

Année: 2021

Thèse N°: 435

PROFIL ETIOLOGIQUE DU FOIE METABOLIQUE CHEZ L'Enfant A propos de 70 cAs

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Mouad OUAMALICHE
Né le 29 Octobre 1995

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Foie; Métabolique; Erreurs; Innées ; Enfant

Membres du Jury :

Madame Nezha MOUANE

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Toufik MESKINI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Said ETTAIR

Professeur de Pédiatrie

Madame Amal THIMOU IZGA

Professeur de Pédiatrie

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

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 estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

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

Médecine Interne-**Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
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

Pr. TAOUIFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
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. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
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. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-**Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 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. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 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. 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. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

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

*Enseignant militaire

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI 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. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
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 *

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

*Enseignant militaire

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. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 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

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUADI 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 Meryem
 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. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 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
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

*Enseignant militaire

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
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*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

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

Dermatologie
Rhumatologie

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *
Pr. EL KAOUI HAKIM *
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM *
Pr. HAMAMA JALAL *
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL *
Pr. JIRA MOHAMED *
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM *
Pr. MAHFOUD TARIK *
Pr. MEZIANE MOHAMMED *
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *
Pr. MOUZARI YASSINE *
Pr. NAOUI HAFIDA *
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
Pr. SAOUAB RACHIDA *
Pr. SBITTI YASSIR *
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

Petite et grande famille

A jamais reconnaissant envers ma famille pour leur soutien inconditionnel, pour avoir donné l'exemple de ce que l'essence d'une famille est, au moment où j'écris ces quelques mots de gratitude, je n'ai aucun doute que ma famille est la chose qui compte le plus pour moi, je garderai précieusement dans mon cœur nos bonnes valeurs, dans l'espoir de devenir l'homme que je voudrais être : fort devant les adversités de la vie, responsable envers les siens, fidèle à ce que je suis.



Remerciements

A notre maitre et présidente de thèse

Mme le professeur Nezha Mouane

Professeur de pédiatrie

Chef de service de Pédiatrie

A l'hôpital d'enfant de Rabat

*Nous avons le grand honneur de vous avoir parmi nous en Tant que présidente de
notre jury.*

C'est avec grande joie que nous avons accueilli votre accord.

*Veillez trouver, cher maitre, dans ce modeste travail l'expression de notre
gratitude et de notre respect.*

A notre maitre et rapporteur de thèse

Mr le professeur Toufik Meskini

Professeur de pédiatrie

A l'hôpital d'enfant de Rabat

Je voudrais exprimer mes sincères remerciement, c'est grâce à vous que pour la première fois le raisonnement clinique nous a été élucidé vous étiez notre portail vers la pratique de la médecine clinique, si aujourd'hui nous sommes capables de se dire médecin c'est d'abord grâce à vos conseils et pédagogie à toujours nous vous seront reconnaissons de nous avoir fait aimer cette discipline qu'est la pédiatrie.

Dans l'espoir de devenir un praticien digne de son titre je vous exprime chère professeur ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse

Mr le professeur Ettair Said

Professeur de pédiatrie

A l'hôpital d'enfant de Rabat

*Nous vous remerciant professeur pour l'intérêt que vous avez porté à notre sujet
de thèse en acceptant de faire partie des membres du jury.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail l'expression, de notre
gratitude et de notre profond respect.*

A notre maître et juge de thèse
Mme le professeur Amal Thimou Izgua

Professeur de pédiatrie

Chef du centre de consultations et d'explorations externes

A l'hôpital d'enfant de Rabat

Merci Professeur pour l'honneur que vous nous avez fait de juger notre thèse.

*C'est pour nous un grand privilège de vous avoir parmi nous en tant que membre
de notre jury.*

*Veuillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de notre gratitude et
notre profond respect.*



Liste des abréviations

AG	: Acides gras
ALT	: Alanine aminotransférase
AST	: Aspartate aminotransférase
ATP	: adénosine triphosphate
BKT	: beta cétothiolase
EIM	: erreurs innées du métabolisme.
FAOD	: trouble de l'oxydation des acides gras
G1P	: Glucose 1 phosphate
G6P	: Glucose 6 phosphate
GALT	: galactose 1 phosphate uridyltransférase
GBD	: Charge mondiale de morbidité
GGT	: Gamma glutamyl Transférase
GSD	: maladie de stockage de glycogène
GSH	: Glutathion réduit
GSSG	: Glutathion oxydé
HER	: Hôpital d'enfant de Rabat.
HSMG	: Hépatosplénomégalie
IC	: Intervalle de confiance
IGME	: Groupe interagences sur l'estimation de la mortalité infantile
INR	: international normalized ratio
LCHAD	: déficit en L-3 hydroxyacyl-CoA déshydrogénase à longue chaîne.
LD	: gouttelette lipidique
MCEE	: Estimation de l'épidémiologie maternelle et infantile
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NK	: tueur naturel

OTC	: Ornithine transcarbamylase
PAL	: Phosphatase alcaline
PFIC	: Cholestase intrahépatique familiale progressive
PFR	: pays à faible revenu
PPP	: voie des pentoses phosphates
PRFM	: pays à revenu faible ou intermédiaire
PRI	: pays à revenu intermédiaire
QI	: quotient intellectuel
Ru5P	: Ribulose 5 phosphate
SCOT	: Succinyl Coa Transférase
TG	: Triglycérides
TP	: Temps de prothrombine
VLDL	: lipoprotéines de très basse densité



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Surfaces antérieure et postérieure du foie illustrant la division fonctionnelle du foie en lobes hépatiques gauche et droit avec la classification segmentaire de Couinaud basée sur l'anatomie fonctionnelle.....	8
Figure 2 : Association de l'estomac, du porta hepatis et de la flexion hépatique au Foie.	9
Figure 3 : Anatomie vasculaire et biliaire intrahépatique, vue antérieure.....	11
Figure 4 : Structure du lobule hépatique et circulation lobulaire.....	12
Figure 5 : schéma de la voie métabolique AG/TG dans les hépatocytes.	15
Figure 6: voie exogène du métabolisme des lipoprotéines,	16
Figure 7: voie endogène du métabolisme des lipoprotéines,	17
Figure 8 : Transport des acides gras dans la mitochondrie hépatique et b-oxydation.....	18
Figure 9 : synthèse des acides gras, élongation de l'acide palmitique	19
Figure 10 : Structure des acides biliaires	20
Figure 11 : Représentation schématique des enzymes et des intermédiaires dans la voie classique de la biosynthèse des acides biliaires	21
Figure 12 : cycle entérohépatique des acides biliaires	22
Figure 13: Figure schématique des voies métaboliques du glycogène : glycogénèse et glycolyse	24
Figure 14: Résumé des voies du métabolisme hépatique des acides aminés.....	27
Figure 15: synthèse de l'hème.	31
Figure 16: Algorithme de l'acidose métabolique	48
Figure 17: Algorithme de l'hypoglycémie.....	50
Figure 18: Algorithme d'hyperammoniémie.....	52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères d'inclusion pour les patients sélectionnés pour l'étude.	5
Tableau 2 : Principales protéines synthétisées par le foie.....	29
Tableau 3 : Les différentes manifestations accompagnant une hépatomégalie et les EIM correspondantes.....	43
Tableau 4 : Examens paracliniques de première intention en cas de suspicion d'une EIM à profil hépatique.	45
Tableau 5 : Tableau récapitulatif du profil étiologique des EIM avec atteinte hépatique de notre série témoignant de l'atteinte hépatique et le nombre de cas respectifs	67
Tableau 6 : Spectre de la prévalence générale et spécifique de la maladie métabolique.....	71

Liste des Graphiques :

Graphique 1 : Répartition des malades selon le genre.....	58
Graphique 2 : Répartition des malades selon l'âge.	59
Graphique 3 : Données sur la consanguinité parentale des patients atteints d'une erreur innée du métabolisme avec atteinte hépatique.....	60
Graphique 4 : Répartition des signes cliniques chez les patients atteints d'une EIM,	61
Graphique 5 : Répartition des signes paracliniques chez les patients atteints d'une EIM.	62



Sommaire

Introduction	1
Matériel et Méthodes	4
1. Type et lieu d'étude :	5
2. Population étudiée :	5
2.1. Critères d'inclusion :	5
2.2. Critères d'exclusion :	6
3. Recueil des données :	6
Rappel	7
1. Foie	8
1.1. Anatomie :	8
1.2. Histologie :	11
1.3. Physiologie et rôles métaboliques du foie :	14
1.3.1. Métabolisme lipidique :	14
1.3.2. Métabolisme des carbohydrates :	22
1.3.3. Métabolisme des acides aminés :	27
1.3.4. Métabolisme de l'hème:	30
1.4. Marqueurs biologiques hépatiques et variations pathologiques :	31
2. Maladies métaboliques :	36
2.1. Définition:	36
2.2. Epidémiologie :	36
2.3. Classification :	37
2.4. Physiopathologie:	37
2.5. Présentations cliniques :	39
2.5.1. Ictère et cholestase :	39
2.5.2. Lésion hépatocellulaire/insuffisance hépatique :	40
2.5.3. Cirrhose :	42
2.5.4. Hépatomégalie :	42
2.6. Explorations paracliniques :	44
2.6.1. Généralité sur l'exploration du foie métabolique	44
2.6.2. Profil paraclinique du foie métabolique:	46
2.6.2.1. état acido basique pour déterminer le trou anionique :	46
2.6.2.2. Glucose sanguin :	49

2.6.2.3. Ammoniémie :	51
2.6.2.4. Acidose lactique :	51
2.6.2.5. Cétones :	53
Fiche d'exploitation	55
Résultats	57
I. Profil épidémiologique :	58
1. Population étudiée :	58
2. Répartition selon le genre :	58
3. Répartition selon l'âge :	59
4. Répartition selon le terrain :	60
5. Répartition selon les données cliniques :	61
6. Répartition selon les données paracliniques :	62
8. Evolution :	64
Discussion	68
1. Généralité sur la manifestation hépatique dans les EIM :	69
2. Epidémiologie des EIM impliquant le foie:	71
2.1. Prévalence.....	71
2.2. Genre.....	72
2.3. Age.....	73
2.4. Terrain.....	73
3. Présentations cliniques :	74
4. Paraclinique :	76
5. Evolution.....	79
6. Profil étiologique du foie métabolique:	80
7. Tests spécifiques :	83
Conclusion	87
Résumés	92
Bibliographie	96



Introduction

Les erreurs innées du métabolisme représentent un groupe de troubles dans lequel une anomalie génétique unique provoque un blocage dans une voie métabolique, entraînant soit une accumulation du substrat derrière le bloc ou la déficience du produit en amont.

En 1902, le médecin Archibald E. Garrod a décrit l'alcaptonurie, une maladie qu'il a classée comme une altération chimique congénitale à vie¹. Plus tard, en 1909, il a décrit d'autres maladies : l'albinisme, la cystinurie, la porphyrie et la pentosurie, qu'il a nommé erreurs innées du métabolisme(EIM).

Depuis, de nombreuses autres EIM ont été décrites, estimés à plus de 1000 EIM dont 1015 EIM bien caractérisées décrites dans la littérature. En outre, il existe 111 moins bien caractérisées qui pourraient être des erreurs innées mais qui ne répondent pas aux critères stricts d'inclusion dans la nosologie proposée par Carlos R. Ferreira, et Al².

Les manifestations hépatiques des EIM sont variables et diverses, certaines peuvent se présenter par une simple perturbation du bilan hépatique alors que d'autres peuvent donner des tableaux plus sérieux entraînant un réel dysfonctionnement hépatique, qui peut être responsable d'une lourde morbidité et mortalité.

La symptomatologie clinique des EIM est le résultat de l'accumulation du substrat toxique, d'une déficience du produit, ou des deux, et en fonction de l'activité résiduelle de l'enzyme déficiente, la maladie métabolique peut se manifester cliniquement de la période néonatale jusqu'à l'âge adulte.³

La plupart des troubles sont transmis sur le mode autosomique récessif, alors que les troubles autosomiques dominants et ceux liés à l’X sont également présents mais à moindre degré.

Bien que les EIM soient rares individuellement, elles sont communes collectivement, avec une incidence globale de plus de 1 :2500 pour chaque naissance vivante.⁴

Parmi ces EIM il y a ceux dont la symptomatologie clinique et para clinique est partiellement ou complètement liée au foie, le principal objectif de notre travail est d’identifier ces erreurs innées du métabolisme chez l’enfant dont la manifestation est hépatique, de retrouver leur mode de présentation, leurs particularités paracliniques aussi que leur mode évolutif.

Afin d’atteindre ces objectifs, nous avons conduit une étude descriptive rétrospective portant sur 70 patients pris en charge dans le service de pédiatrie 3 de l’hôpital d’enfant de rabat durant une période d’1 an allant d’octobre 2020 à novembre 2021.



Matériel et Méthodes

1. Type et lieu d'étude :

Etude descriptive rétrospective tenant lieu au service de pédiatrie 3 hépatologie, gastroentérologie, nutrition et maladies métaboliques de l'enfant(P3) à l'Hôpital d'enfant de Rabat(HER),

2. Population étudiée :

Patients pris en charge au service de pédiatrie 3 pour affection en rapport avec une EIM avec manifestation hépatique :

2.1. Critères d'inclusion :

Tableau 1 : Critères d'inclusion pour les patients sélectionné pour l'étude.

Patients porteurs de maladies métaboliques âgé de 0jours à 18ans avec au moins 1≥ signe clinique ou biologique :	
Signes cliniques	Signes biologiques
Organomégalie (hépatomégalie, HSMG) Ictère (non choléstatique, choléstatique) Ascite	Transaminases élevées (AST, ALT) Hyper bilirubinémie Taux élevé de GGT Taux élevé de PAL Hypoglycémie Hyperammoniémie Hypoalbuminémie Hypovitaminose K Diminution des facteurs de coagulation Hyperlactatémie

2.2. Critères d'exclusion :

- Erreurs innées du métabolisme à manifestations extra hépatique exclusivement.
- Erreurs innées du métabolisme à déficit enzymatique hépatique mais à manifestation extra hépatique.

3. Recueil des données :

Les dossiers de patients retenus pour l'étude ont été consultés aux archives du service de pédiatrie 3 après établissement de la liste des patients à partir des registres des admissions au cours de la période d'étude.

Une fiche d'exploitation a été remplie à partir des dossiers exploités permettant ainsi de recueillir les paramètres en rapport avec l'aspect clinique, biologique, épidémiologique des patients.

70 dossiers adhérents aux critères d'inclusion ont été exploités selon une fiche d'exploitation.

Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives ont été recueillies.



Rappel

1. Foie

1.1. Anatomie :

Le foie est le plus gros organe, représentant environ 2% à 3% du poids corporel moyen. Le foie a 2 lobes généralement décrits de deux manières, par l'anatomie morphologique et par l'anatomie fonctionnelle. Situé dans le quadrant supérieur droit de la cavité abdominale sous l'hémi-diaphragme droit, il est protégé par la cage thoracique et maintient sa position grâce à des réflexions péritonéales, appelées attaches ligamentaires⁵.

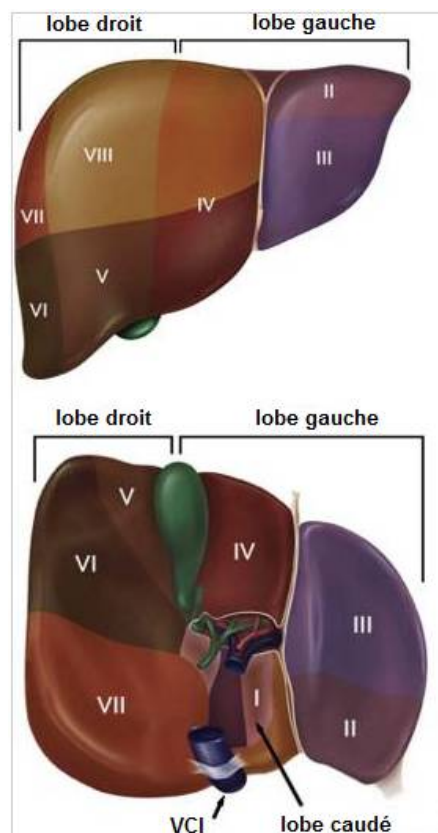


Figure 1 : Surfaces antérieure et postérieure du foie illustrant la division fonctionnelle du foie en lobes hépatiques gauche et droit avec la classification segmentaire de Couinaud basée sur l'anatomie fonctionnelle. D'après Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9ème édition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31-3.

Le foie est un organe très vasculaire et au repos reçoit jusqu'à 25% du débit cardiaque total, plus que tout autre organe. Son double apport sanguin est uniquement divisé entre l'artère hépatique, qui contribue de 25% à 30% de l'apport sanguin, et la veine porte, qui est responsable des 70% à 75% restants. Le sang artériel et porte se mélange finalement dans les sinusoides hépatiques avant de s'écouler dans la circulation systémique via le système veineux hépatique⁵.

Le tractus gastro-intestinal a plusieurs associations avec le foie.

L'estomac est lié au lobe hépatique gauche par l'intermédiaire du ligament gastro-hépatique, qui est une attache de tissu conjonctif entre la petite courbure de l'estomac et le lobe hépatique gauche au ligament veineux.

La flexion hépatique du côlon où le côlon ascendant passe au côlon transverse est à proximité étroite ou parfois en contact direct avec le lobe hépatique droit.

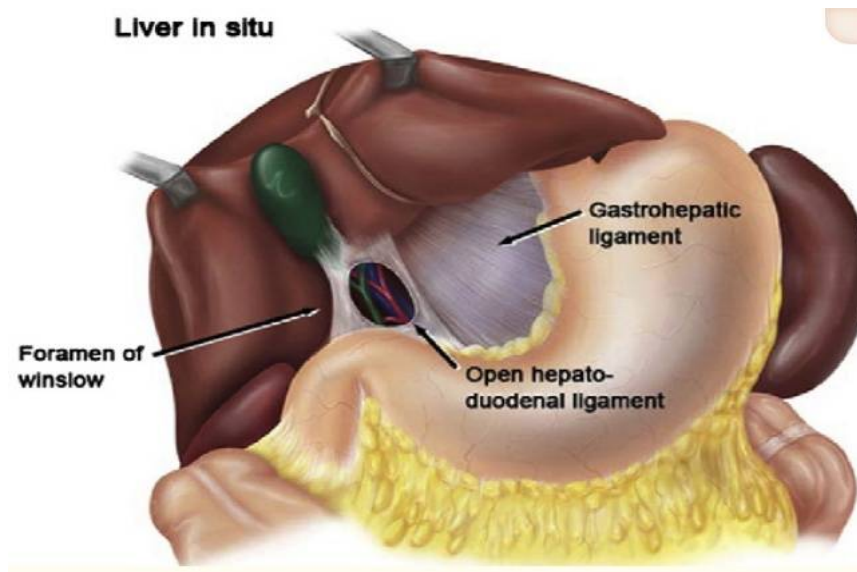


Figure 2 : Association de l'estomac, du porta hepatis et de la flexion hépatique au Foie. D'après Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9ème édition. New York : McGraw-Hill Publishing ; 2010. p. 31-3.

Dans le porta hépatique se trouvent le canal cholédoque, l'artère hépatique et la veine porte qui évoluent respectivement dans une configuration latérale, médiale et postérieure.

La vésicule biliaire réside dans la fosse de la vésicule biliaire à l'interface postérieure des segments IV et V. Elle établit la continuité avec le canal cholédoque via le canal cystique.

L'artère hépatique appropriée évolue dans l'aspect médial du ligament hépatoduodénal et du porta hépatique vers le foie pour se diviser en artères hépatiques gauche et droite pour alimenter les lobes hépatiques respectifs.

La veine porte fournit l'essentiel de l'apport sanguin nutritif au foie. La veine porte se forme à partir de la confluence de la veine mésentérique supérieure et de la veine splénique derrière le col du pancréas.

Le drainage veineux du foie se fait par les veines intra hépatiques qui finissent par fusionner en trois veines hépatiques qui se drainent dans la VCI par le haut.

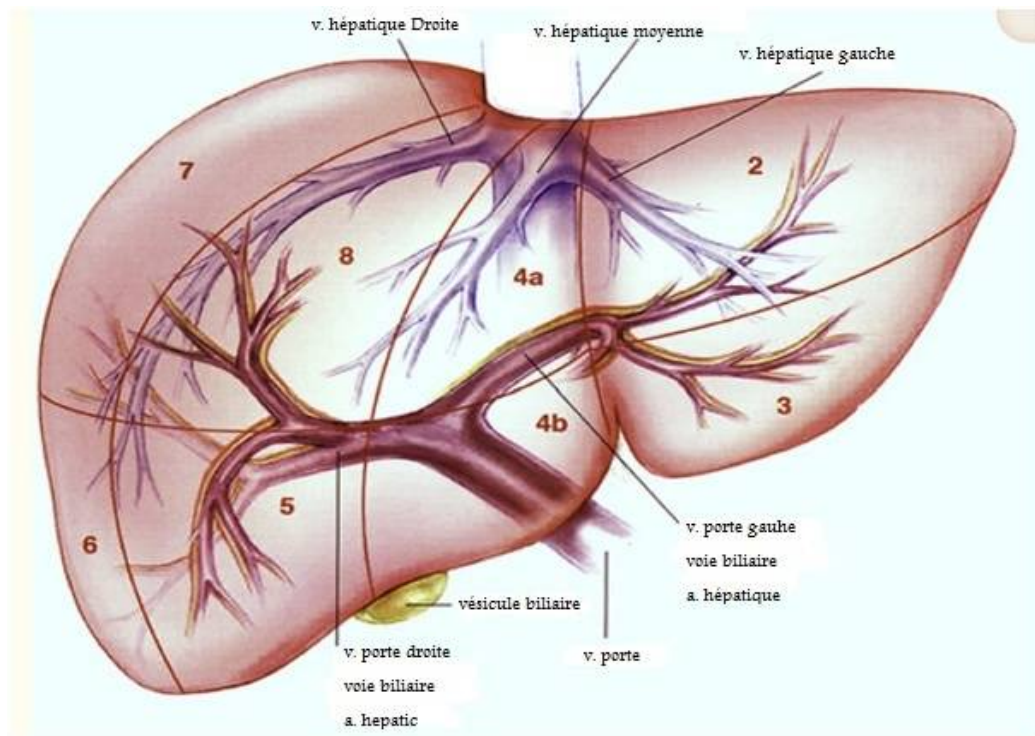


Figure 3 : Anatomie vasculaire et biliaire intrahépatique, vue antérieure. Adapté de Cameron JL, Sandone C. Atlas of gastrointestinal surgery, vol. 1. 2e édition. Hamilton (ON) : BC Decker ; 2007. p. 121

1.2. Histologie :

L'unité fonctionnelle de base du foie est le lobule hépatique. Un seul lobule est de la taille d'une graine de sésame et a une forme approximativement hexagonale⁶.

Une triade portale (veine porte, artère hépatique, canal biliaire) se trouve à chaque coin de l'hexagone. Le sang provenant de l'artériole et de la veinule s'écoule dans la même direction, à travers les sinusoides vers la veine centrale, qui mène finalement à la veine hépatique et la veine cave inférieure. La bile sécrétée s'écoule dans la direction opposée, à travers les canalicules biliaires en s'éloignant de la veine centrale, en direction de la triade portale, et en sortant par les canaux biliaires et sort par le canal biliaire.

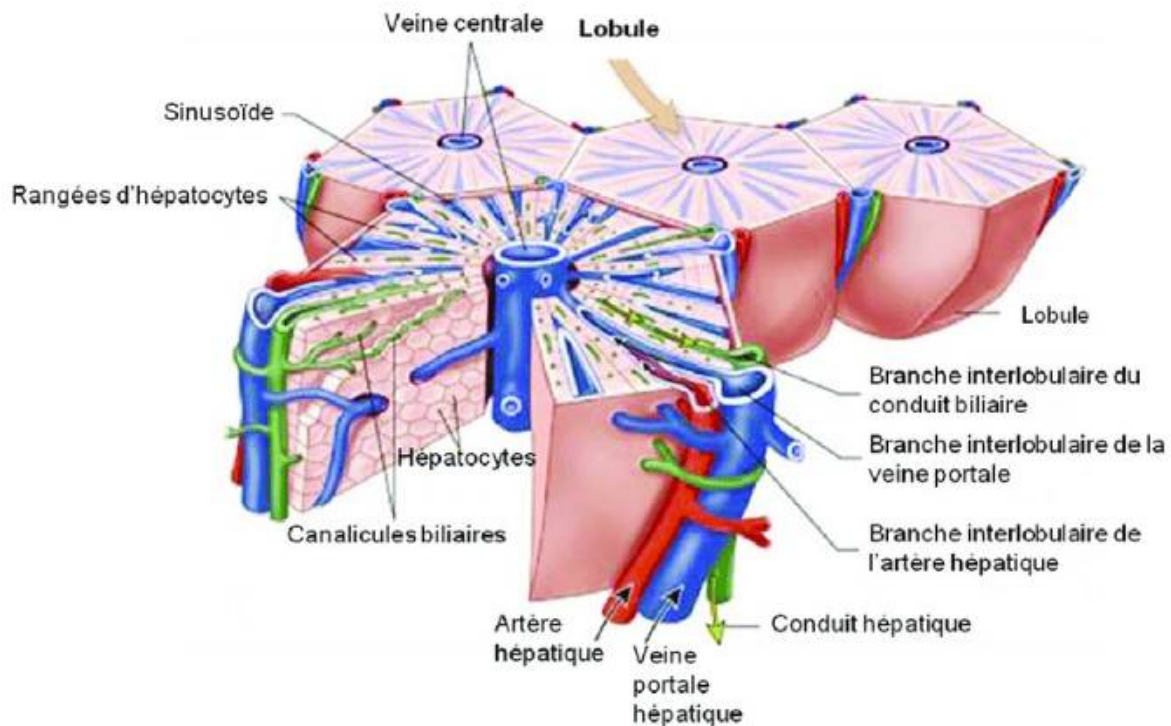


Figure 4 : Structure du lobule hépatique et circulation lobulaire. Patton.K.T et et Thibodeau G.A.(2014) Mosby's handbook of anatomy and physiology handbook,Elsevier.

La base du lobule est composée d'hépatocytes, qui possèdent des membranes apicales et basolatérales physiologiquement distinctes. En fonction de leur fonction et de leur perfusion, les hépatocytes sont divisés en 3 zones⁷.

1. La zone I est considérée comme la région périportale des hépatocytes. Elle est la mieux perfusée et la première à se régénérer en raison de sa proximité avec le sang oxygéné et les nutriments. En raison de sa perfusion élevée, la zone I joue un rôle important dans les métabolismes oxydatifs tels que la bêta-oxydation, la gluconéogenèse, la formation de la bile, la formation du cholestérol et le catabolisme des acides aminés⁷.

2. La zone II est définie comme la région péricentrale des hépatocytes et la zone II se situe entre les zones I et III⁷.

3. La zone III a la perfusion la plus faible en raison de sa distance par rapport à la triade portale. Elle joue le plus grand rôle dans la détoxification, la biotransformation des médicaments, la cétogenèse, la glycolyse, la lipogenèse, la synthèse du glycogène et la formation de glutamine⁷.

60% de la masse cellulaire du foie est faite d'hépatocytes, diverses d'autres rôles sont joués par des cellules non parenchymateuses:

Les cellules endothéliales, séparées des hépatocytes par l'espace de Disse, exercent une fonction de filtre contrôlant le passage de particules de taille moyenne comme les *very low density lipoproteins* (VLDL) et empêchant celui de particules plus volumineuses comme les chylomicrons. Elles sont en outre à l'origine de la synthèse de nombreux médiateurs⁸.

Les cellules de Kupffer, des macrophages résidents situés aux embranchements des sinusoides, dotés d'activité lysosomale et intervenant dans la réaction inflammatoire et la présentation antigénique, essentielle dans les mécanismes de défense contre les micro-organismes ou les cellules métastatiques⁸.

Les cellules d'Ito, de localisation périsinusoidale, participent à la formation de la matrice cellulaire, stockent la vitamine A et contribuent à la régulation du flux sanguin sinusoidal⁸.

Les cellules de Pit, des lymphocytes *natural killers* (NK) intervenant dans la défense contre les agents étrangers⁸.

1.3. Physiologie et rôles métaboliques du foie :

1.3.1. Métabolisme lipidique :

Il concerne le métabolisme des sels biliaires, hormones stéroïdes, hormones eicosanoides, vitamines liposolubles A D E K, cofacteurs enzymatiques, transporteurs d'électrons, ancras hydrophobes et les messagers intracellulaire⁹.

Les lipides sont des substances naturelles insolubles dans l'eau mais soluble dans certains solvants organiques tels que le méthanol, le chloroforme, l'acétone⁹.

En général, le métabolisme des lipides dans les hépatocytes peut être résumé par trois processus¹⁰ :

(1) l'acquisition de lipides, y compris l'absorption de lipides et d'acides gras, et la synthèse d'acides gras (lipogenèse de novo).

(2) le stockage des lipides, y compris la synthèse de triglycérides et la formation de gouttelettes lipidiques.

(3) la consommation de lipides, y compris la dégradation des acides gras (lipolyse), la β -oxydation et la sécrétion de lipoprotéines de très basse densité.

Les hépatocytes absorbent des acides gras (AG) provenant principalement de deux sources : l'hydrolyse des AG estérifiés dans les triglycérides (TG), qui sont transportés par les chylomicrons dérivés de l'intestin pendant la période postprandiale, et les AG libres non estérifiés, qui proviennent de la lipolyse du tissu adipeux pendant les périodes de jeûne¹⁰.

En outre, les hépatocytes possèdent la capacité de synthétiser les AG à partir d'un excès de glucose (lipogenèse de novo) et d'hydrolyser les TG en AG (lipolyse).

La figure 5 présente un schéma des voies métaboliques des acides gras/triglycérides dans les hépatocytes :

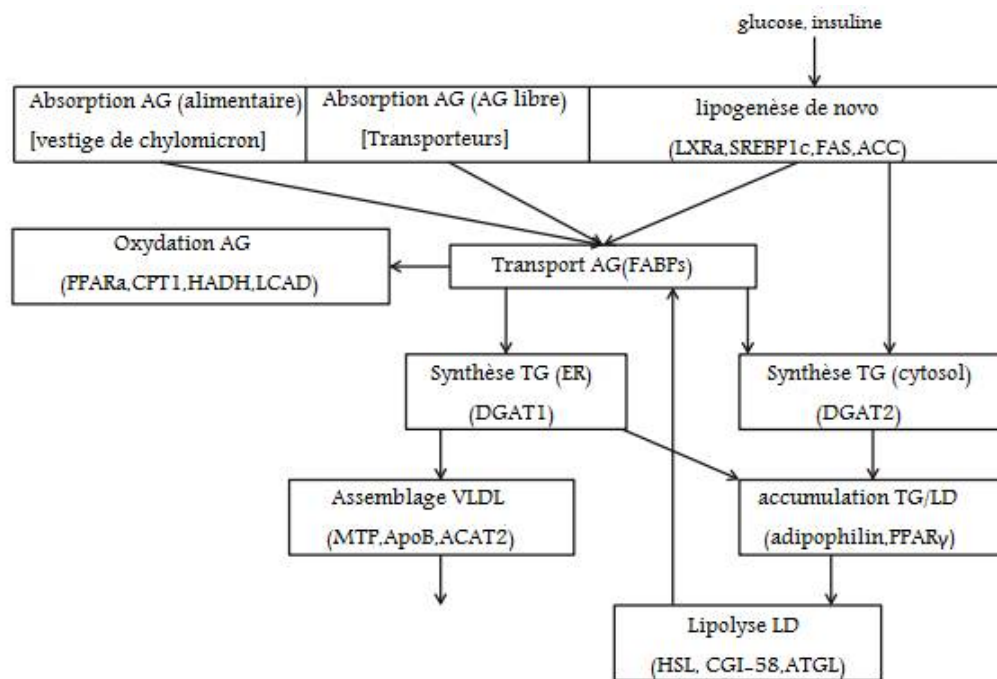


Figure 5 : schéma de la voie métabolique AG/TG dans les hépatocytes. Abréviations : AG acide gras, LXR récepteur du foie X, SREBP1c protéine de liaison aux éléments régulateurs des stérols, FAS Acide gras synthase, ACC acetyl CoA carboxylase, PPAR récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes, CPT carnitine palmitoyl acyl CoA transférase, HADH hydroxyacyl CoA dehydrogenase, LCAD acyl CoA déshydrogénase à très longue chaîne, FABP Proteines de liaison au acides gras, TG Triglycérides, ER réticulum endoplasmique, DGAT, VLDL lipoprotéine de très basse densité, MTP protéine microsomale de transfert de triglycerides, Apo B apolipoprotéine B, ACAT acyl CoA : cholestérol acyltransférase, LD corps lipidiques, HSL lipase hormono sensible, CGI identification génique comparative, ATGL adipose triglyceride lipase.

Ces AG, provenant de diverses sources, sont utilisées pour de nombreux événements cellulaires importants, tels que la synthèse des membranes cellulaires et les voies de signalisation intracellulaire. En outre, les AG peuvent être oxydés pour produire de l'acétyl-CoA et de l'ATP, et dans la synthèse/reconstruction des TG, qui sont stockés dans les gouttelettes lipidiques (LD) ou sécrétés dans le plasma sous forme de particules de lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Les particules VLDL peuvent délivrer les TG sécrétés au tissu adipeux pour le stockage et aux muscles comme source d'énergie¹⁰.

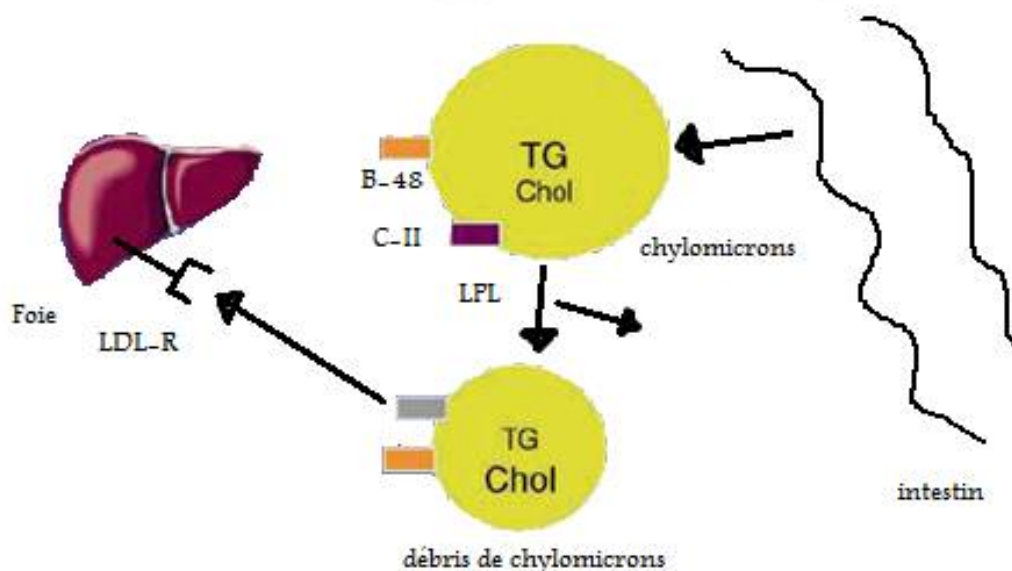


Figure 6: voie exogène du métabolisme des lipoprotéines, encyclopédie de pharmacologie moléculaire (2^{ème} édition) Springer.

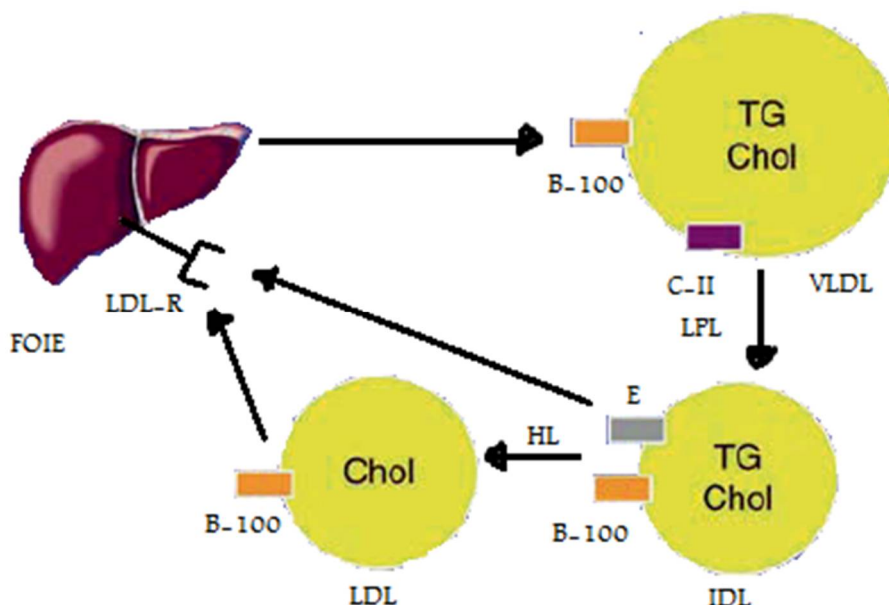


Figure 7: voie endogène du métabolisme des lipoprotéines, encyclopédie de pharmacologie moléculaire (2^{ème} édition) Springer.

Les triglycérides ou lipides de réserves représentent une importante réserve d'énergie concentrée, les phospholipides et sphingolipides sont des lipides de structures qui s'associent pour former une double couche lipidique formant avec le cholestérol les membranes biologiques qui délimitent les cellules ou organites intra cellulaires. Tous ces lipides contiennent dans leur structure des acides gras.

Les acides gras par contre constituent une source immédiate d'énergie pour la majorité des tissus de l'organisme, excepté les hématies et les cellules nerveuses.

Les triglycérides (acides gras + glycérol) sont libérés du tissu adipeux et oxydés dans les peroxysomes ou les mitochondries cellulaires au travers d'un cycle de réactions appelé b-oxydation. Deux carbones sont libérés à chaque tour de cycle sous forme d'acétyl-CoA qui entre dans le cycle de Krebs ou sert à la production de corps cétonique⁸.

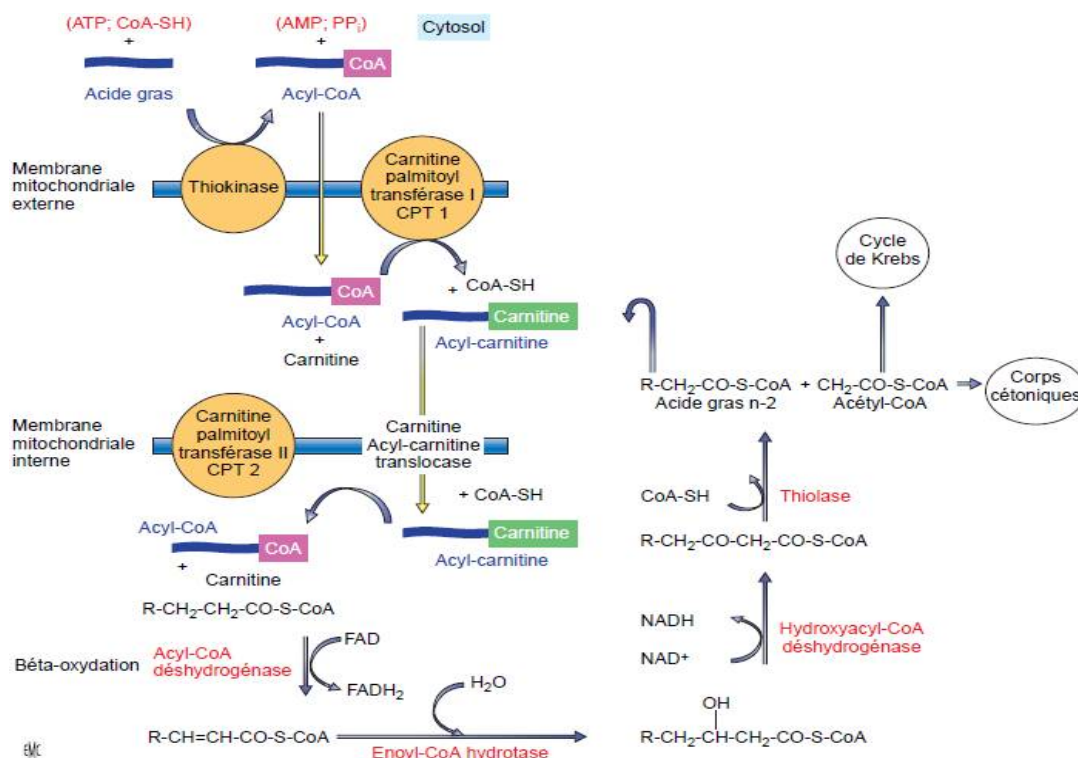


Figure 8 : Transport des acides gras dans la mitochondrie hépatique et b-oxydation⁸.

- **Biosynthèse des acides gras (lipogénèse) :**

Même si la majeure partie des besoins en acides gras sont satisfaits par les apports alimentaires, la synthèse de novo des acides gras à partir d'acétyl-CoA (lipogénèse) existe dans de nombreux tissus (foie, mais aussi cerveau, reins, tissu adipeux, glandes mammaires, etc.). Toutefois, l'organe le plus important concernant la lipogénèse est le tissu hépatique. Lorsqu'il y a apport important de carbohydrates et excès énergétique, une néosynthèse d'acides gras se produit avec stockage des triglycérides formés dans le tissu adipeux. La lipogénèse suit des voies totalement différentes de la lipolyse et se produit dans le cytosol contrairement à la lipolyse de localisation mitochondriale. Cette biosynthèse comprend deux phases essentielles : d'une part la synthèse du malonyl-CoA par

l'acétyl-CoA carboxylase, puis l'allongement de la chaîne par addition successive d'éléments à deux atomes de carbone par l'acide gras synthétase.

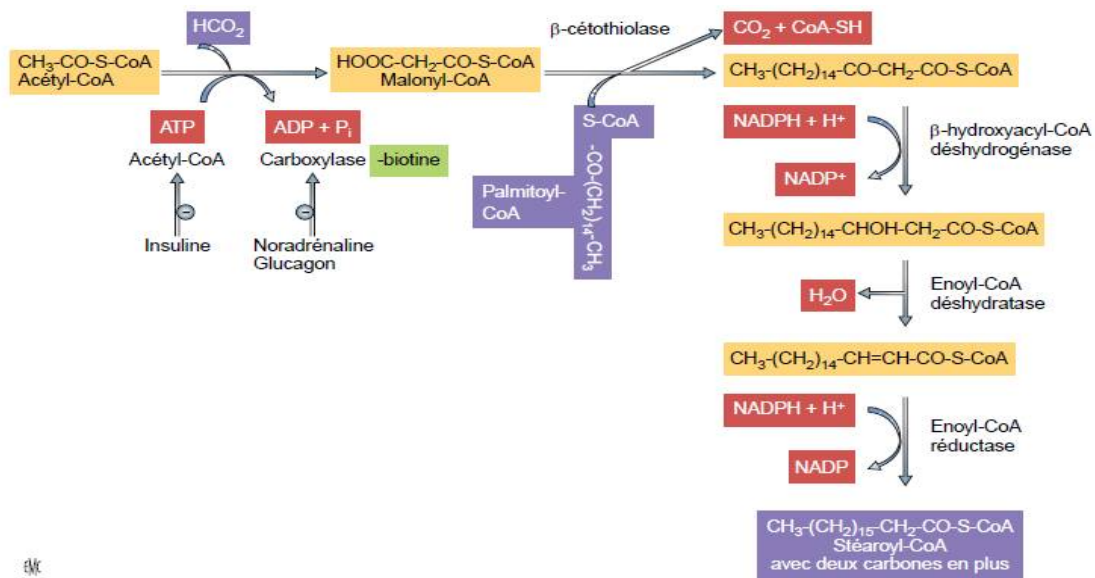


Figure 9 : synthèse des acides gras, élongation de l'acide palmitique⁸.

- **Les acides biliaires :**

Les sels biliaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol, stockés et concentrés dans la vésicule biliaire puis libérés dans l'intestin grêle. Ils retournent en partie au foie par le cycle entérohépatique.

Les humains synthétisent deux acides biliaires, l'acide cholique (3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy) et l'acide chénodésoxycholique (3 α , 7 α -dihydroxy), avant d'être sécrétés dans la bile ces acides biliaires sont conjugués à la glycine ou à la taurine, la conjugaison rend les acides biliaires plus solubles et empêche l'absorption passive¹¹.

La synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol est la principale voie du catabolisme du cholestérol impliquant 17 enzymes différentes, grand nombre d'entre eux exprimées dans le foie et localisées dans plusieurs compartiments cellulaires¹².

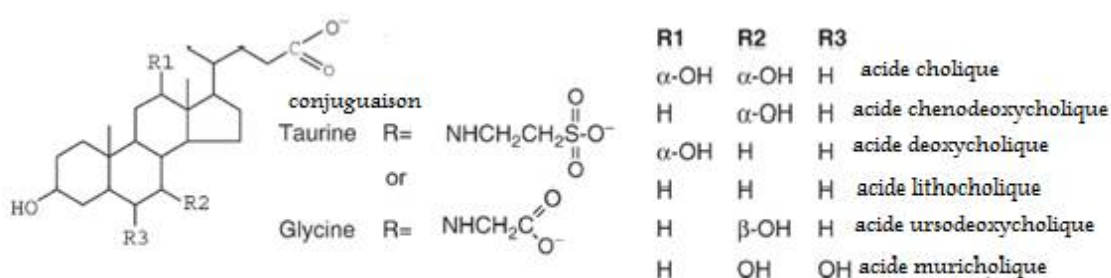


Figure 10 : Structure des acides biliaires¹¹.

Ci-dessous une représentation schématique des enzymes et des intermédiaires de la voie classique de biosynthèse des acides biliaires qui est responsable d'environ 90% de la synthèse totale des acides biliaires chez l'homme.

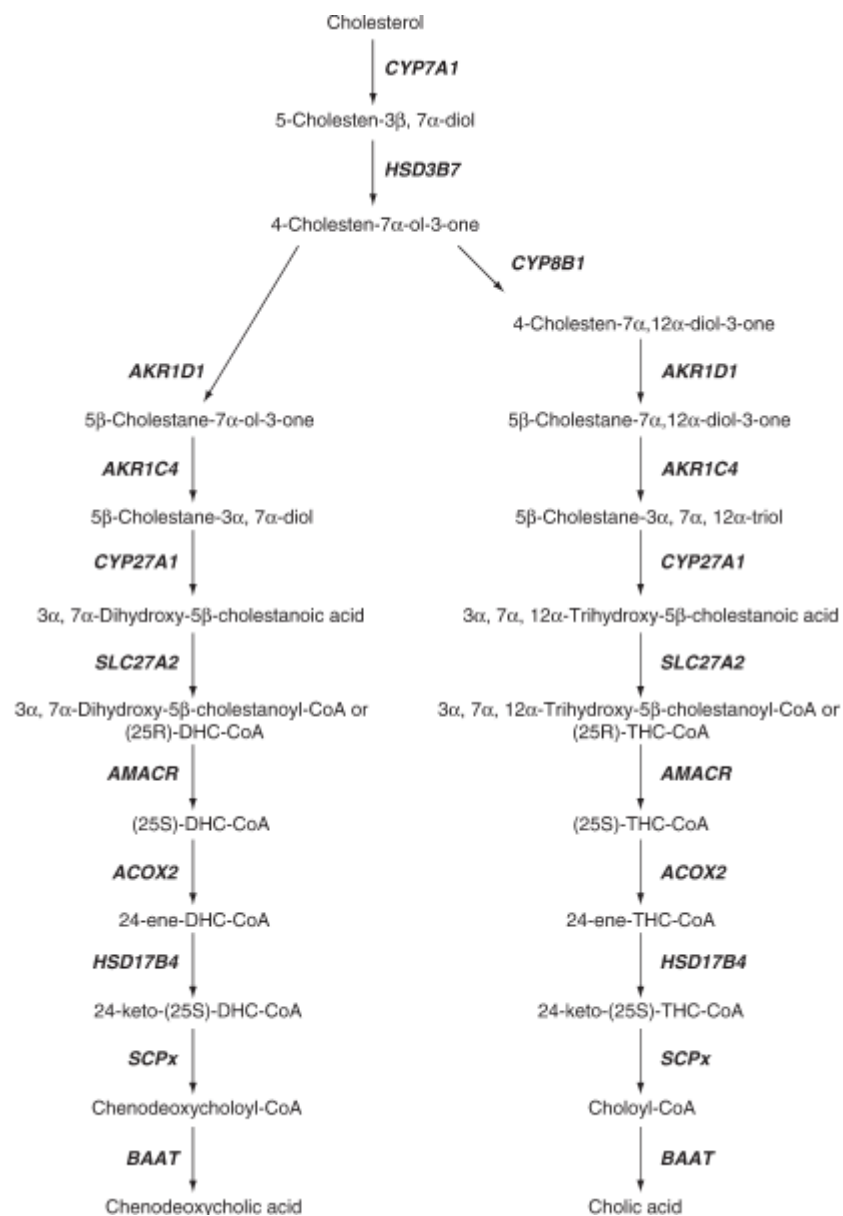


Figure 11 : Représentation schématique des enzymes et des intermédiaires dans la voie classique de la biosynthèse des acides biliaires¹¹.

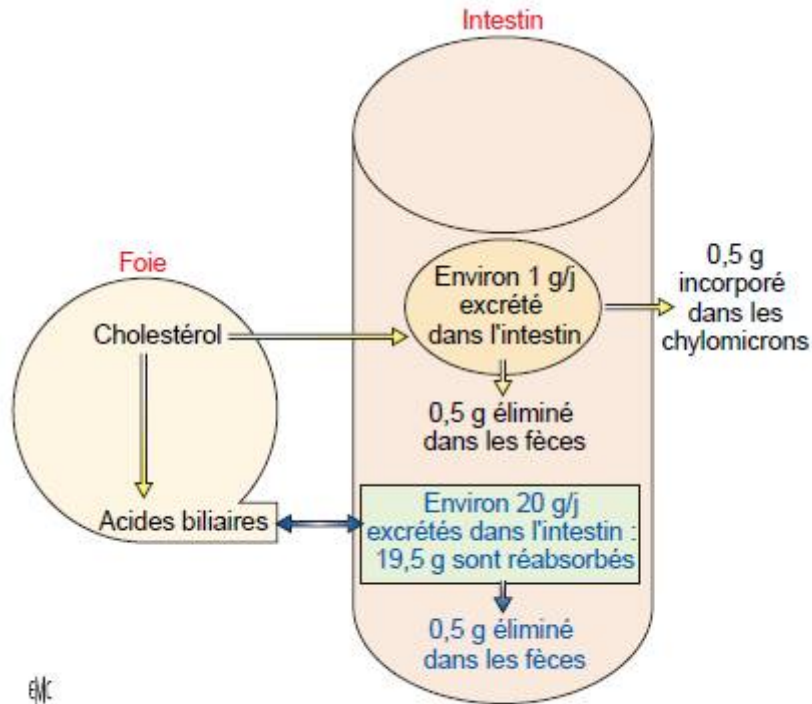


Figure 12 : cycle entérohépatique des acides biliaires⁸.

1.3.2. Métabolisme des carbohydrates :

Le glucose a trois destinées majeures ; il peut être oxydé par la glycolyse en pyruvate source d'ATP et d'intermédiaires du cycle de l'acide citrique, il peut être oxydé par la voie des pentoses phosphates avec formation de NADPH, il peut enfin être mis en réserve sous forme d'amidon ou de glycogène, polysaccharides.

- **La glycogénèse :**

La glycogénèse est le processus de synthèse du glycogène, le glycogène est un polymère de résidus de glucose liés par des liaisons α -1,4 et α -1,6 glycosidiques.

Il s'agit donc de la molécule de stockage du glucose dans les hépatocytes et les cellules musculaires squelettiques, les 2/3 de la quantité totale de glycogène sont stocké dans les cellules musculaires. Le glycogène hépatique sert a la stabilité de la glycémie en revanche le glycogène musculaire est utilisé uniquement comme source d'énergie car les cellules musculaires ne possèdent pas de G6Pase.

Lors de la glycogénèse, le glucose est lié à un noyau de glycogène par une liaison α -1,4. Le G1P se transforme en la forme active du glucose(UDPG) en utilisant la Glucosyl-1-phosphate uridyl-transférase (UGP2) ou pyrophosphorylase (UDPG) et d'un uridine triphosphate (UTP).

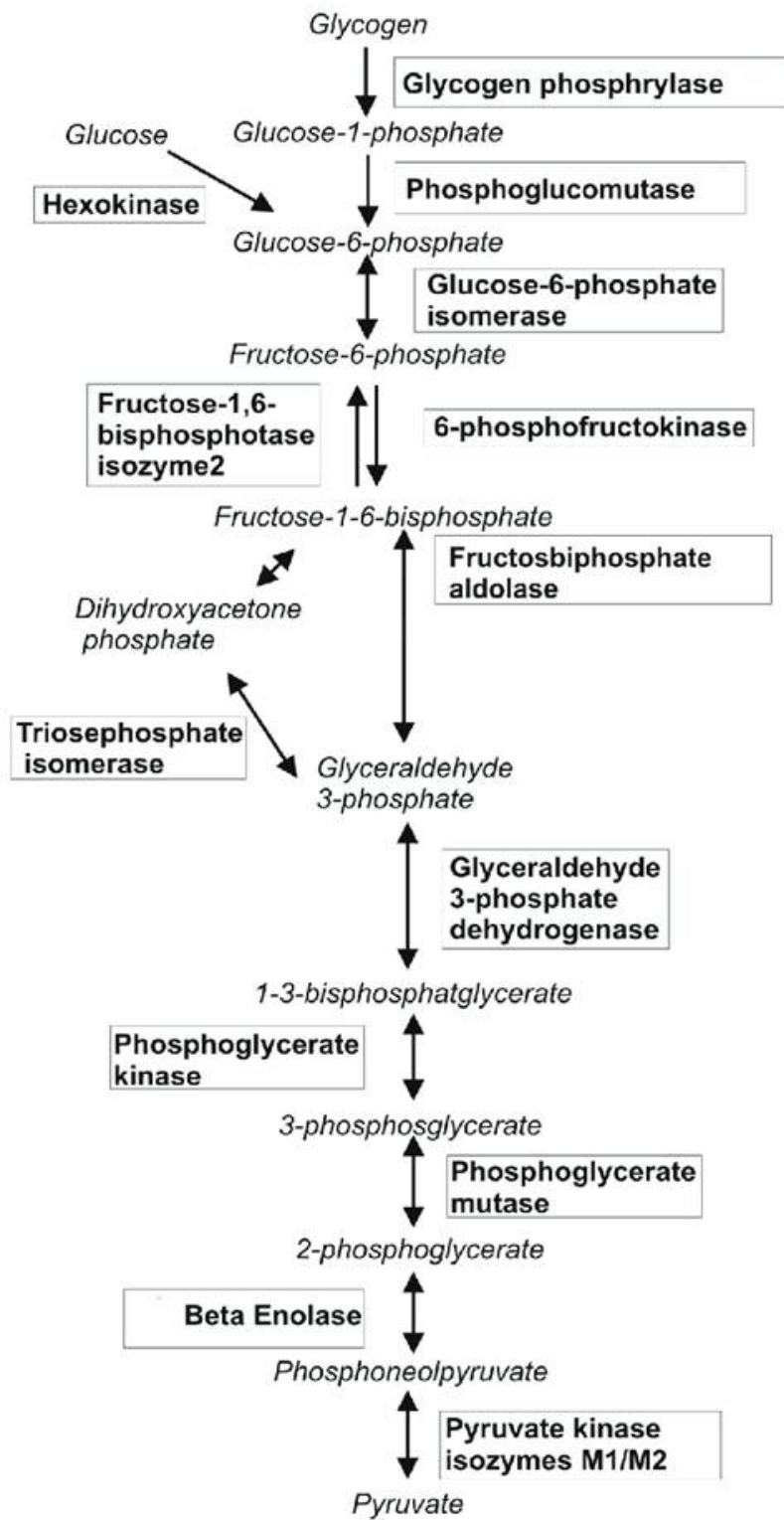


Figure 13: Figure schématique des voies métaboliques du glycogène : glycogénèse et glycolyse¹².

- **La glycogénolyse :**

Le processus de dégradation du glycogène, la glycogénolyse se produit dans le foie et les reins pour produire du glucose afin d'équilibrer la glycémie.

Le glycogène phosphorylase hydrolyse les liaisons α -1,4 glycosidiques du glycogène et permet la libération d'un glucose 1 phosphate à partir du glycogène, le glucose 1 phosphate par l'action d'une phosphoglucomutase est converti en glucose 6 phosphate qui rejoindra la voie de la glycolyse et la voie des pentoses phosphates.

- **Voie des pentoses phosphates :**

Dans le foie, le tissu adipeux, le cortex surrénal, les testicules, les glandes lactique, les cellules phagocytaires et les globules rouges, il existe une autre voie d'oxydation du glucose, qui est appelée voie des pentoses phosphates (PPP).

Le G6P est le substrat de la PPP pour produire du ribose-5-phosphate (R5P), du ribulose-5-phosphate(Ru5P) et la coenzyme réduite NADPH₂. Le R5P est soit utilisé pour la synthèse des nucléotides des acides nucléiques ou est recyclé dans le PPP pour une nouvelle production de NADPH₂.

L'équivalent réduit (NADPH₂) est consommé pour les réactions de biosynthèse réductrice telles que la synthèse des acides gras et des hormones stéroïdiennes corticales de la glande surrénale. Dans les globules rouges, le NADPH₂ est consommé pour la réduction du glutathion. Le glutathion oxydé (GSSG) se transforme en glutathion réduit (GSH) grâce à la glutathion-réductase et NADPH₂ comme coenzyme. En l'absence de GSH, les phospholipides des GR qui contiennent des acides gras insaturés s'oxydent et lysent la membrane du GR.

- **Gluconéogenèse :**

La gluconéogenèse est le processus par lequel des molécules non glucidiques (pyruvate, lactate, glycérol, alanine et glutamine) sont converties en glucose.

Lorsque le stock de glycogène hépatique est bas, la néoglucogenèse est essentielle pour le maintien des taux de glucose circulants.

Cette situation survient pendant le jeûne ou la restriction alimentaire (8-10 h en moyenne après le repas) ; la néoglucogenèse est relativement lente à atteindre une activité optimale et requiert une source d'énergie qui provient du catabolisme des acides gras libérés du tissu adipeux. Le glucose peut être synthétisé à partir d'un large panel de molécules : acide lactique produit dans les tissus hypoxiques ou ne possédant pas de mitochondries (globules rouges par exemple), glycérol ou acide propionique provenant des triglycérides du tissu adipeux, aminoacides dits glucoformateurs provenant du catabolisme musculaire, oses différents du glucose d'origine alimentaire (fructose provenant du saccharose ou galactose du lait par exemple).

D'une façon générale, la néoglucogenèse est la synthèse de glucose par les voies opposées de celles de la glycolyse.

Le cycle de Cori est une gluconéogenèse hépatique qui consomme du lactate comme substrat.

Au cours du cycle de Cori, les cellules non hépatiques, notamment les cellules musculaires squelettiques et les érythrocytes consomment du glucose pour produire du lactate via la glycolyse. Le lactate est ensuite transféré aux hépatocytes pour la gluconéogenèse.

1.3.3. Métabolisme des acides aminés :

Les principales fonctions que le foie exerce dans le métabolisme des protéines et des acides aminés comprennent la synthèse des acides aminés, l'interconversion et la désamination, la synthèse des protéines plasmatiques et la synthèse de l'urée.

Le foie est le seul organe capable d'éliminer l'azote des acides aminés par la synthèse de l'urée, il est aussi l'organe clé pour le maintien de l'homéostasie des acides aminés dans la circulation, ce dernier peut utiliser les acides aminés pour la synthèse du glucose et de molécules clés [par exemple, la créatinine et le glutathion (GSH)]¹³. Une vue d'ensemble du métabolisme des acides aminés dans le foie est présenté dans la figure 14 :

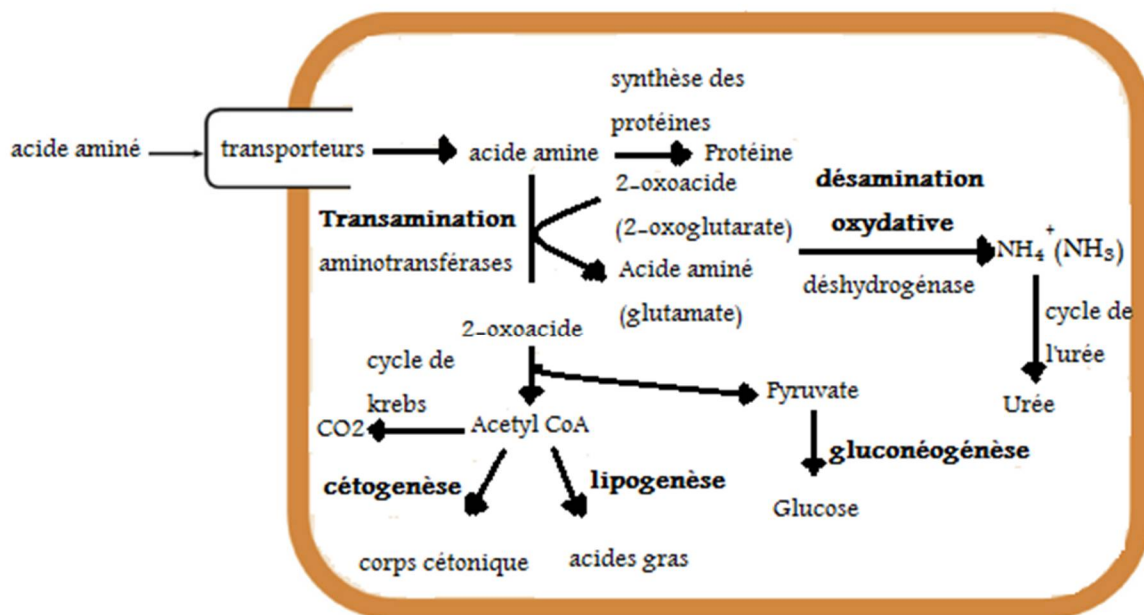


Figure 14: Résumé des voies du métabolisme hépatique des acides aminés¹³.

- **Synthèse de l'urée et dégradation des aminoacides :**

Dans les conditions normales, les protéines musculaires ne servent pas à la production d'énergie. Durant le jeûne prolongé, elles sont dégradées en aminoacides pour la biosynthèse des protéines essentielles et pour maintenir le taux de glucose circulant via la néoglucogenèse. Avant la métabolisation du squelette carboné des aminoacides, le groupe alpha aminé doit être enlevé. Le plus souvent, cette opération s'effectue par transamination au cours de laquelle le groupe aminé est transféré sur un cétoacide accepteur (α-cétoglutarate ou oxaloacétate). Ces réactions sont catalysées par des enzymes appelées transaminases.

La glutamine et l'alanine sont des transporteurs clés de groupements aminés entre le tissu musculaire et le foie, la glutamine sert de tampon pour la fixation de l'ammoniaque, très toxique. Cette substance est détournée par formation d'urée dans un cycle métabolique appelé cycle de l'urée.

- **Métabolisme du squelette des aminoacides :**

En plus de leurs rôles comme constituants des peptides et des protéines et comme précurseurs de certains neurotransmetteurs et hormones, les aminoacides sont une source d'énergie au cours de l'alimentation normale ou au cours du jeûne.

Les divers aminoacides, de ce point de vue, sont considérés comme glycoénergiques ou cétoénergiques, capables d'augmenter soit le glucose ou les corps cétoniques.

Les aminoacides glycoénergiques (acides aspartique et glutamique, asparagine et glutamine, histidine, proline et arginine, glycine, alanine, sérine, cystéine, méthionine, valine) alimentent la néoglucogenèse au niveau du pyruvate, oxaloacétate, fumarate ou α-cétoglutarate et succinyl-CoA.

Les aminoacides cétogéniques alimentent le compartiment d'acétyl- CoA ou d'acétoacétyl-CoA (leucine et lysine). Certains aminoacides sont à la fois cétogéniques et glucogéniques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane, isoleucine, thréonine).

- **Synthèse de protéines spécifiques par le foie :**

Une quantité estimée à 25g/j est synthétisée par le foie, le plus souvent ce sont des glycoprotéines, l'albumine est la protéine prédominante du plasma, transporteur de nombreuses substances (acides gras, thyroxine, cortisol, bilirubine, hème, substances médicamenteuses etc).

De nombreuses autres protéines d'importance vitale, intervenant dans la coagulation, la réaction inflammatoire, le transport spécifique d'ions ou d'hormones, sont synthétisées par le foie :

Tableau 2 : Principales protéines synthétisés par le foie

Protéines	Fraction	Poids moléculaire	Propriétés
Transthyréline	Préalbumine	55 000	Fixe T ₄ , transport du rétinol
Albumine	Albumine	66 000	Pression osmotique, transport de molécules
Protéine de fixation du rétinol (RBP)	α 1	21 000	Transport du rétinol
α 1-antiprotéase	α 1	54 000	Inhibiteur de protéase
Globuline de fixation de la thyroxine (TBG)	α 1	58 000	Protéine de fixation de T ₃ et T ₄
Transcortine	α 1	52 000	Transport des glucocorticoïdes
α -foetoprotéine	α 1		Augmentée dans les cancers du foie chez l'adulte
Céruleoplasmine	α 2	132 000	Protéine de transport du cuivre
α 2-macroglobuline	α 2	725 000	Inhibiteur de protéase
Haptoglobine	α 2	85 000	Fixe l'hémoglobine
Transferrine	β	89 000	Transport du fer
Fibrinogène	β	340 000	Formation du caillot
C-reactive protein (CRP)	γ	110 000	Phase aiguë de l'inflammation
Immunoglobuline	γ	150 000-950 000	Hétérogène

1.3.4. Métabolisme de l'hème:

L'hème est un groupement prosthétique fortement fixé sur de nombreuses protéines (hémoglobine, cytochromes, certaines enzymes). Chimiquement, il s'agit de la protoporphyrine IX avec un ion fer chélaté en son centre. Ce système absorbe la lumière visible et la protéine apparaît donc comme colorée. La presque totalité de l'hème est synthétisée dans l'organisme à partir de précurseurs que sont les porphyrinogènes. La moelle osseuse fabrique environ 75 % de cet hème chaque jour. Mais une autre partie importante de cette substance est synthétisée dans le foie pour la production en grande quantité des cytochromes P-450 et d'autres enzymes comportant un groupement héminique; ces enzymes ont une demi-vie très courte et la synthèse de l'hème est par conséquent très active dans le tissu hépatique. La première réaction pour la synthèse de l'hème a lieu dans la mitochondrie à partir de succinyl-CoA produit par le cycle de Krebs et de glycine pour produire le d-aminolévulinate. Cette étape est régulée et est inhibée par l'hème non lié à des protéines. Les autres étapes réactionnelles sont résumées dans la figure ci présente :

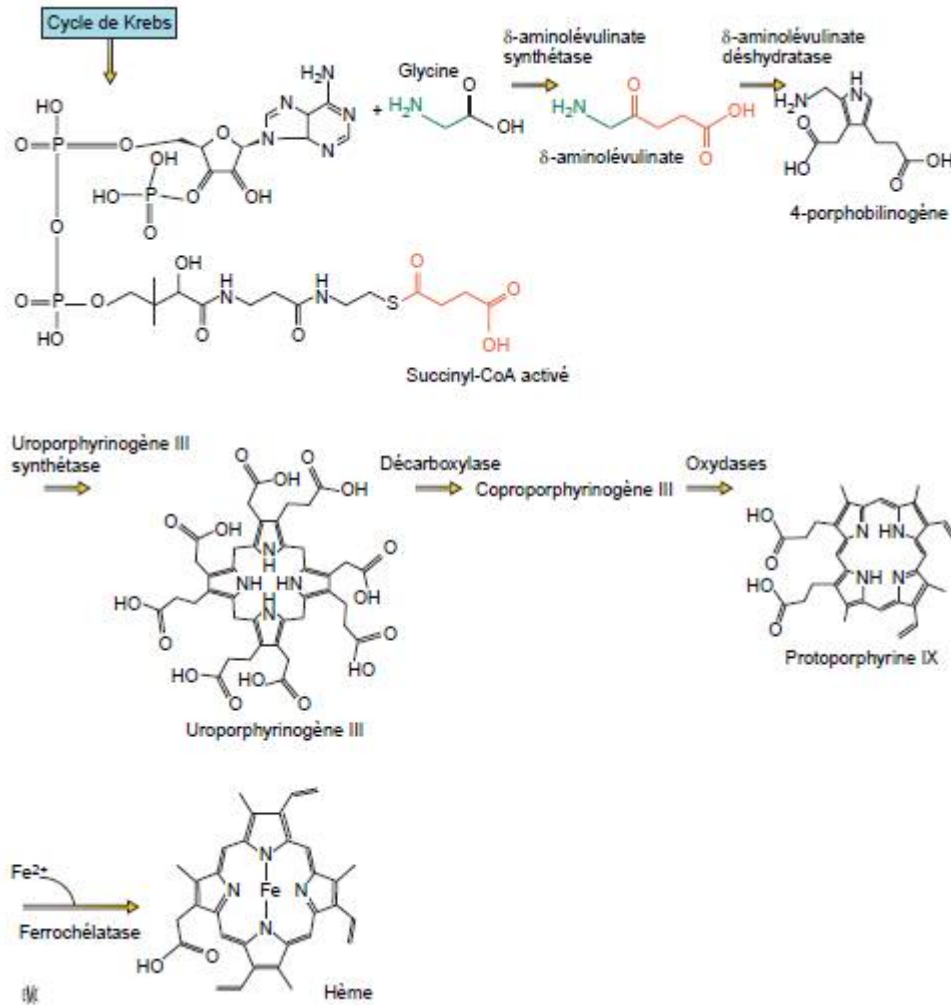


Figure 15: synthèse de l'hème.

1.4. Marqueurs biologiques hépatiques et variations pathologiques :

Typiquement lorsque nous examinons les biomarqueurs du foie nous désignons l'alanine transaminase(ALT), l'aspartate transaminase(AST), la phosphatase alcaline(ALP), la gamma glutamyl transférase(GGT), la bilirubine sérique, le temps de prothrombine(TP), le rapport normalisé international(INR) et l'albumine.

Ces tests peuvent être utiles pour déterminer la structure hépatique atteinte, et le profil de l'élévation peut aider à identifier un diagnostic différentiel¹⁴.

Une élévation de l'ALT et de l'AST disproportionnée par rapport à la PAL et à la bilirubine dénote une maladie hépatocellulaire¹⁴.

Une élévation de l'ALP et de la bilirubine sérique, disproportionnée par rapport à l'ALT et à l'AST, dénote un tableau cholestatique¹⁴.

La fonction réelle du foie peut être évaluée en fonction de sa capacité à produire de l'albumine ainsi que des facteurs de coagulation notamment ceux dépendant de la vitamine K¹⁴.

- **Profil hépatocellulaire :**

Les aminotransférases comprennent l'AST et l'ALT. Ce sont des marqueurs de lésions hépatocellulaires. L'AST est présente sous forme d'isoenzymes cytosoliques et mitochondriales et se trouve dans le foie, le muscle cardiaque, le muscle squelettique, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les globules rouges. Elle n'est pas aussi sensible ou spécifique du foie, et une élévation de l'AST peut également être observée comme secondaire à des causes non hépatiques. L'ALT est une enzyme cytosolique qui se trouve en forte concentration dans le foie. Les lésions hépatocellulaires, et pas nécessairement la mort cellulaire, sont le déclencheur de la libération de ces enzymes dans la circulation.

- **Profil cholestatique :**

La phosphatase alcaline fait partie d'une famille de métalloenzymes du zinc qui sont fortement concentrées dans les microvillosités du canalicule biliaire ainsi que dans plusieurs autres tissus (par exemple, les os, les intestins, le

placenta). Pendant la croissance, en raison de l'augmentation de l'activité ostéoblastique, on observe des niveaux élevés d'ALP chez les enfants et les adolescents. Les niveaux normaux de l'intervalle de référence augmentent également avec l'âge chez les femmes. La glycoprotéine gamma-glutamyltransférase (GGT) est située sur les membranes des cellules à forte activité sécrétoire ou absorbante. Sa principale fonction est de catalyser le transfert d'un groupe gamma-glutamyle des peptides vers d'autres acides aminés. Elle est également abondante dans de nombreuses autres tissus de l'organisme (rein, pancréas, intestin et prostate, testicules, rate, cœur et cerveau) mais est plus spécifique des maladies biliaires par rapport à la phosphatase alcaline car elle n'est pas présente dans les os. Les taux de GGT sont plus élevés chez les nourrissons.

La bilirubine est le résultat final du catabolisme de l'hème, dont 80 % provient de l'hémoglobine. La bilirubine non conjuguée est transportée vers le foie, faiblement liée à l'albumine. La bilirubine est insoluble dans l'eau et ne peut être excrétée dans l'urine. La bilirubine conjuguée est soluble dans l'eau et apparaît dans l'urine. Elle est conjuguée dans le foie en bilirubine glucuronide et ensuite sécrétée dans la bile et l'intestin respectivement.

Diagnostic différentiel basé sur les marqueurs biologiques hépatiques :

1. Profil hépatocellulaire : Aminotransférases(AST,ALT) élevées, disproportionnées par rapport à la phosphatase alcaline(ALP).
 - Prédominance de l'ALT : Hépatite virale aiguë ou chronique, stéatohépatite, syndrome de Budd-Chiari aigu, hépatite ischémique, auto-immune, hémochromatose, médicaments/toxines, déficit en alpha1-antitrypsine, maladie de Wilson, maladie cœliaque.

- Prédominance de l'AST : Lié à l'alcool, stéatohépatite, cirrhose, non hépatique (hémolyse, myopathie, maladie de la thyroïde, exercice).
2. Profil cholestatique : phosphatase alcaline élevée + GGT + bilirubine disproportionnée par rapport aux AST et ALT
- Causes hépatobiliaires : Obstruction des voies biliaires, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, maladies médicamenteuses infiltrantes du foie (sarcoïdose, amylose, lymphome, entre autres), mucoviscidose, métastases hépatiques, cholestase.
 - Causes non hépatiques de l'élévation de la phosphatase alcaline : Maladie osseuse, grossesse, insuffisance rénale chronique, lymphome ou autres tumeurs malignes, insuffisance cardiaque congestive, croissance infantile, infection ou inflammation.

-Evaluation du profil synthétique du foie :

L'albumine est synthétisée dans le foie, qui en produit environ 10 grammes par jour. Toute maladie du foie entraîne une baisse de l'albumine sérique, reflétant une diminution de la synthèse. Si la fonction hépatique est normale et que le taux d'albumine sérique est faible, cela peut refléter un apport insuffisant en protéines (malnutrition) ou une perte de protéines (syndrome néphrotique, malabsorption ou entéropathie protéique).

Le temps de prothrombine (TP) mesure la vitesse de conversion de la prothrombine en thrombine. À l'exception du facteur VIII, tous les autres facteurs de coagulation sont synthétisés par le foie. Le temps de prothrombine nécessite les facteurs II, V, VII et X et, comme ceux-ci sont fabriqués dans le foie, la fonction du foie est cruciale dans la coagulation. Si la fonction de synthèse du foie est normale et que le temps de prothrombine est retardé, cela

peut indiquer un traitement à la warfarine, une coagulopathie par consommation (par exemple, une coagulopathie intravasculaire disséminée), ou une carence en vitamine K.

Quelques valeurs de références :

- Alanine transaminase: 0 to 45 IU/L
- Aspartate transaminase: 0 to 35 IU/L
- Phosphatase Alkaline: 30 to 120 IU/L
- Gamma-glutamyltransferase: 0 to 30 IU/L
- Bilirubine sérique: 2 to 17 micromoles/L
- Temps de prothrombine: 10.9 to 12.5 seconds
- Albumine: 40 to 60 g/L

2. Maladies métaboliques :

2.1. Définition:

Les erreurs innées du métabolisme(EIM) sont des maladies génétiques qui sont héritées le plus souvent selon le mode autosomique récessive et occasionnellement de novo, entraînant la déficience ou l'anomalie d'une enzyme, de son cofacteur, d'un transporteur ou de la bioénergétique mitochondriale. Ces maladies impliquent une défaillance des voies métaboliques impliquées dans la dégradation ou le stockage des glucides, des acides gras et des protéines, entraînant l'accumulation d'un substrat ou la déficience du produit.

2.2. Epidémiologie :

Une revue systématique de la littérature sur la prévalence à la naissance et la létalité des erreurs innées du métabolisme dans le monde, avec des dates de recherche allant de 1980 à 2017 et à l'aide d'une méta-analyse à effets aléatoires, la prévalence à la naissance de classes distinctes d'erreurs innées du métabolisme toutes causes confondues ont été estimées, réparties par région géographique. Les niveaux de consanguinité parentale dans les cas d'erreurs innées du métabolisme ainsi que les taux de létalité mondiaux et les décès d'enfants résultant des erreurs innées du métabolisme toutes causes confondues ont été estimés aussi¹⁵.

La prévalence mondiale à la naissance des erreurs innées du métabolisme toutes causes confondues est estimée à 50,9 pour 100 000 naissances vivantes (intervalles de confiance (IC) à 95 % = 43,4-58,4). Les taux régionaux de prévalence à la naissance regroupés ont montré que les taux les plus élevés de MIE se trouvaient dans la région de la Méditerranée orientale (75,7 pour 100 000 naissances vivantes, IC à 95 % = 50,0-101,4), ce qui correspond à un taux

plus élevé de consanguinité parentale dans les études réalisées dans cette région. Le taux de létalité sont de 33 % ou plus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFM), ce qui se traduit par un minimum de 23 529 décès dus aux EIM par an dans le monde (IC 95 % = 20 382-27 427), soit 0,4 % de tous les décès d'enfants dans le monde¹⁵.

2.3. Classification :

Il est essentiel, si l'on veut comprendre l'ampleur des erreurs innées du métabolisme, de pouvoir délimiter clairement l'éventail de ces maladies métaboliques. La meilleure façon de pouvoir cerner un groupe de maladie de variété ample est d'établir une classification respectant des critères strictes et spécifiques. La classification de Carlos R. ferreira et .al⁴⁴ fournit une liste de toutes les EIM actuellement reconnues rassemblées en fonction de la voie physiopathologique atteinte. Voir <http://www.iembase.org/classification/n-search.asp>.

2.4. Physiopathologie:

Du point de vue de la pathophysiologie, les EIM peuvent être divisées en trois groupes principaux¹⁶ :

1. les troubles de la synthèse ou du catabolisme de molécules complexes, qui se caractérisent par des signes et des symptômes permanents et progressifs, sans association directe avec l'apport alimentaire ou les infections. Ils sont classés en maladies de stockage lysosomales, troubles peroxysomaux, troubles congénitaux de la glycosylation et altérations du cholestérol.

2. les maladies qui conduisent à l'intoxication, avec des signes et symptômes aigus ou progressifs, avec généralement des intervalles sans symptômes qui peuvent

être liés à l'apport alimentaire ou au stress métabolique. Elles sont classées en aminoacidopathies, acidémies organiques, troubles du cycle de l'urée, intolérance au sucre, porphyrie et intoxication aux métaux lourds ;

3. maladies impliquant le métabolisme énergétique : défauts dans la production ou l'utilisation de l'énergie, qui se caractérisent par des troubles des métabolismes intermédiaires hépatique, musculaire et cérébral. Elles sont classées en maladies mitochondriales et les anomalies énergétiques cytoplasmiques.

2.5. Présentations cliniques :

Caractéristiques des différentes manifestations hépatiques dans le cadre des EIM :

2.5.1. Ictère et cholestase :

La maladie cholestatique du foie se manifeste par un ictère et son étiologie doit être rapidement élucidée afin de prévenir d'autres dommages hépatiques et des séquelles systémiques. La plupart des maladies cholestatiques du foie causées par une maladie métabolique héréditaire produisent une hyperbilirubinémie conjuguée (élévation pathologique de la bilirubine conjuguée supérieure à 2 mg/dL ou à plus de 20 % de la bilirubine totale)¹⁸, à l'exception des cas où une hyperbilirubinémie non conjuguée est observée, l'activité réduite de la bilirubine UDP-glucuronyl transférase joue un rôle majeur dans la pathogénèse de l'hyperbilirubinémie non conjuguée¹⁹ comme pour le syndrome de Crigler-Najjar, une forme autosomique récessive de déficit en UDP-glucuronyl transférase, et sa forme autosomique dominante plus légère, le syndrome de Gilbert.

En fonction de l'âge du patient, la maladie cholestatique métabolique du foie doit être distinguée d'un groupe d'affections non métaboliques, y compris mais sans s'y limiter, l'hyperbilirubinémie conjuguée transitoire physiologique, l'immaturité néonatale, l'asphyxie périnatale, les maladies infectieuses et l'obstruction biliaire, y compris l'atrésie des voies biliaires et le kyste du cholédoque. La maladie cholestatique du foie accompagnée de caractéristiques dysmorphiques se retrouve fréquemment dans les troubles de biogenèse des peroxysomes, un groupe de défauts affectant l' α -oxydation et β -oxydation des acides gras à très longue chaîne¹⁷.

Le tableau à la petite enfance inclut une hyperbilirubinémie, une hépatomégalie et un dysfonctionnement hépatique, alors que le foie est épargné de ces désordres dans les formes modérées qui se présentent dans l'adolescence ou à l'âge adulte.

La maladie cholestatique progressive du foie est une caractéristique commune des troubles de la biosynthèse des acides biliaires dans laquelle l'obstruction de l'écoulement de la bile et l'accumulation d'acides biliaires anormaux à la suite du blocage métabolique peuvent provoquer des lésions hépatiques.

La cholestase peut être la seule ou la principale manifestation clinique dans des troubles tels que la mucoviscidose, la tyrosinémie de type I et la maladie de Niemann-Pick de type C.

2.5.2. Lésion hépatocellulaire/insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique aiguë de l'enfant diffère significativement de celle observée chez l'adulte tant dans la présentation clinique que dans le spectre étiologique, elle peut être définie par, une preuve biochimique d'une lésion hépatique aiguë chez un enfant ne présentant aucun signe connu de maladie hépatique chronique et présentant au moins l'un des éléments suivants²⁰ :

1. INR > 1,5, non corrigé par une supplémentation en vitamine K, avec encéphalopathie.
2. INR > 2,0, non corrigé par une supplémentation en vitamine K, sans encéphalopathie.

L'ictère, la coagulopathie, la nécrose hépatocellulaire avec des transaminases élevées, l'hypoglycémie, l'ascite et l'œdème peuvent tous suggérer une insuffisance hépatique²¹.

Les dommages hépatocellulaires et l'insuffisance hépatique qui en résulte sont le résultat de la nécrose hépatocellulaire soit par l'accumulation de métabolites intermédiaires toxiques (tels que la succinylacétone dans le cas de la tyrosinémie de type I, le galactose-1-phosphate dans la galactosémie ou le glucose-1-phosphate dans l'intolérance héréditaire au fructose, pour n'en citer que quelques-uns) ; ou en perturbant l'intégrité cellulaire, comme dans la maladie de Wilson, les troubles de la biosynthèse des acides biliaires, des troubles peroxysomaux et des troubles de la biosynthèse du cholestérol, ou par combinaison de ces deux mécanismes, comme dans la tyrosinémie de type I.

2.5.3. Cirrhose :

La cirrhose est définie comme une maladie hépatocellulaire au stade terminal, lorsque les hépatocytes fonctionnels sont remplacés par du tissu conjonctif ; cette fibrose est une tentative apparente du foie de réparer les dommages cellulaires. D'un point de vue clinique, l'âge d'apparition est l'un des facteurs les plus importants à prendre en compte lors de l'évaluation de la cirrhose, car il dépend de la physiopathologie de l'affection causale. La plupart des EIM présentant des manifestations hépatiques évoluent à long terme vers une cirrhose en raison des lésions hépatiques chroniques et des réactions locales et systémiques associées qui en résultent. Toutefois, certains troubles métaboliques, tels que la glycogénose de type IV et, à un moindre degré, la maladie de stockage du glycogène 1b, la maladie de stockage du glycogène III et la maladie de stockage du glycogène de type IX, peuvent se manifester par l'apparition précoce d'une cirrhose.

En revanche, la maladie de Wilson et le déficit en α 1-antitrypsine se manifestent généralement plus tard dans la vie, selon la variante, bien que quelques cas à début précoce aient également été signalés.

2.5.4. Hépatomégalie :

L'hépatomégalie est une observation clinique courante dans plusieurs formes de troubles de stockage. Elle peut être un signe précoce ou unique de la manifestation hépatique d'une erreur innée du métabolisme de stockage. Selon la physiopathologie du trouble, l'hépatomégalie peut être présente avec peu ou pas d'effet sur le contrôle métabolique et synthétique du foie comme dans plusieurs troubles du stockage lysosomal, y compris certaines mucopolysaccharidoses, ou peut présenter un effet profond sur l'homéostasie comme dans la glycogénose.

Tableau 3 : Les différentes manifestations accompagnant une hépatomégalie et les EIM correspondantes²¹ :

Hépatomégalie avec hypoglycémie récurrente	▪ Glycogénose de type I (acetest-). ▪ Glycogénose de type III (acétest +). ▪ Déficit en Fructose 1,6-biphosphatase. ▪ Défauts d'oxydation des acides gras. ▪ Hyperinsulinisme.
Hépatomégalie ictère Insuffisance hépatique Nécrose hépatocellulaire	▪ Intolérance héréditaire au fructose. ▪ Galactosémie. ▪ Tyrosinémie de type I. ▪ Défauts de phosphorylation oxydative(OXPHOS). ▪ Déplétion de l'ADN mitochondrial. ▪ Déficit en transaldolase(TALDO). ▪ Acidurie mévalonique. ▪ Hyperornithinémie,Hyperammoniémie,Homocitrulinurie(HHH).
Hépatomégalie Ictère cholestatique ± retard de croissance ± diarrhée chronique ± ostéoporose ± rachitisme	▪ Déficit en alpha-1-antitrypsine ▪ Erreurs innées du métabolisme des acides biliaires ▪ Défauts peroxysomaux ▪ CDG I et II ▪ Niemann-Pick de type C ▪ Déficit en L-3 hydroxyacyl-COa déshydrogénase(LCHAD) ▪ Acidurie mévalonique ▪ Métabolisme du cholestérol ▪ Xanthomatose cérébrotendineuse ▪ Déficit en citrine
Hépatosplénomégalie, Signes de stockage* ± retard de croissance ± diarrhée chronique ± anémie hémolytique	▪ Porphyrurie érythropoïétique. ▪ La gangliosidose GM1. ▪ Sialidose de type II. ▪ Maladie des cellules I. ▪ Maladie de Niemann-Pick type A/C. ▪ MPS VII. ▪ Galactosidose. ▪ Transferrine glycosylée. ▪ Acidurie mévalonique. ▪ Déficit en transaldolase(Taldo).

2.6. Explorations paracliniques :

2.6.1. Généralité sur l'exploration du foie métabolique

Plusieurs erreurs innées du métabolisme peuvent se manifester durant le premier mois de vie. Initialement le nouveau-né semble en bonne santé puisque les métabolites présents ont été éliminés par la circulation placentaire pendant la période intra-utérine ; ceci est responsable d'une période trompeuse sans symptômes après la naissance qui est un élément essentiel de l'historique médical²².

La plupart des affections qui se manifestent pendant la période néonatale peuvent se présenter pendant l'enfance de manière similaire ou moins grave et, dans certains cas, l'examen physique peut objectiver un aspect dysmorphique.

La léthargie, la mauvaise alimentation, les vomissements, la respiration anormale, convulsion et/ou hypotonie sont tous des signes non spécifiques des erreurs innées du métabolisme chez le nouveau-né mais qui font évoquer une septicémie en premier lieu de par sa fréquence. Ils doivent faire chercher d'autres signes plus déterminants de la pathologie en cause tels que l'acidose métabolique, l'hypoglycémie inexpliquée, le dysfonctionnement hépatique constitutionnel et l'encéphalopathie²².

Il serait intéressant de mentionner que dans les défauts du métabolisme des organelles les patients présentent généralement des encéphalopathies lentement progressives.

Tous les nouveau-nés évalués pour ces présentations doivent subir un dosage de l'ammoniac et des tests de cétone urinaire en plus de l'évaluation d'une éventuelle infection ou septicémie. Si l'acidose est préoccupante (c.-à-d. que le pH de l'urine est faible, la fréquence respiratoire est anormale), une mesure des gaz sanguins de

confirmation doit être effectuée, même si l'oxymétrie de pouls est normale. Si l'un de ces tests est anormal ou si le nouveau-né ne répond pas aux antibiotiques comme prévu, il faut envisager une EIM et consulter un spécialiste du métabolisme. Si la consultation d'un spécialiste du métabolisme tarde à venir, il faut mesurer les acides aminés plasmatiques, le profil de l'acylcarnitine et les acides organiques urinaires²².

Le choix des tests paracliniques doit être prudent et guidé par la combinaison de la présentation clinique du patient et des résultats des tests de laboratoire de routine de première intention, qui peuvent aider à orienter des tests plus spécifiques²³.

Tableau 4 : Examens paracliniques de première intention en cas de suspicion d'une EIM à profil hépatique.

Numeration formule sanguine	
Gazs du sang	
Lactatémie	
Cholestérol	
Transaminases	Examens pouvant refléter une atteinte hépatique
Albumine	
Ammoniémie	
Glycémie	
Tp tca	
Cétones urinaire	
Bilirubine totale et conjuguée	
Creatine kinase	
Acylcarnitine	Spectre de détection large pour différents EIM
Profil des AA plasmatique	
Acides organiques sanguin et urinaire	
Creatinine	

Lors de l'évaluation d'un patient pour une éventuelle EIM, les tests de laboratoire de routine peuvent permettre d'identifier des caractéristiques sous-jacentes suspectes d'un défaut métabolique²³.

L'évaluation de ces résultats d'analyses de sang et d'urine en conjonction avec la présentation clinique peut permettre de cibler un sous-ensemble particulier de troubles²³.

La première étape pour aider à sélectionner l'examen de laboratoire approprié afin d'exclure une EIM consiste à déterminer si l'affection est probablement due à des défauts du métabolisme des petites molécules (tels que les troubles des acides aminés, des acides organiques, des purines et des pyrimidines, du cycle de l'urée, du métabolisme énergétique mitochondrial) ou à des défauts du métabolisme des organites (tels que les lysosomes ou les peroxysomes). Les patients atteints de troubles des petites molécules présentent généralement une maladie aiguë nécessitant une intervention d'urgence. Les patients atteints de troubles du métabolisme des organelles présentent généralement des manifestations neurologiques et neuromusculaires, une organomégalie, un dysfonctionnement hépatique, avec ou sans dysmorphisme²³.

2.6.2. Profil paraclinique du foie métabolique:

2.6.2.1. état acido basique pour déterminer le trou anionique :

L'accumulation d'acides organiques, tels que l'acide lactique, les corps cétoniques ou des acides inhabituels et leurs dérivés, est la cause la plus fréquente de l'acidose métabolique à trou anionique élevé.

Si une acidose est présente, elle doit être évaluée en conjonction avec d'autres états métaboliques tels que l'hypo- et l'hyperglycémie, la cétose, l'hyperlactatémie et l'hyperammoniémie.

Cette acidose métabolique en conjonction avec une cétose augmentée se voit majoritairement dans les acidémies organiques, par contre quand la cétose est absente mais qu'il y a une hypoglycémie associée à l'acidose métabolique cela oriente vers un défaut d'oxydation des acides gras mitochondriaux.

L'acidose métabolique et l'hyperlactatémie en l'absence d'acides organiques élevés autres que l'acide lactique et l'acide pyruvique peuvent être retrouvées dans les troubles du métabolisme de l'acide pyruvique, ainsi que dans les anomalies de la chaîne respiratoire.

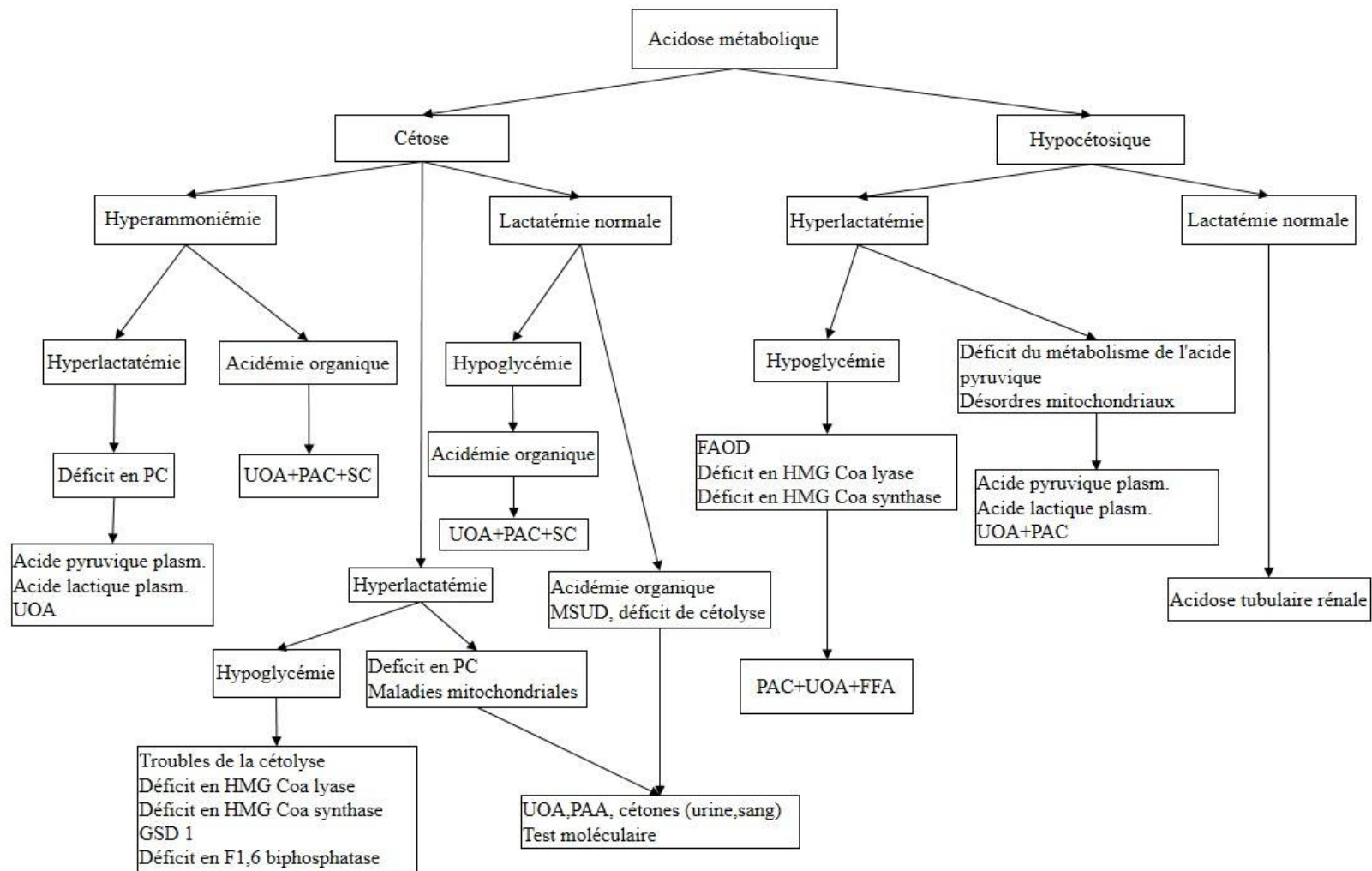


Figure 16: Algorithme de l'acidose métabolique, PC : pyruvate carboxylase, UOA : acides organiques urinaires, PAC : acylcarnitine plasmatique, SC : carnitine sérique, FAOD : Troubles d'oxydation des acides gras, FFA : Acides gras libres, PAA : acides aminés plasmatique, MSUD : maladie de l'urine de sirop d'érable, GSD 1 : Troubles de stockage du glycogène.

2.6.2.2. Glucose sanguin :

L'hypoglycémie sévère est un état potentiellement mortelle que l'on retrouve dans de nombreux troubles métaboliques, notamment les troubles du métabolisme des protéines tels que les aciduries organiques et certaines aminoacidopathies.

Cependant, l'hypoglycémie critique est une caractéristique trouvée dans les troubles affectant directement le métabolisme des glucides tels que la GSD, les défauts de la néoglucogénèse (déficit en glucose-6-phosphatase, déficit en fructose-1,6-biphosphate) et les défauts d'oxydation des acides gras mitochondriaux.

Avec les problèmes de surutilisation de glucose tel que l'hyperinsulinisme, on rencontre le plus souvent une hypoglycémie à l'état postprandial ou après un jeûne de courte durée (<4 heures), alors que l'hypoglycémie après un jeûne prolongé (> 8 heures) est évocatrice d'un défaut d'oxydation des acides gras. L'hypoglycémie après un jeûne de durée intermédiaire (4 à 8 heures) peut être due à une glycogénose ou à un trouble affectant la néoglucogénèse.

D'autres résultats de laboratoire de base peuvent également être utiles; par exemple, l'hypoglycémie en présence de fibrose hépatique et de cirrhose pourrait être la seule constatation dans la tyrosinémie héréditaire de type I.

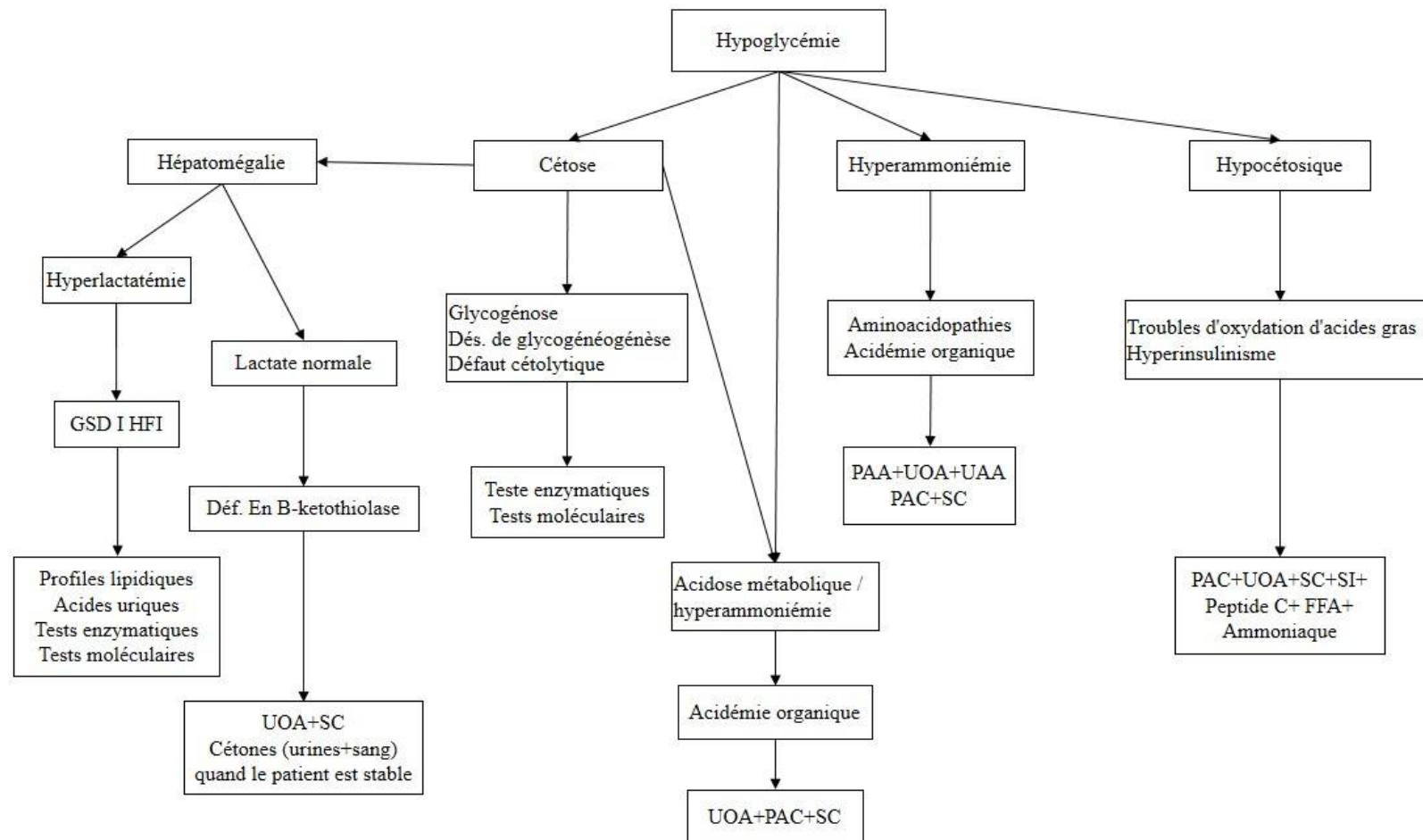


Figure 17: Algorithme de l'hypoglycémie, dés : désordres, GSD1 : Troubles de stockage du glycogène, HFI : intolérance héréditaire au fructose, déf: déficit, UOA : acides organiques urinaire, SC : carnitine sérique, PAC : acylcarnitine plasmatique, PAA : acides aminés plasmatique, UAA : acides aminés urinaires, SI : insuline sérique, FFA : acides gras libres.

2.6.2.3. Ammoniémie :

Une élévation marquée de l'ammoniac, généralement de 10 à 100 fois la limite supérieure de la normale, peut être associée à des troubles du cycle de l'urée, tandis que dans certaines acidémies organiques et troubles de l'oxydation des acides gras mitochondriaux l'hyperammoniémie est généralement moins importante.

Troubles métaboliques dans lesquels les taux circulants d'ornithine, de citrulline, ou l'arginine sont diminués en raison de pertes rénales ou d'une production endogène réduite peuvent également produire une hyperammoniémie, les pertes les plus profondes d'acides aminés importants pour le cycle de l'urée se trouvent dans la cystinurie et l'intolérance aux protéines lysinuriques où la réabsorption rénale de l'ornithine et de l'arginine peut être sévèrement réduite.

2.6.2.4. Acidose lactique :

La plupart des troubles métaboliques présentant une hyperlactatémie ont une cétose concomitante, à l'exception du déficit en déshydrogénase pyruvique (PDH), de la glycogénose de type I ou de certains troubles de l'oxydation des acides gras.

Les sources non métaboliques d'hyperlactatémie ne sont généralement pas accompagnées de cétose.

Des aciduries organiques, des troubles du métabolisme énergétique mitochondrial ou des défauts de la néoglucogenèse, peuvent également être associés à une acidose lactique.

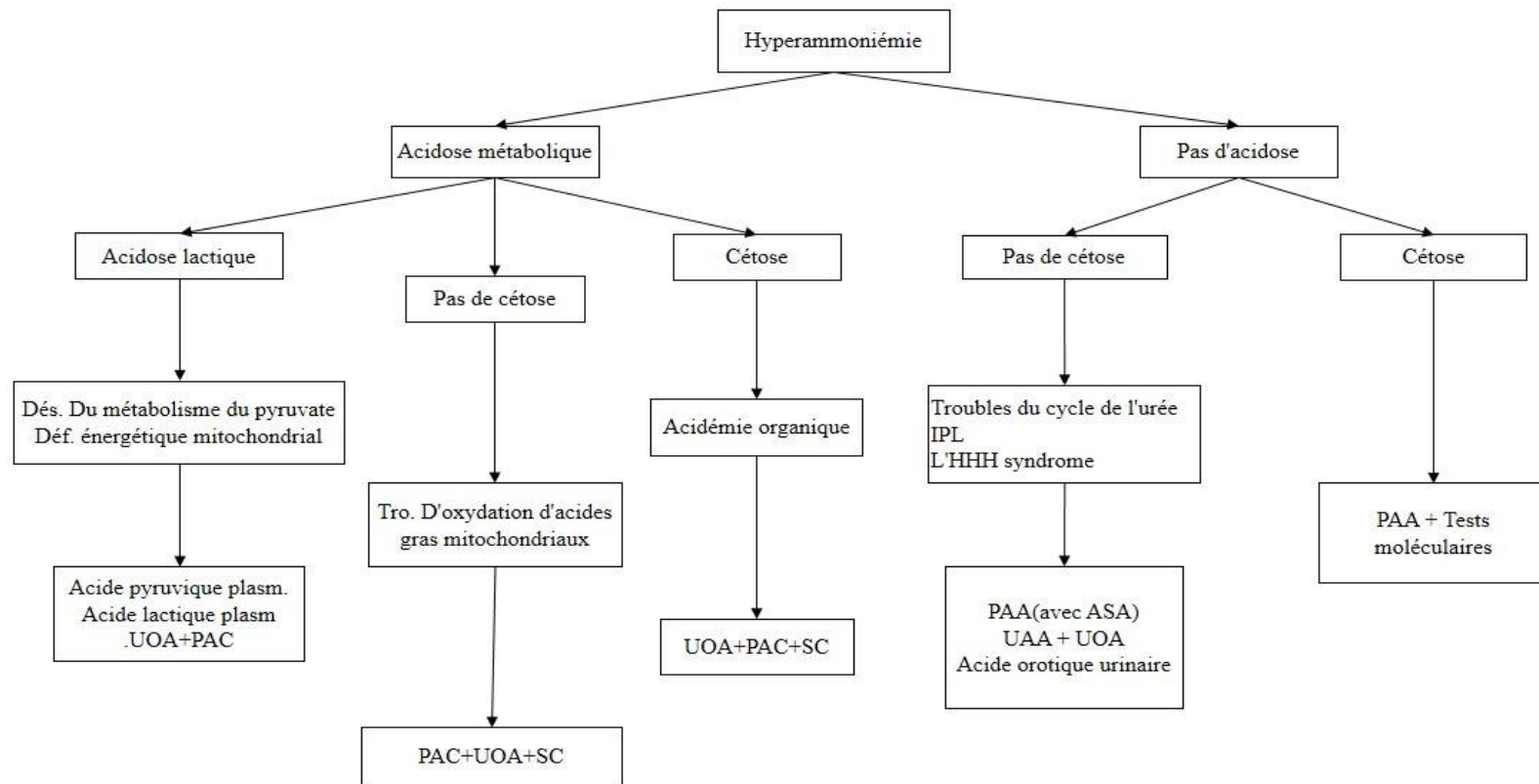


Figure 18: Algorithme d'hyperammoniémie. Dés : désordres, déf : déficit, tro : troubles, UOA : acides organiques urinaires, PAC : acylcarnitine plasmatique, SC : carnitine sérique, IPL : intolérance aux protéines lysinuriques, HHH : Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria, PAA : acides aminés plasmatiques, UAA : acides aminés urinaires, ASA : acide argininosuccinique, MSUD : maladie de l'urine de sirop d'érable.

2.6.2.5. Cétones :

La cétose physiologique ne s'accompagne pas d'acidose métabolique, d'hyperlactatémie ou d'hypoglycémie, marqueurs de stress métabolique ; c'est une constatation fréquente après un jeûne, des vomissements, la consommation d'un régime cétogène ou des états de catabolisme accru. Cependant, comme les cétones sont des acides organiques, une cétonurie sévère qui produit une acidose métabolique ne doit pas être considérée comme physiologique et indiquer une IEM. Le moment de la cétonurie par rapport à l'alimentation ou au jeûne est un facteur de différenciation important qui peut indiquer le type potentiel de trouble métabolique sous-jacent.

une cétonurie sévère avec hypoglycémie à jeun ou une hyperglycémie postprandiale avec hyperlactatémie sont des observations courantes dans certains troubles de la glycogénose.

une cétonurie marquée pure dans les états nourris et à jeun peut survenir dans les troubles de la manipulation des corps cétoniques tels que le déficit en succinyl-CoA transférase (SCOT) ou en bêta-cétothiolase (BKT).

La MSUD et les acidémies organiques telles que l'acidémie propionique et l'acidémie isovalérique peuvent se présenter avec une acidose métabolique à trou anionique élevé et une cétonurie.

Mis à part les investigations énumérées ci-dessus, d'autres tests initiaux importants comprennent la NFS, les tests de la fonction hépatique, les études de coagulation, les niveaux de créatine kinase, les tests de la fonction rénale, l'urée, l'acide urique, les profils lipidiques et l'étude des cellules du LCR et du glucose dans le LCR.

Sur la base de la présentation clinique du patient et des résultats des analyses de laboratoire de routine, une fois que la suspicion d'un trouble métabolique a été établie, les tests ultérieurs les plus informatifs dépendront du trouble potentiel ou du groupe de troubles inclus dans le diagnostic différentiel. Les tests de laboratoire qui jettent un large filet et peuvent être utilisés pour diagnostiquer plusieurs EIM comprennent les analyses d'acide organique urinaire, d'acides aminés plasmatiques et urinaires, d'acylcarnitine plasmatique et d'acides gras à très longue chaîne sérique.



Fiche d'exploitation

Nom Prénom :	
Âge :	
Antécédents : Personnels, Familiaux.	
Motif de consultation :	
Clinique :	
Paraclinique :	
Thérapeutique : Symptomatique et spécifique	
Diagnostic de sortie :	
Evolution : Amélioration, Complication, Décès.	



Résultats

I. Profil épidémiologique :

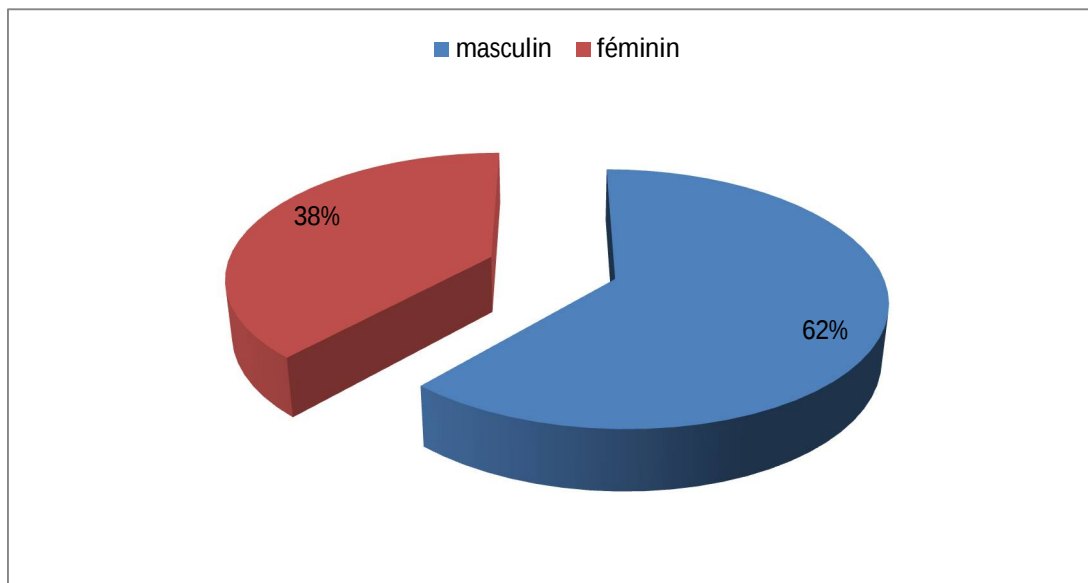
1. Population étudiée :

Pendant la période d'étude allant d'octobre 2020 à novembre 2021, 70 dossiers adhérents aux critères d'inclusion ont été exploités selon une fiche d'exploitation préétablie, retirés des archives du service de pédiatrie 3 à l'hôpital d'enfant de Rabat, ce sont ces malades qui nous serviront de base pour étudier le profil étiologique de ces maladies métaboliques avec atteinte hépatique.

2. Répartition selon le genre :

L'analyse des résultats a montré une nette prédominance masculine.

Parmi les 70 patients diagnostiqués d'une EIM, 43 étaient de sexe masculin et 27 de sexe féminin soit une prédominance masculine de 62% avec un sexe ratio de 1,6.



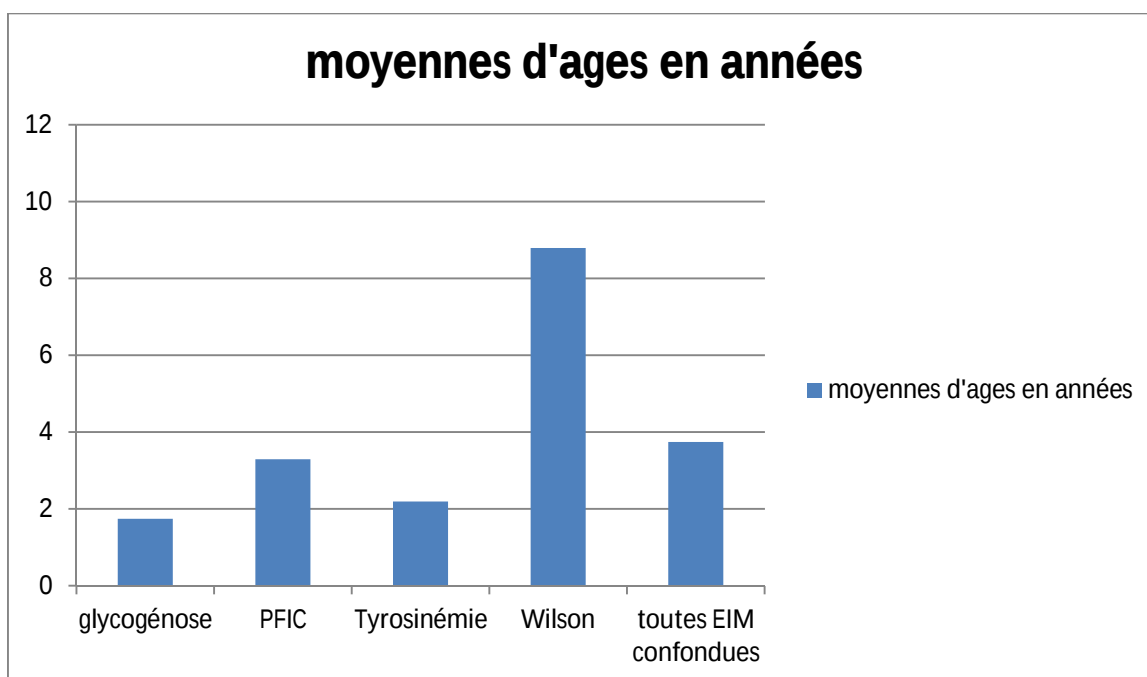
Graphique 1 : Répartition des malades selon le genre.

3. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen au diagnostic pour les patients atteints d'une maladie métabolique confirmée est de 3,75ans avec des extrêmes variant de 4 jours de vie pour une tyrosinémie type I dépistée systématiquement vue l'antécédent familial de décès par cette maladie, et 11ans et 6mois pour un patient atteint d'une maladie de Gaucher.

Petite enfance [0 à 6ans] : 48 patients.

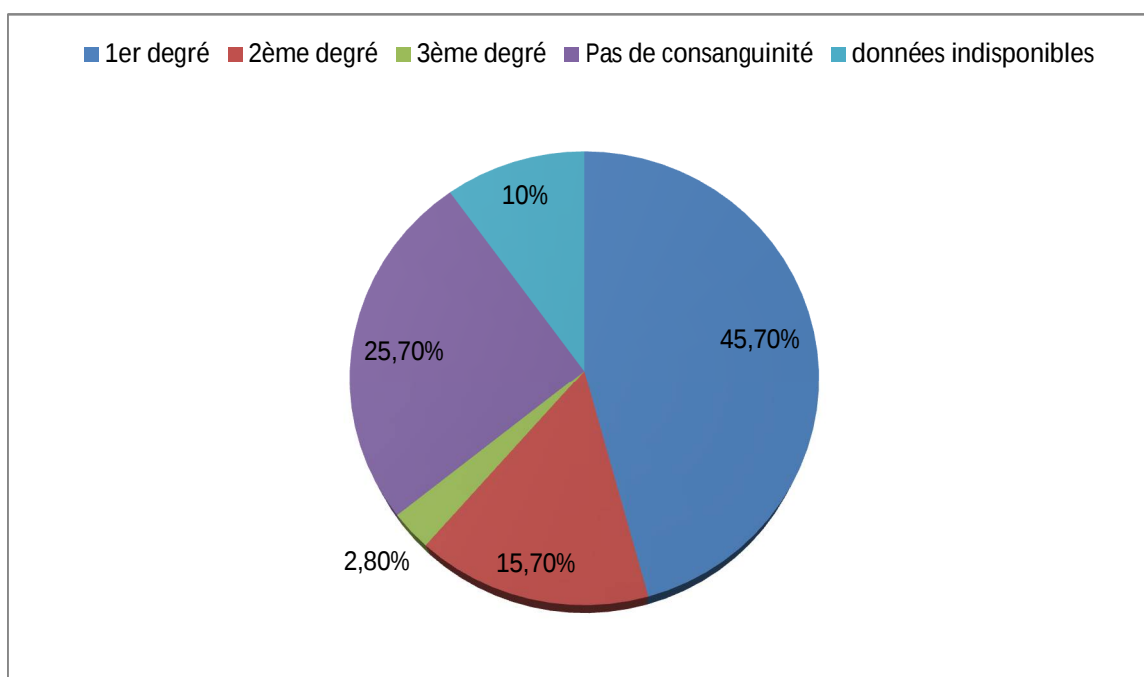
Grande enfance]6 à 12ans] : 22 patients.



Graphique 2 : Répartition des malades selon l'âge.

4. Répartition selon le terrain :

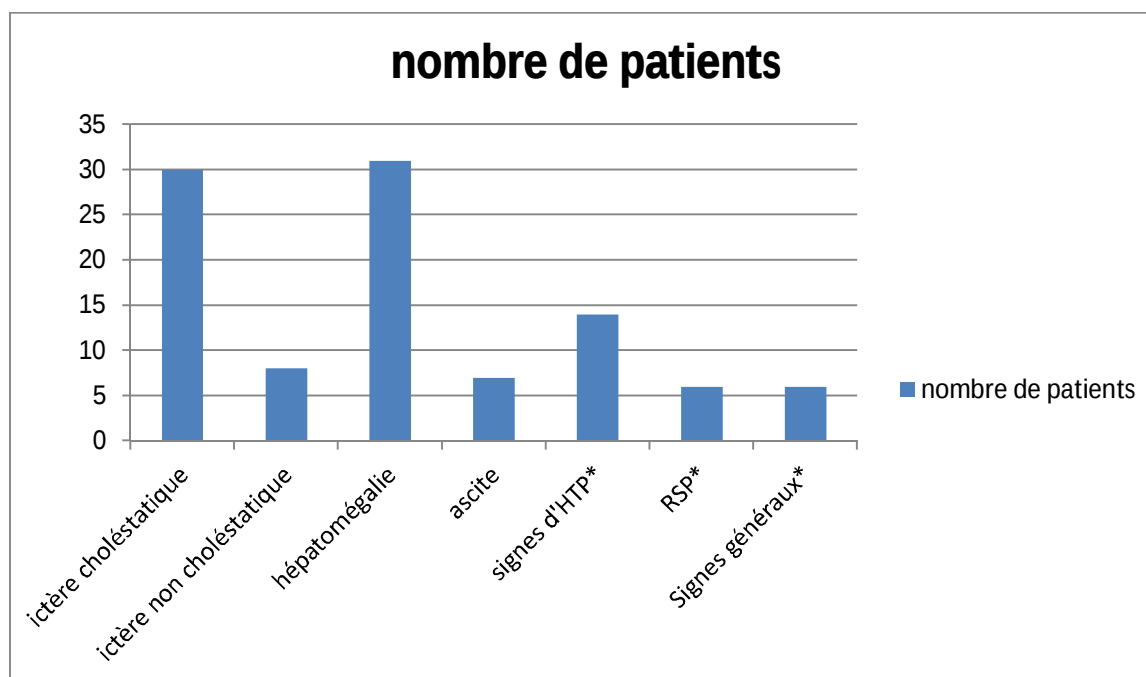
Des 70 patients atteints d'une Erreur innée du métabolisme avec atteinte hépatique, 45 soit 64,2% ont des parents avec un lien de consanguinité, 32 avec un lien de consanguinité 1er degré, 11 avec un lien de consanguinité 2ème degré, 2 avec un lien de consanguinité 3ème degré, 18 patients étaient sans notion de consanguinité, dans 7 cas les données ne sont pas disponibles.



Graphique 3 : Données sur la consanguinité parentale des patients atteints d'une erreur innée du métabolisme avec atteinte hépatique.

5. Répartition selon les données cliniques :

Données cliniques :



Graphique 4 : Répartition des signes cliniques chez les patients atteints d'une EIM, signes d'HTP : circulation veineuse collatérale, varices oesophagiennes, splénomégalie RSP : retard staturo ponderal, RPM : retard psycho moteur, signes généraux : asthénie, hypotonie, vomissements, diarrhées.

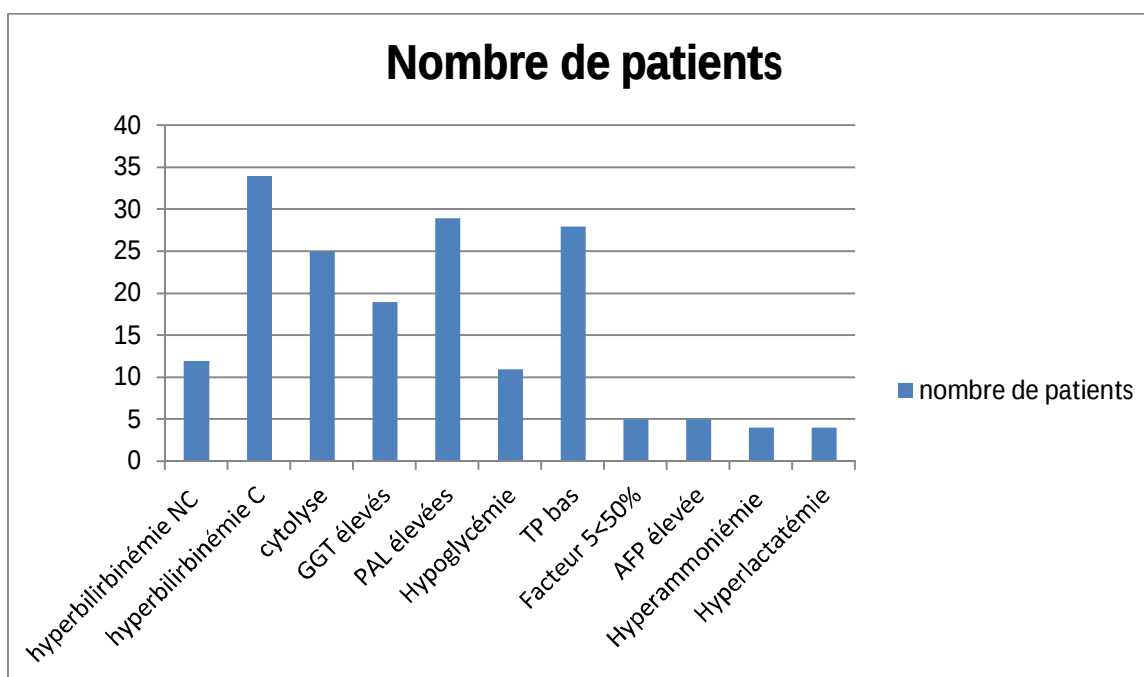
L'hépatomégalie est la manifestation la plus fréquente, retrouvée chez 43% de nos patients, elle est associée à l'ictère choléstatique dans 53% des cas, il s'agit de 4 cas de glycogénose, 7 cas de tyrosinémie type I, 14 cas de PFIC, 1 cas de Niemann Pick type C, 1 cas de LCHAD et 1 cas de déficit de synthèse d'acides biliaires.

Dans 4 cas de la maladie de Wilson, 2 cas de galactosémie et 3 cas de tyrosinémie type I, l'hépatomégalie est associée à une insuffisance hépatocellulaire.

L'hépatomégalie est isolée ou associée à un retard staturo pondéral ou à des signes généraux (asthénie, hypotonie, vomissements, diarrhées) dans 9% des cas il s'agit de 6 cas de glycogénose 3 cas de la maladie de gaucher et 2cas de la maladie de Niemann Pick.

Dans le cas de la maladie de Gilbert un ictère nu non cholestatique modéré a été retrouvé chez 6 de nos patients sans aucun autre signe associé.

6. Répartition selon les données paracliniques :



Graphique 5 : Répartition des signes paracliniques chez les patients atteints d'une EIM.

La cholestase est retrouvée chez 24 cas de PFIC, 9 cas de tyrosinémie, 4 cas de glycogénose, 1 patient de Niemann Pick, 1 patient atteint de LCHAD, et 1 cas de déficit de synthèse des acides biliaires.

La cytolysse modérée est retrouvée chez 4 cas de tyrosinémie type I, 3 cas de PFIC, 2 cas de la maladie de Wilson, 2 cas de glycogénose, 1 cas de LCHAD et 1 cas de déficit en OTC.

La cytolysse sévère est retrouvée chez 15 cas de PFIC, 7 cas de la maladie de Wilson, 5 cas de tyrosinémie type I, 1 cas de galactosémie.

L'insuffisance hépatocellulaire est retrouvée chez 9 cas de la maladie de Wilson, 1 cas de galactosémie, 3 cas de tyrosinémie type I, 1 cas de LCHAD.

L'hypoglycémie est retrouvée chez 8 cas de glycogénose, 2 cas de la maladie de Gaucher, 1 cas de galactosémie et 1 cas de LCHAD.

L'hyperammoniémie est retrouvée chez, 1 cas de déficit en OTC, 1 cas de déficit de synthèse des acides biliaires, 1 cas de Niemann Pick type C

L'hyperlactatémie est retrouvée chez 3 cas de glycogénose et 1 cas de LCHAD.

Des niveaux très élevés d'alpha foeto protein ont été retrouvés chez 5 cas de tyrosinémie type I atteignant les 230000 UI/ml.

7. Prise en charge :

Les patients atteints de tyrosinémie type I étaient mis sous nitrofurantoin avec régime pauvre en protéines pour éviter l'hypertyrosinémie.

Les cas de glycogénose type 3 ont bénéficié d'une prise en charge diététique, ils ont été mis sous régime alimentaire avec repas fractionnés riches en protéines et utilisation préférentielle de la farine de maïs.

Les patients atteints de la maladie de Wilson ont été mis sous d-pénicillamine et avec régime alimentaire sans cuivre.

Les cas de PFIC ont été mis sous acide ursodsoxycholique avec régime hypercalorique hyperprotidique avec apport en vitamine liposolubles.

Notre patiente atteinte de déficit en OTC a été mise sous régime hypoprotidique hypocalorique, avec comme traitement médicamenteux le phénylbutyrate de sodium, l'arginine et la citrulline per os.

Le patient porteur de LCHAD a bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle avec respect strict d'un régime pauvre en graisses et restriction de l'apport en acides gras à longue chaîne et une substitution par des acides gras à chaîne moyenne a été instauré, en proscrivant le jeûne ainsi que la limitation de l'exercice physique.

Deux cas de la maladie de Gilbert ont été mis sous phénobarbital avec baisse importante de taux de bilirubine.

Un régime excluant le galactose a été instauré pour les patients atteints de galactosémie.

8. Evolution :

L'évolution notée est celle de 6 mois après l'établissement d'un plan thérapeutique pour chaque patient, les données présentées ci-dessous ont été prises séparément pour chaque groupe d'EIM :

Pour 33 patients, les données de consultation après 6 mois étaient disponibles, l'exploitation de ces données a objectivé une stabilisation de l'atteinte hépatique chez 30 patients avec une régression de la symptomatologie et/ou normalisation du bilan post thérapeutique, 2 patients atteints de tyrosinémie type I et un patients atteint de glycogénose type IV ont connu une

détérioration de leur fonction hépatique 6 mois après le début de la prise en charge thérapeutique.

2 patients atteints de tyrosinémie type I ont été réhospitalisés, le premier patient pour syndrome hémorragique et poussée d'ascite, le deuxième pour syndrome hémorragique à type d'épistaxis. Dans les 2 cas une mauvaise observance thérapeutique a été notée.

3 patients porteurs de glycogénose type 3 ont été revu en consultation, une amélioration a été noté notamment une diminution du nombre d'épisodes d'hypoglycémie.

Le patient avec Glycogénose type XI a été revu en consultation, une acidose tubulaire rénale proximale persistante est notée. La calcémie, phosphatémie, vitamine D (25 OH), protéines totaux, glycémie, bilan hépatique ont été contrôlés.

Pour la glycogénose type IV l'évolution a été marquée par une décompensation 2 mois après avoir retenu le diagnostic de glycogénose.

L'évolution des cas de la maladie de Wilson traités était bonne pour 7 patients, avec régression de la symptomatologie de l'insuffisance hépatocellulaire.

Une bonne évolution avec amélioration sur le plan clinique et normalisation du bilan biologique pour la patiente atteinte de déficit en OTC.

Des 6 patients atteints de la maladie de Gilbert, trois ont été revus en consultation, une bonne tolérance de l'ictère est notée, 3 autres ont été perdus de vue.

Pour les patients atteints de galactosémie au nombre de deux, une bonne évolution sur le plan clinique avec amélioration de l'état générale et du bilan hépatique a été noté, le régime d'exclusion est bien suivi.

Pour les patients atteints de la maladie de Gaucher une amélioration de l'atteinte hépatologique sous enzymothérapie a été notée.

Le patient atteint de LCHAD a décédé par hypoglycémie non prise en charge due au retard de consultation par les parents.

Les données concernant l'évolution des patients atteints de la maladie de Niemann Pick n'étaient pas disponibles pour révision.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif du profil étiologique des EIM avec atteinte hépatique de notre série témoignant de l'atteinte hépatique et le nombre de cas respectifs :

EIM	Signes cliniques hépatique	Signes biologiques témoignant de l'atteinte hépatique	Nombre de cas
Maladie de Gilbert	-Ictère non choléstatique	-Hyper bilirubinémie non conjuguée ou mixte	6
Glycogénoses hépatiques types III, IV, XI	-Ictère choléstatique -Hépatomégalie -Signes d'HTP	-Cytolyse -Hyperlactatémie -Hyperglycémie -Hypoglycémie -Pal et ggt élevée	10
Maladie de Wilson	-Signes d'HTP -Foie dure ou à bord tranchant à la palpation	-Signes d'IHC (cytolyse sévère, TP bas, facteur 5<50%..) -Hyperbilirubinémie mixte -PAL et GGT élevées	9
Tyrosinémie type1	-Hépatomégalie, foie multi nodulaire ou à bord tranchant à la palpation -Ictère cholestatique	-Cytolyse -TP bas -Signes d'IHC -AFP très élevées	9
PFIC	-Ictère choléstatique -Hépatomégalie -Signes d'HTP -Ascite	-Cytolyse avec pal élevées à GGT normal (PFIC 1&2) -Hyperbilirubinémie mixte	24
Maladie de Niemann Pick	-Hépatomégalie -CVC	-TP bas -PAL/GGT élevés	3
Maladie de Gaucher	-Hépatosplénomégalie - Circulation veineuse collatérale	-Hypoglycémie -Hypertriglycérémie -LDH élevé	4
Galactosémie	-Hépatomégalie -Ictère cholestatique	-Hypoglycémie -Cytolyse -PAL/GGT -Hypercholestérolémie	2
Déficit en OTC*	-Hépatomégalie	-Cytolyse	1
LCHAD*	-Ictère cholestatique -Hépatomégalie	-Hypoglycémie -Hyperlactatémie -Cytolyse -PAL/GGT élevés	1
Déficit de synthèse des acides biliaires	-Ictère cholestatique -Signes d'HTP -Absence de prurit	-GGT normale -Cytolyse, PAL élevée -TP bas -Hyperammoniémie -Acides biliaires sériques totaux élevées	1

PFIC : cholestase intra hépatique familiale progressive, OTC : ornithine transcarbamylase,
LCHAD : déficit en L-3 hydroxyacyl-CoA déshydrogénase à longue chaîne.



Discussion

1. Généralité sur la manifestation hépatique dans les EIM :

Les "erreurs innées du métabolisme" (EIM) est un groupe hétérogène de plus de 1000 troubles qui sont rares individuellement mais dont l'incidence cumulée est de 1 :2500, ils peuvent entraîner une lourde morbidité voire une mortalité importante si elles ne sont pas diagnostiquées.

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) peuvent être définies comme un vaste groupe hétérogène de maladies monogéniques qui affectent la synthèse, la dégradation, le transport et le stockage de molécules²⁸, ils sont le résultat de l'activité déficiente d'une enzyme individuelle, d'une protéine structurelle ou d'une molécule de transport dans une voie métabolique intermédiaire. Quand le foie est impliqué dans la genèse de la maladie ou bien victime du trouble métabolique, cette déficience peut se traduire cliniquement par diverses formes, il peut s'agir de manifestations chroniques non spécifiques tels un retard du développement, voire des manifestations plus graves telle une décompensation aiguë pendant la période néonatale associant une acidose métabolique ou une hypoglycémie grave réfractaire au traitement. Un certain nombre de troubles sont traitables s'ils sont diagnostiqués à un stade précoce, mais certaines erreurs innées peuvent être rapidement fatales s'ils ne sont pas reconnues et prises en charge rapidement.

Le diagnostic de ces affections nécessite souvent un indice élevé de suspicion clinique associé à des examens diagnostiques sophistiqués relativement nouveaux tels que la spectrométrie de masse en tandem²⁴. La difficulté diagnostique est plus marquée dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFM) où l'accès aux moyens diagnostiques avancés est limité en raison de contraintes de ressources. Cette situation est particulièrement préoccupante dans les régions où les niveaux de consanguinité parentale sont élevés, un facteur de risque connu pour les troubles monogéniques tels que les EIM²⁵, comme c'est le cas dans notre série où la consanguinité est estimée à 65%.

À ce jour, il n'existe pas d'estimations mondiales de la charge de morbidité ou de mortalité associée aux EIM, cette dernière faisant partie de la section "autres maladies" dans le cadre des estimations du Groupe interagences sur l'estimation de la mortalité infantile (IGME), de l'estimation de l'épidémiologie maternelle et infantile (MCEE) ou de la charge mondiale de morbidité (GBD) ¹⁵, ainsi que d'autres efforts de modélisation à grande échelle similaires.

L'EIM contribue probablement pour une part importante à cette subdivision de la charge de morbidité, actuellement mal comprise. Par exemple, même en supposant que l'incidence de l'EIM est aussi faible que 1 sur 10 000 naissances dans le monde, on peut supposer que, sur 140 millions de naissances vivantes par an dans le monde, 14 000 enfants naîtront avec une EIM. Compte tenu des taux de létalité élevés connus, en particulier dans les PFR-PRI, en raison des limites du diagnostic et de la prise en charge, l'EIM entraînerait un grand nombre de décès d'enfants de moins de 5 ans chaque année.

2. Epidémiologie des EIM impliquant le foie:

2.1. Prévalence

Tableau 6 : Spectre de la prévalence générale et spécifique de la maladie métabolique :

	Prévalence¹	Intervalle de confiance
mondiale	50,9	95% = 43,4-58,4
Régionale (méditerranée orientale)	75,7	95 % = 50,0-101,4
aminoaciduries	14,7	95 % = 12,2-17,2
Troubles du stockage lysosomal	13,3	95 % = 9,48-17,02
Aciduries organiques	8,7	95 % = 7,2-10,3
Troubles mitochondriaux	8,2	95 % = 5,4-10,9
Aciduries grasses	6,5	95 % = 5,2-7,9
Troubles du métabolisme des glucides	6,2	95 % = 4,5-7,9

1 : cas pour 100000 naissances vivantes

Selon waters.D et al. la prévalence mondiale à la naissance des EIM, toutes causes confondues est de 50,9 pour 100 000 naissances vivantes (intervalles de confiance (IC) à 95% = 43,4-58,4). Le taux régional le plus élevé reste celui de la Méditerranée orientale (75,7 pour 100 000 naissances vivantes, IC à 95 % = 50,0-101,4), il correspond en effet à un taux plus élevé de consanguinité parentale selon les études du taux de consanguinité réalisées dans cette région.

Les méta-estimations des classes individuelles des EIM ont montré que les aminoaciduries présentaient la prévalence à la naissance la plus élevée avec 14,7 cas

(IC 95 % = 12,2-17,2) pour 100 000 LB, suivies des troubles du stockage lysosomal avec 13,3 (IC 95 % = 9,48-17,02) pour 10 000 LB. D'autres classes d'EIM ont signalé une prévalence élevée à la naissance, notamment les aciduries organiques, les troubles mitochondriaux, les aciduries grasses et les troubles du métabolisme des glucides, avec respectivement 8,7 (IC 95 % = 7,2-10,3), 8,2 (IC 95 % = 5,4-10,9), 6,5 (IC 95 % = 5,2-7,9) et 6,2 (IC 95 % = 4,5-7,9) cas pour 100 000 LB.

Ces estimations peuvent ne pas être représentatives de toutes les régions du monde, car elle n'inclut pas les données de toutes les régions et de tous les groupes de revenus, ni toutes les classes d'EIM possibles. En outre, les EIM sont très susceptibles d'être sous-estimées en raison de diagnostics manqués.

Les études de la région de la méditerranée orientale ont montré les taux de consanguinité parentale les plus élevés dans les cas d'EIM, de 34 % à 93 %, par rapport au taux de consanguinité global regroupé de 51,47 % (IC 95 % = 30,20-72,73%).

2.2. Genre

Selon l'étude de Romao.A et .al⁹⁰ des 144 patients souffrant d'EIM étaient de sexe masculin représentant 62,5%. Ce qui est également observé dans la littérature, probablement en raison de la présence d'EIM avec une transmission récessive liée au chromosome X.¹⁶

Selon la série de Cheema et .al²⁶ ayant regroupés 180 sujets patients porteurs d'une maladie métabolique, une prédominance masculine de 62,2 % (n=112) et féminine de 37,8 % (n=68) a été notée, résultat redondant avec celui d'autres études²⁹ et avec la notre où la prévalence masculine a été évaluée à 62%. Il convient de mentionner que nous n'écarterons pas un biais de sélection, mais la prédominance masculine est présente.

2.3. Age

L'âge moyen des patients présentant une suspicion clinique d'EIM était de $4,3 \pm 4,7$ ans selon Romao et al.¹⁶, une moyenne d'âge supérieur à celle trouvée chez nos patients, la moyenne était de 3,75ans dans notre série.

Dans l'étude d'AlObaidy²⁹, l'âge médian au moment du diagnostic était de huit mois ce qui est largement en dessous des résultats trouvés chez nos patients, le résultat de cette étude est le plus significatif vu le grand échantillon de 55 422 naissances vivantes suivies durant 12ans. Donc le retard diagnostique est évident dans notre contexte, les médecins pensent tard à ces affections alors que la symptomatologie évoquant l'atteinte hépatique s'exprime souvent par des signes évidents telle une hépatomégalie, un ictère, une ascite ou bien des anomalies paracliniques signalant une cytolysé, une choléstase ou une baisse des fonctions de synthèse hépatique.

2.4. Terrain

Selon Waters.D et al l'Arabie saoudite, l'Égypte, la Libye, le Bahreïn, la Tunisie et l'Inde présentaient les taux de consanguinité les plus élevés, soit 92 %, 88 %, 86 %, 84 %, 81 % et 73 % respectivement, les taux les plus faibles ont été enregistrés en Chine (1,6%), en Italie (3%), au Canada (6%) et au Royaume-Uni (11%)¹⁵. Ce taux varie selon les règles et les coutumes régissant les liens de mariage dans chaque pays.

Dans l'étude d'Afzal.M.R et al réalisée au Danemark parmi les Danois de souche, deux cas de consanguinité ont été identifiés dans 93 familles (2,15 %). Alors que chez les minorités ethniques, il y avait 20 cas de consanguinité dans 33 familles soit un taux de 60,6 %. Par conséquent, la consanguinité était 28,2

fois plus fréquente parmi les descendants d'un lieu d'origine géographique autre que le Danemark; chez les enfants d'origine pakistanaise, afghane, turque et arabe elle était manifestement élevée atteignant les 71,4%, à 64,2% notre résultat n'est pas loin de celui trouvé chez les populations arabes.

La fréquence globale de l'EIM était 25,5 fois plus élevée chez les enfants d'origine pakistanaise, turque, afghane et arabe que chez les enfants d'origine danoise (5,35:10 000 contre 0,21:10 000).³⁰

3. Présentations cliniques :

Plusieurs auteurs ont essayé d'individualiser les manifestations hépatiques résultant d'EIM d'origine hépatique, selon Saudubray.J.M quatre groupes cliniques principaux peuvent être identifiés :

1. L'hépatomégalie massive accompagnée d'une hypoglycémie et de convulsions suggère une glycogénose type I ou III, ou des anomalies de la gluconéogenèse.
2. L'insuffisance hépatique (ictère, coagulopathie, nécrose hépatocellulaire avec transaminases élevées, hypoglycémie, ascite et œdème) suggère une galactosémie, une maladie de Wilson, une intolérance héréditaire au fructose, une tyrosinémie type I, une hémochromatose ou des troubles de la chaîne respiratoire.
3. L'ictère cholestatique avec retard de croissance est suggestif d'un déficit en alpha-1-antitrypsine, des troubles peroxysomaux, de la maladie de Niemann Pick type C, des PFIC, et des anomalies du cycle de l'urée, dans le cas de LCHAD qui se présente très tôt dans l'enfance, l'ictère cholestatique peut ne pas être la principale

manifestation puisqu'elle est associée à une insuffisance hépatocellulaire et une fibrose hépatique.

4. L'hépatosplénomégalie(HSM) avec signes de stockage (faciès grossier, macroglossie, hydrops foetalis, ascite, œdème..) sont observés dans les troubles lysosomaux (niemann pick type A, gangliosidose GM1) entre autres.

En suivant cette démarche suggestive proposée par Saudubray et dans le cadre des maladies de stockage de glycogène(GSD) nos patients ayant présentés une hépatomégalie isolée ou en association à une hypoglycémie étaient effectivement atteints de glycogénose type III. Dans le cas où des troubles du métabolisme phosphocalcique, une hypovitaminose D (25OH) un retard staturo pondéral et une acidose métabolique viennent s'ajouter à l'hépatomégalie et à l'hypoglycémie cela oriente plus vers une glycogénose type 11. Quand des signes d'HTP et l'ascite s'associent à l'hépatomégalie et à l'hypoglycémie une glycogénose type 4 est hautement suspectée, cette dernière se complique de cirrhose très tôt dans l'enfance.

Les patients atteints d'ictère non cholestatique avec hyperbilirubinémie au dépens de la bilirubine non conjuguée souffraient principalement de la maladie de Gilbert, ces malades sont peu symptomatiques en comparaison à la maladie de Crigler Najjar où l'ictère est intense et se complique d'encéphalopathie en l'absence d'une prise en charge.

L'association d'ictère cholestatique, oedème, ascite et signes d'HTP oriente vers une PFIC, tyrosinémie type I et déficit de synthèse d'acides biliaires.

En cas de signes d'insuffisance hépato cellulaire la tyrosinémie type I, la maladie de Wilson, la galactosemie et LCHAD sont suspectés, l'âge d'apparition des symptômes est suggestif aussi.

L'organomégalie (hépatomégalie ou hépatosplénomégalie) avec signes d'HTP a été objectivée chez les patients atteints de la maladie de Niemann pick type C et maladie de gaucher type 1 et les troubles du cycle de l'urée (déficit en OTC).

La diversité clinique que présentent ces maladies explique la difficulté à les reconnaître cliniquement, le diagnostic spécifique étant extrêmement dépendant de l'apport des explorations³¹.

4. Paraclinique :

Les tests biologiques initiaux sont très utiles pour la prise en charge des patients souffrant d'une crise métabolique, les gazs du sang, le pH, la glycémie, le dosage des électrolytes, l'ammoniémie, la lactatémie, les tests de la fonction rénale, les tests de la fonction hépatique, l'analyse d'urine et tests hématologiques de base sont disponibles dans la plupart des laboratoires.³⁴

Ces tests peuvent fournir rapidement des informations utiles d'orientation lorsque les tests spécialisés ne sont pas disponibles, Bien qu'ils ne permettent pas de diagnostiquer une EIM spécifique, mais ils restent suggestives de grand nombre de maladies métaboliques, ainsi une augmentation du taux de bilirubine non conjuguée dans le cadre d'un ictère isolé accentué par un épisode infectieux ou lors d'épisodes de jeûne est hautement suggestive d'une maladie de Gilbert. L'association de l'hypoglycémie, hyperlactatémie, hyperuricémie, hypertriglycérémie³⁵ oriente vers une glycogénose type I.

La glycogénose type III est caractérisée par l'association d'hypoglycémie et de dyslipidémie ; la glycogénose type IV est caractérisée par son hétérogénéité clinique due à la variation de l'implication des tissus, mais elle est reconnue par son évolution relativement rapide vers la cirrhose hépatique qui s'installe dans les 18 premiers mois de vie, le décès survient par insuffisance hépatique entre 3 et 5ans.

La glycogénose type VI se manifeste généralement par une cétose légère, des taux sériques élevés de transaminases, de triglycérides et de cholestérol³⁶.

La glycogénose type 11 se manifeste durant les premiers mois de la vie par une acidose métabolique normo ou hypokaliémique, une hypoglycémie à jeun et une hyperglycémie post prandiale.

Quand les examens biologiques initiaux sont suggestifs de glycogénose, le patient est orienté vers un centre où des examens de confirmation seront proposés (biopsie hépatique, recherche de mutations).

La tyrosinémie type I se présente avec un taux de PAL élevé, une coagulopathie, une nécrose hépatocellulaire avec des transaminases élevées, une hypoglycémie, une ammoniémie normale ou élevée, des lactates modérément élevées à très élevés²¹, l'augmentation du taux d'alpha-foetoprotéine est très suggestive, ces constatations initiales nécessitent la confirmation par des examens spécialisées (dosage de la succinylacétone dans les urines, dosage de la tyrosinémie).

La maladie de Niemann Pick type A ou B dans leur forme hépatique peuvent ne se manifester que par une organomégalie (hépatomégalie) mais le dépôt de macrophages chargés de lipides dans le foie peut faire apparaître des altérations biologiques telles qu'une augmentation de transaminases (AST, ALT) et de bilirubine³⁸.

La maladie de Wilson reste la cause métabolique la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë à la fin de l'enfance et à l'adolescence²⁷, la plupart présentaient des tests de fonction hépatique légèrement anormaux et des taux élevés d'aspartate transaminase, d'alanine transaminase et de bilirubine. Au stade où les lésions hépatiques sont déjà installées, l'albumine est réduite, le temps de prothrombine est prolongé. Les niveaux de phosphatase alcaline sont faibles chez les personnes souffrant d'une insuffisance hépatique aiguë liée à la maladie de Wilson.

Cette dernière est une maladie métabolique traitable, l'évoquer rapidement devant un tableau d'hépatite chez le grand enfant (>7ans) permet d'orienter le patient pour des examens de confirmation (dosage sanguin de céruloplasmine, bilan cuprique, recherche de mutations) afin de démarrer le traitement à base de chélateur de cuivre (D-penicillamine).

Dans le cas de PFIC ou de déficit de synthèse des acides biliaires, les patients se présentent dans un tableau de choléstase hépatique avec un bilan hépatique perturbé, des transaminases élevés et des phosphatases alcalines élevées mais un taux de ggt normal.

Un déficit en OTC doit être suspecté chez les patients présentant des taux d'ammoniac et des tests de fonction hépatique élevés. Un taux d'ammoniac supérieur à 200 micromole/L suggère une maladie métabolique héréditaire⁴⁶. Étant donné que l'enzyme OTC se trouve au début du cycle de l'urée, le déficit en OTC aura des taux d'ammoniac plus élevés que la plupart des autres troubles du cycle de l'urée⁴⁵.

5. Evolution

Une étude menée sur 10 ans (1997-2007) par hiaso goel et al en victorie, australie dans le but d'évaluer la mortalité générale pédiatrique et spécifique due aux EIM a trouver qu'un total de 120 enfants âgés de 0 à 14 ans ont décédés des suites d'une EIM pendant la période d'étude sur un total de 3110 décès pédiatrique sur la même période, avec un taux de mortalité due aux EIM estimé à 3,5%³⁹.

Selon Waters.D et .al les taux de létalité sont de 33 % ou plus dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFM), ce qui se traduit par un minimum de 23 529 décès dus aux EIM par an.¹⁵

Dans le cas de tyrosinémie plus les symptômes se développent tôt, moins les perspectives sont bonnes, l'insuffisance hépatique et les hémorragies récurrentes (67%), le carcinome hépatocellulaire (17%) et le syndrome de type porphyrique avec insuffisance respiratoire (10%) ont été les causes les plus fréquentes de décès⁵⁵, ce qui était objectivé chez nos patients réhospitalisés pour syndrome hémorragique et poussée d'ascite.

Les enfants atteints de GSD-III grandissent souvent lentement pendant l'enfance et la puberté peut être retardée, mais leur taille adulte est généralement normale. La plupart des signes et symptômes s'améliorent de manière significative avec une gestion diététique adéquate⁵⁶ permettant de baisser le nombre d'épisodes d'hypoglycémie comme a été vu chez 3 de nos patients.

Pour Wilson les échecs thérapeutiques incluent ceux qui présentent une progression des symptômes et persistance des troubles biochimiques malgré le traitement et chez ces personnes, la transplantation hépatique peut être envisagée comme traitement de secours.⁵⁷

Aucune prise en charge spécifique n'est nécessaire dans le cas de la maladie de Gilbert qui est une affection bénigne, et une fois le diagnostic posé, la personne doit être rassurée sur le fait qu'il n'y a pas besoin de restriction alimentaire.⁵⁸

Si la galactosémie est reconnue à la naissance et traitée de manière adéquate, les problèmes hépatiques et rénaux ne se développent pas, et le développement mental initial est normal. Cependant, même avec un traitement adéquat, les enfants atteints de galactosémie peuvent avoir un quotient intellectuel (QI) inférieur à celui de leurs frères et sœurs, et ils développent souvent des problèmes de langage et d'équilibre à l'adolescence.

Dans le cas de la maladie de Gaucher, grâce au traitement enzymatique de substitution le patient peut vivre jusqu'à un âge avancé avec une excellente qualité de vie.

Le pronostic dans le cas de la maladie de Niemann Pick dépend du moment de la présentation initiale. Si la maladie se manifeste dans la petite enfance, les chances de survie sont très faibles au-delà de l'âge de 5 ans. Si elle se manifeste après 5 ans, les patients peuvent vivre jusqu'à l'âge de 20 ans.⁵⁹

6. Profil étiologique du foie métabolique:

Le foie est le centre métabolique pour de nombreux processus physiologiques, La transformation et le métabolisme des macronutriments et de certains micronutriments est l'une des fonctions les plus essentielles⁴⁰ permettant de fournir le support énergétique, structurel et fonctionnel pour les cellules de l'organisme, la perturbation de ces fonctions. Selon la voie métabolique atteinte, des manifestations hépatiques cliniques et/ou paraclinique

peuvent en résulter illustrant l'implication du foie dans le processus pathologique.

Selon Guilder et al. La plupart des maladies métaboliques du foie chez l'enfant se présentent dans le cadre d'un trouble multisystémique, avec soit une :

- Choléstase(ictère, selles décolorées, urines foncées, hyperbilirubinémie direct>50%, PAL élevées à plus de 3 fois la limite supérieur et des transaminases modérément élevées), ce tableau a été constaté dans le cas de la tyrosinémie type I, PFIC ,LCHAD, la galactosémie et le déficit de synthèse des acides biliaires
- Une insuffisance hépatique aiguë (hypoglycémie, hypoalbuminémie, ascite, coagulopathie, encéphalopathie et ictère) ⁴¹ et retrouvée dans notre série chez les cas de la tyrosinémie typeI, la maladie de Wilson, PFIC, galactosémie, la maladie de Niemann Pick et LCHAD.

Selon Guerrero et al. quatre manifestations majeures font l'essentiel de la présentation hépatique en cas d'erreur innée du métabolisme :

- la cholestase qui se manifeste par un ictère,
- les lésions hépatocellulaires qui se manifestent par une insuffisance hépatique,
- La cirrhose.
- L'organomégalie (hépatomégalie ou hépatosplénomégalie)

L'hépatomégalie est un signe clinique courant dans plusieurs formes de troubles du stockage, Selon la physiopathologie du trouble, l'hépatomégalie peut être présente avec peu ou pas d'effet sur le contrôle métabolique et synthétique hépatique, chez nos patients, l'hépatomégalie cliniquement palpable est

retrouvée chez 31 patients dont 7 atteints de glycogénose type 3, 3 tyrosinémie type I, une glycogénose type 4, 2 maladie de Niemann Pick, 14 PFIC, 2 maladies de Gaucher, 1 galactosémie, 1 LCHAD, 1 déficit en OTC.

Dans dix cas d'hépatomégalie accompagnés d'hypoglycémie, le diagnostic est principalement des glycogénoses; dans le cas de la tyrosinémie l'hépatomégalie est accompagnée d'un ictère non cholestatique, cytolyse et augmentation de taux de PAL ceci est en concordance avec les résultats de la Classification des erreurs innées révélées en période néonatale et au début de la petite enfance²¹ proposée par Saudubray suggérant que l'association d'hépatomégalie et d'hypoglycémie pourrait être en faveur d'une glycogénose type 1 ou 3, et que l'association hépatomégalie, ictère cholestatique oriente vers un trouble du métabolisme des acides biliaires, Niemann Pick type C ou LCHAD.

Lorsqu'une insuffisance hépatique est associée à ces deux dernières manifestations cela oriente vers une tyrosinémie type I ou une galactosémie, cette insuffisance hépatique est le résultat de la nécrose hépatocellulaire, soit par l'accumulation de métabolites intermédiaires toxiques (tels que le succinylacétone dans le cas de la tyrosinémie de type I, le galactose-1-phosphate dans la galactosémie ou le glucose-1-phosphate dans l'intolérance héréditaire au fructose) ou en perturbant l'intégrité cellulaire, comme dans la maladie de Wilson, les troubles de la biosynthèse des acides biliaires, les troubles peroxysomaux et les troubles de la biosynthèse du cholestérol.

Lorsque l'hépatomégalie est le principal ou le seul symptôme de présentation d'une maladie du foie, un indice clinique majeur pour le diagnostic est la consistance du foie et les caractéristiques de sa surface.

Une consistance soit ferme ou bien dure comme de la pierre peut indiquer diverses situations selon son degré, une tyrosinémie de type I, une galactosémie, une glycogénose de type IV, une hémochromatose néonatale sévère, une déficience en alpha 1-antitrypsine la maladie de Wilson, la mucoviscidose, la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Gaucher.

7. Tests spécifiques :

Parfois la clinique et les examens biologiques de base nous fournissent des résultats non concluants et on se trouve incapable de retenir un diagnostic définitif, c'est là que des examens plus spécifiques peuvent nous venir en aide permettant la détection d'anomalie biochimique spécifiques :

Le profilage quantitatif des acides aminés, de la carnitine, des acylcarnitines, et des acides gras libres dans le plasma, ainsi que des acides organiques et des acylglycines urinaires sont des examens de choix pour pouvoir établir un diagnostic biochimique d'orientation pour une multitude de troubles métabolique.⁴²

Acides aminés plasmatiques (AAP) : Des élévations spécifiques ou des profils caractéristiques des acides aminés sont observés dans les amino acidopathies telles que la phénylcétonurie (PKU), la tyrosinémie, la maladie urinaire du sirop d'érable (MSUD), et plusieurs troubles du cycle de l'urée (par exemple, citrullinémie, acidurie argininosuccinique). En outre, certaines acidémies organiques sont caractérisées par des élévations de l'acide aminé glycine.

Acides organiques urinaires (AOA) : Les acidémies organiques peuvent être diagnostiquées par les caractéristiques de l'élévation des acides organiques dans l'urine, mais ce test peut également être utilisé pour étayer le diagnostic d'autres types d'affections comme les FAOD et les aminoacidopathies. Le test UOA est plus sensible lorsqu'il est réalisé alors que le patient est dans un état catabolique, comme le jeûne ou la maladie.

Profil d'acylcarnitine plasmatique (PAC) : Ce profil peut être utile pour le diagnostic de l'FAOD, et des schémas caractéristiques sont observées pour la plupart des acidémies organiques. Le PAC présente des chaînes de carbone liées (estérifiées) à la carnitine. C2- C18 (chaînes avec des squelettes de 2-18 carbones) acylcarnitines sont quantifiées dans ce test et peuvent indiquer des conditions spécifiques. Par exemple, les élévations des acylcarnitines à chaîne moyenne (C6-C10) sont indicatives d'un déficit en acyl CoA déshydrogénase (MCAD) à chaîne moyenne, tandis que les élévations des acylcarnitines à 3 ou 5 carbones (acylcarnitines C3 ou C5) sont observées dans certaines acidémies organiques.

Le profil PAC a permis de détecter la plupart des FAOD et des acidémies organiques sur un seul échantillon de plasma ou de sang, ce qui a révolutionné le diagnostic des maladies métaboliques et le dépistage des nouveau-nés.

Analyse de la carnitine : Ce test évalue les concentrations de la carnitine libre et totale et des esters de carnitine (acylcarnitines non fractionnées) dans le plasma ou l'urine. Des valeurs plasmatiques de carnitine libre très basses peuvent être observées dans le cas d'une carence primaire en carnitine, un trouble traitable de l'absorption de la carnitine. Un taux élevé d'esters de carnitine (acylcarnitines) peut se produire dans tout trouble métabolique entraînant une accumulation d'acylcarnitines (acidémies organiques, FOAD et cétose).

Les valeurs de carnitine plasmatique sont généralement plus utiles que les valeurs urinaires.⁴³

D'autres analyses sont suggérés par l'orientation initiale, permettant d'étayer mieux la suspicion diagnostic voire le confirmer.

Un taux de ceruloplasmine plasmatique bas dans le cadre de la maladie de Wilson permet de confirmé le diagnostic ; chez les personnes dont les données cliniques et biochimiques sont difficiles à interpréter, les tests génétiques de dépistage des mutations de l'ATP7B ont grandement amélioré la capacité de diagnostiquer cette maladie.⁴⁶

Un taux de succinylacétone urinaire élevé permet la confirmation de la tyrosinémie type I.⁴⁷

La mise en évidence d'une activité déficitaire de la glucocerebrosidase dans le sang permet la confirmation de la maladie de Gaucher. Après confirmation l'analyse du gène GBA est réalisée afin de caractérisé le génotype.⁴⁸

Le dosage de l'activité de l'acide sphingomyelinase et le séquençage du gène SMPD1 est la méthode la plus fiable pour confirmer un diagnostic de Niemann Pick⁴⁹.

Un taux bas de l'activité de l'enzyme débranchante (amylase 1-6 glucosidase) dosé dans les leucocytes le plus souvent confirme le diagnostic de glycogénose type 3.⁵⁰

Le diagnostic de la galactosémie classique est établi par la détection d'une concentration élevée de galactose-1-phosphate érythrocytaire et d'une activité enzymatique réduite de la galactose-1-phosphate uridylyltransérase (GALT) érythrocytaire.⁵¹

PFIC : Le génotypage doit être utilisé pour confirmer le diagnostic de PFIC chez les enfants affectés.⁵²

Déficit de synthèse des acides biliaires : l'analyse des acides biliaires urinaires et sériques en chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse, montre un profil d'excrétion urinaire spécifique de chaque type de déficit de synthèse des acides biliaires⁵³.

LCHAD : La confirmation se fait par une analyse moléculaire du gène HADHA. L'analyse enzymatique de fibroblastes ou de lymphocytes en culture montre un déficit isolé de l'activité de la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase à longue chaîne⁵⁴.



Conclusion

Bien que les EIM soient rares individuellement, collectivement leur incidence est élevée, d'où l'intérêt d'avoir un haut niveau de suspicion clinique d'une erreur innée du métabolisme devant une symptomatologie hépatique évidente. L'hépatomégalie, l'ictère, la cytolyse et la choléstase dominent la présentation hépatique dans notre série.

La grande majorité de ces troubles sont hérités d'une manière autosomique récessive.

De hauts niveaux de consanguinités accompagnent une incidence élevée d'EIM dans les régions de la méditerranée orientale, dont le Maroc fait partie.

En cas de haut niveau de suspicion clinique et afin d'éviter les diagnostics tardifs, il faut orienter le patient vers un centre spécialisé pour une prise en charge plus adéquate où des examens plus spécifiques permettent de confirmer le diagnostic.

La difficulté d'accès à certains examens spécifiques comme les dosages enzymatiques, le génotypage et l'immunomarquage retarde le diagnostic de certitude.

A travers notre étude, nous retenons que les maladies du stockage du glycogène notamment la glycogénose type III se manifestent principalement par une hépatomégalie dans un contexte d'hypoglycémie est le traitement est principalement diététique.

La maladie de Niemann Pick type C et la maladie de Gaucher sont des maladies de surcharge lysosomales qui se manifestent principalement par une hépatomégalie. Le diagnostic de certitude permet d'instaurer un traitement de substitution (enzymothérapie) pour la maladie de Gaucher.

La principale manifestation dans le cas de la maladie de Wilson est l'insuffisance hépato cellulaire, quand le diagnostic est tardif.

La cholestase prend le devant du tableau clinique dans le cas de tyrosinémie type I, PFIC et déficit de synthèse des acides biliaires.

Selon l'atteinte hépatique prédominante, un ensemble d'étiologies doit être évoquée, le type d'anomalie associée et les bilans initiaux orientent spécifiquement vers une erreur innée du métabolisme expliquant les troubles

La prise en charge dans un centre spécialise permettra d'établir le diagnostic de certitude et proposer le traitement adéquat, il peut s'agir d'un traitement symptomatique ou curatif.

En pratique le praticien doit suspecter un foie métabolique devant 4 principales manifestations hépatiques¹⁷ :

- L'hépatomégalie :
 - Maladie de stockage du glycogène
 - Maladies de surcharges lysosomals
- la cholestase qui se manifeste souvent par un ictère :
 - Déficit en α 1-Antitrypsin
 - Déficit en arginase
 - Maladie de Byler
 - Désordres congénitaux de glycosylation
 - Xanthomatose cérébrotendineuse
 - Troubles de synthèse du cholestérol
 - Déficit en citrine
 - Déficit en COG-7
 - Fibrose kystique
 - Galactosémie

- Troubles de synthèse des acides biliaires
- Déficit en longue chaîne-3- hydroxyacyl-CoA déshydrogénase
- Acidurie mévalonique
- Niemann-Pick C
- Désordres péroxisomaux
- Tyrosinémie type 1
- Hyperbilirubinémie congénitale
- les lésions hépatocellulaires qui se manifestent par une insuffisance hépatique :
 - L'hémoglobine Barts
 - Désordres congénitaux De glycosylation
 - Porphyrurie erythropoïétique
 - Galactosialidose
 - GM1 gangliosidose
 - Acidurie mévalonique
 - Mucopolysaccharidose type VII
 - Niemann-Pick A et C
 - Sialidose type II
 - Déficit en transaldolase
 - Troubles d'oxydation des acides gras
 - Déficit en fructose 1,6 bisphosphatase
 - Intolérance héréditaire au fructose
 - Galactosémie
 - Syndrome de déplétion mitochondriale en ADN
 - Hémochromatose néonatale
 - Troubles de la chaîne respiratoire
 - Tyrosinémie type I
 - ACAD 9
 - Déficit en α 1-Antitrypsin
 - Maladie du stockage des esters de cholestérol
 - Acidurie propionique

- Acidurie méthylmalonic
- Troubles de la cétogenèse
- Déficit en pyruvate carboxylase
- Déficit en S-adenosylhomocysteine hydrolase
- Troubles du cycle de l'urée
- Maladie de Wolman
- Maladie de Wilson
- La cirrhose :
 - Polydystrophie infantile progressive d'Alpers
 - Déficit en α 1-Antitrypsine
 - Déficit en arginase
 - Désordres congénitaux de glycosylation
 - Maladie du stockage des esters de cholestérol
 - Fibrose kystique
 - Galactosémie
 - Maladie de Gaucher
 - Glycogénose type IV
 - Hémochromatose
 - Intolérance héréditaire au fructose
 - Déficit en longue chaîne-3- hydroxyacyl-CoA déshydrogénase
 - Désordres péroxisomaux
 - Déficit en adenosylhomocysteine hydrolase
 - Sitostérolémie
 - Déficit en transaldolase
 - Tyrosinémie type 1
 - Maladie de Wilson
 - Maladie de Wolman



Résumés

Résumé :

Titre : Profil étiologique du foie métabolique chez l'enfant.

Auteur : Ouamaliche Mouad

Directeur de thèse : Pr.Meskini Toufik

Mots clés : Foie, Métabolique, Innées, Enfants, Erreurs.

Introduction : les erreurs innées du métabolisme(EIM) à manifestation hépatique chez l'enfant sont un groupe de troubles dans lequel une anomalie génétique, provoque un blocage dans une voie métabolique, la symptomatologie clinique est le résultat de l'accumulation du substrat toxique, d'une déficience du produit, ou des deux.

Objectifs : ces EIM avec atteinte hépatique ont une symptomatologie liée au foie et se présentent sous forme de cholestase, d'insuffisance hépatocellulaire, d'hépatomégalie et/ou de cirrhose. L'objectif de notre travail est d'identifier les EIM dont la manifestation est hépatique chez l'enfant.

Matériels et méthodes : il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée dans le service de pédiatrie 3 à l'Hôpital d'enfant de Rabat, durant la période allant d'octobre 2020 à novembre 2021.L'étude inclus les patients porteurs d'EIM avec atteinte hépatique, avec un intervalle d'âge allant de la naissance à 18ans.

Résultats : il s'agit de 70 patients, 43 garçons, 27 filles, la moyenne d'âge est de 3,75ans, la consanguinité est retrouvée dans 64,2% des cas soit (45 cas). Les étiologies du foie métabolique dans notre série sont 24cas de PFIC, 10cas de glycogénoses, 9cas de tyrosinémie, 9cas de la maladie de Wilson, 6cas de la maladie de Gilbert, 4cas de la maladie de Gaucher, 3cas de la maladie de Niemann Pick, 2cas de galactosémie, 1cas de déficit en OTC, 1cas de LCHAD, 1cas de déficit de synthèse des acides biliaires.

Conclusion : les étiologies du foie métabolique sont variées, dominées par les causes cholestatiques.

Le diagnostic précoce permet d'améliorer le pronostic des causes traitables, d'où l'intérêt d'orienter précocement le patient vers un centre spécialisé.

Abstract:

Title: Etiological profile of metabolic liver in children

Author: Ouamaliche Mouad

Supervisor: Pr.Toufik Meskini

Keywords: Liver, Metabolic, Inborn, children, Errors.

Introduction: inborn errors of metabolism with hepatic manifestations in infants are a group of diseases in which a gene defect causes a blockage in a metabolic pathway. Clinical symptomatology is the result of toxic substrate accumulation, product deficiency, or both.

Objective: These IEMs with hepatic involvement have a liver-related symptomatology and present as cholestasis, hepatocellular insufficiency, hepatomegaly and/or cirrhosis. The objective of our work is to identify IEMs with hepatic manifestation in children.

Methods and materials: This is a retrospective descriptive study conducted in the department of pediatrics 3 at the Children's Hospital of Rabat, during the period from October 2020 to November 2021. The study included IEM patients with hepatic involvement, with an age that ranged from birth to 18 years old.

Results: There are 70 patients, 43 boys, 27 girls, the average age is 3.75 years, consanguinity is found in 64.2% of cases (45 cases). The etiologies of metabolic liver in our series are 24 cases of PFIC, 10 cases of glycogenosis, 9 cases of tyrosinemia, 9 cases of Wilson's disease, 6 cases of Gilbert's disease, 4 cases of Gaucher's disease, 3 cases of Niemann Pick's disease, 2 cases of galactosemia, 1 case of OTC deficiency, 1 case of LCHAD, 1 case of bile acid synthesis deficiency.

Conclusion: The etiologies of metabolic liver are varied, dominated by cholestatic causes. Early diagnosis improves the prognosis of treatable causes, hence the interest of early referral to a specialized center.

ملخص:

العنوان: التحليل السببي للكبد الأيضي

المؤلف: معاد وعماليش

المشرف: الأستاذ توفيق مسكيني

الكلمات الأساسية: الكبد- الأيضي - الوراثة - أطفال - أخطاء.

مقدمة : الأخطاء الوراثية الأيضية ذات التمثيل الكبدي لدى الطفل هي مجموعة من الأمراض حيث الخطأ الوراثي يسبب إيقاف في المسار الأيضي, الأعراض السريرية هي نتيجة تراكم مادة سامة, نقص في الناتج أو هما معا.

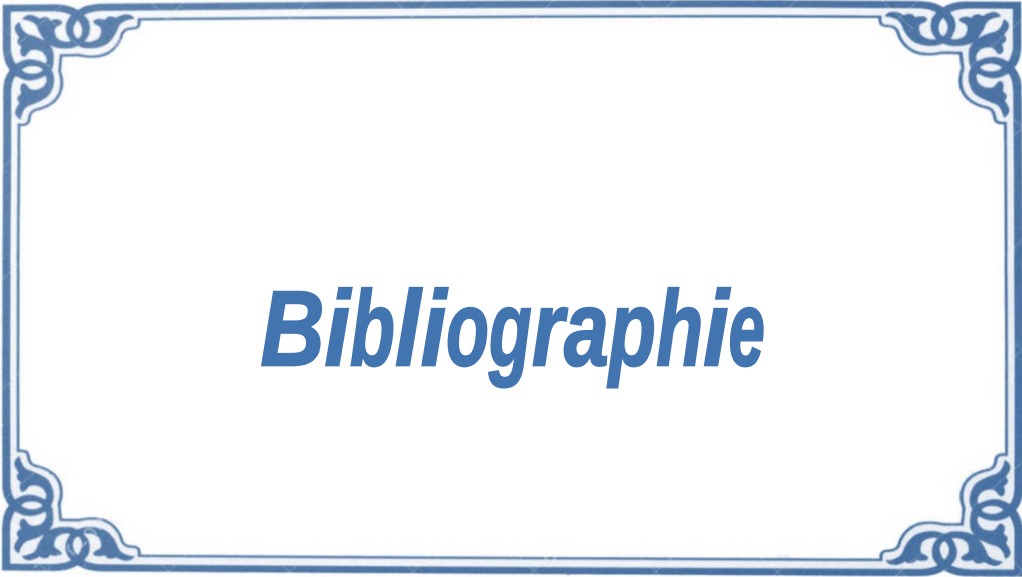
الهدف : هذه الأخطاء الوراثية الأيضية لديها أعراض مرتبطة بالكبد تتمثل في الركود الصفراوي, الفشل الكبدي, التضخم الكبدي والتشمع الكبدي. الهدف من بحثنا هذا هو ايجاد الأخطاء الوراثية الأيضية ذات الأعراض الكبدية عند الطفل.

الأدوات والطرق :يتعلق الأمر بدراسة وصفية بأثر رجعي نفذت في مصلحة طب الأطفال 3 بمستشفى الأطفال بالرباط خلال الفترة الممتدة بين أكتوبر 2020 ونونبر 2021 في هذا البحث تم ادراج المرضى الأيضيين ذوي الأعمار التي تتراوح بين 0 و18 سنة.

النتائج: يتعلق الأمر ب70 مريضا 43 ذكورا و27 إناث متوسط أعمارهم 3,75 سنة, القرابة توجد في 64,2% من الحالات ما يعادل 45 حالة. تم جرد 24 حالة من PFIC, 10 حالات من الكليوكينوز, 9 حالات من التيروزينيميا, 9 حالات من مرض ويلسون, 6 حالات من مرض جليبر, 4 حالات من مرض كوشيه, 3 حالات من مرض نيمانبيك, حالتان من الكالاكطوزيميا, حالة واحدة من OTC, حالة واحدة من LCHAD, حال واحدة من نقص صناعة الأحماض البيئية .

استنتاج : أسباب الأخطاء الوراثية الأيضية متعددة, تهيمن عليها أسباب الركود الصفراوي.

التشخيص المبكر يحسن من نتيجة التداوي للأمراض القابلة للعلاج ومنه فائدة توجيه هؤلاء المرضى إلى مراكز متخصصة.



Bibliographie

- [1]. A. E. Garrod. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Mol Med*. 1996 May; 2(3): 274–282.
- [2]. Carlos R Ferreira, Clara D M van Karnebeek, Jerry Vockley, Nenad Blau. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2019 Jan; 21(1):102-106.
- [3]. Fatih Ezgu. Inborn Errors of Metabolism. *Adv Clin Chem*. 2016; 73:195-250.
- [4]. Rebecca Jeanmonod, Edinen Asuka, Donald Jeanmonod. Inborn Errors Of Metabolism. StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jul 20.
- [5]. Sherif RZ Abdel misih, Mark bloomston, Liver anatomy, surgical clinics of North America, Elsevier 2010; 90(4): 643-653.
- [6]. Ozougwu jevas C. Physiology of the liver, *International journal of research in pharmacy and biosciences* 2017; 4(8): 13-24
- [7]. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, et al. Physiology, Liver. StatPearls Publishing. May 9, 2021.
- [8]. Maitre M, Blicklé J F. Métabolismes hépatiques. Elsevier; 2008.
- [9]. Weinman S, Méhul P .Toute la biochimie. Dunod; 2004.
- [10]. Munechika Enjoji, Motoyuki Kohjima, Makoto Nakamuta. Lipid metabolism and the liver. Springer. Jan 1 2016; 18: 105-122
- [11]. Sander M Houten, Mitsuhiro Watanabe, Johan Auwerx. Endocrine functions of bile acids. *EMBO J*. 2006 Apr 5; 25(7): 1419–1425.

- [12]. Jenny Hadrevi, Bijar Ghafouri, Britt Larsson, Björn Gerdle, Fredrik Hellström. Multivariate modeling of proteins related to trapezius myalgia, a comparative study of female cleaners with or without pain. PLoS One. 2013 Sep 4; 8(9):e73285.
- [13]. X Liu, H Wang, X Liang, M S Robert. Hepatic metabolism in liver health and disease. Academic Press 2017; 30: 391-400.
- [14]. Lala V, Goyal A, Bansal P, et al. Liver Function Tests. StatPearls Publishing. August 20, 2021.
- [15]. Donald Waters, Davies Adeloye, Daisy Woolham, Elizabeth Wastnedge, Smruti Patel, Igor Rudan. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. J Glob Health. 2018 Dec;8(2):021102.
- [16]. Andressa Romão, Priscila Endlich Alves Simon and al. Initial clinical presentation in cases of inborn errors of metabolism in a reference children's hospital: still a diagnostic challenge. Rev Paul Pediatr. 2017 Jul-Sep; 35(3): 258–264.
- [17]. Ruben Bonilla Guerrero, Karen M Kloke, Denise Salazar. Inborn errors of metabolism and the gastrointestinal tract. Gastroenterol Clin North Am. 2019 Jun; 48(2):183-198.
- [18]. Nishant Tripathi, Ishwarlal Jialal. Conjugated Hyperbilirubinemia. StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- [19]. Peter T Clayton. Inborn errors presenting with liver dysfunction. Semin Neonatol. 2002 Feb;7(1):49-63.

- [20]. Heli Bhatt and Girish S. Rao. Management of Acute Liver Failure: A Pediatric Perspective. *Curr Pediatr Rep.* 2018; 6(3): 246–257.
- [21]. Jean-Marie Saudubray. *Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Paediatrics.* Springer, Berlin, Heidelberg 2012.
- [22]. PAUL KRUSZKA. Inborn Errors of Metabolism: From Preconception to Adulthood. *Am Fam Physician.* 2019 Jan 1; 99(1):25-32.
- [23]. Ruben Bonilla Guerrero, Denise Salazar, Pranoot Tanpaiboon. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Dec; 6(24): 470.
- [24]. Andreas Schulze, Martin Lindner, Dirk Kohlmüller, Katharina Olgemöller, Ertan Mayatepek, Georg F Hoffmann. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003 Jun; 111(6 Pt 1):1399-406.
- [25]. Waleed Hamad Al Bu Ali, Magdy Hassan Balaha, Mohammed Saleh Al Moghannum, Ibrahim Hashim. Risk factors and birth prevalence of birth defects and inborn errors of metabolism in Al Ahsa, Saudi Arabia. *Pan Afr Med J.* 2011; 8:14.
- [26]. Huma Arshad Cheema, Hassan Suleman Malik, Arit Parkash, Zafar Fayyaz. Spectrum of Inherited Metabolic Disorders in Pakistani Children Presenting at a Tertiary Care Centre. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016 Jun; 26(6):498-502.
- [27]. Carlos R Ferreira, David Cassiman, Nenad Blau. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab.* 2019 Jun;127(2):117-121.

- [28]. Sinclair L. A new look of the inborn errors of metabolism. *Ann Clin Biochem* 1982; 19:314-321.
- [29]. Hanna AlObaidy. Patterns of inborn errors of metabolism: A 12 year single-center hospital-based study in Libya. *Qatar Med J*. 2013 Dec 23; 2013(2):57-65.
- [30]. Raja Majid Afzal, Allan Meldgaard Lund, Flemming Skovby. The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Jan 11; 15:6-10.
- [31]. Allan Chiaratti de Oliveira, Amélia Miyashiro Nunes dos Santos, Ana Maria Martins, Vânia D'Almeida. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2001; 119(5): 160-4.
- [32]. Pat McKiernan. Metabolic liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Jun;36(3):287-90.
- [33]. Marisha Agana, Julia Frueh, Manmohan Kamboj, Dilip R Patel, Shibani Kanungo. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):469.
- [34]. Hasan Özen. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007 May 14; 13(18): 2541–2553.
- [35]. B Burwinkel, H D Bakker, E Herschkovitz, S W Moses, Y S Shin, M W Kilimann. Mutations du gène de la glycogène phosphorylase hépatique (PYGL) à l'origine de la glycogénose de type VI . *Am J Hum Genet*. 1998 Apr; 62(4):785-91.

- [36]. Hamza Bajwa, Waqas Azhar. Niemann-Pick Disease. StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- [37]. U. Garg, L.D. Smith. Introduction to laboratory diagnosis and biomarkers in inborn error of metabolism. Elsevier 2017.
- [38]. Himanshu Goel, Allison Lusher, Avihu Boneh. Pediatric mortality due to inborn errors of metabolism in Victoria, Australia: a population-based study. JAMA. 2010 Sep 8; 304(10):1070-2.
- [39]. Elijah Trefts, Maureen Gannon, David H Wasserman. The liver. Curr Biol. 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151.
- [40]. Robert Hegarty, Nedim Hadzic, Paul Gissen, Anil Dhawan. Troubles métaboliques héréditaires se présentant comme une insuffisance hépatique aiguë chez les nouveau-nés et les jeunes enfants : L'expérience du King's College Hospital. Eur J Pediatr. 2015 Oct; 174(10):1387-92.
- [41]. Devin Oglesbee, Piero Rinaldo, Laboratory Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge University Press. 2007.
- [42]. Gregory M Rice, Robert D Steiner. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). Pediatr Rev. 2016 Jan; 37(1):3-15; quiz 16-7, 47.
- [43]. Hammad S. Chaudhry, Arayamparambil C. Anilkumar. Wilson disease. StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- [44]. Kathleen Donovan, Nilmarie Guzman. Déficit en Ornithine Transcarbamylase. Éditions StatPearls. August 11,2021.
- [45]. J V Leonard, A A M Morris, Urea cycle disorders, Semin Neonatol. 2002 Feb; 7(1):27-35.

- [46]. Michael L Schilsky, Aftab Ala. Genetic testing for Wilson disease: availability and utility. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Feb; 12(1):57-61.
- [47]. Lisa Sniderman King, Cristine Trahms, C Ronald Scott. Tyrosinemia Type I. University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- [48]. Protocole National de Diagnostic et de Soins(PNDS), Maladie de Gaucher, Centre de référence des maladies lysosomales. Décembre 2015.
- [49]. Abdelmajeed Nasereddin, Suheir Ereqat. Deep sequencing of SMPD1 gene revealed a heterozygous frameshift mutation (p.Ser192Alafs) in a Palestinian infant with Niemann–Pick disease type A: a case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12: 272.
- [50]. Protocole National De Diagnostic et de Soins(PNDS). Glycogénose de Type III. Centre de référence des Maladies héréditaires du métabolisme.
- [51]. Rubio-Gozalbo .Orpha.net. 2011 Dec.
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=352
- [52]. Anne Davit-Spraul, Emmanuel Gonzales, Christiane Baussan, Emmanuel Jacquemin. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Jan 8;4:1.
- [53]. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), Déficits de synthèse des acides biliaires primaires, Centre de Référence Coordonnateur de l’Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques, 27 nov. 2019.

- [54]. Simon Olpin. Orpha.net. 2014 Feb. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=5
- [55]. F J van Spronsen, Y Thomasse, G P Smit, J V Leonard, P T Clayton, V Fidler, R Berger, H S Heymans. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*. 1994 Nov; 20(5):1187-91.
- [56]. Christiaan P Sentner, Irene J Hoogeveen David A Weinstein and al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2016 Sep;39(5):697-704.
- [57]. Michael L Schilsky. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin Liver Dis*. 2017 Nov;21(4):755-767.
- [58]. Andrew Fretzayas, Maria Moustaki, Olga Liapi, Themistocles Karpathios. Gilbert syndrome, *Eur J Pediatr*. 2012 Jan; 171(1):11-5.

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.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

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 وشرعي 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: 435

سنة : 2021

التحليل السببي للكبد الأيضي عند الطفل فيما يخص 70 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد معاذ وعماليش

المزوداد في 29 أكتوبر 1995

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الكبد؛ الأيضي؛ أخطاء؛ وراثية؛ الطفل

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيسة

السيدة نزهة موعان

مشرف

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد توفيق المسكين

عضوة

أستاذ في طب الأطفال

السيد سعيد الطائر

أستاذ في طب الأطفال

السيدة أمال تهيمو إزكا

أستاذة في طب الأطفال