



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 360

## LA MALADIE DE MENKES À PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :    /    / 2018

PAR

**Madame Sara BAHLOUL**  
*Née le 24 Septembre 1992 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Métabolisme du Cuivre; Maladie de Menkes; Pili torti; Cuivre; Histidine

### Membres du Jury :

**Monsieur Aomar AGADR**

Professeur de Pédiatrie

**Monsieur Rachid ABILKASSEM**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Lamia KARBOUBI**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Amal HASSANI**

Professeur de Pédiatrie

**Monsieur Mohamed OUKABLI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ  
صَدَقَ  
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**



**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

Professeur Mohammed AHALLAT

***Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Taoufiq DAKKA

***Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Jamal TAOUFIK

***Secrétaire Général***

Mr. Mohamed KARRA

# 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## **PROFESSEURS :**

### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNIAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du  
CEDOC+Directeur du Médicament

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS -Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie Directeur Hôpital My Ismail Meknès  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - Directeur du Service de Santé des FAR  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie Obstétrique

#### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

#### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Biophysique  
 Microbiologie

Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. AKJOUJ Said\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
 Radiologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

#### **Decembre 2006**

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie biologique  
 Anatomie pathologique

Anatomie Pathologique

## **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

*\*Enseignants Militaires*

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie

Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah \*  
 Pr. JEAIDI Anass \*

Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **AVRIL 2014**

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI Nezha  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*

Pr. ASFALOU Ilyasse\*

Pr. BOUAYTI El Arbi\*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. OURAINI Saloua\*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

*\* Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI Katim

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BARKIYOU Malika

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Histologie-Embryologie

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Biochimie – chimie

Physiologie

Pharmacologie

Biologie moléculaire/Biotechnologie

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

*Mise à jour le 10/10/2018*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*



# *Dédicaces*



## ***A mes chers parents***

*Je dédie ce travail aux deux étoiles de ma vie, qui  
éclairent mon chemin*

*Pour tous les sacrifices qu'ils ont faits, et pour le  
soutien qu'ils m'ont offert au cours de mes longues  
années d'étude.*

*J'espère qu'ils puissent trouver dans ce modeste  
travail un témoignage d'amour et d'affection envers vous.*

*Je vous aime.*

## ***A ma précieuse famille***

*Aucune dédicace, aucune citation ne saurait  
exprimer tout ce que je ressens*

*Envers vous.*

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire  
et l'amour exceptionnel que vous me portez*

*Depuis mon enfance.*

*J'espère que votre bénédiction m'accompagnera  
toujours.*

*Je vous aime.*

## ***A mes chères amies***

*Mes conseillères, et amies fidèles,  
Qui m'ont assisté dans les moments difficiles et  
m'ont pris doucement par la main pour traverser  
ensemble des épreuves pénibles....*

*Je vous suis très reconnaissante, et je ne vous  
remercierai jamais assez pour votre amabilité,  
générosité, et aide précieuse.*

*Que Dieu vous protège et vous procure joie  
et bonheur et que notre amitié reste à jamais*



# *Remerciement*



***A notre maître et président de thèse***  
***Monsieur le professeur AGADR Aomar***  
***Professeur de Pédiatrie***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.*

*Veuillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.*

***A notre maître et rapporteur de Thèse***  
***Monsieur le professeur ABILKASSEM Rachid***  
***Professeur de Pédiatrie***

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me  
confiant cet excellent sujet de travail,  
Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout  
humaines seront pour nous un exemple à suivre dans  
l'exercice de notre profession,  
Nous tenons à vous remercier pour le meilleur  
accueil que vous nous avez réservé.  
Veuillez croire à l'expression de notre grande  
admiration et notre profond respect*

***A notre professeur et juge***

***Madame Karboubi Lamia***

***Professeur de pédiatrie***

*Nous vous sommes très reconnaissants de  
l'honneur que vous nous faites en acceptant  
de juger ce travail.*

*Veillez accepter, cher maître, mes sincères  
Remerciements et toute la reconnaissance que je vous  
témoigne*

***A notre professeur et juge***

***Madame Hassani Amal***

***Professeur de pédiatrie***

*Nous vous sommes très reconnaissants de  
l'honneur que vous nous faites en acceptant  
de juger ce travail.*

*Veuillez accepter, cher maître, mes sincères  
Remerciements et toute la reconnaissance que je vous  
témoigne*

***A notre professeur et juge***  
***Monsieur Oukabli Mohamed***  
***Professeur d'anatomie pathologique***

*Nous vous sommes très reconnaissants de  
l'honneur que vous nous faites en acceptant  
de juger ce travail.*

*Veuillez accepter, cher maître, mes sincères  
Remerciements et toute la reconnaissance que je vous  
témoigne*



## *Liste des illustrations*



## **Abréviations**

|               |   |                                                                           |
|---------------|---|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>ARNm</b>   | : | <b>A</b> cide <b>R</b> ibo <b>N</b> ucléique <b>M</b> essenger            |
| <b>ATP</b>    | : | <b>A</b> dénosine Tri- <b>P</b> hosphate                                  |
| <b>AAV9</b>   | : | <b>V</b> irus <b>A</b> dénosine <b>A</b> ssocié <b>S</b> erotype <b>9</b> |
| <b>CU</b>     | : | <b>C</b> uivre                                                            |
| <b>CUGTSM</b> | : | <b>G</b> lyoxal-bis(N(4)-methylthiosemicarbazonato)- copper (II)          |
| <b>DEDTC</b>  | : | <b>D</b> iethyldithiocarbamate                                            |
| <b>DBH</b>    | : | <b>D</b> opamine- <b>B</b> êta- <b>H</b> ydroxylase                       |
| <b>DS</b>     | : | <b>D</b> éviat <i>ion</i> <b>S</b> tandard                                |
| <b>EDTA</b>   | : | <b>A</b> cide éthylènediaminetétraacétique                                |
| <b>EEG</b>    | : | <b>E</b> lectroencéphalogramme                                            |
| <b>LCR</b>    | : | <b>L</b> iquide <b>C</b> éphalo- <b>R</b> achidien                        |
| <b>MAG3</b>   | : | <b>M</b> ercaptoacetyltriglycine                                          |
| <b>OHS</b>    | : | <b>O</b> ccipital <b>H</b> orn <b>S</b> yndrome                           |

## Liste des figures

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1 :</b> Photo de notre patient a l'âge de 16 mois.....                                                                                                                                | 5  |
| <b>Figure 2 :</b> L'aspect physique du nourrisson m.a .....                                                                                                                                     | 9  |
| <b>Figure 3 :</b> IRM cerebrale montre la presence d'anomalies de signal en plage de la substance blanche peri-ventriculaire bilaterale et symetriques, avec une atrophie cerebelleuse.....     | 11 |
| <b>Figure 4 :</b> Interet des oligoelements et notamment du cuivre dans la croissance .....                                                                                                     | 16 |
| <b>Figure 5 :</b> Representation mono dimensionnelle de la proteine de menkes et de wilson .....                                                                                                | 21 |
| <b>Figure 6:</b> Metabolisme du cuivre dans l'enterocyte .....                                                                                                                                  | 23 |
| <b>Figure 7 :</b> Metabolisme du cuivre dans l'hepatocyte .....                                                                                                                                 | 24 |
| <b>Figure 8 :</b> Distribution du cuivre dans l'organisme.....                                                                                                                                  | 25 |
| <b>Figure 9 :</b> Localisation du locus responsable de la maladie de menkes.....                                                                                                                | 37 |
| <b>Figure 10 :</b> Metabolisme du cuivre dans les cellules normales par rapport a celles atteintes de la maladie de menkes .....                                                                | 41 |
| <b>Figure 11 :</b> Les manifestations cutaneo phaneriennes et neurologiques de la maladie de menkes .....                                                                                       | 50 |
| <b>figure 12 :</b> Diverticules vesicaux chez un enfant atteint de maladie de menkes.....                                                                                                       | 53 |
| <b>Figure 13 :</b> Hyper elasticite cutanee chez un patient atteint du syndrome des cornes occipitales .....                                                                                    | 55 |
| <b>Figure 14 :</b> Patient atteint de l'ohs, il presente une luxation des coudes et un genu valgum ..                                                                                           | 56 |
| <b>Figure 15 :</b> Resultats des radio squelettiques de patients atteints de la maladie de menkes....                                                                                           | 61 |
| <b>Figure 16 :</b> IRM et angio irm d'un enfant atteint de la maladie de menkes .....                                                                                                           | 63 |
| <b>Figure 17 :</b> Aspect de pili torti et trichorrhexie noueuse .....                                                                                                                          | 68 |
| <b>Figure 18 :</b> Excroissances contiguës aux cheveux, ayant parfois un aspect pedicule.....                                                                                                   | 68 |
| <b>Figure 19 :</b> Arteriographie cerebrale (a et b) d'un enfant atteint de la maladie de menkes, et (c et d) radiographie osseuse d'un autre patient atteint avant et apres le traitement..... | 79 |
| <b>Figure 20 :</b> Aspect d'un enfant age de 8 ans atteint la maladie de menkes : a) avant le traitement et b) apres le traitement .....                                                        | 82 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1 :</b> Photo de notre patient à l'âge de 16 mois.....                                                                                                                                | 5  |
| <b>Figure 2 :</b> L'aspect physique du nourrisson M.A.....                                                                                                                                      | 9  |
| <b>Figure 3 :</b> IRM cérébrale montre la présence d'anomalies de signal en plage de la substance blanche péri-ventriculaire bilatérale et symétriques, avec une atrophie cérébelleuse.....     | 11 |
| <b>Figure 4 :</b> Intérêt des oligoéléments et notamment du cuivre dans la croissance .....                                                                                                     | 16 |
| <b>Figure 5 :</b> Représentation mono dimensionnelle de la protéine de Menkes et de Wilson.....                                                                                                 | 21 |
| <b>Figure 6:</b> Métabolisme du cuivre dans l'entérocyte .....                                                                                                                                  | 23 |
| <b>Figure 7 :</b> Métabolisme du cuivre dans l'hépatocyte .....                                                                                                                                 | 24 |
| <b>Figure 8 :</b> Distribution du cuivre dans l'organisme .....                                                                                                                                 | 25 |
| <b>Figure 9 :</b> Localisation du locus responsable de la maladie de Menkes.....                                                                                                                | 37 |
| <b>Figure 10 :</b> Métabolisme du cuivre dans les cellules normales par rapport à celles atteintes de la maladie de Menkes .....                                                                | 41 |
| <b>Figure 11 :</b> Les manifestations cutanéophanéariennes et neurologiques de la maladie de Menkes .....                                                                                       | 50 |
| <b>Figure 12 :</b> Diverticules vésicaux chez un enfant atteint de maladie de Menkes .....                                                                                                      | 53 |
| <b>Figure 13 :</b> Hyper élasticité cutanée chez un patient atteint du syndrome des cornes occipitales .....                                                                                    | 55 |
| <b>Figure 14 :</b> Patient atteint de l'OHS, il présente une luxation des coudes et un genu valgum .....                                                                                        | 56 |
| <b>Figure 15 :</b> Résultats des radio squelettiques de patients atteints de la maladie de Menkes. ...                                                                                          | 61 |
| <b>Figure 16 :</b> IRM et angio IRM d'un enfant atteint de la maladie de Menkes.....                                                                                                            | 63 |
| <b>Figure 17 :</b> Aspect de pili torti et Trichorrhéxie noueuse.....                                                                                                                           | 68 |
| <b>Figure 18 :</b> Excroissances contiguës aux cheveux, ayant parfois un aspect pédiculé.....                                                                                                   | 68 |
| <b>Figure 19 :</b> Artériographie cérébrale (A et B) d'un enfant atteint de la maladie de Menkes, et (C et D) radiographie osseuse d'un autre patient atteint avant et après le traitement..... | 79 |
| <b>Figure 20 :</b> Aspect d'un enfant âgé de 8 ans atteint la maladie de Menkes : a) avant le traitement et b) après le traitement .....                                                        | 82 |



# **Sommaire**



|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| <b>Introduction</b> .....                            | 1  |
| <b>Observation</b> .....                             | 4  |
| <b>Discussion</b> .....                              | 14 |
| I. Historique .....                                  | 15 |
| II. Métabolisme normale .....                        | 15 |
| A. Cuivre et santé humaine.....                      | 15 |
| B. Répartition du cuivre .....                       | 16 |
| C. Apport alimentaire.....                           | 17 |
| D. Principaux acteurs du métabolisme du cuivre ..... | 20 |
| 1. Les transporteurs du cuivre : les ATPases .....   | 20 |
| 2. La céruloplasmine.....                            | 22 |
| E. Absorption et transport du cuivre.....            | 22 |
| F. Elimination du cuivre .....                       | 25 |
| G. Toxicité du cuivre .....                          | 26 |
| III. Les anomalies du métabolisme du cuivre.....     | 27 |
| A. Perturbations non génétiques du métabolisme.....  | 27 |
| 1. Hypercuprémies.....                               | 27 |
| 2. Hypocuprémies.....                                | 27 |
| B. Perturbations génétiques.....                     | 28 |
| 1. Maladie de Menkes .....                           | 28 |
| 2. Maladie de Wilson.....                            | 29 |
| IV. Rôle du cuivre dans l'organisme.....             | 31 |
| V. La maladie de Menkes .....                        | 33 |
| A. Introduction.....                                 | 33 |
| B. Epidémiologie .....                               | 34 |
| 1. L'incidence.....                                  | 34 |
| 2. Mortalité .....                                   | 35 |
| 3. Morbidité.....                                    | 35 |

|                                                                            |            |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4. Sexe.....                                                               | 35         |
| 5. Âge.....                                                                | 35         |
| C. Génétique .....                                                         | 35         |
| 1. Le gène de la maladie de Menkes.....                                    | 35         |
| D. Physiopathologie .....                                                  | 40         |
| 1. Physiopathologie des atteintes neurologiques :.....                     | 42         |
| 2. Physiopathologie des atteintes cutané- phanériennes .....               | 43         |
| 3. Physiopathologie des atteintes vasculaires.....                         | 45         |
| 4. Physiopathologie des atteintes osseuses .....                           | 45         |
| 5. Physiopathologie des atteintes viscérales.....                          | 45         |
| E. Diagnostic positif .....                                                | 45         |
| 1. Clinique .....                                                          | 45         |
| 2. Les examens complémentaires .....                                       | 59         |
| F. Diagnostic prénatal.....                                                | 70         |
| G. Diagnostic différentiel.....                                            | 72         |
| 1. Devant une encéphalopathie progressive débutant entre 3 et 8 mois ..... | 72         |
| 2. Devant des anomalies pilaires .....                                     | 74         |
| 3. Devant les trichorrhexies noueuses congénitales .....                   | 74         |
| H. Traitement .....                                                        | 75         |
| 1. But.....                                                                | 75         |
| 2. Moyens.....                                                             | 75         |
| I. Evolution.....                                                          | 91         |
| <b>Conclusion .....</b>                                                    | <b>92</b>  |
| <b>Résumé.....</b>                                                         | <b>96</b>  |
| <b>Bibliographie.....</b>                                                  | <b>100</b> |



# INTRODUCTION



Le cuivre est un nutriment essentiel dont l'homéostasie est finement régulée. De multiples enzymes, impliquées dans la synthèse de neurotransmetteurs, dans la formation du tissu conjonctif ou dans la chaîne respiratoire, l'utilisent comme cofacteur. L'excès comme la carence en cuivre est potentiellement délétère, pouvant être responsable de lésions cellulaires dans différents organes et en particulier dans le foie et le cerveau. L'interprétation des résultats biologiques d'un bilan du métabolisme du cuivre est délicate [1]. La diminution du cuivre sanguin peut à la fois traduire une carence en cuivre d'origine héréditaire (maladie de Menkes) ou acquise, mais également s'observer en cas de surcharge en cuivre (maladie de Wilson) [2].

Le trouble du métabolisme du cuivre à l'origine de la maladie de Menkes associe un défaut d'absorption du cuivre et des anomalies de son transport transmembranaire [3].

Le gène responsable de la maladie de Menkes a été identifié en 1993. Localisé sur le bras long du chromosome X, ce gène code pour une ATPase de type P transporteur de cations (ATP7A) présente dans tous les tissus sauf le foie [4].

Cliniquement, les enfants atteints de la maladie de Menkes présentent un retard psychomoteur, des troubles du tonus et des convulsions précoces, il s'y associe une dysmorphie crânio-faciale et une chevelure rare, dépigmentée et crépelée caractéristique. D'autres anomalies osseuses, vasculaires et urinaires complètent le tableau. L'évolution est rapidement mortelle le plus souvent avant l'âge de 3 ans.

Le diagnostic anténatal est possible, il repose sur l'étude de l'accumulation du cuivre dans les villosités choriales et par la biologie moléculaire.

Le but de notre travail est de développer après un rappel sur le métabolisme du cuivre et à la lumière des données de la littérature médicale les aspects cliniques biologiques génétiques et thérapeutiques de la maladie de Menkes illustré par un cas diagnostiqué au service de pédiatrie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.



# **OBSERVATION**





Figure 1 : Photo de notre patient à l'âge de 16 mois

➤ **IDENTITE :**

M.A est un nourrisson de sexe masculin, âgé de 16 mois, unique de sa famille, originaire et habitant Rabat, mutualiste des Forces Armées Royales.

➤ **MOTIF D'HOSPITALISATION :**

Retard psychomoteur avec hypotonie et crises épileptiques réfractaires.

➤ **ANTÉCÉDENTS :**

⇒ **Personnels :**

M est issu d'une grossesse bien suivie, menée à terme, accouchement par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Les paramètres anthropométriques à la naissance étaient : Poids de 2500 g, Taille de 48 cm et un périmètre crânien de 34 cm.

- ✓ Alimentation : allaitement maternel exclusif pendant 2mois puis mixte.
- ✓ Vaccination : vaccination est à jour selon le programme national d'immunisation.
- ✓ Développement psychomoteur :
  - Tenue de la tête à l'âge de 3 mois puis perte de cette acquisition rapidement.
  - Position assise sans appui et avec appui non acquises de même que la position debout avec appui. Il ne marche pas.
  - Préhension : Pas de pince pouce indexe.
  - Sociabilité : Acquisition du sourire réponse à 40 jours. Ne réagit pas à son prénom et ne joue pas avec d'autre enfant.
  - Langage : Ne parle pas (pas de babillage).

- ✓ Allergie : pas de notion d'allergie connue.
- Notion de des difficultés à s'alimenter pendant les premiers mois de vie.
- Notion d'accès d'hypothermie et de multiples épisodes diarrhéiques.
- Opéré à l'âge de 2 mois pour une hernie inguinale bilatérale.

⇒ **Familiaux :**

Parents non consanguins, mère âgée de 23 ans bien portante, père âgé de 25 ans bien portant.

IL n'y a pas de notion de maladies héréditaire, ni de décès en bas âge ni de notion de cas similaire dans la famille.

➤ **HISTOIRE DE LA MALADIE**

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de 4 mois par la constatation des parents d'un retard psychomoteur (perte de la poursuite oculaire, perte de la tenue de la tête) avec apparition de crises épileptiques (convulsives et myoclonique) réfractaires à de multiples thérapeutiques antiépileptiques, un strabisme convergent et une hypotonie axiale. Après plusieurs consultations, il a été adressé dans notre formation à l'âge de 16 mois pour prise en charge diagnostic et thérapeutique.

➤ **EXAMEN CLINIQUE :**

**1) Examen général :**

Nourrisson en assez bon état général, température : 36,5°C,

- **Poids** : 9 kg (-1DS), taille : 70 cm (-1DS), Périmètre crânien : 46 cm (M)

- **Fréquence cardiaque** : 100 battements par minute
- **Fréquence respiratoire** : 30 cycles par minute, Tension artérielle : 90/60 mmHg
- **Temps de recoloration inférieur à 3 secondes.**
- **SaO2** : 95% à l'air ambiant.

Une dysmorphie faciale avec un aspect joufflu du visage, un palais ogival, des dents séparées et des yeux bleus.

## **2) Examen neurologique :**

Pas de tenue de la tête, ni de poursuite oculaire, ni préhension, le contact est pauvre.

- **Motricité** : hypotonie axiale avec une hypertonie périphérique.
- **Sensibilité superficielle** est conservée.
- **Réflexes ostéo-tendineux** : exagérés avec un signe de Babinski indifférent.
- **Réflexes cutanés abdominaux** : présents.
- **Examen des paires crâniennes** : difficile à préciser.
- **Strabisme convergent bilatéral.**

**3) Examen cutané et de phanères** : trouve une pâleur des téguments avec des cheveux rares, hypo pigmentés, clairsemés et d'aspect laineux avec des zones d'alopécie. Les cils et les sourcils étaient absents par endroits.

**4) Reste de l'examen somatique : est sans particularité.**



**Figure 2 : L'aspect physique du nourrisson M.A**

## ➤ CONCLUSION :

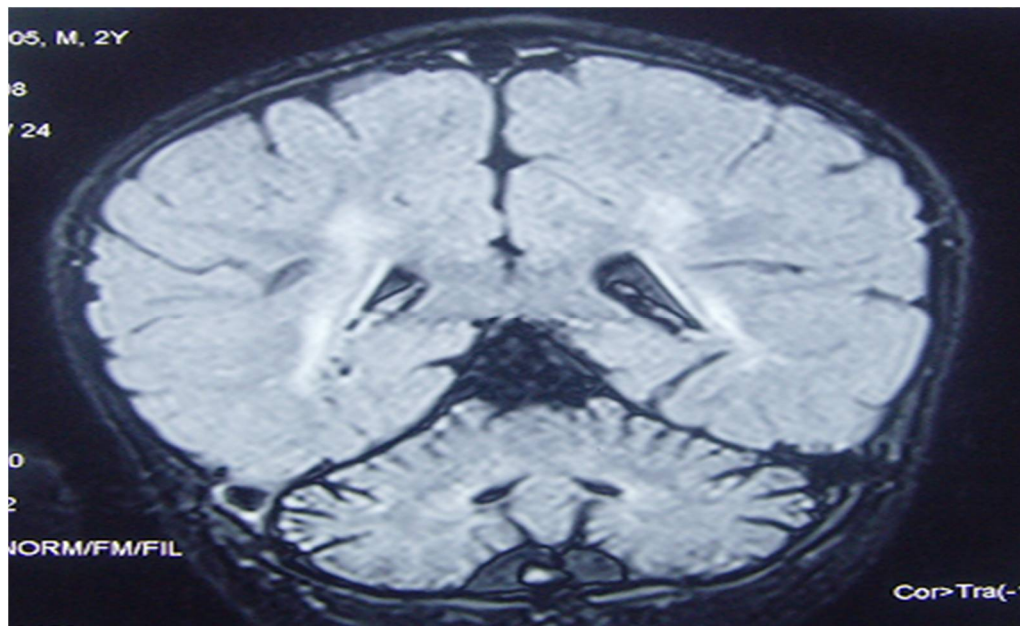
M.A âgé de 16 mois, fils unique, issu de parents non consanguin, les périodes péri et néonatales sont sans particularité, qui présente depuis l'âge de 4 mois un retard psychomoteur, une hypotonie, des crises épileptiques réfractaires et des accès d'hypothermie dont l'examen trouve une dysmorphie faciale avec un aspect joufflu du visage, un palais ogival, des dents séparées, une hypotonie axiale, une hypertonie périphérique un strabisme convergent, des cheveux rares, hypo pigmentés, clairsemés et d'aspect laineux avec des zones d'alopecie, les cils et les sourcils étaient absents par endroits.

## SUR LE PLAN PARACLINIQUE :

- Hémogramme : anémie hypochrome microcytaire
- Il n'y a pas de perturbation hydro électrolytique ni enzymatique hépatique
- La fonction rénale est normale
- Le bilan phosphocalcique est normal, Vitamine D : limite inférieure de la normale
- Etude du LCR : aspect clair, protéines : 0,15 g/l, glucose : 0,55 g/l, chlore : 124 mmol/l.
- Amoniémie : 45 µg/dl (31,6-123)
- Acide lactique : 120 mg/l (45-198)
- Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires : normale
- L'électroencéphalogramme a montré des anomalies épileptiques généralisées avec perturbation du rythme de fond.
- La radiographie de squelette a montré un aspect en cupule de la métaphyse avec une discrète déminéralisation osseuse au niveau de

poignet, et la présence de petits éperons symétriques bilatéraux des fémurs et des tibias.

- Le scanner cérébral était normal.
- L'IRM cérébrale a montré la présence d'anomalies de signal en plage de la substance blanche péri-ventriculaire bilatérale et symétriques, avec une atrophie cérébelleuse.



**Figure 3 : IRM cérébrale montre la présence d'anomalies de signal en plage de la substance blanche péri-ventriculaire bilatérale et symétriques, avec une atrophie cérébelleuse.**

Le diagnostic de la maladie de Menkes a été évoqué devant l'association des troubles neurologiques (épilepsie, hypotonie et retard psychomoteur), l'aspect des cheveux et l'atteinte osseuse.

On a confirmé le diagnostic par :

- Le dosage de la céruloplasmine qui était inférieur à 0,10 g /l (valeurs normales entre 0,2 à 0,6 g/l)

- La cuprémie qui était à 2,3  $\mu\text{mol/l}$  (valeurs normales entre 11 et 20  $\mu\text{mol/l}$ )
- L'examen des cheveux au microscope optique a montré un aspect de pili torti, c'est -à -dire une torsion axiale de 180° du cheveu sur lui-même (des cheveux dysplasiques de type laineux).
- Etude génétique n'a pas été réalisée.

➤ **CONCLUSION GENERALE :**

M.A âgé de 16 mois, fils unique, issu de parents non consanguin, les périodes péri et néonatales sont sans particularité. La maladie de Menkes a été suspecté devant le retard psychomoteur, l'hypotonie, les crises épileptiques réfractaires, les accès d'hypothermie ainsi sur les données de l'examen clinique qui a trouvé une dysmorphie faciale avec un aspect joufflu du visage, un palais ogival, des dents séparées, des cheveux rares, hypo pigmentés, clairsemés et d'aspect laineux et les données de la radiographie du squelette. Il a été confirmé devant des taux de céruloplasmine et de cuprémie effondrés et les données de l'examen microscopique des cheveux (aspect pili-torti).

➤ **TRAITEMENT :**

- Rééducation fonctionnelle et psychomotricienne à raison de 2 séances/semaine.
- Alimentation semi-liquide.
- Position proclive avec un Inhibiteur de la pompe à proton.
- Plusieurs traitements antiépileptiques ont été utilisés avant d'arriver à stabiliser ces crises : (Benzodiazépine, valproate de sodium, lamotrigine) associé à un traitement pour la spasticité : Trihexyphénidyle (Artane) et Baclofène (Lioresal).

➤ **EVOLUTION :**

L'évolution a été marquée par une dégradation neurologique progressive conduisant à un état grabataire. Il n'y a aucune acquisition motrice, pas de parole.

Sur le plan neurologique : persistance des crises épileptiques qui deviennent réfractaires.

L'enfant est décédé à l'âge de 3 ans.



# DISCUSSION



## **I. Historique**

La maladie de Menkes est une encéphalopathie dégénérative décrite pour la première fois en 1912 par John Menkes, chez un enfant présentant une détérioration mentale, des cheveux blancs, tordus et fragiles [5].

C'est une maladie familiale qui apparaît dans les premiers mois de vie.

En 1972 les scientifiques Danks et al avaient noté que cette maladie est liée à un métabolisme anormal du cuivre.

En 1973, Danks avait remarqué que les enfants atteints de cette maladie présentaient des cheveux décolorés, de la même couleur que la laine des moutons élevés en Australie sur les sols contenant une faible teneur en cuivre. C'est de cette manière que le rôle du cuivre a été découvert.

En 1987, la maladie de Menkes a été établie chez une fille en mettant en évidence une translocation du chromosome X, ce qui mène à l'identification du locus dans le chromosome X en 1993 [6].

Les variantes moins caractéristiques de la maladie de Menkes, incluant le syndrome des cornes occipitales (nommé aussi X- liée cutis laxa ou Ehlers-Danlos Type 9) ont été également décrites [7].

## **II. Métabolisme normale**

### **A. Cuivre et santé humaine**

Si une firme pharmaceutique devait lancer un nouveau produit en disant : « Il est absolument indispensable, vous ne pouvez pas vivre sans lui ! » Cela ferait certainement sensation. Si elle ajoutait : « vous serez sans énergie, votre peau et vos cheveux blanchiront et vos articulations se disloqueront, si vous ne le prenez

pas régulièrement », la plupart des lecteurs seraient incrédules. Néanmoins, la science a établi que cela décrit exactement l'action du cuivre sur la santé humaine.

Le cuivre fait partie du groupe relativement restreint des éléments métalliques essentiels. Aussi, de même que les acides aminés, les acides gras et les vitamines essentielles, ces métaux sont indispensables aux processus métaboliques. Cependant, le corps ne peut pas les synthétiser de sorte qu'ils doivent être pris et absorbés par l'alimentation [8].

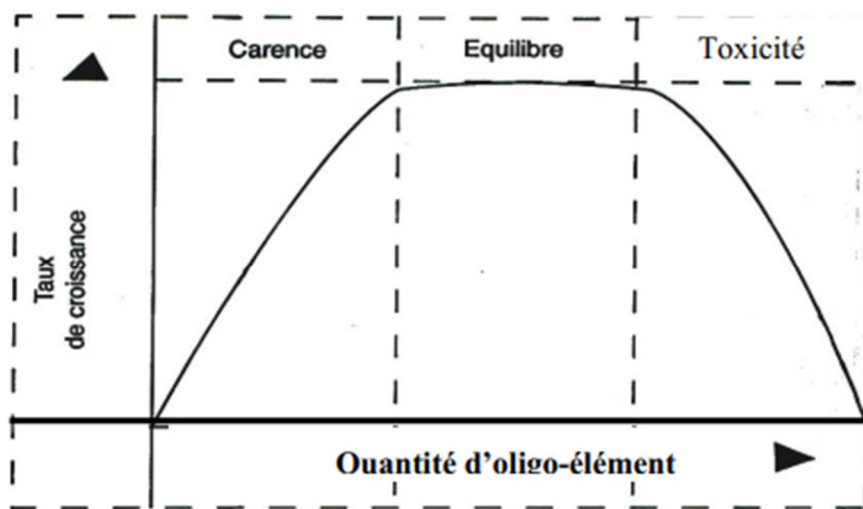


Figure 4 : intérêt des oligoéléments et notamment du cuivre dans la croissance [9]

## B. Répartition du cuivre

L'organisme d'un adulte sain contient de 70 à 150 mg de cuivre [10]. On le retrouve en grande quantité dans le foie (10%), les noyaux pigmentés du cerveau, les muscles, le rein, les os. Dans les tissus, le cuivre n'est jamais sous forme libre mais toujours lié à des acides aminés ou des protéines (cuproprotéines). Dans le sang, il est pris en charge par l'albumine, des acides aminés et la céruloplasmine.

Au stade précoce du développement fœtal, la quasi-totalité du cuivre est contenue dans le foie (principalement au sein des lysosomes). Au cours de la vie fœtale, cette quantité décroît progressivement, alors que le cuivre est redistribué à d'autres organes, mais représente encore 30 à 60% du cuivre total de l'organisme à la naissance [11].

La répartition du cuivre dans l'organisme devient identique à celle de l'adulte dès l'âge de 3 mois [10].

**Tableau 1: Teneur en cuivre dans quelques organes par ordre décroissant. [10]**

| Organe   | Quantité en mg/100g de tissu sec |
|----------|----------------------------------|
| Foie     | 0.71                             |
| Cerveau  | 0.40                             |
| Cœur     | 0.19                             |
| Rein     | 0.166                            |
| Muscle   | 0.125                            |
| Intestin | 0.11                             |
| Poumon   | 0.11                             |
| Rate     | 0.085                            |

### **C. Apport alimentaire**

Les besoins optimaux en cuivre sont classiquement estimés à 2-3 mg/jour pour l'adulte, 80µg/kg/j pour nouveau-né à terme, et de 100 µg/kg/jour pour le prématuré [12-13].

**Tableau 2: Apports conseillés en cuivre (mg/j) d’après l’Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments [14]**

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| <b>Enfant de 1-3 ans</b>          | <b>0.8</b> |
| <b>Enfant de 4-6 ans</b>          | <b>1</b>   |
| <b>Enfant de 6-9 ans</b>          | <b>1.2</b> |
| <b>Enfant de 10-12 ans</b>        | <b>1.5</b> |
| <b>Adolescent(e) de 13-19 ans</b> | <b>1.5</b> |
| <b>Homme adulte</b>               | <b>2</b>   |
| <b>Femme adulte</b>               | <b>1.5</b> |
| <b>Femme enceinte</b>             | <b>2</b>   |
| <b>Femme allaitante</b>           | <b>2</b>   |
| <b>Personne âgée</b>              | <b>1.5</b> |

L'alimentation apporte en moyenne 2-5 mg/jour. La teneur en cuivre est importante dans les abats, les crustacés, les escargots, les légumes et fruits secs (noix et cacahuètes), les champignons et le chocolat [15].

**Tableau 3: Contenu des aliments en cuivre par ordre décroissant des plus riches aux plus pauvres [8]**

| <b>Aliments</b>           | <b>Valeurs moyennes en mg/kg de poids sec</b> |
|---------------------------|-----------------------------------------------|
| Flocons d'avoine          | 8,8                                           |
| Cabillaud                 | 5,5                                           |
| Plusieurs espèces de noix | 5,0                                           |
| Pain de seigle            | 3,5                                           |
| Viande de poulet          | 3,4                                           |
| Œuf de poule              | 2,5                                           |
| Pomme de terre            | 2,2                                           |
| Aiglefin                  | 2,1                                           |
| Viande de porc            | 2,0                                           |
| Pain blanc                | 2,0                                           |
| Riz glacé                 | 1,8                                           |
| Bananes                   | 1,3                                           |
| Viande de bœuf            | 0,9                                           |
| Pommes et poires          | 0,9                                           |
| Lait de vache             | 0,4                                           |

## **D. Principaux acteurs du métabolisme du cuivre**

Afin de comprendre le métabolisme du cuivre chez l'homme, il faut d'abord connaître quelques acteurs clés de son métabolisme, jouant un rôle déterminant dans la survenue de la maladie de Menkes.

### **1. Les transporteurs du cuivre : les ATPases**

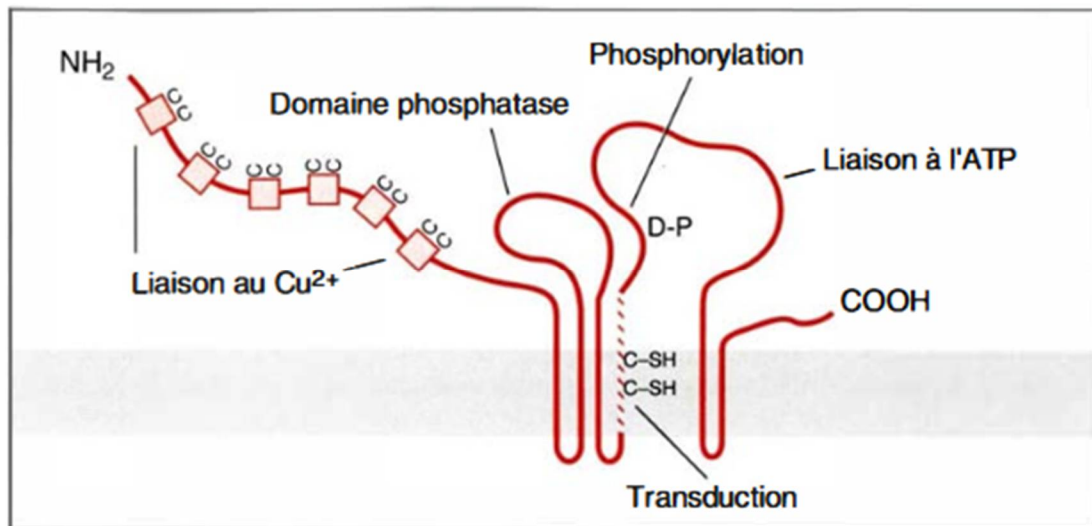
L'ATP7A et l'ATP7B sont des protéines transporteuses du cuivre appartenant à la famille des ATPases de type P [16]. Elles participent à la régulation de la distribution cellulaire du cuivre. Ces deux Cu-ATPases sont exprimées dans de nombreux tissus comme le cerveau, l'intestin, le rein, le placenta, la glande mammaire, l'œil et le poumon. Elles jouent un rôle essentiel dans le développement du système nerveux, la fonction hépatique, la formation du tissu conjonctif et de nombreux autres processus physiologiques.

Elles interviennent également dans le transport transmembranaire du cuivre au niveau de l'appareil de Golgi et assurent son passage dans le système sécrétoire. Ces ATPases présentent des spécificités selon les tissus. Quelques organes expriment préférentiellement une seule Cu-ATPases, comme la glande surrénale pour l'ATP7A et l'hépatocyte pour l'ATP7B. Dans d'autres tissus, les deux ATPases s'expriment, mais différemment. Ainsi, dans les cellules épithéliales intestinales où les deux Cu-ATPases sont exprimées, l'ATP7B ne compense pas le défaut de fonction de l'ATP7A (comme dans la maladie de Menkes) [17-18].

Le gène Menkes, codant l'ATP7A, est localisé en Xq13.3 [19]. Les mutations dans le gène Menkes aboutissent soit à une protéine ATP7A non fonctionnelle (maladie de Menkes proprement dite), entraînant une carence en cuivre, soit à une

modification de la localisation de l'ATP7A (la partie N terminale de l'ATP7A étant essentielle pour sa localisation) avec une perte partielle de sa fonction (maladie des cornes occipitales ou d'Ehler Danlos type IX).

Le gène Wilson, codant l'ATP7B, est localisé sur le chromosome 13, dans la région 13q14.3-q21.1 [20]. Il comprend 21 exons. Plus de 400 mutations et 100 polymorphismes ont été publiés pour le gène ATP7B, responsable de la maladie de Wilson (surcharge en cuivre). Dans cette pathologie récessive, une même mutation peut être mise en évidence sur les deux allèles (homozygote). Ces mutations sont toutefois le plus souvent différentes (hétérozygote composite)



**Figure 5 : Représentation mono dimensionnelle de la protéine de Menkes et de Wilson [21]**

Toutes les deux protéines sont prévues avoir huit domaines transmembranaires avec une grande partie de protéine située sur le côté cytoplasmique. En plus du site ATP obligatoire, phosphatase et l'acide aspartique phosphorylé qui sont communs à toute protéine type ATPase, la

région N- terminal comporte six domaines obligatoires. Cette région reçoit le cuivre cytoplasmique et le délivre vers le canal [21].

## **2. La céruloplasmine**

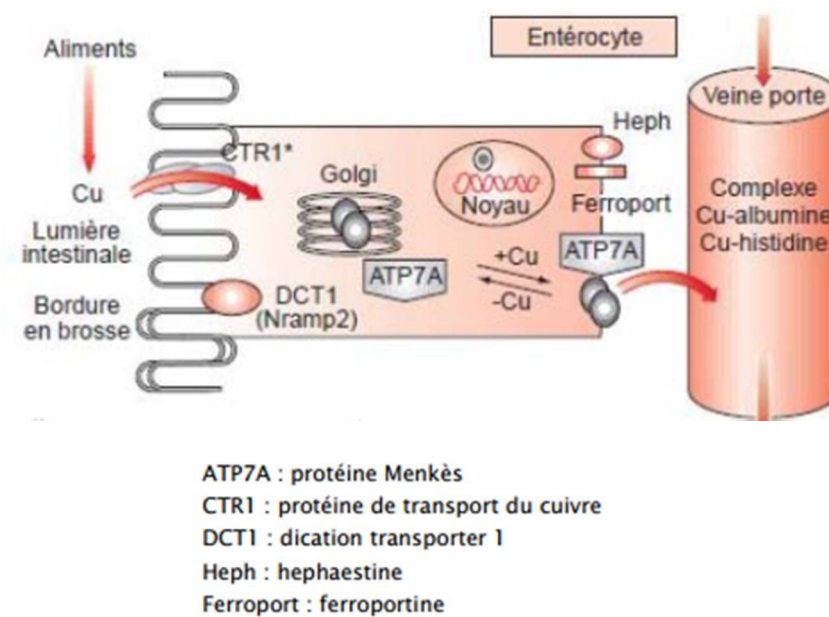
La céruloplasmine est une  $\alpha_2$  glycoprotéine transportant plus de 95 % du cuivre circulant. Cette protéine peut incorporer six atomes de cuivre, formant alors l'holocéruloplasmine. Sa fonction essentielle est une activité ferroxidasique, mobilisant et transférant le fer stocké dans les tissus à la transferrine. L'absence de cuivre va entraîner la synthèse d'une apoprotéine dépourvue d'activité ferroxidasique, l'apocéruloplasmine [22]. Cette apoprotéine est rapidement dégradée.

Le gène de la céruloplasmine est localisé sur le chromosome 3, en 3q23-q24. Il comporte 20 exons. Plus de 30 mutations ont été répertoriées. Le taux de céruloplasminémie peut être physiologiquement abaissé dans la petite enfance, avant trois ans. Il doit être interprété en fonction du contexte car il peut être augmenté dans certaines situations (la grossesse, la prise d'œstrogène, une infection, une hépatopathie chronique), et inversement, son taux peut être diminué lors d'un syndrome néphrotique ou d'une malnutrition. Son taux est effondré dans l'acéruloplasminémie.

## **E. Absorption et transport du cuivre**

Entre 40 et 60 % du cuivre alimentaire sont absorbés par la partie proximale du tube digestif (estomac et duodénum) [21]. Le reste non assimilable, est éliminé directement dans les selles.

Dans l'entérocyte, le cuivre est soit complexé à la métallothionéine, soit lié à des aminoacides. La métallothionéine joue un grand rôle dans l'homéostasie du cuivre en régulant son passage à travers la paroi intestinale [23]. En cas d'excès de cuivre, elle accroît son élimination dans les fèces lors de la desquamation de la muqueuse [24]. Il est important de noter que l'absorption est diminuée par d'autres oligoéléments tels que le zinc et par un PH alcalin [10].



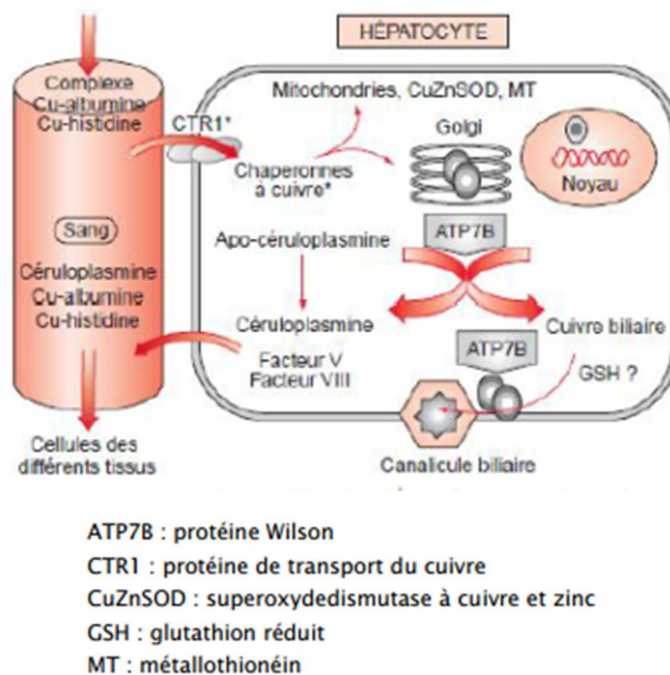
**Figure 6: Métabolisme du cuivre dans l'entérocyte [12]**

La barrière intestinale franchie, le cuivre est excrété via un transporteur passif (la protéine ATP7A ou protéine de Menkes), dans la circulation portale, lié à l'albumine et à des acides aminés. Sa fraction libre est très faible.

La captation hépatique est ensuite très rapide [25]. Dans l'hépatocyte, il est incorporé à l'apocéruloplasmine au niveau de l'appareil de Golgi, et forme la céruloplasmine (ou holocéruloplasmine) [26]. L'incorporation du cuivre à l'apocéruloplasmine dépend de l'action d'une protéine ATPase de type P, localisée dans le trans Golgi et appelée ATP7B.

Le cuivre lié à la céruloplasmine est dit « non échangeable ». Il est alors transporté, très fortement lié, jusqu'aux cellules des tissus périphériques pour qu'il puisse remplir son rôle de cofacteur enzymatique [24].

Notons que la céruloplasmine aussi appelée ferroxidase joue un rôle primordial dans le métabolisme du fer.



**Figure 7 : Métabolisme du cuivre dans l'hépatocyte [12]**

Une partie du cuivre est ensuite retrouvée dans le sang, liée dans le plasma pour une grande part à la céruloplasmine, mais aussi à l'albumine et à des acides aminés; une partie du cuivre sanguin se trouve dans les érythrocytes, lié au superoxyde dismutase et à des acides aminés mais seul le cuivre plasmatique transporté par l'albumine et les acides aminés est échangeable et distribué aux tissus périphériques [12].

## F. Elimination du cuivre

La principale voie d'excrétion du cuivre est biliaire (25 pmol/jour). Le cuivre biliaire n'est pas réabsorbable. Il est éliminé directement dans les selles. La protéine ATP7B joue là encore un rôle majeur en permettant l'acheminement du cuivre vers la bile. En effet, quand les concentrations de cuivre s'élèvent, la protéine migre du réseau trans-golgien vers un compartiment cytoplasmique à proximité de la membrane canaliculaire où elle libère le cuivre.

Une faible partie est filtrée par les glomérules rénaux, la cuprurie physiologique atteint 2  $\mu$ mol/jour, soit 1 à 2 % du cuivre absorbé.

Une très faible quantité est enfin éliminée par voie sudorale.

Chez le sujet normal, la balance cuprique est négative. En effet, une augmentation d'apport en cuivre engendre une augmentation de l'élimination biliaire. Une anomalie de l'excrétion biliaire du cuivre provoque l'installation d'une balance cuprique positive [11].

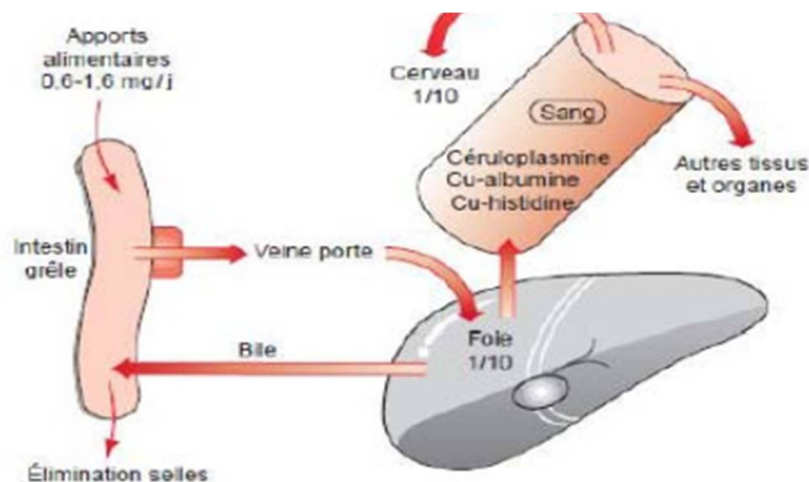


Figure 8 : Distribution du cuivre dans l'organisme [12]

## **G. Toxicité du cuivre**

Le cuivre lié à des ligands forts comme la métallothionéine ou la céruloplasmine n'engendre pas de dommage tissulaire. En revanche, le cuivre ionique est potentiellement toxique. Cette toxicité est attribuée à des dommages oxydatifs d'origine mitochondriale [27].

Le cuivre en excès s'accumule dans les lysosomes, mais aussi dans les mitochondries. Or la mitochondrie, par sa chaîne respiratoire, est une importante source de radicaux libres.

Une concentration élevée en cuivre intra mitochondrial augmenterait la production de radicaux libres, responsables des dommages cellulaires. La mitochondrie serait donc à la fois source du stress oxydatif et sa cible principale.

### **III. Les anomalies du métabolisme du cuivre**

#### **A. Perturbations non génétiques du métabolisme**

##### **1. Hypercuprémies**

Les œstrogènes, androgènes, progestérone, catécholamines, hormones thyroïdiennes sont, par des mécanismes divers, hypercuprémiants.

On observe donc une augmentation du cuivre plasmatique dans la prise de traitements ou troubles concernant ces hormones (hyperthyroïdie, grossesse, contraception orale...).

La cuprémie est également augmentée dans :

- ✓ Les affections à dominante inflammatoire et/ou infectieuse.
- ✓ La maladie d'Addison (les corticoïdes sont hypocuprémiants).
- ✓ Les affections hépatiques (hépatite, cirrhose).
- ✓ Les hémopathies (leucémie, Hodgkin, lymphome).
- ✓ Les hémochromatoses.
- ✓ Certains cancers (système digestif, utérus, sein, bronches) [28].

##### **2. Hypocuprémies**

Elles se rencontrent dans : [29-31]

- ✓ Les carences nutritives importantes (Kwashiorkor).
- ✓ L'alimentation parentérale au long cours sans supplémentation
- ✓ Les malabsorptions digestives.
- ✓ Les brûlures étendues.
- ✓ Le syndrome néphrotique.
- ✓ L'hypothyroïdie.
- ✓ Le traitement aux corticoïdes.

## **B. Perturbations génétiques**

Les troubles héréditaires du métabolisme comprennent deux affections différentes :

### **1. Maladie de Menkes**

Il s'agit d'une affection neurodégénérative de transmission récessive liée à L'X apparaissant pendant la période néonatale [32].

Le trouble du métabolisme du cuivre à l'origine a été caractérisé au début des années 1970. Il existe non seulement un défaut d'absorption intestinale du cuivre, mais également une accumulation de cet élément dans toutes les cellules de l'organisme, exceptées celles du foie. Il en résulte un déficit en cuivre libre se traduisant sur le plan biologique par une cuprémie et une céruloplasminémie basses.

Des études biochimiques récentes utilisant des cultures de fibroblastes de patients atteints de la maladie de Menkes ont montré une accumulation intracellulaire du cuivre dans tous les tissus, sauf dans le foie et les villosités chorales, et ont suggéré une anomalie du transport intracellulaire du cuivre [33].

Le dysfonctionnement des enzymes cuivre-dépendantes, même dans les tissus où le cuivre est en excès, était également en faveur d'un défaut du transport intracellulaire du cuivre.

Les enfants nés atteints de la maladie de Menkes, ont, dès la naissance un déficit en cuivre, et continuent à en souffrir du fait de la captation intestinale inefficace de cet élément.

Le cuivre sérique et la céruloplasmine sont bas, le cuivre contenu dans le sang et le cerveau est réduit (*tableau 4*) [34].

**Tableau 4 : Les concentrations du cuivre typiques dans la maladie de Menkes [34]**

|                                                 | <i>Maladie de Menkes<br/>(3-12 mois)</i> | <i>La forme modérée de la maladie<br/>(2ans)</i> | <i>Normal<br/>(3 -12 mois)</i> |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|
| <i>Céruloplastninémie<br/>(mg/l)</i>            | < 50                                     | 160                                              | > 200                          |
| <i>Cuprémie (μmol/l)</i>                        | < 6                                      | 9.5                                              | > 12                           |
| <i>Cuivre hépatique<br/>(μg/gram poids sec)</i> | 10-20                                    | 18                                               | 140-170                        |
| <i>Cuivre duodénale<br/>(μg/gram poids sec)</i> | 50-80                                    | 98                                               | 7-29                           |

## **2. Maladie de Wilson**

La première description clinique de la maladie de Wilson (dégénérescence hépato-lenticulaire autosomique récessive) a été rapportée en 1912 par Kinnear Wilson [35].

Les corrélations entre les effets toxiques de l'accumulation du cuivre dans le foie et le cerveau et les signes cliniques de la maladie ont été décrites durant les années 1940 [36], Bien que le déficit primaire n'ait pas été connu, des études biochimiques avait suggéré que la pathogénie de la maladie de Wilson serait caractérisée par deux perturbations fondamentales du métabolisme du cuivre : une réduction du taux d'incorporation du cuivre au niveau de la céruloplasmine, associée à une réduction de L'excrétion biliaire du cuivre. Ce dernier défaut serait responsable de l'accumulation du cuivre dans le foie et de la dégénérescence hépato-lenticulaire progressive. Ultérieurement, le dépôt du

cuivre dans la cornée entraîne respectivement une perte de la coordination des mouvements et la formation des anneaux de Kayser-fleischer. Par ailleurs, l'accumulation du cuivre dans d'autres tissus pourrait entraîner des troubles variés tels une perturbation tubulaire rénale, une ostéoporose, une arthropathie, une cardiomyopathie ou un hypoparathyroïdisme [37].

Dans les cas typiques, les taux plasmatiques du cuivre et de la céruloplasmine sont abaissés, contrastant avec une élévation de l'excrétion urinaire du cuivre.

L'interprétation de ces résultats peut parfois être délicate. Il peut être nécessaire de calculer la quantité plasmatique de  $\text{Cu}^{2+}$  non lié à la céruloplasmine, qui est anormalement élevée (normalement inférieure à 5%), et recourir à des études dynamiques avec  $\text{Cu}^{64}$  pour authentifier un déficit d'incorporation dans la céruloplasmine et d'excrétion biliaire [38].

Un traitement relativement efficace de la maladie de Wilson utilisant des agents chélateurs comme la pénicillamine a été introduit en 1956 [39].

L'identification, en 1993, du gène responsable de la maladie de Menkes avait suggéré que la maladie de Wilson pouvait être due, elle aussi, au défaut d'un transporteur de cuivre, spécifique du foie dans ce cas.

Grâce au clonage positionnel, cette hypothèse a été confirmée de manière indépendante par plusieurs groupes. Ceux-ci ont identifié et séquencé un gène localisé en 13q14.3, codant pour un nouveau transporteur de cation, membre de la famille des ATPases de type P, similaire au produit du gène de la maladie de Menkes.

## **IV. Rôle du cuivre dans l'organisme**

Il agit essentiellement comme cofacteur d'un certain nombre d'enzymes dont la plupart sont des oxydants (tableau 5).

C'est ainsi que le cuivre joue un rôle dans : [40-41]

### **⇒ L'érythropoïèse**

Le cuivre intervient en permettant la libération et le passage dans le plasma du fer contenu dans la muqueuse duodénale, le système réticulo-endothélial et le foie.

### **⇒ L'élasticité du tissu conjonctif**

En cas de carence en cuivre, on constate une fragilisation des tissus riches en élastine. En effet, le cuivre est nécessaire à la réticulation de l'élastine et du collagène par la lysyl oxydase.

### **⇒ La biosynthèse de myéline**

Dont le mécanisme pourrait être lié à la nécessité du cuivre pour le métabolisme des acides gras insaturés et la formation des acides phosphoriques.

### **⇒ La gustation**

C'est ainsi que les traitements par la D-pénicillamine peuvent induire une hypoagueusie par perte du capital d'oligo-éléments.

### **⇒ La pigmentation**

Par l'intermédiaire de tyrosinase, le cuivre est nécessaire à la synthèse de mélanine.

**Tableau 5 : Protéines possédant du cuivre [42-43]**

| <b>Nom commun</b>                                                          | <b>Fonction biologique</b>                                                           | <b>Conséquences connus ou attendus du déficit</b>               |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>-Cytochrome oxydase</b> <b>C</b>                                        | - transport de l'énergie<br>⇒ respiration cellulaire                                 | -faiblesse musculaire<br>-effets neurologiques<br>- hypothermie |
| <b>-Superoxyde dismutase</b>                                               | -détoxification des radicaux libres : ion superoxyde                                 | - effet toxique des radicaux libres                             |
| <b>- Tyrosinase</b>                                                        | - production de la mélanine<br>- synthèse du dopa                                    | -hypopigmentation : albinisme                                   |
| <b>-Dopamineβ-hydroxylase</b>                                              | -production des catécholamines                                                       | -effets neurologiques : somnolence<br>- hypothermie             |
| <b>- Lysyl oxydase</b>                                                     | - formation de l'élastine et de collagène                                            | - Peau et articulations lâches                                  |
| <b>-Monoamine oxydase</b>                                                  | - transforme les monoamines en aldéhydes (R-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> →R-CHO) |                                                                 |
| <b>-Histaminase</b><br><b>-Céruloplasmine</b><br><b>- Métallothionéine</b> | -dégrade l'histamine<br>-transport du cuivre<br>-séquestration du cuivre             | -Anémie<br>- Toxicité du cuivre                                 |

### ➤ **Intérêt du cuivre dans différentes pathologie [44]**

Le cuivre, par sa présence dans L'enzyme superoxyde dismutase, a des propriétés anti-inflammatoires intéressantes et participe aux processus de défense de l'organisme dans les états infectieux, il est également impliqué dans les défenses immunitaires et la production d'anticorps. Il est surtout remarquablement actif au début des maladies Infectieuse en favorisant la réplication des lymphocytes.

Le cuivre possède une activité bactériostatique principalement sur les germes de la sphère ORL. À doses très modérées (2.90 mg par jour), le cuivre, associé aux thérapeutiques classiques, peut être conseillé dans le traitement de début des maladies infectieuses (la grippe par exemple), les rhumatismes inflammatoires et infectieux (arthrite aiguë, rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite chronique évolutive, spondylarthrite ankylosante) et l'anémie ferriprive.

## **V. La maladie de Menkes**

### **A. Introduction**

La maladie de Menkes, appelée aussi « Kinky hair disease » ou encore trichopolyodystrophie, est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X due à une anomalie de métabolisme du cuivre.

L'anomalie primitive serait une malabsorption intestinale du cuivre. Les taux du cuivre et de la céruloplasmine dans le sang sont abaissés.

La distribution tissulaire de ce métal est anormale, et de nombreuses enzymes contenant du cuivre sont fonctionnellement déficientes.

La maladie de Menkes associe des symptômes neurologiques caractérisés

par une dégénérescence cérébrale progressive aboutissant à un arrêt des acquisitions voire leur régression, des anomalies du tissu conjonctif et un état particulier des cheveux qui sont dépigmentés et crépelés « pili torti ».

L'évolution est souvent fatale, aboutissant au décès vers l'âge de 3 à 4 ans. L'administration dans les premiers mois de vie de cuivre-histidine semble efficace en prolongeant la survie chez certains patients de trois à quatre ans. C'est pourquoi il doit-être considéré comme un traitement palliatif.

Si le traitement est commencé avant l'apparition des convulsions et de la détérioration neurologique, il les prévient, mais il n'évite toutefois pas l'apparition d'autres manifestations : hypotension orthostatique, anévrysme et diarrhée chronique.

## **B. Epidémiologie**

### **1. L'incidence**

La maladie de Menkes est diagnostiquée dans tous les groupes ethniques.

- ✓ Au japon
- ✓ Chez les sujets de race noire.
- ✓ Chez les indiens d'Amérique.
- ✓ Au sein de la race caucasienne.

En général, l'incidence de la maladie de Menkes est de 1 pour 40 000 à 1 pour 350 000 [45].

- ✓ En Australie, l'incidence est de 1 pour 90 000 naissances.
- ✓ En Europe, l'incidence est de 1 pour 300 000 naissances.
- ✓ Dans un tiers des cas la maladie est sporadique.

## **2. Mortalité**

La forme classique de la maladie de Menkes est souvent mortelle vers l'âge de 3 ans ; pourtant, la survie vers l'âge de 20 ans a été rapportée [46]

## **3. Morbidité**

Les infections respiratoires et urinaires récidivantes sont décrites au cours de cette affection [46]

## **4. Sexe**

La maladie de Menkes est une anomalie récessive liée à l'X. Donc, elle affecte habituellement les garçons dont les mères sont conductrices hétérozygotes. Mais, quelques rares cas féminins ont été rapportés : translocation autosomal, mosaïque X0/XX ou syndrome de Turner [46].

## **5. Âge**

Atteint généralement l'enfant de bas âge. Les variantes moins caractéristiques sont décrites également chez l'enfant que chez l'adulte jeune [46].

## **C. Génétique**

### **1. Le gène de la maladie de Menkes**

#### **✓ Mode de transmission**

La transmission de la maladie se fait sur le mode récessif lié au chromosome X. Les femmes transmettent donc la maladie ; un garçon sur deux risques d'être atteint, une fille sur deux sera porteuse [47].

#### **✓ Localisation du gène**

Le gène responsable de la maladie est localisé sur le bras long du chromosome X en position 13.3 (X q 13.3). Ce gène code pour une protéine

transporteuse de cuivre ATP, appelée ATP7A. Des mutations de ce gène ont été identifiées chez plusieurs patients et sont responsables de la synthèse d'une protéine ATP7A non fonctionnelle, et donc un défaut d'absorption intestinale du cuivre, d'où un défaut de fonctionnement des enzymes cupro-dépendantes.

L'anomalie de fonctionnement de ces enzymes est responsable de la symptomatologie variée observée au cours de la trichopolydystrophie.

Lorsqu'il a été décrit pour la première fois, le gène responsable de la maladie de Menkes a été associé au chromosome X (5-a).

La stratégie du clonage positionnel du gène responsable de la maladie de Menkes employée par 3 groupes Jane Gitschier et Seymour Packman (University of California, San Francisco), Anthony Monaco (Institute of Molecular Medicine, Oxford) et Thomas Glover (University of Michigan) a permis d'isoler le gène affecté dans la maladie [48-50].

Le premier indice de la localisation du locus de la maladie de Menkes (*voir figure 6*) était un lien physique important avec le centromère (5-b) : ceci a été établi avec l'étude du polymorphisme de la bande C du centromère chez cinq familles danoises.

L'utilisation de deux marqueurs DNA, un sur X p 11.1- p11.3 et l'autre sur X cen-q12 ont permis d'exclure le locus Menkes de la région du centromère.

L'utilisation de 11 marqueurs proximaux sur le bras court Xp et long Xq du chromosome X ont permis de localiser le locus entre Xq11 et Xq 21.3 (5-c).

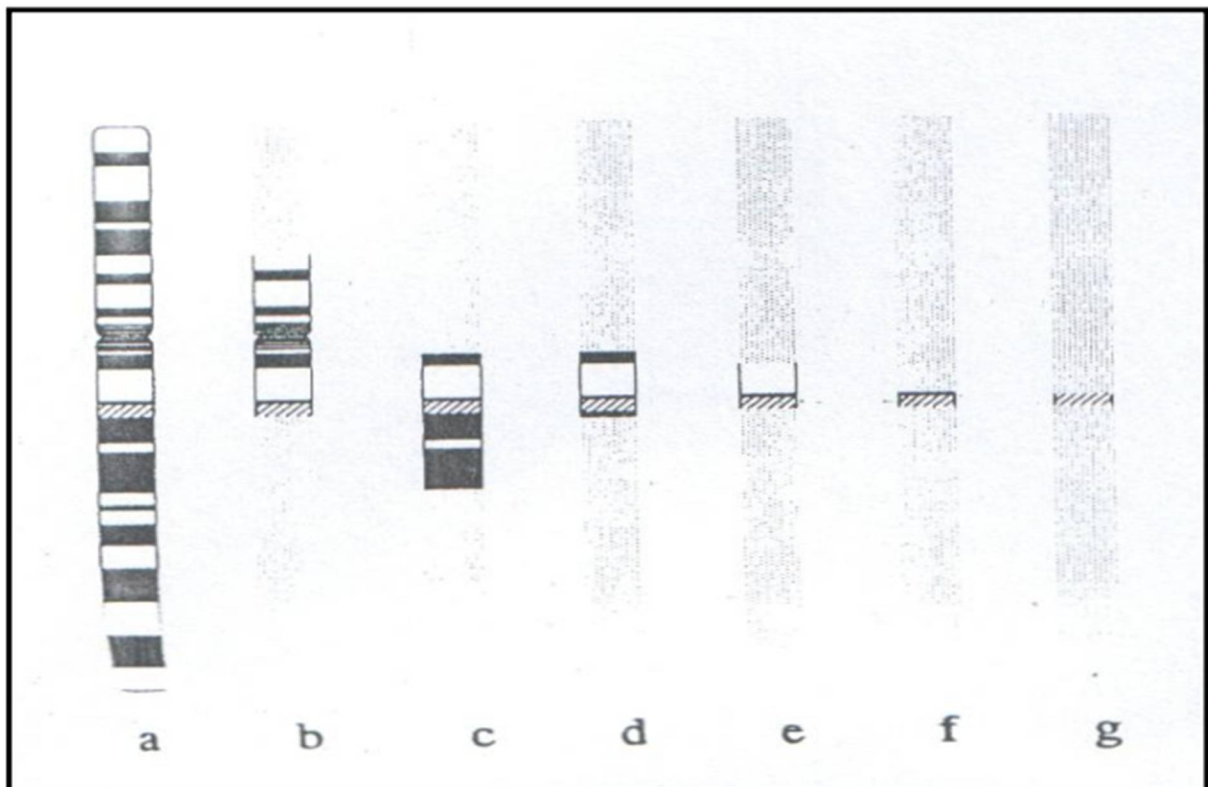
La découverte d'une délétion chez un patient sans signe clinique de la maladie de Menkes a permis d'exclure le locus de la région Xq 21.1-q 21.3 (5-d).

La comparaison avec le mappage chez la souris a permis de situer le locus sur le bras long du chromosome X, sur Xq 13. Chez la souris, le locus Menkes est étroitement lié au locus Pgk-1 (phosphoglycérate kinase).

L'équivalent Pgk1 chez l'homme est situé sous la bande Xq13.3 (5-e).

Deux patients malades porteurs d'aberrations cytogénétiques situées dans la même région du chromosome X donnaient la première évidence physique de la localisation du gène Menkes. L'autre cas était un patient porteur d'un réarrangement chromosomique où le segment Xq 13.3- q 21.2 a été inséré sur le bras court du chromosome X.

Après ces constatations, le locus Menkes a été isolé sur la bande Xq 13.3 (5-g). [51].



**Figure 9 : localisation du locus responsable de la maladie de Menkes [51]**

### ✓ Expression du gène

L'ARNm d'environ 8.5 kb est exprimé dans tous les tissus sauf le foie [52-53] (*Tableau 6*).

| Tissu ou organe | Expression de l'ARNm |
|-----------------|----------------------|
| Cœur            | +                    |
| Cerveau         | ++                   |
| Placenta        | +                    |
| Poumon          | +++                  |
| Foie            | -                    |
| Muscle          | ++                   |
| Rein            | +                    |
| Pancréas        | +                    |
| Rate            | ++                   |
| Testicules      | ++                   |

**Tableau 6 : Expression de l'ARNm de l'ATP7A dans les organes et les tissus [53]**

### ✓ Mutations du gène

Le phénotype résultant des mutations du gène ATP7A est très large. Il résulte d'une mutation en exon 20, portant sur le codon stop (Gln 288 ter) fortement exprimée au niveau du domaine ATP obligatoire. Ces patients souffrent d'un sévère retard mental et présentent des signes typiques de la maladie de Menkes avec des cheveux hypopigmentés et crépelés, une hypotonie musculaire, une dystrophie, une peau lâche, des artères cérébrales tortueuses. Ceci montre la fonction principale du domaine ATP obligatoire de la protéine ATP7A [54].

Les mutations splices en intron 6 du gène ATP7A peuvent développer des symptômes moins sévères, caractérisant le syndrome des cornes occipitales en corne avec une peau lâche élastique, une déformation des coudes due à la luxation proximale du radius, une élongation et tortuosité des artères cérébrales et des anévrismes des artères abdominales.

D'autres patients avec des mutations splices similaires développent la classique maladie de Menkes [55]. Des études récentes de la mutation splice montrent que celle-ci peut entraîner la maladie de Menkes de même que des phénotypes moins caractéristiques tels que le syndrome occipital en corne [56].

D'autres mutations ont été mises en évidence : délétions partielles, mutations ponctuelles, dont 90% aboutissent à la synthèse d'une protéine tronquée.

Au total les mutations au niveau du gène ATP7A sont 23,0 % pour la mutation splice-site, 20,7% pour la mutation nonsense, 17,2 % pour la mutation missense et 39,1 % pour les mutations dites tronquées insertions/délétions [57].

#### ✓ **Variations alléliques**

Par ailleurs, l'isolement de ce gène a permis de confirmer que le syndrome d'Ehler-Danlos lié à l'X caractérisé par des anomalies limitées du tissu conjonctif, appelé aussi Ehler-Danlos type IX ou cutis laxa lié à l'X ou syndrome des cornes occipitales (*occipital horn syndrom* : OHS), est une forme allélique de la maladie de Menkes [58].

En effet, Levinson et al ont montré une diminution drastique du taux du transcrit du gène de la maladie de Menkes dans les fibroblastes en culture de deux patients atteints de cutis laxa lié à l'X [59].

L'OHS serait le résultat de la présence d'un taux bas de l'ATP7A fonctionnelle. Cette hypothèse a été supportée par des études récentes qui ont démontré que le transcrit du gène est réduit de 2 à 5% du taux normal 35 à 40 cas atteints d'OHS sont connus dans le monde [59].

Jusqu'à présent 7 points de mutations ont été rapporté chez les patients atteints d'OHS [60] (tableau 7).

**Tableau 7 : Tableau comparatif des mutations observées dans la maladie de Menkes et le syndrome des cornes occipitales (OHS)[60]**

| Phénotype                | Substitution de nucléotides | Micro lésions | Grandes lésions |
|--------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------|
| <b>Maladie de Menkes</b> | 43                          | 30            | 10              |
| <b>OHS</b>               | 3                           | 2             | 1               |

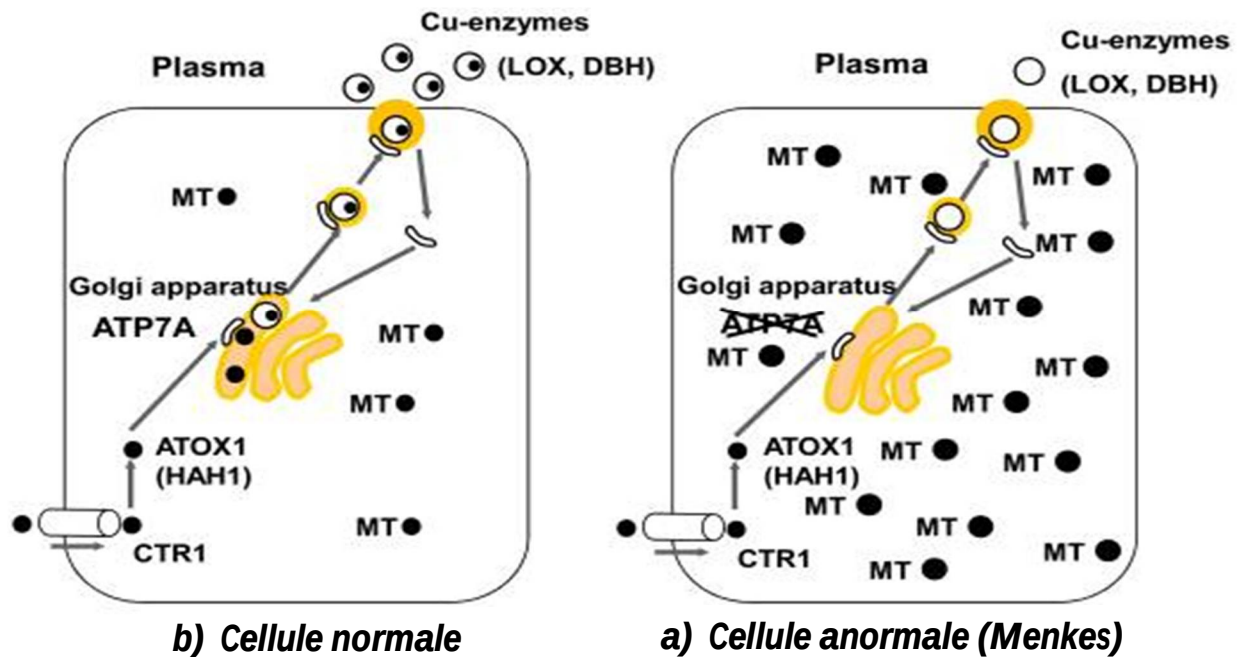
#### **D. Physiopathologie**

Le cuivre est un élément essentiel pour plusieurs enzymes cuprodépendantes à savoir la cytochrome C oxydase, la superoxyde dismutase, la lysyl oxydase, la tyrosinase, l'acide ascorbique oxydase, la céruloplasmine et la dopamine β hydroxylase.

Un déficit ou incapacité de ces enzymes est responsable des symptômes cliniques de la maladie de Menkes [61].

La caractéristique principale de ce syndrome est une mauvaise distribution du cuivre dans l'organisme. Le cuivre est normalement absorbé par l'entérocyte de l'intestin grêle et transporté à travers la surface basilatérale de cette cellule dans la circulation porte. Ce dernier processus est défectueux dans la maladie de Menkes ce qui aboutit à l'accumulation du cuivre dans l'entérocyte et le manque presque complet de cuivre dans le corps.

Malgré l'accumulation du cuivre dans le cytosol des cellules atteintes, les organites, notamment les mitochondries, sont en état de déficit en cuivre, Ceci suggère que le transport du cuivre vers les organites est perturbé. C'est donc bien au niveau du transport intracellulaire du cuivre que se situe le déficit primitif dans la maladie de Menkes [62].



Dans les cellules affectées par la maladie de Menkes, le cuivre ne peut pas être transporté du cytosol à l'appareil de Golgi. En conséquence, le cuivre s'accumule dans le cytosol et ne peut être excrété par les cellules. Une carence en cuivre dans l'appareil de Golgi entraîne une diminution des activités des enzymes de cuivre sécrétoires telles que la lysyl oxydase (LOX) et la dopamine  $\beta$ -hydroxidase (DBH).

=====

**CTR1** : transporteur de cuivre

**ATP7A** : ATPase de type P transportant le cuivre

● : cuivre

=====

**Figure 10 : Métabolisme du cuivre dans les cellules normales par rapport à celles atteintes de la maladie de Menkes [54]**

Le but du traitement serait donc de fournir le cuivre dans le compartiment intracellulaire où les enzymes cuivre-dépendantes sont synthétisées. Les caractéristiques cliniques notamment la neurodégénération les anomalies pilaires et les troubles du tissu conjonctif peuvent être expliquées par une diminution de l'activité des cuproenzymes [63].

### **1. Physiopathologie des atteintes neurologiques :**

Certains auteurs incriminent la superoxyde dismutase [64], dont le rôle serait de protéger l'organisme contre les radicaux libres produits notamment par la respiration. Le dysfonctionnement de cette enzyme entraînerait une oxydation des acides gras non saturés qui seraient donc transformés en acides gras saturés. L'accumulation de ces derniers provoqueraient la dégénérescence de la myéline et aboutiraient à une perturbation de la conduction nerveuse qui se traduirait cliniquement par des convulsions.

A un stade plus tardif, les convulsions pourraient s'expliquer par l'atrophie cérébrale et la présence d'hématomes intra-cérébraux.

Les atteintes neurologiques d'origine centrale pourraient être liées, d'après certains auteurs [64], au mauvais fonctionnement de deux enzymes cupro-dépendantes ; la dopamine  $\beta$  hydroxylase et la cytochrome C-oxydase.

En effet, la dopamine  $\beta$  hydroxylase agit sur la production des catécholamines ; son dysfonctionnement entraînerait donc une déficience dans l'équilibre central entre les systèmes cholinergiques et adrénergiques qui conduirait aux symptômes cliniques observés dans la maladie de Menkes, à savoir l'hypotension artérielle, la somnolence et l'hypothermie. Par ailleurs, dans le système extra-pyramidal, le déséquilibre entre les neurones dopaminergiques et cholinergique aboutiraient à une anomalie de la coordination des muscles.

Le dysfonctionnement du cytochrome C-oxydase pourrait, quand à lui, être responsable d'autres signes neurologiques centraux que sont l'ataxie, l'hypotonie, la baisse d'acuité visuelle.

## **2. Physiopathologie des atteintes cutané- phanériennes**

La symptomatologie cutané-phanériennes est due au mauvais fonctionnement de deux enzymes cuivre- dépendantes : La tyrosinase et la lysyl oxydase.

La tyrosinase intervient dans la production de la mélanine, son dysfonctionnement serait donc responsable d'une anomalie de la pigmentation de la peau et des phanères [65] observée dans la maladie de Menkes.

La lysyl oxydase intervient dans la formation de la fibre élastique composée par l'élastine et les microfibrilles de structure [66].

L'élastine est synthétisée puis excrétée par le fibroblaste ou la cellule musculaire lisse au stade de tropoélastine soluble. Celle-ci subit ensuite, en milieu extra-cellulaire, un pontage intercaténaire qui la rend insoluble et lui confère sa solidité et son élasticité caractéristique.

Ces ponts intercaténaux spécifiques, dénommés desmosomes et hémidesmosomes, résultent d'une condensation avec désamination oxydative de quatre résidus de lysine situés sur deux chaînes polypeptidiques voisines.

Ces liaisons nécessitent l'intervention de la lysyl oxydase dans la maladie de Menkes, le dysfonctionnement de ce dernier ne permet pas la formation des ponts intercaténaux et donc la formation des unités élastiques. Lors d'une biopsie de la peau, l'examen ultra structural de l'épiderme et du derme papillaire ne montre pas d'anomalie [67]. En revanche, le derme réticulaire et profond montre des changements dans les fibres élastiques avec manque du composant central, alors que les microfibrilles sont normales. Les fibres élastiques sont

altérées (260 nm de diamètre pour une normale à 500 nm) et éparses, constitués de brin d'élastine de 30 à 40 nm d'épaisseur [68].

L'aspect du collagène est d'apparence normale dans le derme, mais il est constitué de fibrilles plus petites que la normale, avec des diamètres hétérogènes. Les fibroblastes sont aussi nombreux que chez un patient sain, mais ils sont caractérisés par un plus grand polymorphisme, un cytoplasme plus grand et un réticulum endoplasmique rugueux et vacuolaire.

La membrane des fibroblastes présente plus de vésicules d'exocytose que la normale. Des filaments péri-cellulaires sont présents, souvent dans des aires focales autour des vésicules d'exocytose.

En microscopie électronique, on observe, de la couche basale jusqu'à la couche granuleuse de l'épiderme, une altération ultra structurale des desmosomes : les deux plaques denses de desmosomes altérés, sont séparées l'une de l'autre par un espace inter-cellulaire vide et élargie alors que, normalement, les deux plaques voisines sont proches et reliées par le ciment desmosomique.

L'analyse des cheveux ne met pas en évidence de modification des aminoacides [69]. En revanche, il existe une augmentation des sulfhydryl libres des cheveux, ce qui entraîne un défaut de formation des ponts disulfures entre les chaînes polypeptidiques de kératine [69]. Une anomalie identique a été démontrée chez les moutons carencés en cuivre [65].

### **3. Physiopathologie des atteintes vasculaires**

Ces atteintes sont dues au dysfonctionnement de la lysyl oxydase, responsable d'une part de l'atteinte des fibres élastiques et d'autre part de l'atteinte du tissu conjonctif. En effet, ce dernier est formé par l'assemblage de fibrilles de collagène dont la résistance est considérablement augmentée par la formation de liaisons transversales qui relient les fibrilles entre elles et qui sont possibles grâce à l'intervention de la lysyl oxydase.

De ce dysfonctionnement résulte une grande fragilité des vaisseaux sanguins à l'origine des anévrismes et des ruptures vasculaires observées.

### **4. Physiopathologie des atteintes osseuses**

La seule hypothèse émise résulte du fait qu'il pourrait exister un déficit de l'acide ascorbique oxydase, cupro- enzyme, qui siège dans le tissu osseux et qui interviendrait dans la formation des fibres collagènes.

### **5. Physiopathologie des atteintes viscérales**

L'atteinte de ces organes pourrait s'expliquer par une anomalie du tissu conjonctif et de l'élastine, mais elle est si rare.

## **E. Diagnostic positif**

### **1. Clinique**

#### **➤ Les manifestations cliniques**

⇒ *L'atteinte neurologique*

La symptomatologie neurologique est caractérisée par une détérioration neurologique progressive avec une régression du développement psychomoteur de l'enfant.

Les troubles neurologiques apparaissent vers l'âge de deux mois chez un nourrisson ayant un développement psychomoteur normal par une perte du sourire et de la poursuite oculaire.

A partir du troisième mois, on peut observer un retard voire une absence des acquisitions telles que la poursuite oculaire, la coordination oculo-manuelle le maintien de la tête, la station debout, la marche et le langage.

Le symptôme neurologique le plus souvent observé et le plus précoce, apparaissant à partir de 2 mois, est les convulsions généralisées ou focales résistant au traitement. Devant ces convulsions survenant dans un contexte apyrétique chez un nourrisson de 2 à 6 mois [70], leur origine métabolique est évoquée devant :

- ✓ L'absence de cause neurologique infectieuse (méningite, méningoencéphalite), vasculaire (hémorragie cérébro-méningée, hématome sous dural) tumorale, malformative, éliminées par la réalisation d'une ponction lombaire, d'un scanner cérébral voire d'une imagerie par résonance magnétique.

- ✓ L'absence d'hypertension artérielle faisant évoquer un syndrome hémolytique et urémique.

- ✓ L'absence de cause toxique (aspirine, théophylline, alcool) éliminée par l'interrogatoire et la recherche de toxique dans le sang.

- ✓ Leur résistance au traitement anti-convulsivant.

L'atteinte du tonus musculaire est un autre symptôme rencontré dans la maladie de Menkes et elle se traduit par une hypotonie évoluant vers une spasticité, ceci pourrait s'expliquer de la manière suivante [71] :

Il existe 3 types de fibres musculaires :

✓ Les fibres 1 oxydatives, de petit calibre et de contraction lente, sont endurantes et ont une fatigabilité faible ; leur vascularisation est riche et leur cytoplasme contient beaucoup de mitochondries. Elles sont innervées par des motoneurones de petite taille, la conduction nerveuse et l'excitabilité sont donc rapides.

✓ Les fibres II a de calibre moyen, et de contraction rapide, sont endurantes et ont une fatigabilité moyenne ; leur vascularisation est assez riche et leur cytoplasme contient peu de mitochondries. Elles sont innervées par des motoneurones de gros diamètre.

✓ Les fibres II b de grand calibre et de contraction rapide une grande fatigabilité ; leur vascularisation est pauvre et leur cytoplasme contient peu de mitochondries. Elles ont une grande vitesse de conduction nerveuse.

✓ Les fibres de type I et II a. riches en myoglobine, constituent les muscles striés rouges.

✓ Les fibres de type II b, pauvres en myoglobine, constituent les muscles striés blancs. Les muscles striés squelettiques sont formés par des fibres musculaires striées, du tissu conjonctif, des vaisseaux sanguins et des formations nerveuses constituées de nerfs sensitifs et moteurs entourés d'une gaine de myéline et de plaques motrices, zone où le nerf moteur entre en contact avec la fibre musculaire striée squelettique.

Dans la maladie de Menkes, l'atteinte musculaire pourrait alors être secondaire à une atteinte nerveuse, résultant d'une démyélinisation liée à un dysfonctionnement du superoxyde dismutase. Cependant, certains auteurs évoquant le fait que la maladie de Menkes pourrait être une pathologie

mitochondriale, l'atteinte musculaire pourrait alors s'expliquer partiellement par l'atteinte des fibres I qui sont riche en mitochondries.

Les autres symptômes neurologiques présents dans la maladie de Menkes sont des signes neurologiques d'origine centrale tels que l'hypotension artérielle, l'hypothermie, la somnolence et l'ataxie.

⇒ *Les altérations cutanées et phanériennes*

L'atteinte cutané-phanériennes se traduit par un faciès particulier, une anomalie de la peau et surtout des phanères avec une atteinte des cheveux très évocatrice de la maladie.

➤ **Le visage [72]**

L'aspect du visage est souvent caractérisé par :

- Une hypotonie donnant un aspect joufflu du visage
- Une saillie frontale et occipitale
- Une asymétrie faciale
- Une micrognathie
- Des yeux à disposition anti-mongoloïde.

➤ **La peau [73]**

La peau est sèche et relâchée, et on peut fréquemment observer une dermite séborrhéique épaisse et écailleuse ; rarement, ont été décrits une longue lèvre supérieure et une hypertrophie gingivale.

D'autre part, une anomalie de pigmentation avec des taches plus claires peut être observée. Celle-ci peut s'expliquer par un déficit de l'activité tyrosinase dépendante du cuivre des mélanocytes.

### ➤ **Les phanères [74]**

L'aspect des phanères est évocateur du diagnostic en cas :

- D'hirsutisme
- De larges sourcils
- De dystrophies unguéales
- De kératose pilaire
- D'une hypoplasie de l'émail avec augmentation de l'espace interdentaire et d'ichtyose.

Toutefois, aucun de ces signes n'est spécifique de la maladie de Menkes.

### ➤ **Les cheveux [75]**

Leur atteinte est, après la présence de convulsions résistantes au traitement, le deuxième symptôme qui fait évoquer le diagnostic.

Leur texture et leur aspect sont anormaux ; ils sont durs, clairsemés, dépigmentés, rares, et ont tendance à se casser, mais cet aspect peut être absent à la naissance.



**Figure 11 : Les manifestations cutanéophanériennes et neurologiques de la maladie de Menkes [76]**

⇒ *Les anomalies squelettiques [77]*

On peut observer de nombreuses anomalies osseuses au cours de la maladie de Menkes ; notamment :

- Un pectus excavatum ou carrinatum
- Un palais ogival
- Un pied bot
- Une micrognathie
- Des os wormiens sur le crâne
- Des métaphyses costales élargies avec déformation des extrémités costales en cupules.

- Des métaphyses fémorales élargies aux extrémités spiculées
- Une déformation en cupules des métaphyses tibiales proximales.
- Un épaissement diaphysaire et périosté.
- Un crâne dolichocéphalique.
- Une scoliose lombo-sacrée.
- Une ostéoporose.

Cependant, aucune de ces anomalies n'est spécifique de la maladie de Menkes et elles peuvent disparaître spontanément durant la première année de vie.

⇒ *Les anomalies vasculaires [78]*

Les atteintes vasculaires ne sont pas révélatrices de la maladie de Menkes ; elles apparaissent plus tardivement au cours de l'évolution, sans que l'on puisse établir leur âge de survenue, et sont le plus souvent responsables de complications létales.

Au niveau cérébral, ces atteintes sont responsables d'hématomes sous-duraux et sont associées à l'atteinte neurologique dans 90% des cas. Ailleurs, elles peuvent entraîner des ruptures des parois des artères coronaires, iliaques (responsables d'hématomes intra-abdominaux), pulmonaires (responsables d'hémorragies pulmonaires spontanées) et gastro-intestinales.

Les cas de ruptures d'anévrisme rapportés dans la littérature médicale sont constamment survenus chez des enfants de plus de 3 mois.

La réparation chirurgicale des vaisseaux n'est pas possible en raison de leur fragilité.

⇒ *Les anomalies oculaires [79]*

La cécité a été constatée chez plusieurs malades. Elle s'explique en partie par la présence de micro-kystes au niveau de l'épithélium irien. Par ailleurs la rétine est pauvre en cellules ganglionnaires. De plus, il existe une atrophie optique par prolifération gliale avec diminution du nombre des fibres nerveuses.

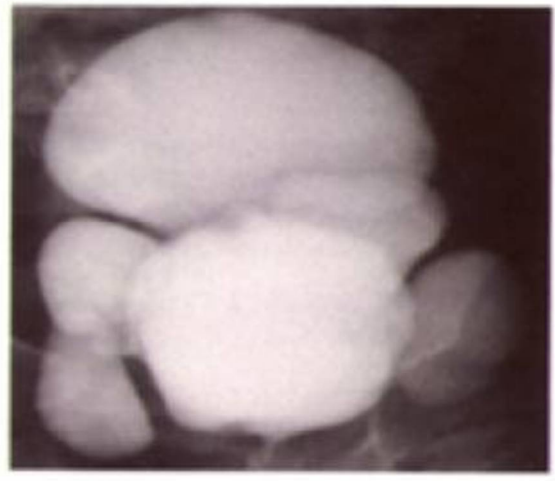
D'autres manifestations oculaires, beaucoup plus fréquentes que la cécité, sont observées chez des patients atteints de la maladie de Menkes, il s'agit du ptôsis, l'inattention visuelle, l'hypoplasie et l'hypopigmentation de l'iris.

⇒ *Les anomalies du tissu conjonctif [80]*

Elles sont dues à un déficit de la lysyl oxydase ; les patients peuvent avoir des hernies ombilicale et inguinale, des diverticules vésicaux (voir les anomalies urologiques) et une hypermobilité articulaire.

⇒ *Les anomalies urologiques [81]*

- ✓ L'ectopie testiculaire
- ✓ Les infections récurrentes du tractus urinaires, souvent associées à des diverticules vésicaux, voire à une rupture vésicale et à un reflux vésico urétéral.



**Figure 12 : Diverticules vésicaux chez un enfant atteint de maladie de Menkes [81]**

### **Autres anomalies [82]**

- ✓ *L'hypothermie* : elle est fréquemment observée, et le plus souvent dès la période néonatale.
- ✓ *La prématurité*
- ✓ *L'hypotrophie* : elle est signalée dans la majorité des observations. Elle n'est pas constante ; elle est aggravée par les épisodes de diarrhées, les vomissements et les difficultés alimentaires.
- ✓ *Les manifestations gastro-entérologiques* : à type d'hémorragies gastro-intestinales avec hématemèse et méléna et des diarrhées avec déshydratation. L'endoscopie digestive peut révéler la présence de hernie hiatale, de reflux, gastro-oesophagien, et de polypes gastriques.
- ✓ *Le retard statural*
- ✓ *L'ictère*
- ✓ *La susceptibilité aux infections* : (surtout respiratoires) qui constituent une cause très fréquente de mortalité.

### ➤ **Les formes cliniques**

#### ⇒ *Le syndrome des cornes occipitales*

Il est également dû à des mutations du même gène. La moindre gravité du tableau clinique est liée à la conservation, partielle de l'activité de la protéine [83].

Le tableau clinique est dominé par les anomalies du tissu conjonctif, y compris l'hyperélasticité cutanée (figure 13) L'hyperextensibilité articulaire, les hernies, les diverticules vésicaux [84] et les anomalies squelettiques à savoir l'exostose occipitale.

Ce tableau peut ne pas exister tôt dans la petite enfance. Ces patients présentent aussi un retard mental mais modéré. Le cuivre sérique et la céruloplasmine sont, bas mais pas autant que dans la forme classique de la maladie de Menkes. Le cuivre s'accumule aussi dans les fibroblastes en culture mais à moindre degré que dans la forme classique [85].



**Figure 13 : Hyper élasticité cutanée chez un patient atteint du syndrome des cornes occipitales [54]**



**Figure 14 : Patient atteint de l'OHS, il présente une luxation des coudes et un genu valgum [86]**

⇒ *La forme modérée de la maladie de Menkes [87]*

Elle a été rapportée chez quelques patients (5 à 10%) [88]. La première observation d'une forme atténuée de la maladie a été rapportée par Procopis et ses collaborateurs, en 1981. Elle concernait un petit garçon âgé de 21 mois qui présentait une ataxie cérébelleuse. Des cheveux anormaux, un faciès typique évoquait la maladie de Menkes. Le taux, de cuivre sérique était à la limite inférieure de la normale, mais la teneur en cuivre du foie, de la muqueuse

intestinale et l'étude des fibroblastes en culture orientaient le diagnostic vers une maladie de Menkes. Le bilan radiologique est sans particularité. L'artériographie aortique révélait des anomalies à types de dilatations et d'élongation des artères, mais ne mettait pas en évidence les anomalies typiques de la maladie de Menkes, à savoir la tortuosité des artères et l'irrégularité de leur lumière. L'évolution chez cet enfant fut essentiellement marquée par l'ataxie et la dysarthrie. IL bénéficia d'un traitement par L'histidinate de cuivre.

Une autre observation est rapportée par Westman, en 1988. Il s'agissait d'un petit garçon de 9 ans chez lequel le diagnostic de la maladie de Menkes avait, été évoqué seulement à l'âge de 18 mois, en raison, de l'existence d'un Pili torti. Le cuivre sérique et la céruloplasminémie étaient normaux, mais l'étude des fibroblastes en culture révélait une captation accrue du cuivre. Cet enfant présentait également des diverticules de la vessie. L'angiographie carotidienne était également évocatrice. Cet enfant bénéficia d'un traitement tardif par injection sous cutanée de cuivre pendant 18 mois.

Ainsi, les patients atteints de la forme modérée de la maladie présentent quelque signe de la maladie de Menkes (classique) à savoir : Anomalie pilaire, l'hyperlaxité cutanée et articulaire et les anomalies faciales. L'atteinte neurologique est beaucoup moins sévère que dans la forme classique de la maladie de Menkes. Ce sont l'ataxie et la dysarthrie qui dominent le tableau clinique.

La capacité intellectuelle est borderline plutôt que normale. L'ensemble de ces symptômes apparaît plus tardivement que dans la forme classique de la maladie de Menkes (tableau 8).

**Tableau 8 : Les signes cliniques observés dans les formes classique et modérée de la maladie de Menkes et le syndrome des cornes occipitales (OHS) [89]**

| <i>Symptômes</i>                       | <b>La forme classique</b> | <b>La forme modérée</b> | <b>OHS</b> |
|----------------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------|
| <b>Prématurité</b>                     | +                         | –                       | –          |
| <b>Problèmes neurologiques</b>         |                           |                         |            |
| <b>Convulsions rebelles</b>            | ++                        | ~                       | –          |
| <b>Retard psychomoteur</b>             | ++                        | ~                       | –          |
| <b>Dysarthrie</b>                      | ?                         | ++                      | –          |
| <b>Ataxie</b>                          | ?                         | ++                      | –          |
| <b>Anomalies pilaires</b>              | ++                        | +                       | ~          |
| <b>Anomalies artérielles</b>           | ++                        | +                       | +          |
| <b>Faciès particulier</b>              | +                         | ~                       | +          |
| <b>Anomalies osseuses</b>              | ++                        | +                       | +          |
| <b>Hypothermie</b>                     | +                         | –                       | –          |
| <b>Hypotonie musculaire</b>            | ++                        | +                       | ~          |
| <b>Cutis laxa</b>                      | +                         | +                       | ++         |
| <b>Hypopigmentation cutanée</b>        | +                         | +                       | –          |
| <b>Diverticules vésicaux</b>           | +                         | +                       | +          |
| <b>Infections cutanées récurrentes</b> | +                         | +                       | +          |
| <b>Diarrhée</b>                        | +                         | +                       | +          |
| <b>Hémorragies gastro-intestinales</b> |                           |                         |            |
| <b>Polypes</b>                         | +                         | ?                       | ?          |
| <b>Dégénérescence rétinienne</b>       | +                         | ?                       | ?          |

## **2. Les examens complémentaires**

### **➤ Biologie**

✓ Dans la maladie de Menkes, la cuprémie est effondrée ( $< 70 \mu\text{g} / \text{dl}$ ), de même que le taux sérique de céruloplasmine ( $< 20 \text{ mg} / \text{dl}$ ) [90] ; ceci découlerait d'une anomalie d'absorption digestive du cuivre. Le taux de cuivre intestinal est quant à lui retrouvé élevé [91].

✓ Le taux de cuivre intra-hépatique souvent bas serait expliqué par la diminution du stock de cuivre intra-hépatique. A la naissance, la cuprémie et le taux sérique de céruloplasmine sont souvent normalement bas et s'élèvent à un mois d'âge ; ceci s'explique par le fait que le fœtus constitue ses réserves de cuivre au cours du dernier trimestre de la grossesse ; le stockage du cuivre, tissulaire et surtout hépatique, explique qu'à la naissance, le taux de cuivre tissulaire est élevé et que les taux de cuivre sérique et de céruloplasmine sont bas ; en quelques semaines, la teneur tissulaire diminue et les taux sériques augmentent. Il en résulte une grande difficulté de poser un diagnostic précoce à la simple analyse de ces résultats. Le transport défectueux du cuivre à travers le placenta est également décrit quand le fœtus est affecté par la maladie de Menkes [92].

Une étude faite sur un modèle de souris ayant la maladie de Menkes a démontré l'accumulation du cuivre dans le placenta, ce qui réduit son transfert chez le fœtus [93].

✓ La numération formule sanguine est normale, sauf en cas de complications intercurrentes.

✓ Une hypoglycémie.

✓ Une élévation des catécholamines plasmatique, avec une augmentation

d'hydroxyphenylalanine (DOPA) et du dihydroxyphenyglycol (DHPG) due à une diminution de l'activité de la dopamine  $\beta$ -hydroxylase (valeurs élevées reflètent la sévérité de la maladie) [94].

✓ Le diagnostic est confirmé par l'augmentation de l'incorporation du cuivre marqué dans une culture de fibroblastes et/ ou des lymphoblastes [95]

**Tableau 9 : Les signes biologiques dans la maladie de Menkes et l'OHS [89]**

|                                                                            | La maladie de Menkes |            | OHS                | Normal    |                    |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|--------------------|-----------|--------------------|
|                                                                            | Classique            | Modérée    |                    | 3-4 mois  | Enfants et Adultes |
| <b>Cuivre sérique (<math>\mu\text{g/dl}</math>)</b>                        | < 30                 | 14-77      | 23-80              | 88 ~ 14   | 98 ~ 20            |
| <b>Céruloplasmine sérique (mg/dl)</b>                                      | < 15                 | 4-20       | 9-29               | 18-35     | 24-45              |
| <b>Rapport DOPA/DHPG sérique</b>                                           | 6.2 – 34 .2          | 18.9 - 120 | 5.4                | 1.7 – 3.3 |                    |
| <b>Rapport DOPA/DHPG Au LCR</b>                                            | 1.2 – 4.6            | 1.4        | 1.1                | 0.3 – 0.7 |                    |
| <b>Cuivre Céruloplasmine sérique après administration orale du cuivre</b>  | Pas d'augmentation   |            | Pas d'augmentation |           |                    |
| <b>Cuivre contenu dans les fibroblastes en culture (ng/mg de protéine)</b> | 90 - 201             |            | 155 - 362          | 24 - 33   |                    |

## ➤ Imagerie

### ⇒ Radiographies [96-98]

Les radiographies standards du squelette dans son ensemble permettent de mettre en évidence :

- ✓ Des fractures osseuses
- ✓ De nombreux os wormiens au voisinage des sutures lambdoïdes.
- ✓ Une ostéopénie généralisée
- ✓ Des éperons bilatéraux et symétriques des métaphyses distales et proximales des fémurs

Ces signes radiologiques ne sont pas spécifiques de la maladie de Menkes et les radiographies peuvent être normales.



**Figure 15 : Résultats des radio squelettiques de patients atteints de la maladie de Menkes.**

La radiographie thoracique **(a)** montre la proéminence des extrémités antérieures des côtes (flèches noires). La radiographie de la main **(b)** montre une légère éruption métaphysaire du radius et de l'ulna (flèche blanche). La radiographie cervicale latérale **(c)** montre une luxation atlanto-axiale (flèche blanche) avec un intervalle atlantodental antérieur de 5,8 mm. La radiographie de main **(d)** montre une ostéopénie diffuse (flèche blanche) [98].

⇒ *Tomodensitométrie cérébrale [99]*

Elle permet de visualiser des hématomes sous duraux, des hémorragies sous arachnoïdiennes, des hémorragies intra ventriculaires dues aux anomalies vasculaires.

Ces signes scanographiques sont cependant tardifs ; les tomodensitométries effectuées au début de la maladie, c'est à dire lors de l'apparition des crises convulsives, afin d'en faire le bilan, se révèlent toujours normales

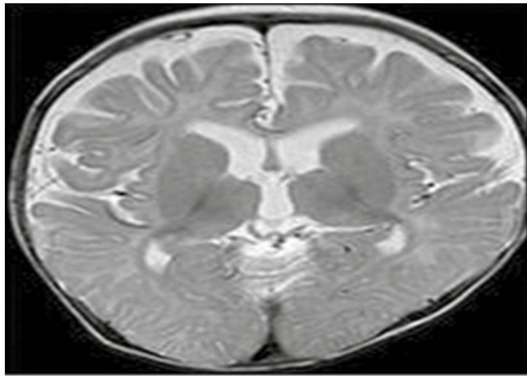
⇒ *Imagerie par résonance magnétiques [100-101]*

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale peut retrouver :

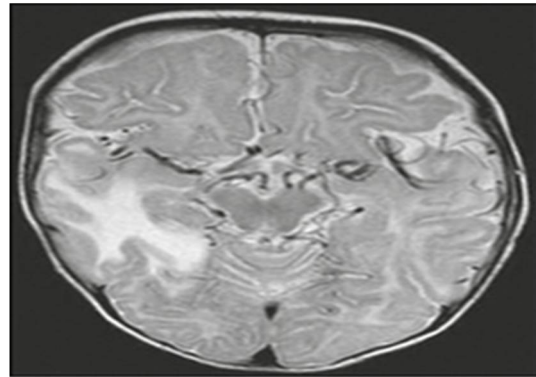
- ✓ Une thrombose du sinus transverse gauche.
- ✓ Une atrophie cérébrale.
- ✓ Une effusion sous durale, un hématome sous dural, de multiples aires d'infarctissement, un œdème et des zones de démyélinisation

L'angio IRM permet de mieux visualiser les vaisseaux du cou, et montrent leur caractère tortueux, dilaté, noueux. Les vaisseaux intracrâniens sont tortueux, et présentent des ectasies et des élongations.

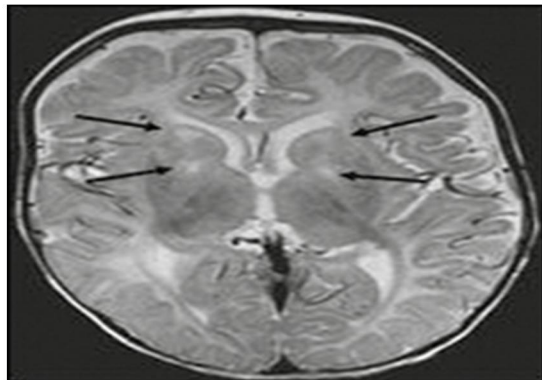
L'angio IRM permet d'éviter l'angiographie, plus invasive, chez les jeunes enfants.



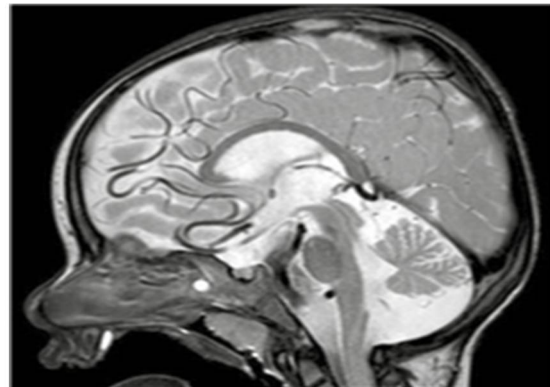
*Image axiale pondérée en T2 d'un garçon de 11 mois illustrant une atrophie cérébrale.*



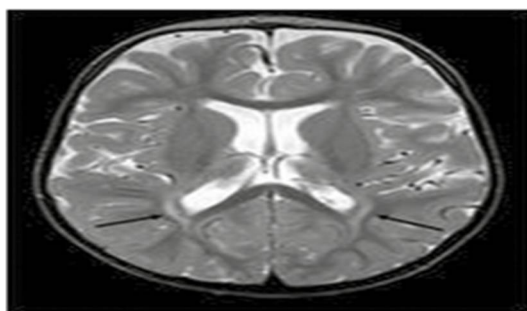
*Image axiale pondérée en T2 mettant en évidence la tortuosité marquée des vaisseaux dans les citernes de la base.*



*Image axiale pondérée en T2 d'un garçon de 7 mois. Signal hyperintense anormal (désigné par des flèches) dans les noyaux gris centraux bilatéraux (corps strié et globus pallidus)*



*Image sagittale pondérée médiane en T2 chez un garçon de 14 mois présentant une tortuosité des artères cérébrales antérieures et une atrophie cérébelleuse*



*Image axiale en pondération T2 montrant un signal anormal dans la substance blanche pariéto-occipitale profonde bilatéralement (comme indiqué par des flèches).*

**Figure 16 : IRM et angio IRM d'un enfant atteint de la maladie de Menkes [101]**

## ➤ Histologie

⇒ *Examen anatomopathologique du système nerveux central*

Les altérations pathologiques du système nerveux central sont principalement limitées aux hémisphères cérébraux et au cervelet [102].

- *Aspect macroscopique*

Le poids du cerveau est considérablement réduit et les hémisphères cérébraux montrent une atrophie symétrique et généralisée. Les circonvolutions sont étroites et les sillons larges ; on observe une disparition de la substance blanche spécialement dans les lobes temporaux. Le corps calleux est mince, le cortex cérébral a des épaisseurs variables, qui restent inférieures à la normale et le système ventriculaire est élargi.

Le cervelet est petit et ferme avec des circonvolutions étroites et des sillons profonds. Le tronc cérébral, les cordons médullaires, et les racines nerveuses apparaissent normaux.

Par ailleurs, on peut parfois retrouver des anomalies des vaisseaux et des hématomes sous duraux.

- *Lésions microscopiques*

- *Au niveau cérébral*

Dans tous les lobes, la couche corticale révèle, à un degré variable, une dépopulation diffuse et focale des neurones qui peuvent être complètement absents dans les lobes temporaux.

Dans les substances grises et blanches, les capillaires sont dilatés et forment, dans certaines aires, des télangiectasies et des angiomes caverneux ; la dilatation des vaisseaux sous arachnoïdiens se voit dans plusieurs sections des hémisphères cérébraux, du cervelet, du pont, et de la moelle épinière.

- *Au niveau de la moelle épinière*

*a) Au niveau cervical*

Il y a une démyélinisation sévère de la colonne latérale du cordon cervical dans les tractus spino-cérébelleux antérieur et postérieur, dans l'olive spinale et dans une part du tractus spino thalamique latéral. Le reste de la colonne latérale est pâle comparée à la densité de myéline de la colonne postérieure. Les parties antérieure, centrale et postérieure de la colonne grise sont bien formées, mais le nombre de motoneurones (cellules antérieures) est réduit.

*b) Au niveau thoracique*

La démyélinisation est plus profonde et s'étend de la région spinocérébelleuse aux régions rubro-spinale et cortico- spinale latérale. A tous les niveaux du cordon thoracique, la démyélinisation, caractérisée par un aspect vacuolaire et spongieux, est mise en évidence dans la partie centrale du fasciculus gracilis.

Le reste de la colonne postérieure est d'apparence normale. Dans la colonne grise, les neurones des noyaux dorsaux (colonne de Clark) sont absents.

*c) Au niveau lombaire*

La démyélinisation de la colonne latérale se voit sur toute l'étendue des cordons cortico-spinal latéral et spino-cérébelleux antérieur. Le fasciculus gracilis est d'aspect normal.

Dans la colonne grise, les motoneurones (corne antérieure), les noyaux dorsaux et les cellules postérieures (corne postérieure) sont en nombre réduit.

*d) Au niveau sacré*

La colonne latérale est démyélinisée de façon sévère sur toute sa longueur. La colonne grise est plutôt bien préservée.

On note aussi une dilatation des vaisseaux et une distension oedémateuse de l'espace péri-vasculaire dans le cordon spinal, à tous les niveaux.

*⇒ Examen anatomopathologique de la tige pileaire*

Au microscope, on décrit :

➤ **Les pili torti [103]**

Il s'agit d'une dysplasie caractérisée par un cheveu aplati et subissant des torsions régulières de 180° sur son axe. La disposition serrée de 4 ou 5 torsions survenant en « salves » donne un aspect brillant au cheveu.

Au microscope, il donne l'impression de dilatations moniliformes. Les cheveux sont fragilisés et se cassent précocement. Les propriétés mécaniques sont modifiées. Les cheveux fragilisés se localisent particulièrement dans les zones temporales et occipitales.

➤ **La trichorrhexie noueuse [104]**

Elle est caractérisée cliniquement par la présence de nodosités étagées sur la tige pileaire qui tranchent par leur aspect brillant

A l'examen microscopique, les zones dilatées sont dépourvues de cuticule, laissant libre accès aux fibres corticales, éclatées en tous sens. La trichorrhexie noueuse peut être d'origine traumatique et / ou constitutionnelle.

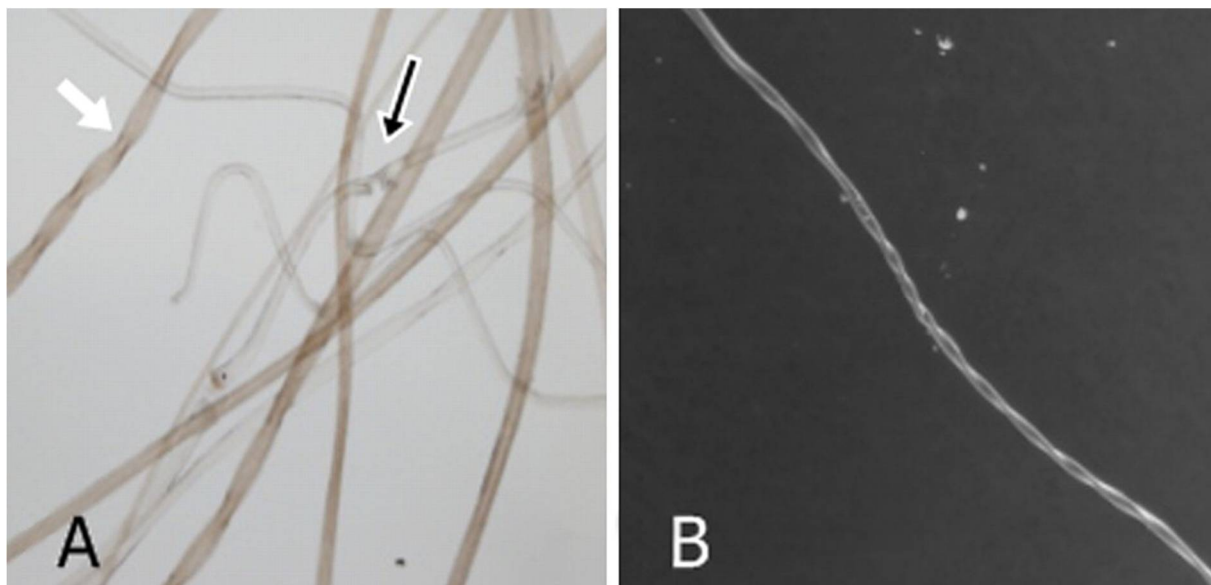
L'origine traumatique peut être due à des mécanismes soit chimiques, soit physiques, responsables d'une usure de la cuticule, facteur prédisposant à la trichorrhexie noueuse. Ces mécanismes physiques sont les frictions, les brossages, les manipulations excessives (prurit), la chaleur, les rayons ultra-violets, en association avec le sablage du cuir chevelu, les bigoudis, la trichotillomanie.

Les mécanismes chimiques sont les bains d'eau salée, les shampoings, les décolorations, les colorations. De nombreuses dysplasies pilaires sont caractérisées par des zones particulièrement fragiles, c'est à ce niveau que pourront se produire des fractures de type trichorrhexie noueuse. Dans tous les cas, l'éviction des agents responsables est conseillée.

La trichorrhexie noueuse se présente sous différentes formes :

- **Formes essentielles (héréditaires ou non)** : elles sont de distribution généralisée et produisent une hypotrichose.
- **Formes secondaires aux autres dystrophies pilaires (héréditaires ou non)** : elles sont mixtes : endogène (constitutionnelle et/ou métabolique) et exogène.

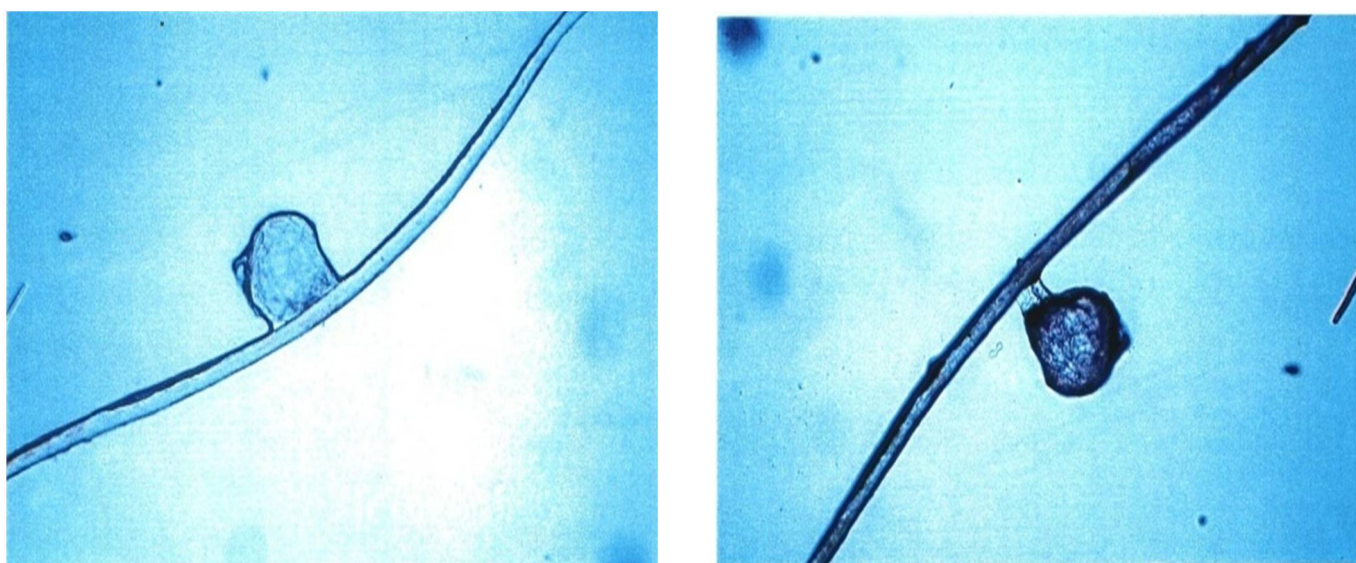
L'existence de pili torti et de trichorrhexie noueuse n'est pas pathognomonique mais elle permet d'orienter le diagnostic. Les aspects de monilethrix parfois décrits correspondent à un effet d'optique et il n'y a pas de vrai monilethrix exceptionnellement les anomalies des cheveux peuvent être absentes



**Figure 17 : Aspect de pili torti et Trichorrhexie noueuse [103-104]**

**A :** Cheveux crépus : pili torti atypique avec torsion irrégulière de la tige du cheveu, pseudotricorrhexis nodosa (flèche noire) et aspect moniliforme (flèche blanche).

**B :** Pili torti irrégulier à la microscopie électronique à balayage.



**Figure 18 : Excroissances contiguës aux cheveux, ayant parfois un aspect pédiculé [103]**

⇒ *Examen anatomopathologique du système vasculaire [105]*

Les artères ont une lamina élastique épaisse, irrégulière et fragmentée témoignant de leur fragilité.

La distinction de la lamina élastique dans la troisième couche du média aortique est absente alors que des bouquets irréguliers de fibres d'élastine peuvent être présents. La musculature est donc amincie et fibreuse.

Les vaisseaux sont tortueux, thrombosés, avec des formations anévrysmales.

Les fibres élastiques défectueuses ont été trouvées dans la lamina élastique interne, les couches média et intima des artères et artérioles. Ces distorsions microscopiques des artères et la variation d'épaisseur de leur paroi contribuent à la tortuosité, à l'élongation, à l'ectasie et au rétrécissement observées à l'angiographie.

➤ **Autres examens**

⇒ *Culture des fibroblastes et des lymphoblastes [106]*

Elle montre une altération du métabolisme du cuivre par augmentation de l'accumulation du cuivre et une diminution de son relargage.

Les porteuses hétérozygotes présentent aussi cette anomalie du métabolisme du cuivre des fibroblastes.

⇒ *Electro encéphalogramme [107]*

L'électro-encéphalogramme retrouve :

- ✓ Des décharges électriques diffuses ou focales [106].
- ✓ Des hypsarythmies après l'âge de 5 mois.

⇒ *Electro-rétinogramme [108]*

- ✓ Le système photopique répond avec des amplitudes basses.
- ✓ Le système scotopique est légèrement voire non atteint.
- ✓ Donc, les bâtonnets sont moins affectés que les cônes [34].

⇒ *Potentiels évoqués visuels*

L'amplitude basse ou absente.

## **F. Diagnostic prénatal**

Le diagnostic prénatal ne peut être effectué que lorsqu'il existe un risque, pour une famille donnée, de mettre au monde un enfant atteint d'une maladie génétique c'est-à-dire une famille dans laquelle un enfant a déjà été diagnostiqué et où l'on a trouvé la ou les mutations du gène responsable.

Initialement, le diagnostic de la maladie de Menkes reposait sur le dosage du cuivre dans les villosités chorales ou dans les amniocytes cultivés ; ce dosage s'opérait par un examen ultra structural de biopsies cutanées fœtales effectuées vers la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse, avec un risque de contamination par du cuivre exogène, en raison de la très faible quantité de cuivre normalement présente dans le prélèvement fœtal

Aujourd'hui, il repose sur la biologie moléculaire par l'étude de l'ADN fœtal obtenu à partir d'une biopsie de trophoblaste, prélevée entre la 9<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse. La biopsie est alors réalisée par voie trans-abdominale, ou par voie trans- cervicale, sous contrôle échographique.

Cet ADN fœtal peut aussi être obtenu à partir de cellules amniotiques, recueillies par amniocentèse entre la 13<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> semaine de grossesse (le plus souvent à la 16<sup>ème</sup> semaine), sous contrôle échographique ; dans ce

cas, peu de cellules amniotiques sont recueillies d'où la nécessité parfois de les mettre en culture pendant 10 à 14 jours.

Ces deux techniques sont sûres et efficaces. Le choix dépend du terme de la grossesse et de l'expérience de l'équipe obstétricale.

La biopsie du trophoblaste est préférée pour deux raisons :

- ✓ La précocité du prélèvement
- ✓ La quantité suffisante de cellules fœtales.

L'ADN fœtal est ensuite extrait, concentré et analysé par biologie moléculaire.

Cette analyse permet d'identifier l'allèle ou les allèles mutés dans la famille.

De nouvelles techniques sont toutefois à l'étude ; en effet, de nouvelles techniques de prélèvement d'ADN fœtal sont en cours de développement, en particulier le diagnostic préimplantatoire. Son principe repose sur l'étude de l'ADN d'une cellule embryonnaire au stade de quatre ou huit blastomères obtenus après fertilisation in vitro (FIV).

L'implantation des blastomères dans la cavité utérine est réalisée en cas d'embryon non atteint.

Le but de cette technique est de permettre aux couples (à risque de transmettre une maladie génétique bien définie) de débiter une grossesse sans la crainte d'avoir un enfant porteur de l'anomalie et d'éviter ainsi une interruption médicale de grossesse après un diagnostic de pathologie par prélèvements ovulaires invasifs classiques (amniocentèse ou choriocentèse).

D'autres techniques comme l'analyse de l'ADN de cellules fœtales (érythroblaste) isolées à partir de la circulation maternelle sont en cours d'évaluation [109-111].

## **G. Diagnostic différentiel**

Les anomalies pilaires et l'encéphalopathie progressive trouvées dans la maladie de Menkes peuvent prêter confusion, avec plusieurs pathologies :

### **1. Devant une encéphalopathie progressive débutant entre 3 et 8 mois**

On doit penser aux affections suivantes :

✓ **Six thésaurismoses lysosomiales peuvent débuter à cet âge :**

L'existence d'une hépatomégalie et de cellules de surcharge dans la moelle doit faire rechercher les maladies de Nieman Pick type A et de Gaucher.

La présence de clonies audiogènes et d'une tache rouge cerise au fond d'œil évoquent la maladie de Sandhoff et de Tay-Sachs.

L'existence de traits grossiers du visage avec hépato-splénomégalie et un aspect de rostre antérieur au niveau des vertèbres L1-L2 sont en faveur d'une gangliosidose type 1. Enfin, l'apparition d'une hypertonie avec un syndrome pyramidal, une abolition des réflexes achilléens, une vitesse de conduction nerveuse abaissée et hyperprotéïnorrachie sont très évocatrices d'une leucodystrophie de Krabbe.

✓ **Les maladies (d'Alexander et la dégénérescence spongieuse du névraxe :**

Elles sont à suspecter devant l'apparition d'une macrocéphalie progressive. L'examen scannographique met en évidence une hypodensité de la substance blanche. La dégénérescence spongieuse du névraxe a une évolution plus sévère, la dégradation intellectuelle est rapide. Ces deux affections différentes ne sont pas des thésaurismoses lysosomiales ; leur pathogénie est inconnue, seule la seconde est une maladie autosomique récessive.

✓ **La maladie de Lesch-Nyan :**

Elle doit être évoquée chez un garçon qui présente une sémiologie extra-pyramidale et des lésions d'automutilation. Cette maladie est due à un déficit complet d'activité en hypoxanthine guanine phosphoribosil transphérase (H.G.P.T). Il existe des déficits partiels de cette enzyme entraînant des symptômes plus limités : crises épileptiques, déficience intellectuelle modérée et syndrome cérébelleux [112].

✓ **Deux leucodystrophies peuvent débuter à cet âge :**

• **La maladie de Pelazaeus-Mersbacher :**

Ne touchant que les garçons, dont les premiers signes sont oculaires ; mouvements oculaires anormaux témoins d'un défaut de vision, dus à une rétinopathie, puis apparition d'un syndrome spastique très lentement progressif [113].

• **Le syndrome de Cockayne :**

Il comporte un faciès anormal (aspect vieillot), un défaut de croissance, une dégradation intellectuelle très lente, une photosensibilisation de la peau, une rétinopathie, et assez fréquemment une neuropathie périphérique.

La pathogénie de ces deux maladies très rares est encore inconnue [114].

## 2. Devant des anomalies pilaires

Devant le pili torti on pense au :

- **Syndrome de Bjornstad :**

Autosomique dominant il associe pili torti et surdité neurosensorielle. L'affection s'améliore avec l'âge [115].

- **Syndrome de Crandall :**

Récessif lié à L'X, il associe pili torti, surdité neurosensorielle et hypogonadisme

- **Syndrome de Salomon :**

Il associe pili torti, dystrophie dentaire et unguéale, nombreuses verrucosités et conjonctivite chronique.

## 3. Devant les trichorrhexies noueuses congénitales

Héréditaires ou non, elles se caractérisent par une distribution généralisée et entraînent une hypotrichose. Elles peuvent évoquer :

- **Une acidurie argininosique :** Chez les enfants présentant un retard mental associé à des cheveux, courts, irréguliers râpeux au toucher et friables.
- **Le syndrome BIDS** (brittle hair, intellectual impairment decreased fertility).
- **Le syndrome de Tay :** De transmission autosomique dominante, il associe un retard mental, un retard de croissance, pili torti, et érythrodermie ichtyosiforme. Il n'y a pas de convulsions.

• **Le syndrome de Netherton** : C'est une affection rare de transmission autosomique récessive associant de façon, variable, durant son évolution, des manifestations cutanées (ichtyose linéaire circonflexe, lésions eczéma atopique-like, érythrodermie), des anomalies des tiges pilaires (trichorrhexia invaginata le plus souvent) et des manifestations viscérales principalement digestives. Un taux sérique élevé d'immunoglobulines (Ige) est fréquemment retrouvé.

## **H. Traitement**

### **1. But**

Trois problèmes fondamentaux doivent être abordés pour une bonne stratégie thérapeutique de la maladie de Menkes [116] :

- Le blocage de l'absorption intestinale doit être évité.
- Le cuivre doit être disponible pour les enzymes, au sein des cellules, qui l'utilisent comme un cofacteur.
- Les enfants atteints de la maladie de Menkes doivent être identifiés et traités avant l'installation des lésions neurodégénératives irréparables.

### **2. Moyens**

#### **❖ Traitement curatif**

##### **➤ Le cuivre histidine**

#### **•L'administration parentérale du cuivre :**

L'expérience publiée sur ce sujet indique que l'administration parentérale du cuivre sous toutes ses formes (cuivre-histidine, acétate de cuivre ou cuivre EDTA) restaure la circulation du cuivre et de la céruloplasmine [27] ; par contre L'administration orale du cuivre n'a aucun effet (sauf le nitriloacétate de cuivre chez certains patients) Le cuivre per os est insuffisamment absorbé pour améliorer le taux, de cuivre- dans le sang [54-116].

Parmi les différentes formes parentérales du traitement par le cuivre, il a été rapporté que le cuivre-histidine a la propriété d'être plus efficacement capté par le cerveau

C'est le traitement le plus approprié dans la maladie de Menkes car c'est sous la forme d'un complexe lié à l'histidine que le cuivre peut passer la barrière hémato-méningée. De plus, l'histidine est un médiateur important pour la captation du cuivre par les hépatocytes et par le tissu cérébral [117].

Par voie parentérale, il réapprovisionne ainsi le pool de cuivre lié à l'histidine, qui représente normalement seulement 1% du cuivre total. Dans toutes les observations, l'apport de cuivre lié à l'histidine normalise le cuivre sérique et la céruloplasminémie en quelques semaines de traitement [54-116-117].

Récemment il a été démontré que l'histidine renforce la fixation du cuivre au niveau des cellules trophoblastiques, ce phénomène semble être dû au relargage du cuivre lié à l'albumine.

La dose du cuivre-histidine utilisée par de nombreux auteurs est de 200-1000 µg une fois par jour ou 2 à 3 fois par semaine [116].

La solution préparée du cuivre-histidine est sensible à la lumière, à la température et à l'oxygène. Des résultats récents ont montré que le cuivre-histidine produit sous forme congelée et sèche sans additifs est plus stable pour une longue période.

- ***La réponse au traitement :***

- ✓ ***Les modifications biologiques :***

La réponse au traitement est basée sur la surveillance des taux sériques du cuivre et de la céruloplasmine, l'excrétion urinaire du cuivre et la teneur hépatique en ce métal [116] (Tableau 10).

**Tableau 10 : les modifications biochimiques après l'administration du cuivre- histidine chez un nourrisson atteint de la maladie de Menkes [116].**

|                                          | <b>Nourrisson atteint de la maladie de Menkes</b> |                                   |                        | <b>Nourrissons Normaux (3 -4 mois)</b> |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------------|
| <b>Paramètres</b>                        | Avant<br>Traitement                               | 2 semaines<br>après<br>Traitement | 4<br>semaines<br>après |                                        |
| <b>Cyprémie (µg/dl)</b>                  | 63                                                | 102                               | 118                    | 88 ± 14                                |
| <b>Céruloplasmin-émie (µg/dl)</b>        | 17.9                                              | 37.9                              | 42.3                   | 18-35                                  |
| <b>Cuivre hépatique (µg/g poids sec)</b> | 20                                                | 50. 3                             | 60 .7                  | 50-120                                 |

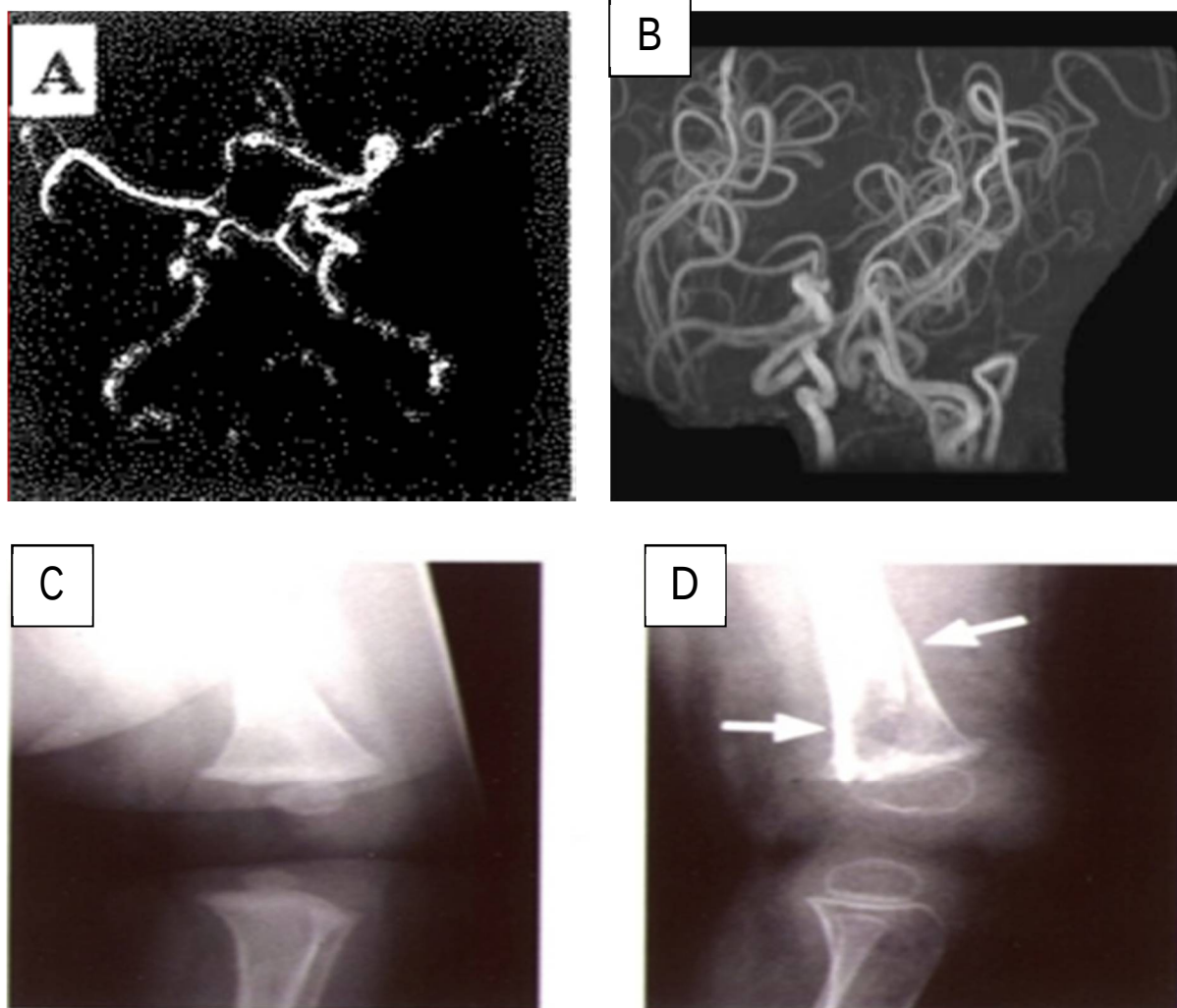
La céruloplasmine est L'une des enzymes dont l'activité se normalise toujours en réponse au traitement au cuivre, parce que cette enzyme est synthétisée au niveau du foie où le gène de la maladie de Menkes n'est pas exprimé.

Au moment où les réserves hépatiques du cuivre sont rapidement restaurées par le traitement parentéral, le taux du cuivre au niveau du cerveau augmente progressivement : il est compatible avec le piégeage du cuivre au sein des cellules de la barrière hémato-encéphalique.

Le taux du cuivre au niveau du liquide céphalo-rachidien a rapidement augmenté, chez un patient atteint de la maladie de Menkes, quand une transfusion de plasma frais congelé a été faite juste avant l'administration intraveineuse du cuivre- histidine, cependant, aucune amélioration clinique n'a été discernée [54-116-117].

✓ **L'amélioration des anomalies du tissu conjonctif :**

L'atteinte du tissu conjonctif telle que : l'ostéoporose, les diverticules vésicaux, les tortuosités artérielles, est causée par la réduction de l'action de la lysyl oxydase ; une cuproenzyme à laquelle le cuivre est incorporé dans l'appareil de golgi. Ceci explique la raison pour laquelle le traitement parentéral par le cuivre ne peut pas améliorer l'atteinte du tissu conjonctif, alors que la plupart des enfants atteints de la maladie de Menkes décèdent par les complications liées aux anomalies du tissu conjonctif [116].



**Figure 19 : Artériographie cérébrale (A et B) d'un enfant atteint de la maladie de Menkes, et (C et D) radiographie osseuse d'un autre patient atteint avant et après le traitement [118]**

Les photos A et C sont prises juste avant l'initiation d'un traitement parentéral par le cuivre-histidine à l'âge de 8 et 6 mois respectivement, les photos B et D sont prises à l'âge de 2 ans durant le traitement. Les tortuosités et l'élongation des artères cérébrales, dans la photo B sont plus sévères que celles observées dans A.

La photo D montre deux fractures dans l'extrémité distale du fémur avec aggravation de l'ostéoporose [118].

✓ **L'amélioration neurologique :**

L'amélioration clinique chez les patients traités très tôt par les injections de cuivre est variable. Selon l'expérience des auteurs, seulement 15 à 20% des patients atteints de la forme classique de la maladie de Menkes qui ont été identifiés et traités durant les dix premiers jours de la vie ont conservé un développement neurologique normal [116] (Tableau 11).

**Tableau 11 : Amélioration clinique des patients atteints de la maladie de Menkes traités par le cuivre-histidine [116]**

| <i><b>Les cas</b></i> | <i><b>L'âge de diagnostique</b></i> | <i><b>L'amélioration Clinique</b></i> |
|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>1</b>              | 2 semaines                          | QI quasi normal                       |
| <b>2</b>              | 7 mois                              | Perdu de vue                          |
| <b>3</b>              | 4 mois                              | Décédé à 14 mois                      |
| <b>4</b>              | 1 mois                              | QI quasi normal                       |
| <b>5</b>              | 6 mois                              | Décédé à 2 <sup>1/2</sup> ans         |
| <b>6</b>              | 4 mois                              | Décédé à 22 mois                      |
| <b>7</b>              | 2 mois                              | Retard mental profond                 |

La caractérisation des mutations de tels individus a suggéré que la persistance d'une activité partielle des ATPases qui ont subi une mutation peut être responsable des améliorations cliniques observées

Un traitement in utero d'un fœtus de 32 semaine d'aménorrhée par le cuivre- histidine administré en intramusculaire (muscle fessier et le muscle quadriceps) à la dose de 900 µg sous contrôle échographique a objectivé les résultats suivants [119] :

- Les taux sériques du cuivre et de la céruloplasmine ont augmenté.
- Le taux, de catécholamine sérique est toujours bas.
- Après la maturation pulmonaire, le fœtus était extrait à 35SA, et des injections quotidiennes de cuivre étaient prescrites.
- Le traitement a été voué à l'échec : des anomalies à l'EEG sont apparues, des lésions osseuses se sont développées. Le nourrisson est décédé à l'âge de 6 mois à cause des pneumopathies itératives.
- Plus tardivement on a démontré que la mutation de ce patient est l'une des plus sévères, sans aucune activité fonctionnelle de transport de cuivre. La quantification post mortem du cuivre dans le cerveau a révélé des niveaux anormalement bas.

Donc malgré la normalisation du niveau du cuivre circulant, la livraison du cuivre au cerveau est endommagée dans le contexte d'une mutation sévère du gène de la maladie de Menkes [119].

Chez un autre patient atteint de la maladie de Menkes qui a été traité très tôt à l'âge de 8 jours on a observé un développement neurologique normal incluant la marche indépendante à l'âge de 14 mois. Le traitement a été interrompu à l'âge de 4 ans et ce sans effets défavorables. A l'âge de 8 ans, cet enfant, a été inscrit dans une école publique normale avec des enfants normaux. Ce patient n'a présenté aucune anomalie neurologique par la suite [54].



**Figure 20 : Aspect d'un enfant âgé de 8 ans atteint la maladie de Menkes : a) avant le traitement et b) après le traitement [54].**

Ainsi, L'efficacité d'un traitement tôt par le cuivre-histidine peut être due à la disponibilité du cuivre pendant la période critique de la myélinisation et du développement du système nerveux central. Les réponses variables au traitement tôt seraient liées à la persistance d'une activité résiduelle de l'ATPase mutée [120].

Mais, encore faut-il dire que la vraie raison pour laquelle le cuivre-histidine peut ne pas améliorer les problèmes neurologiques de la maladie n'est pas tout à fait claire.

✓ **L'amélioration de l'atteinte rénale :**

L'atteinte proximale tubulaire rénale est due à la surcharge en cuivre au niveau du rein. Cette atteinte est vraisemblablement liée à l'exacerbation de la tendance naturelle du rein, chez les patients atteints de la maladie de Menkes, à séquestrer le cuivre. La fonction rénale est perturbée d'une façon, modérée même chez les patients qui ne sont pas traités par le cuivre histidine et la perturbation progresse avec l'âge [121] (tableau 12).

**Tableau 12 : Les paramètres biologiques et l'analyse du MAG3 chez trois patients atteints de la maladie de Menkes [121]**

|                                     | Patient 1 |       | Patient 2 |       | Patient 3 |      | Sujets<br>sains |
|-------------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|------|-----------------|
| Age                                 | 6 mois    | 2 ans | 9 mois    | 3 ans | 4 mois    | 1 an |                 |
| Traitement au cuivre<br>histidine   | -         | +     | -         | +     | +         | +    |                 |
| Sang                                |           |       |           |       |           |      |                 |
| Urée<br>(mg/dl)                     | 9.8       | 7.2   | 4.3       | 11.4  | 7.6       | 9.9  | 5-18            |
| Créatinine<br>(mg/dl)               | 0.2       | 0.2   | 0.2       | 0.2   | 0.3       | 0.4  | 0.2-0.7         |
| Cuivre<br>( $\gamma$ g/dl)          | 16        | 92    | 16        | 94    | 100       | 62   | 68-128          |
| Céruloplasmine<br>( $\gamma$ g/dl)  | 11        | 26    | 8         | 27.3  | 28.8      | 20.1 | 21-37           |
| $\beta_2$ microglobuline<br>(mg/dl) | -         | 1.4   | 3.9       | 2.4   | -         | -    | 1.1-2.7         |
| Protéines totales<br>(g/dl)         | 6.3       | 7.2   | 6.6       | 7     | 7         | 7.5  | 6-8.2           |
| Albumine<br>(g/dl)                  | 4.2       | 4     | 4.3       | 3.8   | 4.4       | 4.5  | 3.5-5.3         |
| Na(mEq/l)                           | 140       | 137   | 137       | 141   | 140       | 141  | 135-147         |
| Cl (mEq/l)                          | 104       | 100   | 102       | 107   | 105       | 108  | 98-108          |
| K (mEq/l)                           | 4.9       | 4.7   | 4.6       | 3.7   | 5.4       | 4.6  | 3.5-5           |

|                                                          |        |       |        |       |        |       |           |
|----------------------------------------------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-----------|
| Urines                                                   |        |       |        |       |        |       |           |
| Densité                                                  | 1.025  | 1.03  | -      | 1.025 | -      | 1.025 | ≤ 1.023   |
| β <sub>2</sub> microglobuline (mg/l)                     | 15     | 7300  | 368    | 8890  | 60     | 1640  | ≤ 230     |
| N-acétylglucosaminidase (U/l)                            | 0.6    | 4     | 4.5    | 7.8   | 2.9    | 3.6   | ≤ 7       |
| Clearance de la créatinine (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 74     | 111.5 | 134.8  | 108.7 | 119    | 132.7 | 74-118    |
| Fraction excrétée du sodium filtré (%)                   | 0.18   | 0.06  | 0.14   | 0.15  | 0.20   | 0.62  | <1        |
| Rapport Calcium/créatinine                               | 0.28   | 0.33  | 0.16   | 0.36  | 0.1    | 0.16  | ≤0.30     |
| Rapport cuivre/créatinine (γg/mg créatinine)             | 0.8    | 2.51  | <0.20  | 8.93  | <0.20  | 1.25  | <0.20     |
| Réabsorption tubulaire du phosphate anirganique (%)      | -      | 91.4  | 95.7   | 93.9  | 94.5   | 91.6  | 93-98     |
| Fraction excértée du potassium filtré (%)                | 9.8    | 4.8   | 5.2    | 10.9  | 7.6    | 3.1   | 12.4±15.8 |
| Age                                                      | 1 an   |       | 2 ans  |       | 2 ans  |       |           |
| MAG3                                                     | gauche | droit | gauche | droit | gauche | droit |           |
| Tmax (s)                                                 | 380    | 300   | 398    | 323   | 173    | 173   | ≤ 240     |
| T1/2 (s)                                                 | 380    | 520   | 633    | 695   | 212    | 209   | ≤ 360     |

➤ **Association de la thérapie génique et le cuivre histidine en sous cutané**

Des études sur des souris ont montré qu'une combinaison de la thérapie génique et l'administration en sous cutané du cuivre histidine pourrait être efficace dans le traitement de la maladie de Menkes

Le principe de cette étude consiste à évaluer l'efficacité de l'administration dans le liquide céphalo-rachidien des ventricules latéraux des souris mouchetés un virus non pathogène AAV9 virus porteur du gène de l'ATP7A non défectueux ainsi ce virus va servir de vecteur de transfert de ce gène vu qu'il possède la capacité de traverser la barrière hémato- encéphalique ainsi les souris ayant reçu une dose élevée du rAAV9-rsATP7A associé à l'administration en sous cutanée de l'histidinate de cuivre avaient une survie plus long que les souris ayant reçu l'un des traitements ou aucun traitement.

On se basant sur ces résultats les auteurs proposent la thérapie génique associée au traitement par l'histidinate de cuivre en sous cutanée comme méthode thérapeutique potentiel [122].

➤ **L'administration orale de CuGTSM (Glyoxal-bis(N(4)-methylthiosemicarbazonato)- copper (II) )**

Une supplémentation orale en cuivre par le CuGTSM, un complexe lipophile de cuivre, a été étudiée chez des souris mâles hémizygotes maculaires  $Mo^{MI/y}$  atteinte de la maladie de Menkes, le CuGTSM était administré par gavage oral à 5, 8, 11, 17, 23 et 32 jours après la naissance. Les taux de cuivre dans les organes et le sérum, les activités enzymatiques dépendantes du cuivre dans le cerveau et l'activité de la céruloplasmine mesurée à 15 jours et à 3 et 8 mois. Une analyse histologique des intestins et un rotarod test a également été réalisée.

Le traitement par CuGTSM a prolongé la durée de vie des souris  $Mo^{MI/y}$  et a partiellement restauré les concentrations de cuivre et les activités de la cytochrome oxydase et de la DBH dans le cerveau ; Cependant, le rotarod test a montré une altération de la performance motrice. Le traitement a également augmenté les concentrations de cuivre dans le sérum. Chez les souris  $Mo^{MI/y}$ , le traitement par CuGTSM a induit une diarrhée transitoire accompagnée d'une accumulation de cuivre et d'une morphologie des villosités altérée dans l'iléon.

L'administration orale est intéressante, mais des études pharmaceutiques sont nécessaires pour réduire les effets entériques indésirables [123].

➤ **L'effet du disulfirame sur l'absorption intestinale du cuivre administré par voie orale**

Une étude faite sur des souris modèles sauvage et des souris atteintes de la maladie de Menkes a révélé que le pré traitement par le disulfirame qui est un agent chélateur lipophile pendant 30 min avant l'administration orale du cuivre a permis d'améliorer l'absorption intestinale et donc une augmentation du taux de cuivre dans le cerveau.

On se basant sur ces résultats, on peut déduire que l'administration du disulfirame permettra aux patients d'éviter dans l'avenir l'injection désagréable du cuivre [124].

➤ **La vitamine C**

Cette vitamine a la capacité de limiter l'interaction, entre le cuivre et les métallothionéines, et améliore la captation du cuivre par les cellules.

L'expérience avec un tel traitement a montré que la vitamine C n'améliore pas considérablement les problèmes cliniques ou biochimiques liés à la maladie

### ➤ **La vitamine E**

La vitamine E a aussi été proposée comme thérapie pour les individus atteints de la maladie de Menkes, vraisemblablement pour sa propriété antioxydante qui peut réduire les effets du déficit en superoxyde dismutase

### ➤ **Le diéthylthiocarbamate (DEDTC)**

C'est un agent chélateur qui forme des complexes lipophyliques avec le cuivre :

- Administré chez le rat, il a augmenté le taux, de cuivre dans le cerveau.
- L'administration intra péritonéale de DEDTC aux souris macular, qui décèdent à l'âge de deux semaines si un traitement au cuivre n'a pas été administré a entraîné une survie normale de ces souris.

Ces expériences ont montré que le complexe lipohylique était capable d'éviter le blocage de la captation du cuivre dans le cerveau.

La toxicité du DEDTC peut prohiber l'emploi à long terme de tels agents chez les humains.

Le fait que ces complexes liposolubles peuvent améliorer le transport du cuivre à travers la membrane cellulaire mérite d'avantage une attention dans l'espoir d'un éventuel traitement efficace de la maladie de Menkes [125].

### ❖ **Traitement symptomatique**

- Les anticonvulsivants sont nécessaires pour juguler les crises convulsives.
- La prophylaxie des infections urinaires liées aux diverticules vésicaux par l'usage des antibiotiques.

- Le traitement chirurgical ; Les malades atteints de la maladie de Menkes tolèrent bien la chirurgie et ne paraissent pas avoir un risque anesthésique augmenté.

Certaines situations chirurgicales surviennent communément chez les patients atteints de la maladie de Menkes :

- ✓ La paracentèse tympanique est parfois nécessaire pour le traitement des otites moyennes chroniques.
- ✓ La gastrostomie pour résoudre les problèmes alimentaires.
- ✓ La réparation chirurgicale des diverticules vésicaux.

- ***Les consultations [126]***

Une consultation multidisciplinaire est nécessaire pour le soin et le traitement des malades.

Les spécialités suivantes sont particulièrement utiles aux patients et à leurs familles :

- ✓ Le généticien ; pour le conseil génétique et le diagnostic prénatal.
- ✓ Le neurologue : pour la gestion des convulsions et l'évaluation du développement neurologique.
- ✓ Le gastro-entérologue et le nutritionniste : pour gérer les problèmes nutritionnels.
- ✓ L'urologue ; pour la gestion des problèmes urinaires liées aux diverticules vésicaux.
- ✓ Le dentiste : pour traiter et prévenir les caries.
- ✓ L'oto-rhino-laryngologiste : en cas d'otites.
- ✓ Le thérapeute physique: pour favoriser l'amélioration du développement neurologique.

✓ Le psychologue :

L'intervention d'un psychologue est nécessaire vu que les parents vivent la douleur de surveiller la transition entre une apparente bonne santé de leur enfant les premiers mois de sa vie, et la détérioration brutale de son état les mois d'après.

« Tout comme aucune santé n'est aussi vibrante que celle d'un enfant atteint de la maladie de Menkes, aucune maladie n'est aussi dramatique que la maladie de Menkes » kaler 1994.

•**Diététique :**

En général, un régime hyper calorique est préconisé chez ces patients vu que leur gain de poids et leur statut alimentaire sont souvent pauvres.

Concernant les vaccinations des enfants atteints de la maladie de Menkes, aucune contre-indication spécifique n'existe ; la vaccination saisonnière contre la grippe est recommandée.

❖ **Aspects préventifs**

➤ **Dépistage des hétérozygotes**

La transmission de la maladie de Menkes étant récessive liée à l'X, les femmes conductrices sont donc hétérozygotes vis-à-vis de l'affection.

Dans quelques observations, on a mentionné des anomalies chez les femmes conductrices. Le plus souvent il s'agit d'un aspect anormal des cheveux, qui sont, secs et cassants. Il peut s'agir d'une atteinte de quelques mèches ou de l'ensemble de la chevelure.

Des troubles de la pigmentation, ont également été décrits.

Environ 30 à 50% des hétérozygotes présentent des anomalies pilaires à type de pili torti ou des anomalies cutanées.

Le diagnostic de l'hétérozygotie peut être confirmé par l'incorporation du cuivre marqué dans les fibroblastes en culture : il existe une augmentation des taux, chez les hétérozygotes.

Des études récentes ont montré que 25% des mères des patients atteints de la maladie de Menkes ne sont pas conductrices [127-128].

Tümer, 1999 [129] avait aussi rapporté que 17 de 61 mères des patients atteints ne sont pas conductrices. Cette découverte a indiqué que 25 à 28% des patients n'héritent pas la maladie de leur mère : de nouvelles mutations sont apparues chez ces patients.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, qui est également une maladie récessive liée à l'X, 1/3 des malades présentent de nouvelles mutations ; ceci supporte les résultats obtenus par les études sur les mères des malades atteints de la maladie de Menkes.

### ➤ **Diagnostic anténatal**

L'évaluation, anténatale de la maladie de Menkes s'adresse aux femmes suspectes d'être porteuses de la forme classique de la maladie de Menkes ou de ses variantes, et aux femmes dont l'histoire familiale révèle la présence d'un ou plusieurs enfants atteints.

La détermination des femmes conductrices est cruciale pour clarifier le risque réel d'avoir un enfant malade [52]

Le diagnostic anténatal repose sur la mesure du cuivre dans les villosités choriales dès la sixième semaine de grossesse. Les taux seront alors très élevés

car les fœtus mâles accumulent un excès de cuivre dans le tissu placentaire. On peut aussi mesurer l'incorporation du  $^{64}\text{Cu}$  dans les cultures de fibroblastes du fœtus, ou les cellules du liquide amniotique

Actuellement, la biologie moléculaire a une place majeure dans le diagnostic anténatal de la maladie de Menkes [58].

## **I. Evolution**

En dehors d'une prématurité, la naissance est normale puis, vers l'âge de 2 à 4 mois, surviennent des problèmes de développement.

L'enfant ne se développe plus sur le plan psychologique et intellectuel, son tonus musculaire (force musculaire) s'épuise progressivement, et s'accompagne de crises d'épilepsie difficile à contrôler. Dès la première année, le contact entre l'enfant et son entourage devient de plus en plus difficile.

La tonicité et la force musculaire du tronc et des membres diminuent beaucoup. Les spasmes sont de plus en plus nombreux et le décès survient généralement avant 4 à 5 ans.

Dans certains cas, les enfants présentent une évolution comparable mais leur survie est prolongée jusqu'à l'âge de 10 ans. Néanmoins, les problèmes neurologiques demeurent.



# CONCLUSION



Le cuivre est un oligoélément essentiel, impliqué dans de nombreux processus métaboliques comme cofacteur enzymatique. Le cuivre est nécessaire à l'activité d'enzymes très variées : la cytochrome C oxydase de la chaîne respiratoire, la lysyl oxydase impliquée dans la synthèse du collagène, l'élastine, la superoxyde dismutase (SOD) à l'activité anti-oxydante, la tyrosinase impliquée dans la synthèse de la mélanine, la peptidyl glycine a amidating monooxygénase importante pour la synthèse des hormones neuroendocrines. Cependant, en raison de son potentiel oxydoréducteur, le cuivre est susceptible de générer des radicaux libres, toxiques pour l'organisme. Le métabolisme du cuivre doit donc être finement régulé, assurant un apport suffisant en élément, cela sans accumulation toxique. L'homéostasie du cuivre implique un équilibre ténu entre absorption, distribution, utilisation, stockage et détoxification. Une altération ou un déséquilibre du métabolisme du cuivre est à l'origine de maladies graves, en particulier la maladie de Menkes.

La maladie de Menkes est une affection récessive rare liée au chromosome X. L'anomalie génétique se situe sur le bras q du chromosome X, en position 13.3 (Xq 13.3) et code pour une protéine transporteuse de cuivre ATP dépendante, l'ATP ase7A non fonctionnelle. Ceci entraîne donc un dysfonctionnement des enzymes cuprodépendantes, aboutissant aux anomalies observées dans la maladie de Menkes.

La maladie de Menkes se caractérise par une atteinte neurodégénérative avec arrêt voire régression des acquisitions, une atteinte caractéristique des cheveux avec des pili torti et une trichorrhexie noueuse et des anomalies du tissu conjonctif avec atteintes cutanéophanéariennes et vasculaires.

Le diagnostic chez les nouveau-nés est difficile : les manifestations cliniques sont frustes et les examens biologiques sont peu informatifs ; en particulier, la céruléoplasmine et la cuprémie dont les concentrations sont physiologiquement basses à la naissance. Elles augmentent progressivement pour obtenir des valeurs proches de celles de l'adulte en quatre à six mois. C'est l'aspect typique du visage et des cheveux et la notion de convulsions qui permettent d'évoquer le diagnostic. Des examens complémentaires, bien que non spécifiques peuvent donner des indications : l'électroencéphalogramme, les potentiels évoqués visuels et auditifs, l'électro-rétinogramme. L'imagerie (IRM, tomodensitométrie) montre des vaisseaux sanguins tortueux, une démyélinisation des neurones de la substance blanche. D'un point de vue biologique le cuivre sérique, la céruléoplasmine et les catécholamines sont abaissées. Néanmoins, comme indiqué précédemment, il reste difficile de poser le diagnostic précocement. Un test de dépistage néonatal prometteur a été mis au point : il repose sur le dosage des métabolites de la dopamine b hydroxylase, enzyme dont le cofacteur est le cuivre. Chez les patients présentant une maladie de Menkes, en raison du défaut d'activité de cette enzyme, les ratios acide dihydroxyphénylacétique/dihydroxyphénylglycol et dopamine/ norépinéphrine sont élevés.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une mutation causale par séquençage du gène ATP7A, voire la mise en évidence d'une rétention de cuivre radioactif dans les fibroblastes en culture. En complément, peut être réalisé un examen microscopique du cheveu montrant un pili torti, Ce signe n'est cependant ni spécifique ni constant et doit être interprété en fonction du contexte clinique et des résultats biologiques. Le dosage du cuivre dans les

fibroblastes à partir de biopsies cutanées peut être intéressant pour le dépistage des mères hétérozygotes asymptomatiques, mais susceptibles de transmettre la maladie à leurs enfants de sexe masculin.

Le traitement par cuivre oral est inefficace. Un traitement précoce débuté avant le deuxième mois ou avant l'apparition des convulsions et de la détérioration neurologique, par administration de cuivre par voie parentérale, pourrait limiter le développement des troubles neurologiques et augmenter l'espérance de vie. Chez les enfants porteurs d'une mutation s'accompagnant d'une activité résiduelle ATP7A, l'instauration d'un traitement dans les trois premières semaines de vie et son maintien jusqu'aux trois ans révolus permettrait un développement neurologique normal. Les effets secondaires sont essentiellement des douleurs au niveau du point d'injection et une atteinte tubulaire rénale.



# RESUME



## **Résumé**

**Titre:** *La maladie de Menkes: à propos d'un cas et revue de la littérature.*

**Auteur:** *Sara Bahloul*

**Mots-clés:** *Métabolisme du cuivre, maladie de Menkes, pili torti, cuivre-histidine.*

La maladie de Menkes est une affection récessive rare liée au chromosome X. L'anomalie génétique se situe sur le bras q du chromosome X, en position 13.3 (Xq 13.3) et qui correspond à une mutation du gène codant pour une protéine transporteuse de cuivre ATP dépendante, l'ATP7A non fonctionnelle. Ceci entraîne donc un dysfonctionnement des enzymes cuprodépendantes, aboutissant aux anomalies observées dans la maladie de Menkes, l'incidence estimée est de 1/40 000 à 1/350 000.

La maladie de Menkes se caractérise par une atteinte neurodégénérative avec arrêt voire régression des acquisitions, une atteinte caractéristique des cheveux avec des pili torti et une trichorrhexie noueuse et des anomalies du tissu conjonctif avec atteintes cutané- phanériennes et vasculaires, L'imagerie cérébrale montre une atrophie cérébrale, demyélinisation, des hématomes sous-duraux et des tortuosités des vaisseaux.

Le diagnostic est donc évoqué sur la clinique et sur les dosages du cuivre sérique et de la céruloplasmine qui sont effondrés. Il est confirmé par l'augmentation du taux de cuivre dans les fibroblastes cutanés en culture, Enfin, la mise en évidence d'une mutation de ATP7A vient confirmer le diagnostic, La biologie moléculaire permet de faire une étude familiale et donc un diagnostic prénatal. Le pronostic est généralement péjoratif.

Le traitement reste avant tout symptomatique, La supplémentation parentérale précoce par le cuivre-histidine peut améliorer certains symptômes neurologiques, un traitement curatif par la thérapie génique est en cours d'évaluation.

Notre travail comporte à travers l'étude d'un cas de la maladie de Menkes diagnostiqué au service de pédiatrie de l'hôpital militaire et d'instruction MohamedV, l'étude du métabolisme de cuivre et des aspects épidémiologiques: physiopathologiques, génétiques, cliniques et thérapeutique de la maladie de Menkes.

## **Abstract**

**Title:** *Menkes disease : Report of case and review of literature.*

**Author :** *Sara Bahloul*

**Keywords:** *Copper metabolism, Menkes disease, pili torti, copper-histidine*

Menkes disease is a rare, X-linked recessive disorder. The genetic abnormality is located on the X-arm q at position 13.3 (Xq 13.3) and corresponds to a mutation in the gene encoding a copper transporter protein ATP dependent, non-functional ATP7A.

This leads to a dysfunction of the copper-dependent enzymes, leading to the abnormalities observed in Menkes disease. The estimated incidence is 1/40 000 to 1/350 000.

Menkes' disease is characterized by neurodegenerative defect with arrest or even regression of the acquisitions, a characteristic attack of the hair with pili torti and a trichorrhexie nodeuse and connective tissue abnormalities with cutaneous-phanerial and vascular damage, the brain imaging shows a cerebral atrophy, demyelination, subdural haematomas and vessel tortuosity.

The diagnosis is therefore evoked on the clinic and on the dosage of serum copper and ceruloplasmin which are decreased. It is confirmed by the increase of the level of copper in cutaneous fibroblasts in culture.

Finally, the demonstration of a mutation of ATP7A confirms the diagnosis, Molecular biology makes it possible to make a family study and therefore a prenatal diagnosis. The prognosis is generally pejorative.

The treatment remains primarily symptomatic, Early parenteral supplementation with copper-histidine may improve some neurological symptoms, curative treatment with gene therapy is being evaluated.

Our work allows through the study of a case of Menkes disease diagnosed in the pediatric service of the military hospital and instruction Mohamed V: the study of copper metabolism and epidemiological aspects: physiopathological, genetic, Clinical and Therapeutic of this disease.

## ملخص

**العنوان:** مرض مينكاس بصدد حالة واحدة و مراجعة الأدبيات

**الكاتب:** سارة بهلول

**الكلمات المحورية:** استقلاب النحاس ، الشعرات المتعرجة، هستيدين النحاس

مرض مينكاس (Menkes) عبارة عن صفة متنحية نادرة الانتشار مرتبطة بالكروموزوم X.

يتمركز الخلل الجيني على الذراع الأطول (q) للكروموزوم X في الموضع (13.3) ونكتب (Xq13.3) الذي يتوافق مع حدوث طفرة في الصفة الوراثية المسؤولة عن نقل النحاس ويترجم ذلك بإنتاج بروتين ATP7A غير فعال.

هذا يؤدي الى خلل في الأنزيمات التي تعتمد على النحاس في تأدية وظائفها وبالتالي ينتج عنه التحولات الملحوظة في مرض مينكاس (Menkes) ، وتقدر الإصابة بهذا المرض من شخص من أصل 40000 إلى شخص من أصل 350000.

من أعراض مرض مينكيس (Menkes) تحلل الخلايا العصبية مع توقف أو تراجع وظائفها كما له تأثير خاص على مستوى الشعر مع تكون شعرات متعرجة ونقصها بالإضافة إلى إصابة النسيج الضام على مستوى الجلد والأوعية الدموية.

يظهر التصوير الدماغي ضمورا في وظائف المخ وتشوّه وكذا تكتلات دم جوفية والتواء الأوعية الدموية. وبالتالي فقد تم القيام بهذا التشخيص على فحوصات سريرية وعلى جرعات من النحاس في المصل والسيرولوبلازمين جد المنخفضة، الأمر الذي ثبت بارتفاع نسبة النحاس اثناء زرع الخلايا الجلدية.

واخيرا فإن إثبات حدوث طفرة ATP7A يؤكد التشخيص بحيث تسمح البيولوجيا الجزيئية بالقيام بدراسة عائلية وبالتالي القيام بتشخيص ما قبل الولادة. وعلى العموم فالتشخيص سلبي.

إذ يبقى العلاج مقتصرًا على الأعراض مبدئيا. وقد يؤدي إضافة مكملات الحقن المبكرة لمادة الهستيدين النحاسية إلى تحسين بعض الأعراض العصبية ولا يزال العلاج الجيني في طور البحث.

يقوم عملنا على دراسة حالة مرض مينكاس المشخص في جناح الأطفال في المستشفى العسكري والتعليمي محمد الخامس: دراسة استقلاب النحاس ومجالاته الوبائية أي المجالات الفيزيولوجية و الجينية و السريرية والعلاجية لمرض مينكاس



# **BIBLIOGRAPHIE**



- [1] Beshgetoor D, Hambidge M. Clinical conditions altering copper metabolism in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1017S–21S.
- [2] Lalioti V, Muruais G, Tsuchiya Y, Pulido D, Sandoval IV. Molecular mechanisms of copper homeostasis. 2009 ;14:4878–4903.
- [3] Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of metal metabolism. *Transl Sci Rare Dis*. 2017 Dec 18;2(3-4):101-139.
- [4] De bie P, Muller PAJ, Wijmenga C, Klomp LWJ. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet* 2007;44:673–88.
- [5] Danks DM, Campbell PE, Walker-Smith J, et al. Syndrome des cheveux crépus de Menkes. *Lancet*. 1972 20 mai. (7760) : 1100-2
- [6] DM Danks, Cartwright E, Stevens BJ, Townley RR. Maladie des cheveux crépus de Menkes : définition plus précise du défaut de transport du cuivre. 1973 16 mars 179 (78) : 1140-2.
- [7] Susan L.D., Ayla N.A., Jeffrey W.I., Thomas W.G.- A novel frameshift mutation in exon 23 of ATP 7A (MNK) results in occipital horn syndrome and not in Menkes disease. 2001, 69: 420-427.
- [8] Favier, A. "Métabolisme du cuivre." *Encyclopédie Médicale Chirurgique, Editions Techniques, Paris* (1990): 8.
- [9] Burdin, Lucie. Oligothérapie et personne âgée : intérêt du chrome, du sélénium, du zinc et du cuivre. 2014.  
[En ligne]. <http://thesesante.ups-tlse.fr/392/1/2014TOU32022.pdf>  
Consulté le 25 Juillet 2018.

- [10]** Durant F, Benhamou J-P. Maladie de Wilson EMC 1993 hépatologie. 7-037-1-10.
- [11]** Mercier- Jacquier. La maladie de Wilson : Revue de la littérature à propos de 19 observations. Thèse de faculté de médecine de Nancy 2007.
- [12]** Guiraud P, Favier A et Horn N. Métabolisme du cuivre. Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition, 10-359-C-10, 2003, 10 P.
- [13]** EL Koubi P. Le cuivre. J. Chir, 1989, 126(4) : 248-57.
- [14]** Agence française de sécurité sanitaire des aliments Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3ème édition.
- [15]** Kleway L.M., Reck S.J., Barcome D.F. Evidence of dietary copper and zinc deficiencies JAMA, 1979,241: 1916-1918.
- [16]** Utsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiol Rev* 2007;87 :1011–46.
- [17]** Barnes N, Tsivkovskii R, Tsivkovskaia N, Lutsenko S. The copper-transporting ATPases, menkes and wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum. *J Biol Chem* 2005;280 :9640–5.
- [18]** Huster D, Finegold MJ, Burkhead JL, Nixon R, Vanderwerf SM, Gilliam CT, et al. Consequences of copper accumulation in the liver of ATP7b-/- (Wilson disease gene) knockout mice. *Am J Pathol* 2006;168 :423–34.
- [19]** Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1 :85–98.
- [20]** Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369:397–408.

- [21] Mercer J. F.B - The molecular basis of copper transport disease, Trends Mol Med 2001; 7 :64-9.
- [22] Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neuro-degenerative disease with impairment of iron homeostasis. Am J Clin Nutr 1998 ;67 :972S–7S.
- [23] EL Koubi P. Le cuivre. J. Chir., 1989, 126(4) :248-57
- [24] EL Youssef M. Wilson disease Mayo. Clin. Proc, 2003, 78(9) :1126-1136.
- [25] Misrahi M, Hadchouel M. Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson Hépatogastro, 1997, 6(4) :473-481.
- [26] Lei Wan, Chang-Hai Tsai, Yushi Tsai, Chin-Moo Hsu, Cheng-Chun Lee, Fuu-Jen Tsai. Mutation analysis of taiwanese Wilson disease patients Biochemical and Biophysical Research Communications, 345 (2006) 734-738.
- [27] Kitzberger R., Madl C., Ferenci P. Wilson disease Metab. Brain Dis, 2005, 20(4):295-302.
- [28] Bremner I. Manifestations of copper excess. Am J Clin Nutr 1998; 67:1069S–73S.
- [29] Hedera P, Fink JK, Bockenstedt PL, Brewer GJ. Myelopolyneuropathy and pan-cytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin: further support for existence of a new zinc overload syndrome. Arch Neurol 2003; 60:1303–6.
- [30] Everett CM, Matharu M, Gawler J. Neuropathy progressing to myeloneuropathy 20 years after partial gastrectomy. Neurology 2006; 66:1451.

- [31] Tan JC, Burns, Jones HR. Severe ataxia, myelopathy, and peripheral neuropathy due to acquired copper deficiency in a patient with history of gastrectomy. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:446–50.
- [32] Gu YH, Kodama H, Shiga K, Nakata S, Yanagawa Y, Ozawa H. A survey of Japo-nese patients with Menkes disease from 1990 to 2003: incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:473–8.
- [33] Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:85–98.
- [34] Bonati MT, Verde F, Hladnik U, Cattelan P, Campana L, Castronovo C, Ticozzi N, Maderna L, Colombrita C, Papa S, Banfi P, Silani V. A novel nonsense ATP7A pathogenic variant in a family exhibiting a variable occipital horn syndrome phenotype. 2017 Jul 21;13:14-17.
- [35] Woimant F, Chaine P, Favrole P et al. La maladie de Wilson *Rev. Neurol*, 2006, 162 (6-7) : 773-81.
- [36] Kumagi T, Horiike N, Michitaka K, Hasebe A, Kawai K, Tokumoto Y, S Nakanishi, Furukawa S, Hiasa Y, Kurose K, Matsuura B, Onji M. Caractéristiques cliniques récentes de la maladie de Wilson avec présentation hépatique. *J. Gastroenterol.* 2004 ; 39 (12) : 1165-1169.
- [37] Roberts EA, Schilsky ML. Diagnostic et traitement de la maladie de Wilson : mise à jour. *Hépatologie.* 2008 ; 47 (6) : 2089-2111.
- [38] Philippe Chappuis, Muriel Bost, Micheline Misrahi, Alain Lachaux, France Woiman. Exploration biologique de la maladie de Wilson *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2007, Issue 390, March 2007, Pages 37-44.

- [39] Michael L. Schilsky. Chapter 39: New Treatment Modalities in Wilson Disease Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE, 2019, Pages 399-405.
- [40] Chappuis P. : Les oligo-éléments en médecine et biologie, édité par Lavoisier, Paris 1991.
- [41] Virginie Charbit ; les oligoelements : rôle et conseils du pharmacien d'officine, these ; 23 juin 2017.
- [42] Mercer J. F.B - The molecular basis of copper transport disease, Trends Mol Med 2001; 7: 64-9.
- [43] Pena M.M.O., Lee J., Thiele D. J.- A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution. Department of biological chemistry, the University of Michigan Medical School, Ann Arbor 1999, M I 48 109 – 0606.
- [44] Guiraud P., FAVIER A., HORN N., Métabolisme du cuivre, Encyclopédie Médico-chirurgicale, Elsevier SAS, 200.
- [45] Gu YH, Kodama H, Shiga K, Nakata S, Yanagawa Y, Ozawa H. A survey of Japanese patients with Menkes disease from 1990 to 2003: incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. J. Inherit. Metab. Dis. 2005 ; 28(4) : 473–478.
- [46] Celia H Chang, MD ; Menkes Disease [En ligne]. [https ://emedicine.medscape.com/article/1180460-overview.html](https://emedicine.medscape.com/article/1180460-overview.html)  
Consulté le 13 Juillet 2018.

- [47] Lisbeth Birk Møller, Mie Mogensen, Nina Horn. Molecular diagnosis of Menkes disease: Genotype–phenotype correlation *Biochimie*, Volume 91, Issue 10, October 2009, Pages 1273-1277.
- [48] Chelly J. et al.- Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet* 1993; 3:14-19.
- [49] Mercer J. F. B. et al.-Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat Genet* 1993; 3: 20-25.
- [50] Vulpe C. Levinson B., Whitney S., Packman S and Gitshier J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nature Genet* 1993; 3: 13.
- [51] Ygal A.-Maladie de Menkes : revue de la littérature, à partir d'un cas, Paris 2003, thèse N° 2077.
- [52] Wang, Qiao, et al. “Clinical and ATP7A gene analysis of three infants with Menkes disease and prenatal diagnosis for a fetus at risk.” *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics* 16.6 (2014): 624-628.
- [53] Vulpe, Christopher, et al. “Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper–transporting ATPase.” *Nature genetics* 3.1 (1993) :7.
- [54] *Curr Drug Metab. Inherited Copper Transport Disorders: Biochemical Mechanisms, Diagnosis, and Treatment* 2012 Mar; 13(3): 237–250.
- [55] Kodama H, Fujisawa C. Copper metabolism and inherited copper transporter disorders: molecular mechanisms, screening, and treatment. *Metallomics*. 2009;1 :42–52.

- [56] Gu, Yan-Hong, et al. "ATP7A gene mutations in 16 patients with Menkes disease and a patient with occipital horn syndrome." *American journal of medical genetics* 99.3 (2001) : 217-222.
- [57] Møller LB, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: genotype-phenotype correlation. *Biochimie*. 2009 Oct; 91(10):1273-7.
- [58] Gu YH, Kodama H, Sato E, Mochizuki D, Yanagawa Y, Takayanagi M, Sato K, Ogawa A, Ushijima H, Lee CC. Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement. *Brain Dev*. 2002 Oct; 24(7):715-8.
- [59] Borm, Bettina, et al. "Variable clinical expression of an identical mutation in the ATP7A gene for Menkes disease/occipital horn syndrome in three affected males in a single family." *The Journal of pediatrics* 145.1 (2004) : 119-121.
- [60] Kaler, Stephen G., et al. "Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus." *Nature genetics* 8.2 (1994) :195.
- [61] Kodama H, Abe T, Takama M, Takahashi I, Kodama M, Nishimura M J *Histochem Cytochem*. Histochemical localization of copper in the intestine and kidney of macular mice: light and electron microscopic study. 1993 Oct; 41(10):1529-35.
- [62] Culotte VC, Gitlin JD, Charles RS, Arthur LB, William SS, David V. *The Metabolism and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGRAWHILL; 2001. Pp. 3105–3126.

- [63] Agertt F, Crippa AC, Lorenzoni PJ, Scola RH, Bruck I, Paola Ld, Silvado CE, Werneck LC Arq Neuropsiquiatr. Menkes' disease: case report. 2007 Mar; 65(1):157-60.
- [64] Bourgeois J., Galy G., Baltassat P, Bethenod M. Menkes'disease. Study of copper metabolism in a personal case. Pédiatrie 1974; 29 :573 – 94.
- [65] Lorette G., Toutain A., Barthes M., Saliba E., Georgesco G., Moraine C. Maladie de Menkes. Anomalie particulière de la pigmentation chez la mère et trois sœurs. Ann Pédiatr (Paris), 1992 ; 39 : 453 – 456.
- [66] Ledoux, Corbusier M.- Hereditary elastolysis. Dermatologica 1985;171: 407 – 18.
- [67] Martins C . , Goncalves C . , Moreno A . , Concaves O., Baplista A . P, Bairos V.-Menkes'kinky hair syndrome: ultrastructural cutaneous alterations of the elastic fibres. Pediatr Dermatol 1997;145:347 – 50.
- [68] Pena M.M.O., Lee J., Thiele D. J.- A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution. Department of biological chemistry, the University of Michigan Medical School, Ann Arbor 1999, M I 48 109 – 0606.
- [69] Danks D.M., Stevens B.J., Campbell P.E., Gullespie J.M., WalkerSmith J., Blomfield J . , Turner B . -Menkes kinky-hair syndrome. Lancet 1972; 1: 1100-1103.
- [70] Asuri N. Prasad, Simon Levin, C. Anthony Rupa, Chitra Prasad. Menkes disease and infantile epilepsy Brain and Development, Volume 33, Issue 10, November 2011, Pages 866-876

- [71] Cronin H, Fussell JN, Pride H et al. Menkes syndrome presenting as possible child abuse. *Cutis* 2012; 90:170–172.
- [72] Rebecca J. Droms B.A. Jillian F. Rork M.D. Riley McLean M.D. Madelena Martin M.D. Leah Belazarian M.D. Karen Wiss M.D. Menkes Disease Mimicking Child Abuse 20 March 2017.
- [73] Verma A, Menghani K. *Indian Pediatr.* 2016 Jan;53(1):86. PMID: 2684069226840692.
- [74] Shi, Xiaorong, et al. "Analysis of clinical features and genetic mutations in a Chinese family affected with Menkes disease." *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi= Zhonghua yixue yichuanxue zazhi= Chinese journal of medical genetics* 34.2 (2017) : 220-223.
- [75] Martin, Kari L. Menkes Kinky Hair Syndrome (Trichopoliodystrophy) Disorders of Hair Congenital Diffuse Hair Loss Nelson Textbook of Pediatrics. January 1, 2016.
- [76] Ghosh, Sangita, and Soumik Chaudhuri. "Menkes kinky hair syndrome: A case report." *Dermatology online journal* 18.11 (2012)
- [77] Dongkyu K, Choi J, Han K et al. Impaired osteogenesis in Menkes disease-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:160
- [78] Osaka K., Sato N., Matsumoto S., Ogino H., Kodama S. Congenital hypocupraemia syndrome with and without steely hair: report of two Japanese infants. *Dev Med Child Neurol* 1997;19 :62 – 8.

- [79]** Erreira R.C., Heckenlively J.R., Menkes J.H., Bateman J.B. -Menkes disease. New ocular and electroretinographic findings, *Ophtalmology* 1998; 105: 1076 – 1078.
- [80]** Kanski, Jack J., MD, MS, FRCS, FRCOphth. *Maladie de Menkes Pathologies de système Pathologies du revêtement cutanéomuqueux Précis d'ophtalmologie clinique*. January 2, 2012.
- [81]** Hebert KL Martin AD *Urology. Management of Bladder Diverticula in Menkes Syndrome: A Case Report and Review of the Literature*. 2015 Jul;86(1):162-4. Doi: 10.1016/j.urology.2015.03.030.
- [82]** Kotzbauer D, Kaler SG. *Hosp Pediatr*. Persistent lethargy, hypothermia, and failure to thrive in a neonate. 2015 Apr;5(4):234-7. Doi: 10.1542/hpeds.2014-0118.
- [83]** Bonati MT, Verde F, Hladnik U, Cattelan P, Campana L, Castronovo C, Ticozzi N, Maderna L, Colombrita C, Papa S, Banfi P, Silani V. *Mol Genet Metab Rep*. A novel nonsense ATP7A pathogenic variant in a family exhibiting a variable occipital horn syndrome phenotype. 2017 Jul 21;13:14-17.
- [84]** *Arch Pediatr*. Multiple bladder diverticula caused by occipital horn syndrome. 2015 Nov;22(11):1147-50.
- [85]** Yasmeen S, Lund K, De Paepe A, De Bie S, Heiberg A, Silva J, Martins M, Skjørringe T, Møller LB. *Eur J Hum Genet*. Occipital horn syndrome and classical Menkes Syndrome caused by deep intronic mutations, leading to the activation of ATP7A pseudo-exon. 2014 Apr;22(4):517-21.

- [86]** Stephen G. Kaler, MD, MPH. ATP7A-Related Copper Transport Diseases - Emerging Concepts and Future Trends. CME Released: 1/10/2011.
- [87]** Tchan MC, Wilcken B, Christodoulou J.  
The mild form of menkes disease: a 34 year progress report on the original case. JIMD Rep. 2013;9:81-84.
- [88]** Danks DM, Am J Med Genet. The mild form of Menkes disease: progress report on the original case 1988 Jul;30(3):859-64.
- [89]** Kodama H, Murata Y, Kobayashi M. Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants.  
1999 Aug ;41(4) :423-9.
- [90]** J.M. Trocelloa, P. Chappuisb, S. El Balkhia,c, J. Pouponc, A. Leyendeckera, P. Chainea, F. Woimanta. Anomalies du metabolisme du cuivre chez L'adulte. La Revue de medecine interne  
31 (2010) 750–756.
- [91]** Cynthia Abou Zeid, Ling Yi, Stephen G. Kaler. Chapter 43: Menkes Disease and Other Disorders Related to ATP7A Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE,  
2019, Pages 439-447.
- [92]** Madsen E, Gitlin JD. Cooper deficiency. Curr Opin Gastroenterol 2007; 23:187-92.
- [93]** Encyclopedia Abstract only Menkes Disease  
Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition),  
2014, Pages 1082-1089.

- [94] Stephen G. Kaler, Courtney S. Holmes. Chapter Eleven: Catecholamine Metabolites Affected by the Copper-Dependent Enzyme Dopamine-Beta-Hydroxylase Provide Sensitive Biomarkers for Early Diagnosis of Menkes Disease and Viral-Mediated ATP7A Gene Therapy *Advances in Pharmacology*, 68, 2013, Pages 223-233.
- [95] A. Maury, V. Payen, A. Toutain, P. Guiraud, F. Labarthe. Maladie de Menkes néonatale : intérêts diagnostiques de la cuprémie et de l'examen microscopique des cheveux. *Archives de Pédiatrie*, 14, Issue 10, October 2007, Pages 1216-1218.
- [96] Jankov R.P., Boekoel C.F, Hellmann J., Sirkin W.L., Tumer Z., Horn N., Feigenbaum A. Lethal neonatal Menkes' disease with severe vasculopathy and fractures, *Acta Paediatr* 1998;87:1297 – 2000.
- [97] Kim, O. H., and Jung Ho Suh. "Intracranial and extracranial MR angiography in Menkes disease." *Pediatric radiology* 27.10 (1997) : 782-784.
- [98] Yoganathan, Sangeetha, et al. "Menkes disease and response to copper histidine: An Indian case series." *Annals of Indian Academy of Neurology* 20.1 (2017) : 62-68.
- [99] Manara, R., et al. "Neuroimaging changes in Menkes disease, part 1." *American Journal of Neuroradiology*. 2017Oct;38(10):1850-1857.
- [100] Seshadri R, Bindu PS, Gupta AK. Teaching NeuroImages: Menkes kinky hair syndrome. *Neurology*. 2013 Jul 9;81(2): e12-3.
- [101] Molla I. Ahmed and Nahin Hussain' Neuroimaging in Menkes Disease. *J Pediatr Neurosci*. 2017 Oct-Dec; 12(4): 378–382.

- [102]** Kopp N., Tommasi M., Carrier H., Pialat J., Gilly J., Herve C  
Neuropathology of trichopoliodystrophy (Menkes' disease)  
Anatomoclinical observation. Rev Neurol (Paris) 1975;131:775 – 89.
- [103]** Jeane Jeong Hoon Yang, Karine Valentim Cade,<sup>1</sup> Flavia Cury  
Rezende, José Marcos Pereira, and José Roberto Pereira Pegas Clinical  
presentation of pili torti - Case report An Bras Dermatol.  
2015 May-Jun; 90(3 Suppl 1): 29–31.
- [104]** Zitelli, Basil J., Sara C. McIntire, and Andrew J. Nowalk. Zitelli and  
Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis E-Book: Expert Consult-  
Online. Elsevier Health Sciences, 2017.
- [105]** Jankov, R. P., et al. "Lethal neonatal Menkes' disease with severe  
vasculopathy and fractures." Acta Paediatrica  
87.12 (1998) : 1297-2000.
- [106]** Verheijen, Frans W., et al. "Fibroblast silver loading for the diagnosis of  
Menkes disease." Journal of medical genetics  
35.10 (1998) : 849-851.
- [107]** Verrotti, Alberto, et al. "Epilepsy in Menkes disease: an electroclinical  
long-term study of 28 patients." Epilepsy research  
108.9 (2014): 1597-1603.
- [108]** Ferreira R.C., Heckenlively J.R., Menkes J.H., Bateman J.B. -Menkes  
disease. New ocular and electroretinographic findings, Ophthalmology  
1998; 105 : 1076 – 1078.
- [109]** Wang, Qiao, et al. "Clinical and ATP7A gene analysis of three infants  
with Menkes disease and prenatal diagnosis for a fetus at risk."  
Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary  
pediatrics 16.6 (2014): 624-628.

- [110] László, Aranka, et al. "Molecular genetic mutation analysis in Menkes-disease with prenatal diagnosis." *Ideggyogy Sz* 63.1-2 (2010) : 48-51
- [111] Gu, Yan-hong, et al. "Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement." *Brain and Development* 24.7 (2002) : 715-718.
- [112] Fu, Rong, Chung-Jen Chen, and H. A. Jinnah. "Genotypic and phenotypic spectrum in attenuated variants of Lesch–Nyhan disease." *Molecular genetics and metabolism*, 112.4 (2014) : 280-285.
- [113] Torii, Tomohiro, et al. "Pelizaeus–Merzbacher disease: Cellular pathogenesis and pharmacologic therapy." *Pediatrics International* 56.5 (2014): 659-666.
- [114] Menges-Wenzel, E. M., et al. "Cockayne syndrome with marked cerebral symptoms." *Klinische Padiatrie* 213.3 (2001) : 134-138.
- [115] Aggarwal D, Sardana K, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Bjornstad syndrome. *Indian J Pediatr*. 2004 Aug ;71(8) : 759-61.
- [116] Yoganathan S1, Sudhakar SV2, Arunachal G3, Thomas M1, Subramanian A4, George R5, Danda S3.  
Menkes disease and response to copper histidine: An Indian case series. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017 Jan-Mar;20(1):62-68.
- [117] Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B, Baerlocher KE, Casey R, Horn N, et al. Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: Long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet*. 1998;76:154–64.

- [118]** Kodama H 1 , Sato E , Yanagawa Y , Ozawa H , Kozuma T  
Indicateur biochimique pour l'évaluation des anomalies du tissu conjonctif dans la maladie de Menkes.J Pediatr.  
2003 juin; 142 (6): 726-8.
- [119]** Haddad MR, Macri CJ, Holmes CS, Goldstein DS, Jacobson BE, Centeno JA, Popek EJ, Gahl WA, Kaler SG.  
In utero copper treatment for Menkes disease associated with a severe ATP7A mutation. Mol Genet Metab. 2012 Sep;107(1-2):222-8.
- [120]** Tang J, Donsante A, Desai V, Patronas N, Kaler SG. Clinical outcomes in Menkes disease patients with a copper-responsive ATP7A mutation, G727R. Mol. Genet. Metab, 2008; 95:174–181.
- [121]** Ozawa H1, Kodama H, Kawaguchi H, Mochizuki T, Kobayashi M, Igarashi T. Renal function in patients with Menkes disease. Eur J Pediatr. 2003 Jan;162(1):51-2.
- [122]** Haddad MR, Choi EY, Zerfas PM, Yi L, Martinelli D, Sullivan P, Goldstein DS, Centeno JA, Brinster LR, Ralle M, Kaler SG.  
Cerebrospinal Fluid-Directed rAAV9-rsATP7A Plus Subcutaneous Copper Histidinate Advance Survival and Outcomes in a Menkes Disease Mouse Model. Mol Ther Methods Clin Dev.2018 Jul 9; 10:165.
- [123]** Munakata M, Kodama H, Tani N, Kimura K, Takahashi H, Maruyama K, Sakamoto Y, Kure S.  
Menkes disease: Oral administration of glyoxal-bis(N(4) methylthiosemicarbazonato)-copper(II) rescues the macular mouse. Pediatr Res. 2018 Jul 17.

- [124] Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y.  
Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model.  
J Inherit Metab Dis. 2018 Aug 21.
- [125] Kodama H<sup>1</sup>, Sato E, Gu YH, Shiga K, Fujisawa C, Kozuma T.  
Effect of copper and diethyldithiocarbamate combination therapy on the macular mouse, an animal model of Menkes disease.  
J Inherit Metab Dis. 2005;28(6):971-8.
- [126] Ojha R, Prasad AN.  
Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do.  
J Multidiscip Healthc. 2016 Aug 17;9:371-85.
- [127] Desai, V., et al. "Favorably skewed X-inactivation accounts for neurological sparing in female carriers of Menkes disease." Clinical genetics 79.2 (2011) : 176-182.
- [128] Sirleto P, Surace C, Santos H, Bertini E, Tomaiuolo AC, Lombardo A, Boenzi S, Bevivino E, Dionisi-Vici C, Angioni A.  
Lyonization effects of the t(X;16) translocation on the phenotypic expression in a rare female with Menkes disease.  
Pediatr Res. 2009 Mar; 65(3):347-51.
- [129] Tümer, Zeynep, Lisbeth Birk Møller, and Nina Horn. "Mutation spectrum of ATP7A, the gene defective in Menkes disease." Copper Transport and Its Disorders. Springer, Boston, MA, 1999. 83-95.

## Serment d' Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 360

سنة : 2018

## مرض مينكاس بصدد حالة واحدة ومراجعة الأدبيات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرف

السيدة سارة بهلول

المزودة في 24 شتنبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مرض مينكاس؛ استقلاب النحاس؛ الشعرات المتعرجة، هستيدين النحاس

### أعضاء لجنة التحكيم:

|      |                                              |
|------|----------------------------------------------|
| رئيس | السيد عمر أكادر                              |
| مشرف | أستاذ في طب الأطفال<br>السيد رشيد أبي القاسم |
| عضو  | أستاذ في طب الأطفال<br>السيدة لمياء كربوبي   |
| عضو  | أستاذة في طب الأطفال<br>السيدة أمال حسني     |
| عضو  | أستاذة في طب الأطفال<br>السيد محمد أوقبلي    |
|      | أستاذ في علم التشريح الدقيق                  |