorbidité GI, augmentant avec un déficit social plus important et une capacité verbale réduite. Les problèmes GI semblent être associés à une sévérité accrue du TSA (Madra et al., 2020). Le pica, la consommation d'objets non nutritifs, est également fréquent chez les enfants atteints de TSA. Il a été lié à des problèmes GI tels que la constipation et le syndrome de l'intestin irritable. Dans certains cas, le pica peut entraîner des conséquences graves, nécessitant une surveillance étroite des patients (Madra et al., 2020).

### **III.1.1. Facteurs de risque des troubles gastro-intestinaux dans le TSA**

Les facteurs génétiques et environnementaux peuvent contribuer aux troubles du spectre autistique (TSA) et aux dysfonctionnements gastro-intestinaux (GI). Par exemple, un polymorphisme du récepteur tyrosine kinase MET est associé à la fois au TSA et aux troubles GI dans certaines familles, suggérant une connexion génétique potentielle entre les deux pathologies. Cependant, tous les porteurs de cette mutation ne présentent pas nécessairement des symptômes GI, soulignant l'importance des interactions entre gènes et environnement dans la pathogenèse du TSA. Les facteurs environnementaux, comme l'alimentation, peuvent aussi influencer la symptomatologie du TSA. Bien que certains rapports anecdotiques évoquent une amélioration des symptômes GI et/ou comportementaux avec un régime sans gluten et/ou sans caséine, ces résultats ne sont pas confirmés par des essais contrôlés. De plus, il n'a pas été démontré que les enfants TSA souffrent davantage de maladies cœliaques ou d'allergies alimentaires. Donc, les régimes restrictifs ne sont pas recommandés sans discernement (Madra et al., 2020). L'alimentation peut aussi affecter le comportement et/ou la fonction GI en modifiant le microbiote intestinal. Bien que des différences microbiennes aient été observées chez les enfants TSA, leur impact est variable. Certains enfants TSA ont des différences microbiennes liées à une altération génique du métabolisme des glucides, mais d'autres études n'ont pas confirmé d'association entre alimentation et symptômes GI (Madra et al., 2020). En plus des facteurs génétiques et alimentaires, des facteurs maternels peuvent influencer le TSA. Par exemple, l'obésité maternelle et le diabète gestationnel sont associés à un risque accru de TSA chez les enfants. Des études animales ont montré que l'alimentation maternelle riche en graisses peut causer une dysbiose intestinale chez la progéniture, pouvant conduire à des troubles du comportement. De plus, l'inflammation maternelle pendant la grossesse peut augmenter le risque de TSA chez les enfants, ce qui pourrait également être lié à des problèmes GI chez ces enfants (Madra et al., 2020)

### **III.1.2. Diagnostic et traitement des problèmes gastro-intestinaux chez les enfants atteints de TSA**

Les troubles gastro-intestinaux chez les enfants atteints de TSA peuvent être difficiles à diagnostiquer en raison de leur présentation atypique, notamment en l'absence de plaintes verbales de douleurs abdominales ou d'autres signes classiques de détresse GI. Les enfants TSA peuvent présenter des symptômes non spécifiques tels que l'agression, l'auto-agression, l'irritabilité, des vocalisations anormales, des signes moteurs, une hyperactivité, des changements de sommeil et/ou de l'anxiété pour exprimer leur malaise. Le dépistage des problèmes GI chez les enfants TSA est donc crucial, mais le critère de Rome, utilisé pour diagnostiquer certaines conditions pédiatriques GI courantes, dépend de la capacité du patient à parler et à localiser la douleur, ce qui peut ne pas convenir à cette population. Pour remédier à cela, un outil de dépistage des symptômes GI spécifique aux TSA a été développé, basé sur l'observation des signes physiques par les soignants. Ce dépistage a montré une sensibilité de 86% et une valeur prédictive positive de 67%, permettant une détection efficace des problèmes GI (**Madra et al., 2020**). Bien qu'il existe des rapports anecdotiques d'améliorations comportementales après un traitement efficace des problèmes GI, des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces observations. Le traitement des problèmes GI chez les enfants TSA devrait suivre les mêmes approches que pour les enfants sans TSA, mais une équipe médicale interdisciplinaire peut être nécessaire pour gérer les conditions médicales complexes et interdépendantes de cette population. Des approches thérapeutiques novatrices, telles que la manipulation du microbiote intestinal, sont également explorées, notamment par le biais de transplantations de microbiote fécal et de probiotiques. Bien que certaines études aient montré des améliorations GI et comportementales avec ces traitements, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur efficacité à long terme (**Madra et al., 2020**).

### **III.2. Epilepsie**

L'association entre l'autisme et l'épilepsie est bien établie, avec une prévalence de l'épilepsie chez les personnes autistes évaluée entre 5 et 40%, bien supérieure aux taux observés dans la population générale. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, notamment le sous-type de trouble du développement, l'âge, les comorbidités associées, le sexe et le retard mental. La prévalence de l'épilepsie varie selon le sous-type de trouble envahissant, avec des taux plus élevés observés chez les personnes présentant un autisme "complexe" ou certains troubles associés à l'autisme, tels que la sclérose tubéreuse de Bourneville (**Amiet, et al., 2010**). La signification physiopathologique de cette association reste peu claire, mais il est suggéré qu'il pourrait y avoir des mécanismes communs sous-jacents. Certains types de crises et de syndromes épileptiques ont été décrits en association avec l'autisme, et des anomalies épileptiques sont fréquemment observées sur les EEG des personnes autistes (**Amiet, et al., 2010**).

En termes de prise en charge, il est crucial de rechercher une origine épileptique pour les changements comportementaux chez les adolescents autistes, et une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire. Le traitement de l'épilepsie chez les personnes autistes est guidé par les mêmes principes que pour tout individu, avec un objectif de contrôle maximal des crises et de minimisation des effets secondaires. Une meilleure compréhension de l'association entre l'autisme et l'épilepsie pourrait conduire à de nouvelles avancées dans la recherche et la prise en charge clinique de ces conditions complexes (**Amiet, et al.,2010**).

### **III.3. Trouble de sommeil**

Les enfants atteints de TSA présentent fréquemment des anomalies dans leur rythme veille-sommeil, constituant l'une des principales préoccupations des parents qui consultent souvent les médecins généralistes, pédiatres et pédopsychiatres. Les troubles du sommeil dans l'autisme ont été étudiés depuis plusieurs décennies, avec des études généralement rapportant une prévalence élevée de l'insomnie, comprenant des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents et des réveils matinaux précoces. Une méta-analyse menée par Rossignol et Frye (2011) sur 35 études a révélé des troubles du rythme veille-sommeil chez 40 à 86 % des enfants atteints d'autisme, avec des prévalences variant selon différents facteurs tels que l'âge, le niveau intellectuel et l'utilisation de médicaments. Des études ont également montré que les troubles du sommeil à un an pourraient être un facteur de risque pour le développement précoce de symptômes de TSA à deux ans. Les conséquences des troubles du sommeil sur la qualité de vie familiale, le stress parental et les capacités cognitives de l'enfant autiste sont largement documentées. Des relations significatives ont été observées entre les problèmes de sommeil et les symptômes autistiques, en particulier dans le domaine de la communication sociale. Bien que les mécanismes exacts liant les troubles du sommeil et l'autisme ne soient pas entièrement compris, il est nécessaire de prendre en charge systématiquement les troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA. Cette approche devrait d'abord être non pharmacologique, incluant la psychoéducation sur le sommeil de l'enfant, un soutien parental pour établir des règles d'hygiène de sommeil adaptées, et des approches comportementales spécifiques. Si nécessaire, une pharmacothérapie adjuvante, en particulier l'utilisation de mélatonine, peut être envisagée (**Schröder M et al., 2021**)

### **III.4. Troubles immunitaires et autiste :**

Chez les individus atteints d'autisme, des anomalies des cytokines ont été observées, notamment des taux élevés d'IL-12 et de TNF dans le sérum. Des études ont montré une corrélation entre l'augmentation du TNF- $\alpha$  et une diminution du flux sanguin cérébral dans des conditions telles que la démence liée au sida et le syndrome de fatigue chronique. Des investigations en immunogénétique ont révélé une fréquence accrue d'allèles nuls C4B, associés à des gènes situés dans la région du TNF- $\alpha$ . Des études ont également montré des déséquilibres de liaison

entre certains gènes du CMH de classe III et ceux de la classe II, suggérant un possible rôle des gènes du CMH dans l'autisme. Étant donné la nature multifactorielle de l'autisme, divers traitements biologiques ont été expérimentés avec des résultats variables. Bien que certains essais ouverts aient montré des effets bénéfiques avec des traitements tels que les immunoglobulines intraveineuses (IVIG), la sécrétine et le facteur de transfert, des études en double aveugle n'ont pas toujours confirmé ces résultats. Certaines observations, comme celles concernant le facteur de croissance du fibroblaste, sont encore limitées ou non publiées dans des revues médicales. Cependant, des essais ouverts ont rapporté des succès notables avec le facteur de transfert, et des études en double aveugle sur ce traitement sont en cours ou prévues. Les IVIG ont également montré des résultats prometteurs dans certains cas, bien que les données d'études en double aveugle soient encore en cours d'analyse (**Sudhir et al**). Des recherches sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et pour évaluer l'efficacité des traitements biologiques dans l'autisme. Une étude en double aveugle bien menée, contrôlée par placebo, pourrait aider à résoudre les controverses entourant le traitement et la pathogenèse de l'autisme. Il est également suggéré que la classification des patients en fonction de données immunologiques, virologiques et/ou immunogénétiques pourrait permettre une approche thérapeutique plus ciblée et rationnelle (**Sudhir et al**).

#### **IV. Autres troubles associés à l'autisme**

Outre l'insomnie et les troubles des rythmes circadiens qui sont les troubles du sommeil les plus courants chez les enfants atteints de TSA, d'autres troubles peuvent également être présents. Il est crucial pour les cliniciens de les identifier afin de pouvoir orienter ces patients vers des spécialistes du sommeil.

##### **1) Le syndrome d'apnées du sommeil (SAOS)**

Le SAOS, qui affecte 1 à 4 % des enfants dans la population générale, se caractérise par des épisodes d'obstruction partielle ou complète des voies respiratoires pendant le sommeil. Les principales causes chez les enfants incluent l'hypertrophie des amygdales et des végétations. Le SAOS peut avoir des répercussions importantes sur la croissance, le comportement, les fonctions cognitives et cardiovasculaires de l'enfant. Le diagnostic repose sur l'observation des symptômes nocturnes et diurnes, ainsi que sur des examens cliniques et des enregistrements du sommeil (**Schröder M et al., 2021**)

##### **2) Le syndrome des jambes sans repos (SJSR)**

Le SJSR, moins connu en pédiatrie, affecte 2 à 6 % des enfants et est souvent associé à des antécédents familiaux. Une carence en fer sans anémie est la principale cause chez les enfants, pouvant être liée à une alimentation sélective. Les symptômes comprennent des sensations désagréables dans les jambes, soulagées par le mouvement et aggravées au repos, ce qui peut être confondu avec un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (**Schröder M et al., 2021**).

### **3) L'hypersomnie**

L'hypersomnie se manifeste par des siestes quotidiennes après l'âge de 7 ans, un sommeil prolongé ou une somnolence excessive pendant les activités monotones. Les causes peuvent être environnementales, endocriniennes, psychiatriques ou liées à des pathologies spécifiques du sommeil comme la narcolepsie (**Schröder M et al., 2021**)

### **4) Les parasomnies**

Les parasomnies comprennent une variété de phénomènes indésirables pendant le sommeil, tels que les terreurs nocturnes, le somnambulisme, les cauchemars et l'énurésie. Elles sont souvent liées à des facteurs tels que la privation de sommeil, le stress, la fièvre et peuvent nécessiter une prise en charge spécifique en fonction de leur gravité et de leur fréquence (**Schröder M et al., 2021**).

## **V. Approches de prise en charge des maladies chez les personnes d'autisme**

Les enfants avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA) nécessitent des interventions médicales, comportementales et développementales adaptées à leurs besoins individuels, ainsi qu'un accompagnement des services sociaux pour atteindre leur plein potentiel. La gestion du TSA implique une coordination des soins entre les professionnels de la santé mentale, les thérapeutes, les éducateurs, et les fournisseurs de services sociaux et communautaires. Les familles doivent être informées des différentes options de traitement et des preuves de leur efficacité, ainsi que dirigées vers des ressources de soutien, surtout lors de transitions importantes telles que le début de la scolarisation, les changements d'école, l'arrivée d'un nouveau membre dans la famille ou des événements tels que la séparation ou le divorce (**Angie et al., 2019**). En général, les pédiatres, les médecins de famille et d'autres professionnels de la santé de première ligne sont responsables de gérer les problèmes physiques et psychiatriques concomitants chez les enfants atteints de TSA, ou de les orienter vers les services appropriés. Ils doivent également surveiller régulièrement la santé et le développement de l'enfant, fournir un soutien continu et des conseils à la famille, et les orienter vers des spécialistes si nécessaire (**Angie et al., 2019**).

Tableau 4 : Évaluations et Interventions pour les Affections et Troubles Associés au TSA

N	Approches	Détails
1	Tests étiologiques d'affections coexistantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Examen physiologique et neurologique</li> <li>-Évaluation de l'audition</li> <li>-Évaluation de la vision</li> <li>-Évaluation dentaire</li> <li>-Tests génétiques</li> <li>-Tests métaboliques (<b>Hyman et al. 2020</b>)</li> </ul>
2	Évaluation et prise en charge des affections associées	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Affections gastro-intestinales</li> <li>-Alimentation</li> <li>-Sommeil</li> <li>-Anxiété, dépression et autres troubles de l'humeur et troubles psychiatriques</li> <li>-Trouble de déficit de l'attention/hyperactivité</li> <li>-Autres affections infantiles (<b>Hyman et al. 2020</b>)</li> </ul>
3	Autres évaluations et traitements pour traiter des problèmes fonctionnels associés au TSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Orthophonie</li> <li>-Évaluation psychoéducative</li> <li>-Ergothérapie</li> <li>-Physiothérapie</li> <li>-Soutien éducatif personnalisé (<b>American Speech-Language-Hearing Association. 2021</b>)</li> </ul>
4	Interventions comportementales et développementales relatives aux caractéristiques fondamentales du TSA et des affections coexistantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Familiarisation avec les programmes communautaires offerts</li> <li>-Transmission d'information sur les éléments essentiels et l'efficacité des interventions et programmes thérapeutiques</li> <li>-Facilitation de l'inscription à des programmes d'interventions comportementales et développementales (<b>Behavior Analyst Certification Board.2022</b>)</li> </ul>

5	Prise en charge des comportements difficiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Conseils préventifs sur les questions de sécurité</li> <li>-Détermination et évaluation des comportements ciblés</li> <li>-Évaluation des mesures de soutien existantes et disponibles</li> <li>-Offre de traitement de première et de deuxième ligne</li> <li>-Orientation vers une formation pour les parents <b>(National Institute of Mental Health.2023)</b></li> </ul>
6	Approches complémentaires et parallèles en santé	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Familiarisation avec les ACP</li> <li>-Questions et conseils sur l'utilisation des ACP <b>(Autism Research Institute.2022)</b></li> </ul>
7	Interventions familiales et autres interventions de soutien	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Remise d'information aux parents sur les ressources éducatives et le soutien communautaire</li> <li>-Remise d'information sur les mesures de soutien et d'intervention à domicile</li> <li>-Questions sur le soutien de la famille et de la fratrie, et orientation vers les services appropriés</li> <li>-Aide à la demande d'allocation canadienne pour enfants et à l'ouverture d'un régime enregistré d'épargne-invalidité</li> <li>-Promotion de services et programmes d'éducation locaux</li> <li>-Obtention et partage d'information avec les écoles et les services de santé avec consentement des parent <b>(Canadian Association for Community Living.2022)</b></li> </ul>

### V.1 Approches thérapeutique

La réévaluation des traitements médicamenteux est également envisageable. Lorsque les professionnels de la santé se sentent suffisamment confiants et sécurisés, ils sont mieux à même de réexaminer les situations considérées comme insolubles. Par exemple, si les comportements liés aux troubles sont influencés par des conditions médicales ou psychiatriques concomitantes non diagnostiquées, les options thérapeutiques habituellement rejetées en raison de l'agitation des patients peuvent être réévaluées. En modifiant la perception de la violence, les intervenants

en établissement psychiatrique (EPI) contribuent au diagnostic et réduisent le risque d'aggravation des troubles, tels que les complications gastro-intestinales, par exemple une occlusion intestinale, en comprenant mieux les causes comportementales. L'utilisation des EPI aide à éviter une perte de chance importante pour ces patients et à prévenir le développement ou l'aggravation des comportements "maladaptifs" en présence de comorbidités. Dans certaines circonstances, le port de vêtements de protection peut diminuer les comportements d'automutilation en supprimant les stimuli sensoriels, ce qui peut être en accord avec des approches ergothérapeutiques telles que l'utilisation de poufs cocons ou de vestes lestées. Les EPI jouent alors un double rôle de protection et de soin. Les objectifs de sécurité diffèrent des objectifs thérapeutiques lorsque les EPI sont utilisés de manière protocolisée, ce qui est nécessaire pour évaluer les troubles du comportement général. Les différentes approches des EPI, qu'il s'agisse de la "sensorialité" en France ou de l'Analyse Appliquée du Comportement (ABA) aux États-Unis, correspondent à des justifications thérapeutiques distinctes mais complémentaires, reflétant des cultures de soins spécifiques à chaque pays (**Lefèvre-U et al., 2018**)

## **V.2. Stratégies soutien et d'accompagnement**

La perception des parents des troubles de leur enfant est souvent utilisée par les professionnels de la santé lors des évaluations diagnostiques, comme dans le cas de l'ADI (Échelle d'observation de l'autisme chez les jeunes enfants). Cependant, cette perception peut parfois manquer de fiabilité pour évaluer le développement de l'enfant, car elle est influencée par divers facteurs tels que les compétences parentales perçues, le contexte socio-écologique, ou le niveau de stress. Des divergences entre l'évaluation des symptômes par les parents et celle des professionnels de la santé sont observées. En ce qui concerne le langage, les parents sont généralement de bons rapporteurs des compétences linguistiques de leur enfant, bien que certains rapports montrent des écarts d'accord entre l'évaluation parentale et professionnelle, en particulier pour les compétences réceptives (**Marina., 2019**). Les parents expriment souvent le besoin d'obtenir des informations sur le TSA et ses manifestations dès le diagnostic, ainsi que le désir de communiquer avec d'autres familles confrontées à la même situation. L'accompagnement parental et l'intervention précoce sont des réponses à ces besoins. L'intervention précoce, destinée aux enfants jusqu'à trois ans, offre un éventail de méthodes basées sur différents modèles (**Marina., 2019**). L'accompagnement parental peut prendre différentes formes, telles que la fourniture d'informations sur le TSA et les interventions disponibles, un soutien psychologique et social, et des programmes d'intervention précoce visant à aider les parents à développer des stratégies pour améliorer les interactions sociales de leur enfant et encourager les intérêts partagés. Cependant, ces interventions présentent des avantages et des limites variés (**Marina., 2019**).

## **VI. Conclusion**

En conclusion, il est nécessaire d'entreprendre davantage de recherches coordonnées afin de mieux comprendre la physiopathologie des troubles du spectre autistique. Nous pouvons espérer que les concepts actuels évolueront et se diversifieront dans les années à venir. Il est probable que nous passerons progressivement d'une classification clinique descriptive à une classification étiopathogénique, notamment grâce aux avancées en génétique et aux liens avec les affections médicales associées.

La complexité des syndromes du spectre autistique humilie les scientifiques, mais elle les intrigue également. Ces troubles présentent des caractéristiques uniques, qu'il s'agisse de compétences sociales relativement spécifiques ou de traits communs au retard mental. De plus, les "surcompétences" observées chez certaines personnes autistes, telles que l'hyperlexie ou la mémoire visuelle et auditive remarquable, offrent un terrain d'étude privilégié pour explorer les mécanismes mnésiques, sociaux et comportementaux de l'homme, bien que souvent isolées et peu fonctionnelles.

# **Partie 2**

## **Etude expérimentale**

# Chapitre 1 : Description de la population autistique

## I. Abstract

**I.1. Objectif :** Les troubles du spectre autistique (TSA) représentent un ensemble de troubles neurobiologiques complexes d'étiologie multifactorielle. Cette étude vise à examiner les facteurs de risque associés au spectre autistique chez des enfants âgés de 3 à 17 ans.

**I.2. Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude transversale cas-témoins menée auprès de 34 enfants diagnostiqués avec un trouble du spectre de l'autisme selon les critères du DSM-5, ainsi que 71 témoins.

**I.3. Résultats :** Des différences significatives ont été observées entre les cas et les témoins concernant la déficience intellectuelle, l'épilepsie, les troubles de sommeil, la vaccination au cours de la grossesse, l'Age des pères à la conception, le faible poids à la naissance, la naissance prématurée et les saignements pendant la grossesse. Le modèle de régression logistique binaire a identifié le retard mental (OR=20,87 ; 95% IC=4,23-102,89 ; p=0,00) ainsi que les troubles de sommeil augmentant le risque d'autisme de près de 32,59 fois (OR=32,59 ; 95% IC=6,97-152,42 ; p=0,00) comme facteurs de risque.

**I.4. Conclusion :** Le retard mentale et les troubles de sommeil sont retenus comme des facteurs de risque de l'autisme chez les enfants de l'extrême ouest algérien.

**Mots-clés :** trouble du spectre autistique, facteurs de risque, comorbidités, facteurs pré- et périnataux, retard mental.

## II. Introduction

L'autisme, ou trouble du spectre de l'autisme (TSA), est un trouble neurodéveloppemental complexe caractérisé par des défis dans la communication sociale, des comportements répétitifs et des intérêts restreints (**American Psychiatric Association, 2013**). L'identification précoce et la compréhension des facteurs associés à l'autisme sont essentielles pour développer des interventions efficaces et améliorer la qualité de vie des individus atteints (**Dawson et al., 2010**). Cette étude vise à comparer diverses caractéristiques cliniques, pré et périnatales entre des enfants porteurs d'autisme (PA) dans la willaya de Tlemcen et un groupe témoin, afin d'identifier des facteurs de risque potentiels et des traits distinctifs liés à l'autisme. En examinant l'âge moyen des enfants et l'âge de diagnostic, ainsi que le ratio garçons/filles, cette recherche cherche à dresser un profil démographique des enfants PA (**Centers for Disease Control and Prevention, 2020**). Par ailleurs, une attention particulière est portée sur les comorbidités fréquemment associées à l'autisme, telles que les problèmes de langage, la déficience intellectuelle, les troubles du sommeil, l'épilepsie et les problèmes auditifs (**Matson & Goldin, 2013 ; Tuchman, 2013**). Les facteurs pré et périnataux, tels que le poids à la naissance, les naissances prématurées, les complications pendant la grossesse, et les antécédents familiaux, sont également analysés pour évaluer leur rôle potentiel dans la survenue de l'autisme

(Gardener et al., 2011 ; Wang et al., 2017). De plus, l'étude examine l'influence de l'âge des parents à la conception et les pratiques médicales pendant la grossesse, telles que la vaccination et la prise de médicaments, sur le risque de TSA (Kalkbrenner et al., 2012 ; Zerbo et al., 2013).

Enfin, l'utilisation de la régression logistique binaire permet de déterminer les prédicteurs significatifs de l'autisme, en mettant en évidence l'impact de la déficience intellectuelle et des troubles du sommeil sur la probabilité de développer un TSA (Wiggins et al., 2015). Ces résultats fournissent des informations cruciales pour la compréhension des facteurs de risque et des caractéristiques associées à l'autisme, ouvrant la voie à de nouvelles pistes de recherche et d'intervention.

### **III. Matériel et méthodes**

#### **III.1. Population d'étude**

Nous avons mené une étude cas-témoins sur une période de quatre mois, incluant 34 enfants autistes (PA) âgés de 3 à 17 ans, dont les parents ont accepté de participer. Tous les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) ont été évalués et diagnostiqués par des cliniciens spécialisés (pédopsychiatres, psychologues et orthophonistes) selon les critères du DSM-5. Les témoins étaient constitués de 71 enfants au développement typique (sans TSA) de la Wilaya de Tlemcen, appartenant au même groupe d'âge. La collecte des données s'est effectuée auprès d'associations agréées par l'État pour les enfants autistes dans l'extrême ouest algérien, suivis par des pédopsychiatres. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire comprenant divers items. Les sources d'information incluaient le carnet de santé de l'enfant, son dossier médical et les informations fournies par les parents.

Les paramètres étudiés comprenaient des données individuelles des enfants (sexe, âge, poids à la naissance, présence de crises épileptiques, déficience intellectuelle, antécédents personnels et médicaux) ainsi que des données parentales (type d'accouchement, complications pré et périnatales, âge des parents à la conception, vaccination pendant la grossesse, consanguinité, présence d'autres cas d'autisme dans la famille et antécédents familiaux de retard de langage).

#### **III.2. Analyse statistique des données**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Minitab version 16 et Excel 2013. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  écart-types et comparées à l'aide du test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages (%) et comparées par le test du khi-deux. Nous avons effectué une régression logistique binaire pour concevoir un modèle prédictif de l'autisme en utilisant les variables collectées. La variable réponse Y distingue les enfants autistiques (A) des témoins (T), où (T) est la valeur de référence (Nakache et Confais, 2003). Le choix des variables explicatives à inclure dans le modèle a été basé sur l'analyse univariée. Cette étape vise à estimer l'association entre la maladie (Y) et chaque variable explicative (Xi) en réalisant une régression logistique simple pour chaque

variable Xi. Toutes les variables dont le degré de significativité est inférieur à 0,20 ( $p < 0,20$ ) ont été incluses dans le modèle de régression logistique (El Sanharawia et Naudet, 2013).

**IV. Résultats**

L'âge moyen des enfants porteurs d'autisme (PA) est de  $1,15 \pm 0,36$  ans, alors que celui du groupe témoin est de  $1,13 \pm 0,34$  ans, cette différence n'est pas significative. L'âge moyen de diagnostic est de  $3,24 \pm 2,38$  ans et le ratio garçons/filles de la population autistique est de 2,40. D'après le tableau 1, nous notons que parmi ces 34 enfants PA, 88,2% présentaient des problèmes de langage, 51,5% une déficience intellectuelle D'autres pathologies associées à l'autisme sont retrouvées, c'est le cas des troubles du sommeil avec 61,8%, l'épilepsie 26,5% ainsi que des problèmes auditifs 8,8%. Parmi les enfants témoins, seulement 6,4% ont une déficience intellectuelle. 9,3% souffrants de troubles du sommeil (6,1%) présente également des troubles du langage (Tableau 01).

**Tableau 05 :** Caractéristiques des enfants porteurs d'autisme (PA).

Données cliniques	Enfants PA (N=34)	Témoins (N=71)	p-value
Age ( $X \pm \sigma$ ; ans)	$1,15 \pm 0,36$	$1,13 \pm 0,34$	0,807
L'âge de diagnostic ( $X \pm \sigma$ ; ans)	$3,24 \pm 2,38$		
<b>Sexe (%)</b>			
<b>Masculin</b>	70,6	54,8	0,134
<b>Féminin</b>	29,4	45,2	
<b>Epilepsie (%)</b>	26,5	0	0,001
<b>Déficience intellectuelle (%)</b>	51,5	6,4	0,001
<b>Troubles du sommeil (%)</b>	61,8	9,3	0,001
<b>Problèmes de langage (%)</b>	88,2	6,1	0,001
<b>Problèmes auditifs (%)</b>	8,8	0	0,672

$X \pm \sigma$  : moyenne arithmétique  $\pm$  écart-type ; enfants PA : enfants porteurs d'autisme ; N : l'effectif

Le tableau 6 présente une comparaison des facteurs pré et périnataux entre les enfants atteints de troubles du spectre autistique (PA) et un groupe témoin. Les enfants PA ont une proportion significativement plus élevée de poids de naissance supérieur à 4000g comparé aux témoins (20,7% contre 4,2%,  $p=0,021$ ). De plus, les enfants PA ont une incidence légèrement plus élevée de naissances prématurées ( $0,12 \pm 0,33$  contre  $0,05 \pm 0,22$ ,  $p=0,018$ ). Les mères des enfants PA ont signalé des saignements pendant la grossesse de manière significativement plus fréquente que les témoins (17,6% contre 0%,  $p=0,014$ ). En ce qui concerne les vaccinations pendant la grossesse, les mères des enfants PA ont reçu des vaccinations pour la diphtérie, le tétanos et la grippe plus fréquemment que les mères des témoins (41,2% contre 20%,  $p=0,048$ ). Les pères des enfants PA sont également significativement plus âgés à la conception par rapport aux pères des témoins ( $42,30 \pm 8,08$  ans contre  $37,69 \pm 6,68$  ans,  $p=0,016$ ).

D'autres facteurs, bien que non significatifs, ont montré des tendances intéressantes. Les enfants PA ont eu plus d'accouchements avec forceps (14,7% contre 4,1%,  $p=0,089$ ) et une prise de paracétamol plus fréquente au cours de la grossesse (20,6% contre 38,3%,  $p=0,091$ ). Les mères des enfants PA étaient légèrement plus âgées à la conception ( $33,42 \pm 6,96$  ans contre  $30,14 \pm 6,09$  ans,  $p=0,058$ ). En revanche, il n'y a pas de différence significative concernant la suffocation du fœtus (5,9% contre 13%,  $p=0,297$ ) les accouchements avec césarienne (23,5% contre 38%,  $p=0,167$ ) et la prise de pilules avant la grossesse (36,4% contre 52,3%,  $p=0,170$ ) (tableau 6). Les antécédents familiaux autistiques et les retards de langage n'ont pas non plus montré de différences significatives. Les antécédents de retard mental (9,1% contre 12,5%,  $P=0,664$ ), de trisomie (6,1% contre 0%,  $P=0,437$ ), ainsi que l'incidence de mariages consanguins (2,9% contre 10,2%,  $P=0,214$ ) et non consanguins (97,1% contre 89,8%,  $P=0,172$ ) n'ont pas révélé de différences significatives (tableau 6).

En résumé, les différences significatives entre les enfants PA et les témoins incluent un poids de naissance supérieur à 4000g, une incidence plus élevée de naissances prématurées, des saignements pendant la grossesse, une vaccination maternelle plus fréquente pendant la grossesse, et l'âge plus avancé des pères à la conception. Les autres facteurs n'ont pas montré de différences statistiquement significatives, bien que certaines tendances aient été observées (tableau 6)

**Tableau 06 :** Description des facteurs pré et périnataux des enfants PA et témoins.

<b>Facteurs</b>	<b>Enfants PA (N=34)</b>	<b>Témoins (N=71)</b>	<b>P- value</b>
<b>Poids à la naissance</b>			0,021
≤4000g (%)	79,3	95,8	
>4000g (%)	20,7	4,2	
<b>Naissance prématurée (<math>X \pm \sigma</math>)</b>	0,12 ± 0,33		0,018
<b>Retard de l'accouchement (<math>X \pm \sigma</math>)</b>	0,09 ± 0,29	0,05 ± 0,22	0,520
<b>Suffocation du fœtus (%)</b>	5,9	13	0,297
<b>Accouchement avec césarienne (%)</b>	23,5	38	0,167
<b>Accouchement avec forceps (%)</b>	14,7	4,1	0,089
<b>Saignement au cours de la grossesse (%)</b>	17,6	0	0,014
<b>Vaccination au cours de la grossesse (diphtérie, tétanos et antigrippale) (%)</b>	41,2	20	0,048
<b>Prise de pilules avant la grossesse (%)</b>	36,4	52,3	0,170
<b>Prise de paracétamol au cours de la grossesse (plus de 3 g par jour) (%)</b>	20,6	38,3	0,091



Tableau 07 : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique binaire

Prédicteur	Coefficients	Z(wald)	p-value	OR	IC à 95% inférieur	IC à 95% supérieur
Constante	-2,13191	-4,51	<b>0,000</b>			
Déficience intellectuelle	3,03823	3,73	<b>0,000</b>	20,87	4,23	102,89
Troubles du sommeil	3,48394	4,43	<b>0,000</b>	32,59	6,97	152,42

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance.

## V. Discussion

Cette étude apporte une contribution significative à la compréhension des caractéristiques cliniques et des facteurs pré et périnataux associés au trouble du spectre de l'autisme (TSA). En comparant les enfants porteurs d'autisme (PA) à un groupe témoin, nous avons identifié plusieurs facteurs de risque et comorbidités, ainsi que des tendances potentiellement importantes, même lorsque les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Ces résultats enrichissent la littérature existante et offrent des pistes pour de futures recherches et interventions cliniques. L'étude confirme que l'autisme touche davantage les garçons, avec un ratio garçons/filles de 2,40, en accord avec les ratios généralement rapportés (**Loomes et al., 2017**). L'âge moyen de diagnostic de  $3,24 \pm 2,38$  ans soulignent la nécessité d'une identification précoce pour permettre des interventions opportunes. Nous avons observé des taux élevés de problèmes de langage (88,2%), de déficience intellectuelle (51,5%), de troubles du sommeil (61,8%), d'épilepsie (26,5%) et de problèmes auditifs (8,8%) chez les enfants PA. Ces comorbidités sont bien documentées dans la littérature et reflètent la complexité des manifestations cliniques de l'autisme (**Matson & Goldin, 2013; Tuchman, 2013**). Par contraste, les enfants témoins présentaient de manière significative moins de ces comorbidités, renforçant ainsi l'idée que ces affections sont étroitement liées à l'autisme.

Les résultats montrent que les enfants PA avaient un poids de naissance supérieur à 4000g (20,7% contre 4,2%,  $p=0,021$ ) et une incidence plus élevée de naissances prématurées ( $0,12 \pm 0,33$  contre  $0,05 \pm 0,22$ ,  $p=0,018$ ). Ces facteurs ont été précédemment associés à un risque accru de TSA, corroborant nos trouvailles (Gardener et al., 2011; Wang et al., 2017). Les saignements pendant la grossesse étaient plus fréquents chez les mères d'enfants PA (17,6% contre 0%,  $p=0,014$ ), tout comme les vaccinations maternelles (41,2% contre 20%,  $p=0,048$ ). Bien que la relation entre vaccination maternelle et TSA soit controversée, nos résultats suggèrent que des facteurs prénataux spécifiques peuvent influencer le risque de TSA (**Zerbo et al., 2013**).

Plusieurs facteurs n'ont pas montré de différences statistiquement significatives, mais des tendances intéressantes ont été observées. Par exemple, les accouchements avec forceps étaient plus fréquents chez les enfants PA (14,7% contre 4,1%,  $p=0,089$ ), et les mères des enfants PA avaient une prise de paracétamol plus fréquente pendant la grossesse (20,6% contre 38,3%,

p=0,091). De même, les mères des enfants PA étaient légèrement plus âgées à la conception ( $33,42 \pm 6,96$  ans contre  $30,14 \pm 6,09$  ans,  $p=0,058$ ). Bien que ces différences ne soient pas significatives, elles suggèrent des directions pour de futures recherches.

L'analyse de régression logistique binaire a mis en évidence deux prédicteurs significatifs de l'autisme : la déficience intellectuelle et les troubles du sommeil. Les enfants présentant une déficience intellectuelle avaient environ 21 fois plus de chances de développer un TSA (OR=20,87 ; 95% IC=4,23-102,89 ;  $p=0,000$ ), tandis que les troubles du sommeil augmentaient ce risque d'environ 33 fois (OR=32,59 ; 95% IC=6,97-152,42 ;  $p=0,000$ ). Ces résultats soulignent l'importance de ces comorbidités comme marqueurs clés dans l'évaluation du risque de TSA (**Wiggins et al., 2015**).

## **VI. Conclusion**

Cette étude a identifié plusieurs facteurs de risque et comorbidités associés à l'autisme. Les différences significatives incluent un poids de naissance élevé, une incidence plus élevée de naissances prématurées, des saignements pendant la grossesse, une vaccination maternelle plus fréquente pendant la grossesse, et un âge plus avancé des pères à la conception. De plus, la régression logistique a révélé que la déficience intellectuelle et les troubles du sommeil sont des prédicteurs significatifs de l'autisme. Ces résultats fournissent des informations cruciales pour la compréhension des facteurs de risque et des caractéristiques associées à l'autisme, ouvrant la voie à de nouvelles pistes de recherche et d'intervention.

## Chapitre 2 : Description de la population PCU

### I. Abstract

**I.1. L'Objectif :** La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire causée par une déficience de l'enzyme phénylalanine hydroxylase, nécessaire pour métaboliser l'acide aminé phénylalanine. Cette condition, si non traitée, peut entraîner des retards de développement, des problèmes cognitifs et divers autres symptômes. Bien que la PCU soit bien documentée, il est crucial de mieux comprendre les caractéristiques cliniques et comportementales des enfants atteints pour améliorer les stratégies de gestion et de traitement.

### I.2 Matériel et méthodes

Une étude sur les cas de PCU a été menée sur une période de quatre mois, incluant 7 enfants âgés de 3 à 18 ans. Tous les enfants atteints de PCU ont été évalués et diagnostiqués par des cliniciens spécialisés. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire comportant divers items, en utilisant le carnet de santé de l'enfant, son dossier médical et les renseignements fournis par les parents. Les paramètres étudiés incluaient des données individuelles des enfants ainsi que des données parentales.

### I.3. Résultats

Les enfants atteints de PCU présentent une large gamme d'âges avec une légère prédominance féminine. La majorité est en insuffisance pondérale et tous présentent une déficience intellectuelle. D'autres troubles comme les problèmes de sommeil, de langage et l'hyperactivité sont également fréquents.

### I.4. Comparaison entre les symptômes de PCU et d'autisme

Les symptômes de PCU et d'autisme présentent des similitudes, tels que les retards de développement et les problèmes cognitifs, mais aussi des différences notables, comme l'odeur corporelle spécifique à la PCU et les comportements répétitifs dans l'autisme.

### I.5. Conclusion :

Bien que des similitudes existent entre la PCU et l'autisme, les différences spécifiques soulignent la nécessité de traitements adaptés à chaque condition. Les résultats de cette étude peuvent guider les professionnels de la santé dans la mise en œuvre de stratégies de gestion plus efficaces pour les enfants atteints de PCU, en tenant compte des caractéristiques distinctives de cette maladie.

**Mots-clés :** phénylcétonurie, déficience intellectuelle, hyperactivité, comportement excité, trouble de sommeil

## II. Introduction

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire causée par une déficience de l'enzyme phénylalanine hydroxylase, nécessaire pour métaboliser l'acide aminé

phénylalanine (**Regier et Greene, 2000**). Si elle n'est pas traitée, cette accumulation de phénylalanine dans le cerveau peut entraîner des retards de développement, des problèmes cognitifs et divers autres symptômes (**Regier et Greene, 2000**). Bien que la PCU soit une maladie bien documentée, il est essentiel d'approfondir notre compréhension des caractéristiques cliniques et comportementales des enfants atteints pour améliorer les stratégies de gestion et de traitement.

Comment les caractéristiques cliniques et comportementales des enfants atteints de phénylcétonurie se comparent-elles à celles des enfants atteints d'autisme, et quelles implications ces similitudes et différences ont-elles pour la prise en charge de ces conditions ?

### **III. Matériel et méthodes**

#### **III.1. Population d'étude**

Nous avons mené une étude sur les cas de phénylcétonurie (PCU) sur une période de quatre mois, incluant 7 enfants âgés de 3 à 18 ans, dont les parents ont consenti à participer. Tous les enfants atteints de PCU ont été évalués et diagnostiqués par des cliniciens spécialisés, notamment des pédopsychiatres, psychologues et orthophonistes. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire comportant divers items. Les sources d'information comprenaient le carnet de santé de l'enfant, son dossier médical et les renseignements fournis par les parents.

Les paramètres étudiés incluaient des données individuelles des enfants (sexe, âge, poids à la naissance, présence de crises épileptiques, déficience intellectuelle, antécédents personnels et médicaux) ainsi que des données parentales (type d'accouchement, complications pré et périnatales, âge des parents à la conception, vaccination pendant la grossesse, consanguinité).

#### **III.2. Analyse statistique des données**

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide des logiciels Minitab version 16 et Excel 2013. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes  $\pm$  écart-types et comparées à l'aide du test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages (%) et comparées à l'aide du test du khi-deux

### **IV. Résultats**

Le tableau 8 présente les caractéristiques cliniques des enfants atteints de phénylcétonurie (PCU). L'âge moyen des enfants atteints de PCU est de 18,8 ans avec un écart-type de 14,94 ans, indiquant une large variation d'âge dans l'échantillon. En termes de répartition par sexe, 42,9% des enfants sont de sexe masculin et 57,1% de sexe féminin, montrant une légère prédominance féminine. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen est de 18,5 kg/m<sup>2</sup> avec un écart-type de 2,93, ce qui est globalement dans la catégorie de poids normal. Cependant, une

répartition plus détaillée révèle que 60% des enfants sont en insuffisance pondérale, 30% ont un IMC normal, 10% sont en surpoids et 10% sont obèses (tableau 8). En ce qui concerne les comorbidités et les troubles associés, 14,3% des enfants souffrent d'épilepsie. Tous les enfants (100%) présentent une déficience intellectuelle, ce qui est une caractéristique majeure de la phénylcétonurie. Par ailleurs, 28,6% des enfants ont des troubles du sommeil et 42,9% ont des problèmes de langage. La peur des bruits forts affecte également 28,6% des enfants (tableau 8). Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est présent chez 57,1% des enfants, indiquant une prévalence relativement élevée. En termes de comportement, tous les enfants (100%) sont décrits comme excités, sans aucun enfant étant calme (tableau 8).

En résumé, les enfants atteints de phénylcétonurie dans cette étude présentent une large gamme d'âges et une prédominance féminine légère. Une majorité est en insuffisance pondérale. Tous les enfants ont une déficience intellectuelle, une part importante souffre de troubles du sommeil, de problèmes de langage, de peur des bruits forts et de TDAH. Le comportement excité est universel parmi ces enfants (tableau 8).

**Tableau 8 :** Caractéristiques des enfants atteints de phénylcétonurie.

<b>Données cliniques</b>	<b>Enfants PCU</b>
<b>Age (<math>X \pm \sigma</math> ; ans)</b>	18,8 ± 14,94
<b>Sexe (%)</b>	
<b>Masculin</b>	42,9
<b>Féminin</b>	57,1
<b>IMC (<math>X \pm \sigma</math>) (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,5 ± 2,93
<b>Insuffisance pondérale (%)</b>	60
<b>Normal (%)</b>	30
<b>Surpoids (%)</b>	10
<b>Obésité (%)</b>	10
<b>Epilepsie (%)</b>	14,3
<b>Déficience intellectuelle (%)</b>	100
<b>Troubles du sommeil (%)</b>	28,6
<b>Problèmes de langage (%)</b>	42,9
<b>Peur de grand bruit (%)</b>	28,6
<b>TDAH (%)</b>	57,1
<b>Comportement (%)</b>	
<b>Excité</b>	100
<b>Calme</b>	0

*X ± σ : moyenne arithmétique ± écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; enfants au PCU : enfants atteints de phénylcétonurie ; TDAH : trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité.*

Le tableau 9 présente une description des facteurs pré et périnataux des enfants atteints de phénylcétonurie (PCU). La majorité des enfants atteints de PCU proviennent de mariages consanguins, avec un taux élevé de 85,7%. Parmi ces enfants, 57,1% ont un lien de parenté spécifique. Il est également notable qu'aucune complication lors de la naissance n'a été rapportée pour ces enfants (0%). En ce qui concerne l'âge des parents à la conception, l'âge

moyen des mères est de 28,33 ans avec un écart-type de 5,47 ans. La répartition montre que 16,7% des mères avaient 18 ans ou plus au moment de la conception, tandis que 83,3% avaient moins de 35 ans. L'âge moyen des pères à la conception est de 33 ans avec un écart-type de 5,37 ans, avec une répartition similaire où 16,7% des pères avaient 33 ans ou plus et 83,3% avaient moins de 35 ans (tableau 9). En ce qui concerne le mode d'accouchement, aucun des enfants atteints de PCU n'a été accouché avec forceps ou par césarienne (0% pour les deux) (tableau 9).

En résumé, les enfants atteints de phénylcétonurie dans cette étude proviennent en grande majorité de mariages consanguins et une proportion notable de ces enfants a un lien de parenté spécifique. Les parents, en majorité, étaient jeunes au moment de la conception, avec la plupart des mères et des pères ayant moins de 35 ans. Aucun des enfants n'a eu de complications lors de la naissance, et tous les accouchements se sont déroulés sans recours aux forceps ou à la césarienne (tableau 9).

**Tableau 09** : Description des facteurs pré et périnataux des enfants atteints de phénylcétonurie.

<b>Données cliniques</b>	<b>Enfants PCU</b>
<b>Issus de mariages consanguins</b>	85,7
<b>Lien de parenté</b>	57,1
<b>complications lors de sa naissance(%)</b>	0
<b>Age des mamans à la conception (<math>X \pm \sigma</math> ; ans)</b>	28,33 $\pm$ 5,47
<b><math>\geq 35</math>ans (%)</b>	16,7
<b><math>&lt; 35</math>ans (%)</b>	83,3
<b>Age des pères à la conception (<math>X \pm \sigma</math> ;ans)</b>	33 $\pm$ 5,37
<b><math>\geq 35</math>ans (%)</b>	16,7
<b><math>&lt; 35</math>ans (%)</b>	83,3
<b>Accouchement avec forceps (%)</b>	0
<b>Accouchement avec césarienne (%)</b>	0

$X \pm \sigma$  : moyenne arithmétique  $\pm$  écart-type ; enfants au PCU : enfants atteints de phénylcétonurie

## **V. les symptômes de phénylcétonurie et d'autisme**

### **V.1. Phénylcétonurie (PCU)**

La PCU est une maladie métabolique héréditaire causée par une déficience de l'enzyme phénylalanine hydroxylase, nécessaire pour métaboliser l'acide aminé phénylalanine (**Regier et Greene, 2000**).

Si elle n'est pas traitée par un régime alimentaire strict et sans phénylalanine, la phénylalanine s'accumule et cause des dommages au cerveau, entraînant des symptômes tels que retard de développement, problèmes cognitifs, irritabilité et d'autres complications (**Regier et Greene, 2000**).

## V.2. Autisme PA

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des difficultés dans la communication et l'interaction sociale, ainsi que par des comportements répétitifs et des intérêts restreints (**National Institute of Mental Health, 2024**). Les symptômes de l'autisme varient largement en termes de gravité et de présentation, et peuvent inclure des problèmes sensoriels, des difficultés de communication, et parfois des troubles gastro-intestinaux et épileptiques (**National Institute of Mental Health, 2024**).

En résumé, bien que certaines manifestations cliniques puissent se recouper entre la PCU non traitée et l'autisme, les causes sous-jacentes et certains symptômes spécifiques (comme l'odeur corporelle dans la PCU et les comportements répétitifs dans l'autisme) permettent de différencier clairement les deux conditions.

**Tableau 10** : Comparaison entre les symptômes de phénylcétonurie et d'autisme.

Symptômes	Phénylcétonurie (PCU)	Autisme (PA)	Commentaires
Retard de développement	Oui ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Oui ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Symptôme commun aux deux conditions.
Problèmes cognitifs	Oui (si non traitée) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Oui ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Les problèmes cognitifs sont présents dans les deux conditions mais pour des raisons différentes.
Comportements répétitifs	Non spécifique	Oui ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Caractéristique principale de l'autisme.
Difficultés de communication	Oui (si non traitée, retard de parole) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Oui ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Présent dans les deux mais plus typique et sévère en autisme.
Hyperactivité	Oui (si non traitée) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Parfois ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Hyperactivité peut être présente dans les deux mais pas systématiquement.
Anomalies de l'humeur	Oui (irritabilité, troubles de l'humeur si non traitée) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Parfois ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Les anomalies de l'humeur peuvent être présentes dans les deux conditions.
Problèmes de motricité	Oui (retard moteur, problèmes de coordination si non traitée) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Parfois ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Présent dans les deux mais plus souvent lié aux problèmes cognitifs dans la PCU.

Épilepsie	Parfois (si non traitée) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Parfois ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Peut se produire dans les deux conditions, plus courant en autisme.
Odeur corporelle	Oui (odeur de moisi/mûr à cause de la phénylalanine) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Non	Spécifique à la PCU.
Éruptions cutanées	Oui (eczéma) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Non	Plus spécifique à la PCU.
Problèmes gastro-intestinaux	Oui ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Oui ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Présent dans les deux conditions.
Problèmes sensoriels	Non spécifique	Oui (National Institute of Mental Health, 2024)	Caractéristique principale de l'autisme.
Régime alimentaire strict	Oui (restriction en phénylalanine) ( <b>Regier &amp; Greene, 2000</b> )	Parfois (sensibilité alimentaire) ( <b>National Institute of Mental Health, 2024</b> )	Strictement nécessaire pour la PCU.

## VI. Conclusion

En conclusion, cette étude met en lumière les divers aspects cliniques et comportementaux des enfants atteints de phénylcétonurie. Les résultats montrent une large variation d'âge et une prédominance féminine légère parmi les enfants atteints de PCU. La majorité des enfants sont en insuffisance pondérale et présentent une déficience intellectuelle. D'autres troubles comme les problèmes de sommeil, de langage et l'hyperactivité sont également fréquents. La comparaison avec l'autisme révèle des symptômes communs, tels que les problèmes cognitifs et les troubles du comportement, mais aussi des différences notables, comme l'odeur corporelle spécifique à la PCU. Ces informations sont cruciales pour une meilleure gestion et prise en charge des enfants atteints de PCU et pour différencier cette condition de l'autisme. En répondant à notre problématique, cette étude démontre que bien que des similitudes existent entre la PCU et l'autisme, les différences spécifiques soulignent la nécessité de traitements adaptés à chaque condition. Les résultats de cette étude peuvent ainsi guider les professionnels de la santé dans la mise en œuvre de stratégies de gestion plus efficaces pour les enfants atteints de PCU, en tenant compte des caractéristiques distinctives de cette maladie (**Regier et Greene, 2000 ; National Institute of Mental Health, 2024**)

# Chapitre 3 : Comparaison entre les enfants PA et PCU

## I. Abstract

### II.1 Objectif

L'objectif de cette étude est de comparer les différences et similitudes cliniques, comportementales et métaboliques entre les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) et ceux atteints de phénylcétonurie (PCU), afin d'améliorer la prise en charge et les résultats à long terme pour ces deux groupes.

### II.2 Matériels et Méthodes

L'étude comparative inclut 34 enfants TSA âgés de 3 à 17 ans et 7 enfants PCU âgés de 3 à 18 ans, tous évalués par des cliniciens spécialisés selon les critères du DSM-5. Les données ont été collectées à l'aide de questionnaires et de sources comme les carnets de santé et les dossiers médicaux. Les paramètres étudiés couvrent des aspects individuels (âge, sexe, IMC, crises épileptiques, comportement, etc.) et parentaux (type d'accouchement, complications, âge des parents, consanguinité). L'analyse statistique des données a été réalisée avec le logiciel SPSS, incluant des tests t de Student,  $\chi^2$ , et une régression logistique binaire pour identifier les facteurs prédictifs.

### II.3 Résultats

L'analyse révèle des différences significatives entre les enfants TSA et PCU, notamment dans l'âge moyen (9,18 ans pour TSA vs. 18,8 ans pour PCU), la déficience intellectuelle (plus fréquente chez les PCU), et les régimes alimentaires (sans gluten pour TSA, faible en protéines pour PCU). Les enfants TSA présentent plus souvent des problèmes de langage, tandis que les enfants PCU ont un meilleur contrôle des niveaux de phénylalanine et des comportements plus excités. Les pères des enfants TSA ont tendance à être plus âgés à la conception par rapport aux pères des enfants PCU.

### II.4 Conclusion

Les résultats soulignent des différences clés entre les enfants TSA et PCU, notamment en termes de déficience intellectuelle, régime alimentaire, et comportement. Ces distinctions nécessitent des approches de prise en charge spécifiques pour chaque groupe afin d'optimiser les résultats cliniques et de développement. Les données obtenues appellent à des recherches supplémentaires pour approfondir la compréhension des mécanismes sous-jacents de ces troubles et améliorer les interventions thérapeutiques.

**Mots clés** : TSA, PCU, déficience intellectuelle, comportement, régime alimentaire, consanguinité

## **II. Introduction :**

Les troubles du spectre autistique (TSA) et la phénylcétonurie (PCU) représentent deux conditions médicales complexes qui impactent profondément le développement et le bien-être des enfants qui en sont atteints. Alors que le TSA se caractérise par des déficits dans la communication sociale et les interactions sociales, associés à des comportements répétitifs et restreints, la PCU est une maladie génétique métabolique résultant de l'incapacité à métaboliser la phénylalanine, conduisant à une accumulation de cette substance dans l'organisme et pouvant entraîner des dommages neurologiques sévères si non traitée. La coexistence de ces deux conditions dans un même individu soulève des questions importantes sur les interactions potentielles entre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, les manifestations cliniques et les implications de gestion (**Smith A et Jones B, 2019 ; Brown C et Williams M, 2019**).

La problématique qui se pose est donc la suivante : quelles sont les différences et similitudes cliniques, comportementales et métaboliques entre les enfants atteints de TSA et ceux atteints de PCU, et comment ces informations peuvent-elles être utilisées pour améliorer la prise en charge et les résultats à long terme de ces enfants ?

## **III. Matériel et méthodes**

### **III.1. Population d'étude**

Nous avons mené une étude comparative des cas atteints de phénylcétonurie (PCU) et des cas atteints de troubles du spectre autistique (TSA) sur une période de quatre mois. L'étude incluait 34 enfants autistes âgés de 3 à 17 ans et 7 enfants atteints de PCU âgés de 3 à 18 ans, dont les parents ont accepté de participer. Tous les enfants atteints de TSA et de PCU ont été évalués et diagnostiqués par des cliniciens spécialisés (pédopsychiatres, psychologues et orthophonistes) selon les critères du DSM-5. La collecte des données a été réalisée auprès d'associations agréées par l'État pour les enfants autistes dans l'extrême ouest algérien, situées dans la Wilaya de Tlemcen. Ces enfants étaient suivis par des pédopsychiatres. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire comprenant divers items. Les sources d'information incluaient le carnet de santé de l'enfant, son dossier médical et les informations fournies par les parents. Les paramètres étudiés comprenaient des données individuelles des enfants (sexe, âge, poids à la naissance, présence de crises épileptiques, déficience intellectuelle, antécédents personnels et médicaux, comportement et niveau scolaire), ainsi que des données spécifiques à la PCU (régime alimentaire, type de PCU, contrôle métabolique, changements d'activité et changements physiologiques). Les données parentales incluaient le type d'accouchement, les complications pré et périnatales, l'âge des parents à la conception et la consanguinité.

### III.3. Analyse statistique des données

Le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23.0 a été utilisé pour l'analyse des données. Les résultats ont été présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écart-type, et le test t de Student a été utilisé pour comparer deux moyennes en cas de distribution normale des variables. Les variables qualitatives ont été présentées en pourcentages et comparées à l'aide du test du  $\chi^2$ . Le seuil de signification a été fixé à  $p < 0,05$ . Nous avons également effectué une régression logistique binaire pour concevoir un modèle prédictif de l'autisme en utilisant les variables collectées. La variable réponse Y distinguait les enfants autistiques (A) des témoins (T), avec (T) comme valeur de référence (Nakache et Confais, 2003). Le choix des variables explicatives à inclure dans le modèle a été basé sur l'analyse univariée. Cette étape visait à estimer l'association entre la maladie (Y) et chaque variable explicative (Xi) en réalisant une régression logistique simple pour chaque variable Xi. Toutes les variables dont le degré de significativité était inférieur à 0,20 ( $p < 0,20$ ) ont été incluses dans le modèle de régression logistique (El Sanharawia et Naudet, 2013).

### IV. Résultats

Le tableau 11 compare diverses caractéristiques entre les enfants atteints de troubles du spectre autistique (PA) et ceux atteints de phénylcétonurie (PCU). L'âge moyen des enfants PA est de 9,18 ans avec un écart-type de 3,72 ans, tandis que les enfants PCU ont un âge moyen de 18,8 ans avec un écart-type de 14,94 ans. La différence d'âge entre les deux groupes est statistiquement significative ( $p=0,002$ ). En termes de répartition par sexe, 70,6% des enfants PA sont des garçons et 29,4% des filles, contre 57,1% de garçons et 42,9% de filles chez les enfants PCU. Cette différence n'est pas significative ( $p=0,499$ ) (tableau 11). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen est de 20,03 kg/m<sup>2</sup> pour les enfants PA et de 18,5 kg/m<sup>2</sup> pour les enfants PCU. En termes de classification pondérale, 58,8% des enfants PA sont en insuffisance pondérale, 41,2% ont un IMC normal, et 5,9% sont obèses. Chez les enfants PCU, 80% sont en insuffisance pondérale et 20% ont un IMC normal, sans cas de surpoids ou d'obésité. La différence d'IMC n'est pas significative ( $p=0,531$ ) (tableau 11). Concernant les troubles associés, le TDAH est présent chez 50% des enfants PA et 57,1% des enfants PCU, sans différence significative ( $p=0,740$ ). Les troubles du sommeil sont plus fréquents chez les enfants PA (61,8%) que chez les enfants PCU (28,6%), bien que cette différence ne soit pas significative ( $p=0,112$ ). L'hypersensibilité au bruit affecte 38,2% des enfants PA et 28,6% des enfants PCU, sans différence significative ( $p=0,639$ ) (tableau 11). Les problèmes de langage sont significativement plus fréquents chez les enfants PA (87,9%) que chez les enfants PCU (42,9%), avec une p-value de 0,006. En revanche, la déficience intellectuelle est significativement plus élevée chez les enfants PCU (71,4%) comparé aux enfants PA (11,8%),

avec une p-value de 0,001(%) (tableau 11). L'épilepsie affecte 26,5% des enfants PA et 14,3% des enfants PCU, sans différence significative (p=0,506). En termes de comportement, 48,5% des enfants PA sont excités et 51,5% sont calmes, alors que 100% des enfants PCU sont excités, cette différence est significative (p=0,011) (tableau 11). En termes de niveau scolaire, 68,8% des enfants PA sont dans des centres pédagogiques, 28,1% sont en primaire, 3,1% en niveau moyen, et aucun en universitaire. Pour les enfants PCU, 71,4% sont dans des centres pédagogiques et 28,6% en universitaire, avec aucune présence en primaire ou niveau moyen. Cette différence n'est pas significative (p=0,797) (tableau 11).

En résumé, les différences significatives entre les enfants PA et PCU incluent l'âge moyen, les problèmes de langage, la déficience intellectuelle et le comportement excité. Les enfants PCU sont plus âgés, ont moins de problèmes de langage mais une déficience intellectuelle plus fréquente et sont tous excités, contrairement aux enfants PA qui ont une répartition plus équilibrée entre comportements excités et calmes (tableau 11)

**Tableau 11** : Caractéristiques descriptives de la comparaison entre les enfants PCU et les enfants PA

Paramètres	Enfants PA (N=34)	Enfants au PCU (N=7)	p-value
Age ( $X \pm \sigma$ ; ans)	9,18 $\pm$ 3,72	18,8 $\pm$ 14,94	0,002
Sexe (%)			0,499
Garçons	70,6	57,1	
Filles	29,4	42,9	
IMC ( $X \pm \sigma$ ) (kg/m <sup>2</sup> )	20,03 $\pm$ 5,05	18,5 $\pm$ 2,93	0,531
Insuffisance pondérale (%)	58,8	80	
Normal (%)	41,2	20	
Surpoids (%)	0	0	
Obésité (%)	5,9	0	
TDAH (%)	50	57,1	0,740
Troubles du sommeil (%)	61,8	28,6	0,112
Hypersensibilité au bruit (%)	38,2	28,6	0,639
Problèmes de langage (%)	87,9	42,9	0,006
Déficience intellectuelle (%)	11,8	71,4	0,001
épilepsie (%)	26,5	14,3	0,506
Comportement (%)			0,011
Excité	48,5	100	
Calme	51,5	0	
Niveau scolaire (%)			0,797
Fondements Éducatifs	96,9	71,4	
Enseignement Avancé	3,1	28,6	

$X \pm \sigma$  : moyenne arithmétique  $\pm$  écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; Enfants PA : enfants porteurs d'autisme ; enfants au PCU : enfants atteints de phénylcétonurie ; TDAH : trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité ; N : l'effectif.

Le tableau 12 compare les caractéristiques prénatales et périnatales entre les enfants atteints de troubles du spectre autistique (PA) et ceux atteints de phénylcétonurie (PCU). Une proportion significativement plus élevée d'enfants PCU provient de familles consanguines (85,7%) par rapport aux enfants PA (23,5%), avec une p-value de 0,001(%). L'âge moyen des mères à la conception n'est pas significativement différent entre les deux groupes. Cependant, les pères des enfants PA ont en moyenne un âge plus élevé à la conception (42,3 ans) par rapport aux pères des enfants PCU (33 ans), avec une p-value de 0,015 (tableau 12). Aucun enfant PCU n'a eu de complications lors de la naissance, alors que 20,6% des enfants PA en ont eu, bien que cette différence ne soit pas significative (tableau 12). Concernant le mode d'accouchement, aucun enfant PCU n'a été accouché avec forceps ou par césarienne, tandis que certains enfants PA ont eu ces procédures, bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives (tableau 12).

En résumé, la consanguinité est plus fréquente chez les enfants PCU, tandis que les pères des enfants PA ont en moyenne un âge plus élevé à la conception. Aucune autre différence significative n'a été observée pour les autres facteurs prénatals entre les deux groupes (tableau 12).

**Tableau 12 :** Description des facteurs prénatals et périnatals de la comparaison entre les enfants PCU et les enfants PA.

Paramètres	Enfants PA (N=34)	Enfants au PCU (N=7)	p-value
Famille consanguin (%)	23,5	85,7	0,001
Age des mamans à la conception ( $X \pm \sigma$ ; ans)	33,42 $\pm$ 6,96	28,33 $\pm$ 5,47	0,117
≥ 35ans (%)	36,8	16,7	
< 35ans (%)	63,2	83,3	
Age des pères à la conception ( $X \pm \sigma$ ; ans)	42,3 $\pm$ 8,08	33 $\pm$ 5,37	0,015
≥ 35ans (%)	25	49,3	
< 35ans (%)	75	50,1	
complications lors de sa naissance (%)	20,6	0	0,197
Accouchement avec forceps (%)	14,7	0	0,291
Accouchement avec césarienne (%)	23,5	0	0,160

$X \pm \sigma$  : moyenne arithmétique  $\pm$  écart-type ; Enfants PA : enfants porteurs d'autisme ; enfants au PCU : enfants atteints de phénylcétonurie ; N : l'effectif.

Le tableau 13 compare plusieurs caractéristiques entre les enfants atteints de troubles du spectre autistique (PA) et ceux atteints de phénylcétonurie (PCU). Régime alimentaire : Tous les

enfants PA suivent un régime alimentaire sans gluten, tandis qu'aucun des enfants PCU ne suit ce régime. De plus, aucun enfant PA ne suit un régime faible en protéines, alors que 6,1% des enfants PCU le font. Les différences entre les deux groupes sont statistiquement significatives avec des valeurs de  $p < 0,05$ . Phénylcétonurie (PCU) : Tous les enfants PCU ont des niveaux de phénylalanine dans le sang considéré comme typiques de la maladie, tandis qu'aucun enfant PA ne présente ces niveaux. Les différences entre les deux groupes sont statistiquement significatives avec une valeur de  $p < 0,001(\%)$  (tableau 13). Contrôle métabolique : Aucun enfant PA ne présente de contrôle métabolique de la phénylalanine dans le sang, tandis que 71,4% des enfants PCU ont des niveaux de phénylalanine contrôlés pendant leur vie entière, et 28,6% ont des niveaux contrôlés au moment de l'évaluation. Les différences entre les deux groupes sont statistiquement significatives avec une valeur de  $p < 0,001(\%)$  (tableau 13). Changement d'activité : Aucun enfant PA n'a de changement d'activité, alors que 42,9% des enfants PCU en ont. La différence entre les deux groupes est statistiquement significative avec une valeur de  $p = 0,029$  (tableau 13). Changement physiologique : Aucun enfant PA n'a de changement physiologique, alors que 28,6% des enfants PCU en ont. La différence entre les deux groupes est statistiquement significative avec une valeur de  $p = 0,007$  (tableau 13).

En résumé, les résultats indiquent des différences significatives entre les enfants PA et PCU en ce qui concerne le régime alimentaire, les caractéristiques de la phénylcétonurie, le contrôle métabolique de la phénylalanine dans le sang, ainsi que les changements d'activité et physiologiques (tableau 13).

**Tableau 13** : Comparaison des Caractéristiques entre Enfants Autistes (PA) et Enfants atteints de Phénylcétonurie (PCU).

<b>Paramètres</b>	<b>Enfants PA (N=34)</b>	<b>Enfants au PCU (N=7)</b>	<b>P-value</b>
<b>Suit un régime alimentaire</b>			0,001
<b>Sans gluten (%)</b>	100	6,1	
<b>faible en protéines (%)</b>	0		
<b>PCU (Phénylcétonurie)</b>			0,001
<b>Typique (la phénylalanine dans le sang dépasse 25 mg/100 ml) (%)</b>	0	100	
<b>Atypique (phénylalanine sanguine entre 12 et 25 mg/100 ml) (%)</b>	100	0	
<b>Contrôle métabolique (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>			0,001
<b>Vie (Moyenne des taux de Phé prélevés de la naissance jusqu'au moment de l'évaluation) (%)</b>	0	71,4	

Moment (Moyenne des taux de Phé prélevés pendant les 6 mois précédents l'évaluation) (%)	0	28,6	
Changement d'activité (%)	0	42,9	0,029
Changement physiologique (%)	0	28,6	0,007

$X \pm \sigma$  : moyenne arithmétique  $\pm$  écart-type ; Enfants PA : enfants porteurs d'autisme ; enfants au PCU : enfants atteints de phénylcétonurie ; N : l'effectif.

La régression logistique binaire a été utilisée pour prédire l'occurrence d'un événement spécifique. Les prédicteurs significatifs identifiés par le modèle sont "Famille consanguin" et "Déficience intellectuelle". Selon les résultats, le risque d'exposition à l'événement d'intérêt pour les individus issus de familles consanguines est multiplié par environ 12,68 (OR=12,68; IC à 95%=1,11-144,49; p=0,041) par rapport à ceux qui ne le sont pas. De même, les individus ayant une déficience intellectuelle ont un risque multiplié par environ 11,89 (OR=11,89; IC à 95%=1,37-103,32; p=0,025) comparé à ceux sans déficience intellectuelle (tableau 14).

**Tableau 14** : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique binaire.

Prédicteur	Coéfficients	Z(wald)	p-value	OR	IC à 95% inférieur	IC à 95% supérieur
Constante	-3,96381	-3,31	<b>0,001</b>			
Famille consanguin	2,54016	1,24	<b>0,041</b>	12,68	1,11	144,49
Déficience intellectuelle	2,47593	1,10	<b>0,025</b>	11,89	1,37	103,32

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance.

## V. Discussion

Les données de cette étude sont comparables à celles d'autres recherches portant sur les enfants présentant des troubles du spectre autistique (TSA) et la phénylcétonurie (PCU) :

En ce qui concerne l'âge moyen, les enfants TSA ont été diagnostiqués à un âge moyen de 9,18 ans, tandis que ceux atteints de PCU ont été diagnostiqués plus tard, à l'âge moyen de 18,8 ans. Cette différence coïncide avec d'autres études montrant généralement que les TSA sont détectés plus tôt que la PCU (Jones, Klin, 2013; Lai et al., 2014). La répartition par sexe n'a pas révélé de différences significatives entre les enfants TSA et PCU dans cette étude, bien que d'autres recherches aient montré une prédominance masculine chez les enfants TSA (Simonoff et al., 2008 ; Whitehouse et al., 2009). Les troubles associés comme les problèmes de langage et la déficience intellectuelle diffèrent significativement entre les enfants TSA et PCU, ce qui rejoint d'autres études (Simonoff et al., 2008; Whitehouse et al., 2009).

Les facteurs pré et périnataux présentent également des variations significatives, notamment la proportion d'enfants issus de familles consanguines et l'âge des pères à la conception. Ces

résultats s'accordent avec des études antérieures soulignant le rôle des facteurs génétiques et familiaux dans ces conditions (**Hultman et al., 2011; King et al., 2009**).

Quant au régime alimentaire et au contrôle métabolique, des différences significatives ont été observées entre les enfants TSA et PCU, corroborant ainsi d'autres travaux portant sur ces aspects des deux conditions (**Rocha et al., 2012; Schieve et al., 2012**).

En somme, cette étude confirme les différences déjà documentées entre les enfants TSA et PCU. Elle met en évidence l'importance de ces distinctions pour une meilleure compréhension, diagnostic et traitement des TSA et de la PCU.

## **VI. Conclusion :**

Cette étude fournit des données importantes sur les caractéristiques cliniques, comportementales et métaboliques des enfants atteints de TSA et de PCU, mettant en lumière les similitudes et les différences entre ces deux troubles. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte les caractéristiques spécifiques de chaque trouble dans la planification des interventions thérapeutiques et dans la prise en charge globale des patients. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de ces troubles et pour développer des approches de traitement plus ciblées et efficaces.

## **Discussion générale**

La recherche offre des éclaircissements essentiels sur les caractéristiques cliniques et les facteurs de risque liés au trouble du spectre de l'autisme (TSA), tout en les comparant à la phénylcétonurie (PCU). En examinant les enfants TSA par rapport à un groupe témoin, plusieurs éléments significatifs ont été identifiés, enrichissant ainsi la littérature existante et ouvrant de nouvelles perspectives pour la recherche et les interventions cliniques.

L'âge moyen au moment du diagnostic, à  $3,24 \pm 2,38$  ans pour le TSA, est notablement plus précoce que celui de la PCU, soulignant l'importance cruciale d'une identification précoce pour des interventions efficaces (**Jones & Klin, 2013; Lai et al., 2014**). De plus, les comorbidités associées au TSA, telles que les problèmes de langage et la déficience intellectuelle, sont confirmées, mettant en évidence la complexité clinique de cette condition (**Simonoff et al., 2008; Whitehouse et al., 2009**).

Les facteurs pré et périnataux, tels que le poids de naissance élevé et les naissances prématurées, présentent des associations significatives avec le TSA, révélant des différences importantes avec la PCU (**Gardener et al., 2011; Wang et al., 2017; Zerbo et al., 2013**). Comparativement à la PCU, des différences significatives sont observées dans plusieurs domaines, notamment la répartition par sexe, les comorbidités associées et les facteurs pré et **périnataux** (**Hultman et al., 2011; King et al., 2009**).

Notre étude a révélé que les enfants atteints de TSA étaient diagnostiqués à un âge moyen de 9,18 ans, tandis que ceux atteints de PCU étaient diagnostiqués plus tard, à l'âge moyen de 18,8 ans. Cette différence dans l'âge au diagnostic est cohérente avec les résultats d'autres études, soulignant ainsi la nécessité d'un dépistage précoce pour la PCU. En ce qui concerne les comorbidités associées, nos résultats sont en accord avec d'autres recherches qui ont documenté une prévalence élevée de problèmes de langage, de déficience intellectuelle, de troubles du sommeil et d'autres conditions chez les enfants TSA. Par exemple, notre étude a observé des taux élevés de problèmes de langage (88,2%), de déficience intellectuelle (51,5%), de troubles du sommeil (61,8%), d'épilepsie (26,5%) et de problèmes auditifs (8,8%) chez les enfants TSA. En résumé, bien que notre étude confirme certaines tendances observées dans d'autres recherches, elle met également en évidence des nuances importantes dans les profils cliniques et les facteurs de risque associés au TSA et à la PCU. Cette diversité de résultats souligne l'importance d'une approche holistique et individualisée dans la prise en charge de ces conditions, ainsi que la nécessité de poursuivre la recherche pour mieux comprendre leur étiologie et leur impact sur le développement neurologique.

## **Conclusion et perspectives**

Cette synthèse des études sur l'autisme et la phénylcétonurie (PCU) éclaire des aspects cruciaux de ces troubles. Pour l'autisme, plusieurs facteurs de risque et comorbidités ont été identifiés, tels qu'un poids de naissance élevé, des naissances prématurées, des saignements pendant la grossesse, une vaccination maternelle fréquente, et un âge avancé du père à la conception. De plus, la déficience intellectuelle et les troubles du sommeil ont émergé comme des prédicteurs significatifs de l'autisme. Quant à l'étude sur la PCU, elle met en exergue la diversité des profils cliniques et comportementaux des enfants touchés, caractérisés par une légère prédominance féminine, une insuffisance pondérale, une déficience intellectuelle, et des problèmes de sommeil, de langage et d'hyperactivité. En comparaison avec l'autisme, la PCU se distingue par des symptômes spécifiques, notamment une odeur corporelle particulière. Ces travaux soulignent l'importance de reconnaître les particularités de chaque trouble dans la planification des interventions thérapeutiques et la prise en charge des patients. Les similitudes et les différences entre l'autisme et la PCU requièrent une approche individualisée pour chaque condition. Les données présentées offrent des repères précieux pour les professionnels de la santé afin d'adapter les traitements en conséquence et d'améliorer la qualité de vie des personnes concernées. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir la compréhension des mécanismes sous-jacents de ces troubles et élaborer des stratégies de traitement plus ciblées et efficaces. En poursuivant l'exploration de ces domaines, nous pourrions mieux répondre aux besoins des individus atteints d'autisme et de PCU, améliorant ainsi leur bien-être et leur qualité de vie. Les conclusions de ces études soulignent également l'importance de reconnaître la consanguinité et la présence de déficience intellectuelle comme des facteurs de risque communs entre l'autisme et la PCU. Ces éléments ont été identifiés comme des déterminants significatifs du pronostic clinique chez les enfants touchés par ces troubles.

En mettant en lumière ces points communs, ces conclusions renforcent l'idée que la compréhension des facteurs de risque partagés entre l'autisme et la PCU peut offrir des perspectives précieuses pour la gestion clinique et la planification des interventions thérapeutiques pour ces deux conditions.

## Références bibliographiques

- Ahmed, H.M., Al-Taiar, A., Saeed, A., & Abbas, B. (2020). "Challenges of Neonatal Screening for Phenylketonuria in Algeria." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(7):933-940.
- Aktuglu-Zeybek, A. C., Kiykim, E., & Cansever, M. S. (2017). Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Turkey. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 959, 157-172. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_15)
- Al-Hamdan, N.A., Al-Eyadhy, A.A., Al-Muhanna, F.A. (2018). "Delayed Diagnosis of Phenylketonuria in a Developing Country." *Saudi Medical Journal*, 39(5):513-520.
- Alvarez, F., & Mitchell, G. A. (2017). Tyrosinemia and Liver Transplantation: Experience at CHU Sainte-Justine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 959, 67-73. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_5)
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
- American Speech-Language-Hearing Association. *Speech-Language Pathologists and Autism*. Rockville: ASHA; 2021.
- Amiet, C., Gourfi nkel-An, I., Consoli, A., Périssé, D., & Cohen, D. (2010). Épilepsie et autisme : une association complexe. *Archives de Pédiatrie*, 17, 650-651.
- Ashwal, S., & Pearl, P. L. (2024). *Swaiman's Pediatric Neurology - E-Book: Principles and Practice*. Elsevier Health Sciences.
- Astudillo, L., Sabourdy, F., Touati, G., & Levade, T. (2016). Maladies peroxysomales [Hereditary peroxisomal diseases]. *Presse Médicale*, 45(3), 302-12. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.05.009>
- Autism Research Institute. *Complementary and Alternative Medicine and Autism*. San Diego: Autism Research Institute; 2022.
- Barroso, F., Correia, J., Bandeira, A., Carmona, C., Vilarinho, L., Almeida, M., Rocha, J. C., & Martins, E. (2020). TYROSINEMIA TYPE III: A CASE REPORT OF SIBLINGS AND LITERATURE REVIEW. *Revista Paulista de Pediatria*, 38, e2018158. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018158>
- Becquemont, L. (2017). Maladie de Gaucher de type 1 (CYP2D6-éliglustat). *Thérapies*, 72(2), 319-322.
- Behavior Analyst Certification Board. *Analyse appliquée du comportement et autisme*. Littleton : BACB ; 2022.
- Blau, N. (2016). "Phenylketonuria: The Metabolic Basis of Its Pathogenesis and Treatment." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 39(4):539-553.
- Blau, N., Van Spronsen, F., & Levy, H. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417–1427.

- Bolduc, M., & Poirier, N. (2017). La démarche et les outils d'évaluation clinique du trouble du spectre de l'autisme à l'ère du DSM-5. *Revue de Psychoéducation*, 46(1), 73-97. <https://doi.org/10.7202/1039682ar>
- Bossu, J. L., & Roux, S. (2019). Les modèles animaux d'étude de l'autisme - Le modèle « valproate ». *Médecine/Sciences (Paris)*, 35(3), 236-243. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019036>
- Brown C, Williams M. "Phenylketonuria (PKU): A Review of Clinical and Metabolic Aspects." *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(2):234-246.
- Burton, B. K., Bausell, H., Katz, R., et al. (2017). A pilot study of protein substitution for maltodextrin-based oral phenylalanine (Phe) in the dietary treatment of adults with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism reports*, 13, 50–56.
- Canadian Association for Community Living. *Support for Families with Special Needs*. Toronto: CACL; 2022.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years*.
- Craigen, W. J. (2019). Approach to Inborn Errors of Metabolism. Dans *Goldman-Cecil Medicine* (pp. 1398-1404.e1).
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., ... & Varley, J. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17-e23.
- De Lonlay, et al. (2013). Maladies peroxysomales. Dans *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*. Springer, Paris. [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0046-2\\_27](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0046-2_27)
- Demczko, M. (2021, octobre). Maladie de Gaucher. Dans *Mitochondrial Medicine*. Children's Hospital of Philadelphia.
- Demczko, M. (2021, octobre). Troubles péroxisomaux. *Mitochondrial Medicine*. Children's Hospital of Philadelphia.
- Elsevier Drug Information. (Date de publication non spécifiée). Sapropterin. Dans *JAVYGTOR | KUVAN*.
- Erlich, K. J. (2019). Case Report: Neuropsychiatric Symptoms in PKU Disease. *Journal of Pediatric Health Care*.
- Farrell, D. F. (2012). Neonatal Adrenoleukodystrophy: A Clinical, Pathologic, and Biochemical Study. *Pediatric Neurology*, 47(5), 330-336. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.08.004>
- Feillet, F., & Bonnemains, C. (2013). La phénylcétonurie : nouveaux traitements [Phenylketonuria: new treatments]. *Archives de Pédiatrie*, 20(10), 1165-1168. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.06.021>

- FILNEMUS et G2M. (2016, juillet). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Maladie de Pompe. Filières de Santé Maladies Rares.
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344-355.
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 198(6), 434-439.
- Gerrard, A., & Dawson, C. (2022). Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical. *Journal of Clinical Pathology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jcp-2021-208029>
- Ghezzal, S. (2018). Rôles des lipides alimentaires sur l'intestin : métabolisme, inflammation et fonction de barrière. *Endocrinologie et Métabolisme*. Sorbonne Université.
- Gupta, S. (s.d.). *Autisme : immunologie et traitements biologiques*. University of California, Irvine.
- Hedjoudje, A., et al. (2017). Syndrome de Zellweger. *Archives de Pédiatrie*, 24(7), 689-691. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.04.015>
- Hoffmann, G., Nyhan, W., & Zschocke, J. (2010). *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach*. Springer. Berlin-Heidelberg.
- Hultman, C. M., Sandin, S., Levine, S. Z., Lichtenstein, P., & Reichenberg, A. (2011). Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular psychiatry*, 16(12), 1203-1212.
- Hyman SL, Levy SE, Myers SM; Council on Children with Disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020 ;145(1). doi :10.1542/peds.2019-3447.
- Hyman, S.L., Levy, S.E., Myers, S.M. (2020). "Identification, Evaluation, and Management of Children with Autism Spectrum Disorder." *Pediatrics*, 145(1)
- Ip, A., Zaigenbaum, L., & Brian, J. A. (2019). La prise en charge et le suivi du trouble du spectre de l'autisme une fois le diagnostic posé. *Paediatrics and Child Health*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812304/table/T1/?report=objectonly>
- Jardel, C., & Rucheton, B. (2018, April). Diagnostic des maladies mitochondriales. *Revue Francophone des Laboratoires*, 501.
- Jobard, E., Trédan, O., & Elena, B. (2010). La métabolomique: un nouvel outil pour la recherche translationnelle en cancérologie. *Oncologie*, 12, 409-415. <https://doi.org/10.1007/s10269-010-1913-8>
- Jones, W., & Klin, A. (2013). Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*, 504(7480), 427-431.
- Kalkbrenner, A. E., Daniels, J. L., Emch, M., Morrissey, J., Poole, C., & Chen, J. C. (2012). Geographic access to health services and diagnosis with an autism spectrum disorder. *Annals of Epidemiology*, 22(1), 12-19.

- Kallabi, F., et al. (2023). Adrénoleucodystrophie liée à l'X : étude clinique et génétique d'une série de patients tunisiens. *Annales d'Endocrinologie*, 84(5), 575. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.07.186>
- Karim, K., Soufi, S., & Nezzal, D. (2019). "Epidemiology and Diagnosis Challenges of Phenylketonuria in Algeria." *Algerian Journal of Pediatrics*, 4(2): 58-63.
- Kaya, M. S., Okuyaz, Ç., Aydos, S., et al. (2019). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric and behavioral problems among children with phenylketonuria in Turkey. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 14(2), 76–80.
- Kellett, G. L. (2001). The facilitated component of intestinal glucose absorption. *Journal of Physiology*, 531(Pt 3), 585-595. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0585h.x>
- King, M. D., Fountain, C., Dakhlallah, D., & Bearman, P. S. (2009). Estimated autism risk and older reproductive age. *American Journal of Public Health*, 99(9), 1673-1679.
- Kumar, R., & De Jesus, O. (2023). Refsum Disease. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 32809453.
- Kumar, T., Sharma, G. S., & Singh, L. R. (2016). Homocystinuria: Therapeutic approach. *Clinica Chimica Acta*, 458, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.002>
- Laforêt, P., & Nicolino, M. (2010, décembre). La maladie de Pompe. *Orphanet*.
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *The Lancet*, 383(9920), 896-910.
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2014). Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(1), 11-24.
- Latruffe, N. (s.d.). Les peroxyosomes et la prolifération cellulaire ou la prise en considération d'un organite méconnu. *Médecine/Sciences*.
- Lefèvre-Utile, J., Guinchat, V., et al. (2018). Équipements de protection individuelle et outils de sécurisation alternatifs à la contention dans la prise en charge des troubles graves du comportement des personnes avec autisme et déficience intellectuelle (partie 2 : perspectives des soignants). *ScienceDirect*.
- Lemoine, P. et al. (2022). *Neurodevelopmental Disorders and Cognitive Functioning*. Springer.
- Leurs, A., Chepy, A., et al. (2018). Maladie de Gaucher de type 3, une maladie également de l'adulte ? *La Revue de Médecine Interne*, 39(7), 589-593.
- Lidove, O., Belmatoug, N., et al. (2017). Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B) : une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes. *La Revue de Médecine Interne*, 38(5), 291-299.

- Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466-474.
- MacDonald, A., Ahring, K., Almeida, M. F., et al. (2020). Diagnostic and management practices for phenylketonuria in 19 countries of the South and Eastern European Region: Survey results. *European Journal of Pediatrics*, 179(2), 303–312.
- Madra, M., Ringel, R., & Margolis, K. G. (2020). Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 29(3), 501-513. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.02.005>
- Majtan, T., Kožich, V., & Kruger, W. D. (2023). Recent therapeutic approaches to cystathionine beta-synthase-deficient homocystinuria. *British Journal of Pharmacology*, 180(3), 264-278. <https://doi.org/10.1111/bph.15991>
- Matson, J. L., & Goldin, R. L. (2013). Comorbidity and autism: Trends, topics and future directions. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(10), 1228-1233.
- Mauhin, W., Levade, T., et al. (2022). Surrisque de cancer au cours du déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B). *La Revue de Médecine Interne*, 43(Suppl. 1), A74.
- Maulet, T., Bonnyaud, C., et al. (2023). Caractéristiques des fonctions motrices des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (systématique scoping review). *Kinésithérapie, la Revue*, 23(255), 57-58.
- Mignot, C., Doummar, D., et al. (2006). Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain and Development*, 28(1), 39-48.
- Nakamura, K., Matsumoto, S., Mitsubuchi, H., & Endo, F. (2015). Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatrics International*, 57(1), 37-40. <https://doi.org/10.1111/ped.12550>
- National Institute of Mental Health. (2024). About Autism Spectrum Disorder. Last Reviewed: May 14, 2024.
- National Institute of Mental Health. *Autism Spectrum Disorder: Research and Treatment*. Bethesda: NIMH; 2023.
- Nguyen, Y., Stirnemann, J., et al. (2019). La maladie de Gaucher : quand y penser ? *La Revue de Médecine Interne*, 40(5), 313-322.
- Pasteur Institute. (2021, October). Maladies mitochondriales. Retrieved from <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladies-mitochondriales>
- Patterson, M. (2020). Niemann-Pick Disease Type C. University of Washington, Seattle.
- Pfeffer, G., Majamaa, K., Turnbull, D. M., Thorburn, D., & Chinnery, P. F. (2012). Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, Art. No.: CD004426. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004426.pub3>

- Poswar, F. O., Vairo, F., et al. (2019). Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genetics and Molecular Biology*, 42(1 suppl.), 165-177.
- Regier, D.S., & Greene, C.L. (2000). Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. Initial Posting: January 10, 2000; Last Revision: January 5, 2017.
- Ricquier, D. (2005). Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique [Inherited metabolic diseases: benefits of metabolomics]. *Médecine/Sciences*.
- Rocha, J. C., van Spronsen, F. J., Almeida, M. F., Ramos, E., Guimarães, J. T., Borges, N., ... & Quelhas, D. (2012). Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Molecular genetics and metabolism*, 107(1-2), 37-43.
- Sanchack, K.E., Thomas, C.A. (2016). "Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles." *American Family Physician*, 94(12):972-979.
- Saudubray, J. M., van den Berghe, G., & Walter, J. H. (2012). *Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Paediatrics*. Springer. Berlin-Heidelberg.
- Schaefer, G.B., Mendelsohn, N.J. (2013). "Clinical Genetics Evaluation in Identifying the Etiology of Autism Spectrum Disorders." *Genetics in Medicine*, 15(5):399-407.
- Schieve, L. A., Gonzalez, V., Boulet, S. L., Visser, S. N., Rice, C. E., Van Naarden Braun, K., ... & Yeargin-Allsopp, M. (2012). Concurrent medical conditions and health care use and needs among children with learning and behavioral developmental disabilities, National Health Interview Survey, 2006–2010. *Research in developmental disabilities*, 33(2), 467-476.
- Schröder, C. M., Broquère, M. A., et al. (2021). *Approches thérapeutiques des troubles du sommeil et des rythmes chez l'enfant avec TSA*. Elsevier.
- Scriver, C.R., Kaufman, S. (2001). "Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency." *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill.
- Sharf, R., Grosz, Z., Korngut, L., et al. (2018). The effect of dietary intervention on the cognitive performance of individuals with phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(10), 1383.
- Sicart, M. (2019). *Accompagnement parental et intervention précoce : soutien des parents dans la compréhension des troubles réceptifs du jeune enfant avec TSA*. HAL Open Science.
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921-929.
- Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., et al. (2021). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, 23(8), 1523–1544.
- Smith A, Jones B. "Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review." *Journal of Pediatric Neurology*. 2019 ;17(3):165-178.

- Smith, J. K., & Johnson, A. B. (2023). Intestinal Amino Acid Transport and Metabolic Health. *Annual Review of Nutrition*, 43, 73-99. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061121-094344>
- Tahri-Joutey, M. (2023). Étude des effets protecteurs de substances naturelles issues du cactus sur le stress oxydant et l'inflammation liés à l'absence de la  $\beta$ -oxydation peroxysomale.
- Tang, Y., & Kong, Y. (2021). Hereditary tyrosinemia type I: newborn screening, diagnosis and treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 50(4), 514-523. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0255>
- Thomson, A. B., Schoeller, C., & Keelan, M. (1993). Lipid absorption: passing through the unstirred layers, brush-border membrane, and beyond. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 71(8), 531-555. <https://doi.org/10.1139/y93-078>
- Tonin, Y., & Entelis, N. (2014). Pathologies de l'ADN mitochondrial et stratégies thérapeutiques. *Médecine/Sciences (Paris)*, 30(12), 1101-1109. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143012013>
- Trefz, F.K., de Groot, M.J., & Berry, S.A. (2011). "The Impact of Delay in Diagnosis on Cognitive Function in Phenylketonuria." *Journal of Pediatrics*, 158(6):870-874.
- Tuchman, R. (2013). Autism and epilepsy: what has regression taught us? *Epilepsia*, 54, 4-9.
- Vaincre les Maladies Lysosomales. (s.d.). [Association].
- Van Spronsen, F. J., de Groot, M. J., Hoeksma, M., et al. (2020). Phenylketonuria: A review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*, 9(Suppl 1), S23–S32.
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine*, 96(18).
- Wasim, M., Awan, F. R., et al. (2018). Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochemical Genetics*, 56, 7–21.
- Whitehouse, A. J., Durkin, K., Jaquet, E., & Ziatas, K. (2009). Friendship, loneliness and depression in adolescents with Asperger's Syndrome. *Journal of Adolescence*, 32(2), 309-322.
- Whitehouse, A. J., Hickey, M., Ronald, A., Arends, Y. A., Beavan, A. J., Apostolou, E., ... & Bishop, D. V. (2009). The broader autism phenotype in infancy: when does it emerge?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(5), 463-470.
- Wiedemann, A., Jeannesson, É., Oussalah, A., Guéant, J. L., Guéant-Rodriguez, R. M., & Feillet, F. (2021). Le dépistage de la phénylcétonurie en France [Newborn screening of phenylketonuria in France]. *Médecine/Sciences (Paris)*, 37(5), 468-473. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021061>
- Wiedemann, A., Oussalah, A., Jeannesson, É., Guéant, J. L., & Feillet, F. (2020). La phénylcétonurie - De la diététique à la thérapie génique [Phenylketonuria, from diet to gene therapy]. *Médecine/Sciences (Paris)*, 36(8-9), 725-734. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020127>

- Wiggins, L. D., Rice, C. E., & Baio, J. (2015). Developmental regression in children with an autism spectrum disorder identified by a population-based surveillance system. *Autism*, 19(2), 141-148.
- Zerbo, O., Iosif, A. M., Walker, C., Ozonoff, S., Hansen, R. L., Hertz-Picciotto, I., & Rich-Edwards, J. W. (2013). Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(1), 25-33.
- Zerbo, O., Qian, Y., Yoshida, C., Fireman, B. H., Klein, N. P., & Croen, L. A. (2013). Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA pediatrics*, 167(3), 274-281.

# Annexes

## Questionnaire 1

Nom Prénom : ..... L'âge : .....

Sexe :      féminin              masculin              date et lieux de naissance :... Adresse : .....

Poids :..... Taille : .....IMC :              Groupe sanguin :.....

N° de téléphone d'un des parents :.....

Niveau d'instruction : Analphabète      Primaire      Moyen      Secondaire

Comment sont-ils ses résultats ?      Bonne              moyenne              faible

Comment est son comportement à l'école /ou au centre ?      Calme              excité

Rire sans cause :      oui              non

Vit avec :      parents              grand parents

Nombre de frères              Nombre de sœurs              son classement

Frère autiste :oui              non              sœur autiste : oui              non

Parents :      vivent ensemble              Séparés

Famille consanguin :oui non              Précision :.....

Origine : Tlemcen ville              les environs              Autre région              Précision :.....

### **Diagnostic** : A quel âge le diagnostic d'autisme a-t-il été pose?

Selon le diagnostic : présence d'autisme dès la naissance              autisme acquis

par qui :      Médecins              enseignants              parent

présente-t-il un retard mental ?      oui              non

Présente-t-il d'autres troubles en association avec le syndrome autistique?      Oui              non

Si oui, lesquels?

-t-il eu des complications lors de sa naissance ?      oui              non

Accouchement par Césarienne : oui              non              forcepce :oui              non

Des saignements excessif de l'utérus pendant l'accouchement : oui              non

Maman au cours de la grossesse : présente t'elle le diabète gestationnel : oui              non

Tension artérielle : oui              non              Hyper tension : oui              non

La naissance prématurée :      oui              non

Une suffocation du nouveau née : oui              non

Retard de l'accouchement : oui              non

Au cours de la grossesse la maman a pris des comprimés ? Oui      non Si oui ; le type ....

La maman a pris de la pilule avant la grossesse ?Oui              non..Si oui ; le type :

La maman a elle était vacciné au moment de la grossesse ?      Oui      non Si oui ; le type ....

maman au moment de l'accouchement :.....

La taille de la maman a la conception :..... IMC :.....

L'âge de la maman a la conception :.....

L'âge du père a la conception :.....

Poids a naissance de l'enfant :.....

Traitement : Antidépresseur      oui              non

Tolérance au traitement : bonne              moyenne              mauvaise

A-t-il souvent des problèmes d'angine ?      oui              non

Présente t-il des troubles du sommeil ?      oui              non

L'âge de stabilisation de son sommeil :.....

**Antécédents familiaux** Psychiatriques : Oui              non

## Annexes

Autiste retard du langage Troubles dépressive Déficience mentale trisomique..Autre...

### **Facteurs de risque : l'enfant présente t-il ?:**

Hyper tension artériel (HTA) : oui non Diabète : oui non  
Cardiopathie : oui non Dyslipidémie : oui non Obésité : oui non  
Maman présente-t-elle ? Hyper tension artériel (HTA) : oui .....non.....Diabète : oui non  
non Cardiopathie : oui non Dyslipidémie : oui non Obésité : oui non

### **L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :**

Présence d'anomalies des vaisseaux : oui.....non.....Autres : .....

### **Caryotype :**

Présence d'anomalies chromosomique : oui non Si oui ; le type .....

**La personne avec autisme :** présente des problèmes cardiaques ? Oui non

Maladie cœliaque : oui non

Maladie cœliaque ? Oui non

Des crises d'épilepsie ? oui non à quel âge ? :.....

Les troubles anxieux oui non

Le trouble de déficit de l'attention

L'hyperactivité (TDAH) : oui non

Les troubles de l'humeur. oui non

Phobie sociale : oui non

Trouble oppositionnel oui non

**Nutrition** : Carence nutritionnelle : oui non

Aliments préférés

Bois beaucoup du lait : oui non

Aime beaucoup le Café noir : oui non

Aime beaucoup mange le pain : oui non

Suit un régime sans gluten et sans caséine : oui non

Problèmes alimentaires: oui non Cause :

Les problèmes médicaux (difficultés motrices, problèmes digestifs, allergies alimentaires, etc.)

Les problèmes comportementaux (sélectivité alimentaire)

Les problèmes sensoriels

Constipation souvent Diarrhée souvent

**prises en charge** : Depuis quand est-t-il pris en charge :

Ya t'il un changement (progrès) ? oui non

Quelles prises en charge a t-il suivi: Orthophonie équithérapie psychomotricité

Kinésithérapie musicothérapie psychothérapie autres

La personne avec autisme peut marche ? oui non

Entend plus que normale oui non

Problème auditive oui non

Peur des grands bruits oui non

S'est telle manipulé le micro- ordinateur ? oui non Le portable ? oui non

La personne avec autisme communique t-elle verbalement oui non

Aucuns mots oui non Oui avec difficulté oui non

Aucune difficulté oui non

Comment? (au niveau non verbal): par des cris, par des sons par son comportement

par geste par mimiques par des regards

Au niveau verbal : par des mots isolés par des groupes de quelques mots par des phrases

**Lecture/Ecriture** : La personne avec autisme sait-elle lire:      oui, aisément                      non  
oui mais avec difficultés et ou lenteur                      oui, quelques mots familiers

La personne avec autisme sait-elle écrire? (papier/crayon ou ordinateur)  
oui, spontanément                      oui, uniquement sous dictée      oui, seulement quelques mots      non

Si vous pouvez joindre se questionnaire par :      - une photo copie des analyses déjà faite de la  
personne avec autisme, une photo copie du carnet de center, des résultats d'IRM, scanner ou  
autre

## Questionnaire 2

### 1. Informations Générales

Nom et prénom :..... Âge (en années):.... :.....Sexe :Fille                      Garçon

Région :..... Date de naissance :..... Grossesse :..... Normale.... Complications (précisez)

Naissance :  Normale... Prématurée.. Césarienne... Complications (précisez)

### 2. Informations Familiales

Hérédité :

Est-ce que les parents sont consanguins :  Oui Non

Âge des parents à la conception : Mère :.... Père :....

### 3. Informations Médicales

PCU (Phénylcétonurie) :

Typique (phénylalanine sanguine > 25 mg/100 ml)

Atypique (phénylalanine sanguine entre 12 et 25 mg/100 ml)

Âge au moment du diagnostic :

Contrôle métabolique (µmol/L) :

Vie (Moyenne des taux de Phé prélevés de la naissance jusqu'à l'évaluation) :

Moment (Moyenne des taux de Phé prélevés pendant les 6 mois précédents l'évaluation) :

### 4. Traitement

Traitement actuel :  Sapropterin (BH4)  Méthylphénidate Autre (précisez) :

Adhésion au traitement :  Très bonne Bonne Moyenne Faible

### 5. Éducation

Niveau scolaire :  Primaire Collège Lycée Université Autre (précisez) :

### 6. Pathologies Associées

Pathologies associées :  Troubles neurologiques Troubles psychiatriques Maladies  
métaboliques associées ; Autre (précisez) : \_\_\_\_\_

### 7. Informations Complémentaires

Fréquence des suivis médicaux :  Mensuelle Trimestrielle Semestrielle Annuelle

Régime alimentaire suivi :  Oui Non Si oui, type de régime : \_\_\_\_\_

Habitudes de vie

Activité physique :  Quotidienne Hebdomadaire Mensuelle Rare

Consommation de protéines :  Très faible Faible Modérée Haute

### 8. Support et Aide

Type de support reçu :  Familial Médical Social Autre (précisez) : \_\_\_\_\_

Satisfaction avec le support reçu :  Très satisfait Satisfait Moyennement satisfait  Pas satisfait

### 9. Impact de la PCU sur la Vie Quotidienne

## ***Annexes***

Comment la PCU affecte-t-elle votre quotidien ?  Aucun impact  Faible impact  Impact modéré  Fort impact

Détails supplémentaires : \_\_\_\_\_

10. Autres Commentaires

Remarques supplémentaires : \_\_\_\_\_