



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



Année : 2021

Thèse N° :263

HYPERGLYCINEMIE SANS CETOSE : A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS ET REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame Imane KARAM

Née le 08 Janvier 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés: Hyperglycémie - Nouveau-né - Glycine - Mutations génétiques - Système de clivage de la glycine

Membres du Jury :

Monsieur AGADR Aomar

Professeur de pédiatrie

Monsieur ABILKASSEM Rachid

Professeur de pédiatrie

Madame HASSANI Amale

Professeur de pédiatrie

Madame EL KABABRI Maria

Professeur de pédiatrie

Monsieur OURRAI Abdelhakim

Professeur de pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِمُ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENSHONORAIRES:

1962 -1969:ProfesseurAbdelmalek FARAJ
1969 -1974:ProfesseurAbdellatifBERBICH
1974 -1981:ProfesseurBachir LAZRAK
1981 -1989:ProfesseurTaiebCHKILI
1989 -1997:ProfesseurMohamed
TaharALAOUI1997 -
2003:ProfesseurAbdelmadjidBELMAHI2003 -
2013:ProfesseurNajiaHAJJAJ-HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

ProfesseurMohamedADNAOUI

Vice-DoyenchargédesAffairesAcadémiques etestudiantines

ProfesseurBrahimLEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur TaoufiqDAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

ProfesseurYounesRAHALI

Secrétaire Général

Mr.MohamedKARRA

Enseignantmilitaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINSET PHARMACIENS

PROFESSEURSD E L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre1984

Pr.MAAOUNI Abdelaziz
Pr.MAAZOUZIAhmedWajdi
Pr.SETTAFAbdellatif

MédecineInterne-[CliniqueRoyale](#)
Anesthésie-Réanimation
PathologieChirurgicale

Décembre 1989

Pr.ADNAOUMohamed
Pr.OUAZZANI TaïbiMohamed Réda

MédecineInterne-[Doyende laEMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr.KHARBACH Aïcha
Pr.TAZISaoud Anas

Gynécologie-Obstétrique
AnesthésieRéanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr.AZZOUZIAbderrahim
Pr.BAYAHIA Rabéa
Pr.BELKOUCHIAbdelkader
Pr.BENSOUDA Yahia
Pr.BERRAHO Amina
Pr.BEZAD Rachid

AnesthésieRéanimation
Néphrologie
ChirurgieGénérale
Pharmaciegalénique
Ophtalmologie
GynécologieObstétrique [Méd.ChefMaternité](#)

desOrangers

Pr.CHERRAH Yahia
Pr.CHOKAIRI Omar
Pr.KHATTAB Mohamed
Pr.SOULAYMANIRachida
Pr. TAOUFIKJamal

Pharmacologie
HistologieEmbryologie
Pédiatrie
Pharmacologie-[Dir. du CentreNationalPV Rabat](#)
Chimiéthérapeutique

Décembre 1992

Pr.AHALLATMohamed
Pr.BENSOUDA Adil
Pr.CHAHED OUAZZANILaaziza
Pr.CHRAIBICHafiq
Pr.ELOUAHABIAbdessamad
Pr.FELLATRokaya
Pr. JIDDANEMohamed
Pr.ZOUHDI Mimoun

ChirurgieGénérale[Doyende FMPT](#)
AnesthésieRéanimation
Gastro-Entérologie
GynécologieObstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr.BENJAAFAR Nouredine
Pr.BEN RAISNozha
Pr.CAOUMalika
Pr.CHRAIBIAbdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
EndocrinologieetMaladiesMétaboliques[Doyen](#)

delaFMPA

Pr.EL AMRANISabah
Pr.ERROUGANIAbdelkader
Pr.ESSAKALIMalika
Pr.ETTAYEBIFouad
Pr.IFRINELahssan
Pr.RHRABBrahim
Pr.SENOUCIKarima

GynécologieObstétrique
ChirurgieGénérale-[DirecteurduCHUIS](#)
Immunologie
ChirurgiePédiatrique
ChirurgieGénérale
Gynécologie-Obstétrique
Dermatologie

Enseignantmilitaire

Mars 1994

Pr.ABBAR Mohamed*
Pr.BENTAHILA Abdelali
Pr.BERRADA Mohamed Saleh
Pr.CHERKAOUILalla Ouafae
Pr.LAKHDAR Amina
Pr.MOUANENezha

Mars 1995

Pr.ABOUQUAL Redouane
Pr.AMRAOUMohamed
Pr.BAIDADA Abdelaziz
Pr.BARGACHSamir
Pr.EL MESNAOUIAbbes
Pr.ESSAKALIHOUSSYNILeila
ANDALOUSSIAhmed
Pr.OUAZZANI CHAHDIBahia
Pr.SEFIANIAAbdelaziz
Pr.ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr.BELKACEMRachid
Pr.BOULANOUAR Abdelkrim
Pr.EL ALAMIEL FARICHA EL Hassan
Pr.GAOUZI Ahmed
Pr.OUZEDDOUN Naima
Pr.ZBIRELMehdi*

Novembre 1997

Pr.ALAMIMohamed Hassan
Pr.BIROUKNazha
Pr.FELLATNadia
Pr.KADDOURINoureddine
Pr.KOUTANIAAbdellatif
Pr.LAHLLOU MohamedKhalid
Pr.MAHRAOUICHAFIQ
Pr. TOUFIQJallal
Pr.YOUSFIMALKIMounia

Novembre 1998

Pr.BENOMARALI
Pr.BOUGTABAbdesslam
Pr.ERRIHANIHassan
Pr.BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr.ABIDAhmed*
Pr.AITOUAMARHassan

.BENJELLOUN DakhamaBadrSououd
Pr.BOURKADIJamal-Eddine
Pr.CHARIFCHEFCHAOUNIAMontacer
Pr.ECHARRABEL Mahjoub
Pr.ELFTOUH Mustapha
Enseignantmilitaire

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie-Orthopédie
Ophtalmologie
GynécologieObstétrique
Pédiatrie

RéanimationMédicale
ChirurgieGénérale
GynécologieObstétrique
GynécologieObstétrique
ChirurgieGénérale
Oto-Rhino-LaryngologiePr.IBEN ATTYA
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
RéanimationMédicale

ChirurgiePédiatrie
Ophtalmologie
ChirurgieGénérale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie[DirecteurHMIMohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
ChirurgiePédiatrique
Urologie
ChirurgieGénérale
Pédiatrie
Psychiatrie [DirecteurHôp.Ar-raziSalé](#)
GynécologieObstétrique

Neurologie[Doyende laEM Abulcassis](#)
ChirurgieGénérale
OncologieMédicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie

PédiatriePr
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
ChirurgieGénérale
ChirurgieGénérale
Pneumo-phtisiologie

Pr.ELMOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTERajae
Pr.TAZIMEZALEKZoubida

Novembre 2000

Pr.AIDI Saadia
Pr.AJANA FatimaZohra
Pr.BENAMRSaid
Pr.CHERTIMohammed
Pr.ECH-CHERIFELKETTANISelma
Pr.EL HASSANIamine
Pr.ELKHADERKhalid
Pr.GHARBIMohamed El Hassan

.MDAGHRI ALAOUIASmae

Décembre 2001

Pr.BALKHIHicham*
Pr.BENABDELJLILMaria
Pr.BENAMARLoubna
Pr.BENAMORJouda
Pr.BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANIRajae
Pr.BENOUACHANETHami
Pr.BEZZAAhmed*
Pr.BOUCHIKHIIDRISSIMed Larbi
Pr.BOUMDINEI Hassane*
Pr.CHATLatifa
Pr.EL HIJRIAhmed
Pr.EL MAAQILIMoulayRachid
Pr.EL MADHITarik
Pédiatrie **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
Pr.ELOUNANIMohamed
Pr.ETTAIRSaid

Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)

Pr.GAZZAZMiloudi*
Pr.HRORA Abdelmalek
Pr.KABIRIEL Hassane*
Pr.LAMRANIMoulay Omar
Pr.LEKEHALBrahim
Dchargé Aff Acad. Est.
Pr.MEDARHRIJalil
Pr.MIKDAMEMohammed*
Pr.MOHSINERaouf
Pr.NOUINIYassine
Pr.SABBAH Farid
Pr.SEFIANIYasser
Pr.TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr.AMEUR Ahmed*
Pr.AMRIRachida

Enseignant militaire

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Pr
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-

Chirurgie Générale
Pédiatrie-

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie

Pr.AOURARH Aziz*
Pr.BAMOUYoussef*
Pr.BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr.BENZEKRILaila
Pr.BENZZOUBEIR Nadia
Pr.BERNOUSSI Zakiya
Pr.CHOHO Abdelkrim*
Pr.CHKIRATEBouchra
Pr.EL ALAMIELFellousSidiZouhair
Pr.FILALIADIB Abdelhai
Pr.HAJJIZakia
Pr.KRIOUILE Yamina
Pr.OUJILALAbdelilah
Pr.RAISS Mohamed
Pr.SIAH Samir*
Pr.THIMOUAamal
Pr.ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr.ABDELLAHEI Hassan
Pr.AMRANIMariam
Pr.BENBOUZID Mohammed Anas
LaryngologiePr.BENKIRANEAhmed*
Pr.BOULAADAS Malik
Pr.BOURAZZAAhmed*
Pr.CHAGAR Belkacem*
Pr.CHERRADINadia
Pr.EL FENNIJamal*
Pr.EL HANCHI ZAKI
Pr.ELKHORASSANIMohamed
Pr.HACHIHafid
Pr.JABOUIRIKFatima
Pr.KHARMAZMohamed
Pr.MOUGHILSaid
Pr.OUBAAZAbdelbarre*
Pr.TARIB Abdelilah*
Pr.TIJAMIFouad
Pr.ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr.ABBASSIAbdellah
Pr.ALKANDRYSif Eddine*
Pr.ALLALIFadoua
Pr.AMAZOUZIAbdellah
Pr.BAHIRIRachid
Pr.BARKATAmina
Pr.BENYASS Aatif*
Pr.DOUDOUH Abderrahim*
Pr.HAJJILEila
Pr.HESSISSENLeila
Pr.JIDALMohamed*
Enseignantmilitaire

Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
EndocrinologieetMaladiesMétaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
AnatomiePathologique
ChirurgieGénérale
Pédiatrie
ChirurgiePédiatrique
GynécologieObstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
ChirurgieGénérale
AnesthésieRéanimation
Pédiatrie
ChirurgieGénérale

Ophtalmologie
AnatomiePathologique
Oto-Rhino-
Gastro-Entérologie
StomatologieetChirurgieMaxillo-faciale
Neurologie
TraumatologieOrthopédie
AnatomiePathologique
Radiologie
GynécologieObstétrique
Pédiatrie
ChirurgieGénérale
Pédiatrie
TraumatologieOrthopédie
ChirurgieCardio-Vasculaire
Ophtalmologie
PharmacieClinique
ChirurgieGénérale
Cardiologie

ChirurgieRéparatriceetPlastique
ChirurgieGénérale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. AlAyachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie

Pr.LAAROUSSIMohamed
Pr.LYAGOUBIMohammed
Pr.SBIHISouad
Pr.ZERAIDINajia

AVRIL 2006

Pr.ACHEMLALLahsen*
Pr.BELMEKKIAbdelkader*
Pr.BENCHEIKH Razika
Pr.BOUHAFS Mohamed ElAmine
Pr.BOULAHYA Abdellatif*

IbnSina Marr.

Pr.CHENGUETIANSARIAnas
Pr.DOGHMINawal
Pr.FELLATIbtissam
Pr.FAROUDY Mamoun
Pr.HARMOUCHEHicham
Pr.IDRISS LAHLOUAmine*
Pr.JROUNDILaila
Pr.KARMOUNITariq
Pr.KILIAmina
Pr.KISRA Hassan
Pr.KISRA Mounir
Pr.LAATIRISAbdelkader*
Pr.LMIMOUNIBadreddine*
Pr.MANSOURIHamid*
Pr.OUANASS Abderrazzak
Pr.SAFISoumaya*
Pr.SOUALHIMouna
Pr.TELLALSaida*
Pr.ZAHRAOUIRachida

Octobre 2007

Pr.ABIDI Khalid
Pr.ACHACHILeila
Pr.AMHAIJILarbi*
Pr.AOUFISarra
Pr.BAITEAbdelouahed*
Pr.BALOUCH Lhousaine*
Pr.BENZIANEHamid*
Pr.BOUTIMZINENouridine
Pr.CHERKAOUINAoual*
Pr.EL BEKKALIYoussef*
Pr.EL ABSIMohamed
Pr.EL MOUSSAOUIRachid
Pr.EL OMARIFatima
Pr.GHARIB Nouredine
Pr.HADADIKhalid*
Pr.ICHOU Mohamed*
Pr.ISMAILINadia
Pr.KEBDANITayeb
Enseignantmilitaire

ChirurgieCardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-EmbryologieCytogénétique
GynécologieObstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie-Pédiatrique
ChirurgieCardio-Vasculaire.**DirecteurHôpital**

GynécologieObstétrique
Cardiologie
Cardiologie
AnesthésieRéanimation
MédecineInterne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie-Pédiatrique
PharmacieGalénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo-Phtisiologie
Biochimie
Pneumo-Phtisiologie

Réanimationmédicale
Pneumophtisiologie
Traumatologieorthopédie
Parasitologie
Anesthésieréanimation
Biochimie-chimie
Pharmacieclinique
Ophtalmologie
Pharmaciegalénique
Chirurgiecardio-vasculaire
Chirurgiegénérale
Anesthésieréanimation
Psychiatrie
Chirurgieplastiquetrapéce
Radiothérapie
Oncologiemédicale
Dermatologie
Radiothérapie

Pr.LOUZILhoussain*
 Pr.MADANINAoufel
 Pr.MARCKarima
 Pr.MASRAR Azlarab
 Pr.OUZZIF Ezzohra*
 Pr.SEFFAR Myriame
 Pr.SEKHSOKH Yessine*
 Pr.SIFATHassan*
 Pr.TACHFOUTISamira
 Pr. TAJDINEMohammedTariq*
 Pr. TANANEMansour*
 Pr.TLIGUIHoussain
 Pr.TOUATIZakia
Mars 2009
 Pr.ABOUZAHIRAli*
 Pr.AGADR Aomar*
 Pr.AITALIAbdelmounaim*
 Pr.AKHADDAR Ali*
 Pr.ALLALINazik
 Pr.AMINEBouchra
 Pr.ARKHA Yassir
 Pr.BEL YAMANILahcen*
 Pr.BJIJOU Younes
 Pr.BOUHSAINSanee*
 Pr.BOUIMohammed*
 Pr.BOUNAIMAhmed*
 Pr.BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr.CHTATA HassanToufik*
 Pr.DOGHMIKamal*
 Pr.EL MALKIHadjOmar
 Pr.ELOUENNASS Mostapha*
 Pr.ENNIBI Khalid*
 Pr.FATHIKhalid
 Pr.HASSIKOU Hasna*
 Pr.KABBAJNawal
 Pr.KABIRIMeryem
 Pr.KARBOUBILamya
 Pr.LAMSAOURIJamal*
 Pr.MARMADELahcen
 Pr.MESKINIToufik
 Pr.MESSAOUDINEzha*
 Pr.MSSROURIRahal
 Pr.NASSARIttimade
 Pr.OUKERRAJLatifa
 Pr.RHORFIIsmaïlAbderrahmani*

Microbiologie
 Réanimationmédicale
 Pneumophtisiologie
 Hématologiebiologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgiegénérale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

 Médecineinterne
 Pédiatrie
 ChirurgieGénérale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp. des Spécialités**
 AnesthésieRéanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 ChirurgieGénérale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie VasculairePériphérique
 Hématologieclinique
 ChirurgieGénérale
 Microbiologie
 Médecineinterne
 Gynécologieobstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 ChimieThérapeutique
 ChirurgieCardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologiebiologique
 ChirurgieGénérale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Enseignantmilitaire

Octobre 2010

Pr.ALILOUMustapha
Pr.AMEZIANETAoufiq*
Pr.BELAGUID Abdelaziz
Pr.CHADLMariama*
Pr.CHEMSIMohamed*
Pr.DAMIAbdellah*
Pr.DARBIAbdellatif*
Pr.DENDANEMohammed Anouar

r.ELHAFIDI Naima
Pr.ELKHARRASAbdennasser*
Pr.ELMAZOUZSamir
Pr.EL SAYEGH Hachem
Pr.ERRABIHIkram
Pr.LAMALMINajat
Pr.MOSADIKAhlam
Pr.MOUJAHID Mountassir*
Pr.ZOUAIDIAFouad

Decembre 2010

Pr.ZNATIKaoutar

Mai 2012

Pr.AMRANIAbdelouahed
Pr.ABOUELALAA Khalil*
Pr.BENCHEBBA Driss*
Pr.DRISSIMohamed*
Pr.EL ALAOUMHAMDIMouna
Pr.ELOUAZZANI Hanane*
Pr.ER-RAJIMounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AITEL CADIMina
Pr.AMRANIHANCHILaila
Pr.AMORMourad
Pr.AWABAImahdi
Pr.BELAYACHIJihane
Pr.BELKHADIRZakariaHoussain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANESouad
Pr.BENSGHIR Mustapha*
Pr.BENYAHIA Mohammed*
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID AhmedSalim*
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIBAli*
Pr.DENDANETarek
Pr.DINI Nouzha*
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI
Enseignantmilitaire

Anesthésieréanimation
MédecineInterne**DirecteurERSSM**
Physiologie
Microbiologie
MédecineAéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie

ChirurgiePédiatriqueP
Pédiatrie
Radiologie
ChirurgiePlastiqueetRéparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
AnatomiePathologique
AnesthésieRéanimation
ChirurgieGénérale
AnatomiePathologique

AnatomiePathologique

Chirurgiepédiatrique
AnesthésieRéanimation
Traumatologie-orthopédie
AnesthésieRéanimation
ChirurgieGénérale
Pneumophtisiologie
ChirurgiePédiatrique
AnatomiePathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
RéanimationMédicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
AnesthésieRéanimation
Néphrologie
ChimieAnalytiqueetBromatologie
Traumatologieorthopédie
Anatomie
Cardiologie
RéanimationMédicale
Pédiatrie
AnesthésieRéanimation

Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIFELKETTANI Najwa
Pr.ELFATEMINIZARE
Pr.ELGUERROUJHasnae
Pr.EL HARTIJaouad
Pr.ELJAOUDIRachid*
Pr.ELKABABRIMaria
Pr.ELKHANNOUSSIBasma
Pr.ELKHLOUFISamir
Pr.ELKORAICHIAlae
Pr.EN-NOUALI Hassane*
Pr.ERRGUIGLaila
Pr.FIKRIMeryem
Pr.GHFIRImade
Pr.IMANEZineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJHakima
Pr.KADIRIMohamed*
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMARMounaFatimaZahra

Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUIAdyl
Pr.MRABTIHind
Pr.NEJJARIRachid
Pr.OUBEJJAHouda
Pr.OUKABLIMohamed*
Pr.RAHALIYounes
Pr.RATBIllham
Pr.RAHMANIMounia
Pr.REDA Karim*
Pr.REGRAGUIWafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOMSamira
Pr.ROUASLamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua*
Pr.SALIHOUNMouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIKHassan*
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr.ELKHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr.ACHIRAbdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed*
OrthopédiePr.BOUCHIKH Mohammed
Pr.ELKABBAJDriss*
Pr.ELMACHTANI IDRISISamira*
Enseignantmilitaire

Radiologie
Neuro-chirurgie
MédecineNucléaire
ChimieThérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
AnatomiePathologique
Anatomie
AnesthésieRéanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
MédecineNucléaire
Pédiatrie
Endocrinologieetmaladiesmétaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

MédecineInterne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
OncologieMédicale
Pharmacognosie
ChirurgiePédiatrique
AnatomiePathologique
PharmacieGalénique **Vice-Doyen à laPharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
AnatomiePathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
ChirurgieCardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
ChirurgiePédiatrique
TraumatologieOrthopédie

StomatologieetChirurgie Maxillo-faciale

ChirurgieThoracique
Traumatologie-
ChirurgieThoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie

Pr.HARDIZIHouyam
Pr. HASSANIAmale*
Pr.HERRAKLaila
Pr.JEAIDI Anass*
Pr.KOUACHJaouad*
Pr.MAKRAMSanaa*
Pr.RHISSASSIMohamedJaafar
Pr.SEKKACH Youssef*
Pr.TAZIMOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr.ABILKACEMRachid*
Pr.AITBOUGHIMA Fadila
Pr.BEKKALIHicham*
Pr.BENAZZOU Salma
Pr.BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIKMourad*
Pr.DERRAJISoufiame*
Pr.ELAYOUBIELIDRISSIALi
Pr.ELGHADBANEAbdedaimHatim*
RéanimationPr.EL MARJANY Mohammed*
Pr.FEJJALNawfal
Pr.JAHIDIMohamed*
Pr.LAKHALZouhair*
Pr.ODUGHIRINEZHA
Pr.RAMIMohamed
Pr.SABIRMaria
Pr.SBAIIDRISSIKarim*

AOUT 2015

Pr.MEZIANE Meryem
Pr.TAHIRILatifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr.BENKABBOU Amine
Pr.EL ASRIFouad*
Pr.ERRAMINoureddine*
Pr.NITASSISophia

JUN 2017

Pr.ABIRachid*
Pr.ASFALOUIlyasse*
Pr.BOUAITIEI Arbi*
Pr.BOUTAYEBSaber
Pr.ELGHISSASSIIbrahim
Pr.HAFIDI Jawad
Pr.MAJBAR Mohammed Anas
Pr.OURAINISaloua*
Pr.RAZINERachid
Pr.SOUADKA Amine
Pr.ZRARA Abdelhamid*

Enseignantmilitaire

Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
HématologieBiologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
MédecineInterne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
MédecineLégale
Anesthésie-Réanimation
ChirurgieMaxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
PharmacieClinique
Anatomie
Anesthésie-
Radiothérapie
ChirurgieRéparatriceetPlastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
ChirurgiePédiatrique
Psychiatrie
Médecinepréventive,santépubliqueetHyg.

Dermatologie
Rhumatologie

ChirurgieGénérale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R. L

Microbiologie
Cardiologie
Médecinepréventive,santépubliqueetHyg.
OncologieMédicale
OncologieMédicale
Anatomie
ChirurgieGénérale
O.R.L
Médecinepréventive,santépubliqueetHyg.
ChirurgieGénérale
Immunologie

MAI 2018

Pr.AMMOURIWafa
Pr.BENTALHA Aziza
Pr.EL AHMADIBrahim
Pr.ELHARRECH Youness*
Pr.ELKACEMIHanan
Pr.EL MAJJAOUISanaa
Pr.FATIHIJamal*
Pr.GHANNAMAbdel-Ilah
Pr.JROUNDI Imane
Pr.MOATASSIMBILLAHNabil
Pr.TADILISidiJawad
Pr.TANZRachid*

NOVEMBRE 2018

Pr.AMELLALMina
Pr.SOULYKarim
Pr.TAHRIRajae

NOVEMBRE 2019

Pr.AATIFTaoufiq*
Pr.ACHBOUKAbdelhafid*
Pr.ANDALOUSSISAGHIR Khalid
Pr.BABA HABIBMoulayAbdellah*
ObstétriquePr.BASSIR RIDA ALLAH
Pr.BOUATTARTARIK
Pr.BOUFETTALMONSEF
Pr.BOUCHENTOUFSidiMohammed*
GénéralePr.BOUZELMATHICHAM*
Pr.BOUKHRISJALAL*
Pr.CHAFRY BOUCHAIB*
Pr.CHAHDIHAFSA*
Pr.CHERIFEL ASRIABAD*
Pr.DAMIRI AMAL*
Pr.DOGHMINAWFAL*
Pr.ELALAOUISIDI-YASSIR
Pr.ELANNAZHICHAM*
Pr.EL HASSANIMOULAY ELMEHDI*
ObstétriquePr.EL HJOUJIBDERRAHMAN*
Pr.ELKAOUIHAKIM*
Pr.EL WALIABDERRAHMAN*
RéanimationPr.EN-NAFAAISSAM*
Pr.HAMAMAJALAL*
Pr.HEMMAOUIBOUCHAIB*
Pr.HJIRA NAOUFAL*
Pr.JIRA MOHAMED*
Pr.JNIENEASMAA
Pr.LARAQUIHICHAM*
Pr.MAHFOUD TARIK*
Pr.MEZIANEMOHAMMED*
Pr.MOUTAKIALLAH YOUNES*

Enseignantmilitaire

Médecineinterne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
MédecineInterne
Anesthésie-Réanimation
Médecinepréventive,santépubliqueetHyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
OncologieMédicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgieréparatriceetplastique
Radiothérapie
Gynécologie-
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomiepathologique
Neuro-chirurgie
AnatomiePathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-
ChirurgieGénérale
ChirurgieGénérale
Anesthésie-
Radiologie
StomatologieetChirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecineinterne
Physiologie
Chirurgie-Générale
OncologieMédicale
Anesthésie-Réanimation
ChirurgieCardio-

Vasculaire Pr. MOUZARIYASSINE*
Pr. NAOUHAFIDA*
Pr. OBTELMAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTIYASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMIOUHABINAIMA	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUIKATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUISLIMANILALLA 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. DAKKATAOUFIQ	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZIMOULAY EL ABDES	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMIAZEDDINE	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULADBOUYAHYA IDRISIMOHAMMED	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATIDRISS	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANILALLA CHADIA	Biochimie-
chimie Pr. DOUKKALIANASS	Chimie Analytique
Pr. ELJASTIMI JAMILA	Chimie
Pr. KHANFRIJAMAL EDDINE	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI JABER	Génétique
Pr. OUADGHIRI MOUNA	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLIYOUSSEF	Chimie
Pr. SERRAGUISAMIRA	Pharmacologie
Pr. TAZIAHNINI	Génétique
Pr. YAGOUBI MAAMAR	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

Enseignant militaire

Dédicaces

امتنان

بسم الله الرحمان الرحيم

و الصلاة و السلام على أشرف المرسلين سيدنا محمد عليه أفضل الصلاة و التسليم

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

الحمد لله الذي وفقنا و أعاننا لبلوغ هذا المقام

اللهم تقبل منا هذا الحمد و اجعله خالصا لوجهك الكريم

اللهم لك الحمد حتى ترضى و لك الحمد إذا رضيت و لك الحمد بعد الرضى

إهداء

إلى والدي الكريمين السيدة فزعة نبيل و السيد احسن كرام

اللذان لولاهما ما كنت هنا الآن

هذه ثمرة جهديما، دعائيكما و وجودكما الدائم بجانبني طيلة هذه السنوات

لقد كنتما دوما نعم المشجع و نعم المعين علي سلوك سبل العلم و الصبر عليهما

جزاكم الله خير الجزاء علي كل ما بذلتماه من أجلي و أطال في عمركما في صحة و

عافية

إلى أخي مراد....شكرا لمحبتك الصادقة ، أرجو أن تكون فخورا بي هذا اليوم

إلى الرفيقتين زينب و حنان

لقد كنتما دوما نعم السند و نعم الرفيق.... ممتنة علي وجودكما المميز في حياتي

شكرا لكما علي كل شيء

إلى أفراد أسرتي عماتي رقية ، خديجة، أمينة و زوجها الحاج محمد

أعمامي إبراهيم، حسن، عبد الرحمان، و الحسين، زوجاتهم و أبنائهم

إلى كافة أفراد عائلتي كرام و نبيل

أهدي هذه الأطروحة شاكرة لكم تشجيعكم ودعاءكم المتواصل

إلى صديقاتي و زميلاتي في المهنة الطيبة ... سلمى كويسي ، نعمة اشرفي ، زينب

بودودة ، لطيفة اوسكو ، زهيرة بلعروسي ، إيمان القاسمي ، إيمان حوداس ،

مروة الغرباوي ، نجوى الغيوبوي ، نورة بوعنزة ، أسماء الشرفاوي ، كوثر الطالب ...

ممتنة لكل اللحظات التي قضيناها سوياً بجلوها و مرها ..

أتمنى لكم كل التوفيق

إلى أساتذتي و إخواني في جمعية الحياة للتنمية البحرية ... ممتنة للأقدار التي

جمعتني بكم

تعلمت بصحبكم الكثير ... شكرا لكم جميعا

إلى أساتذتي و زملائي في الممننة الطبية الذين كان لهم الفضل في تكويني

إلى المرضى الذين قابلتهم خلال المشوار الطبي

إلى كل من قدم لي نصحا أو عوناً طيلة هذه السنوات

فضلكم علي لا أنساه

إليكم جميعا أهدي هذا البحث

Remerciements

إلى الأستاذ ورئيس الأبروة

السيد " عمر أكادر "

أستاذ طب الأطفال بالمستشفى العسكري - الرباط

ممتنة لكم أستاذ لموافقكم على رئاسة لجنة تكيم هذه الأبروة

أرجو أن ينال هذا العمل استحسانكم و أن يساهم في نشر الوعي بهذا

المرض

تقبلوا مني أستاذي فائق الاحترام و خالص الشكر.

إلى الأستاذ والمشرف على الأطروحة
السيد " رشيد أبي القاسم "
أستاذ طب الأطفال بالمستشفى العسكري - الرباط
لقد كان لي الشرف الكبير في العمل معكم على هذه الأطروحة
أشكركم أستاذي الكريم لمنحني هذا الشرف
ممتنة لكم على كل التوجيهات، اللطف، والتواجد الدائم
بالرغم من مسؤولياتكم الكثيرة .
أتمنى أنني كنت عند حسن ظنكم
لكم مني فائق التقدير والعرفان.

إلى الأستاذة وعضوة اللجنة

السيدة "أمال الحساني"

أستاذة طب الأطفال بالمستشفى العسكري - الرباط

يشرفني حضوركم ضمن لجنة تكريم هذا العمل

أرجو أن يعطى بقبولكم و استجسانكم

لكم مني أستاذتي فائق الاحترام و التقدير.

إلى الأستاذة وعضوة اللجنة

السيدة " ماريما الكباري "

أستاذة طب الأطفال بمستشفى الأطفال ابن سينا - الرباط

أشركم أستاذتي لقبولكم تقييم هذا البحث بكل رحابة صدر

أتمنى أن ينال استحسانكم

مع كامل احترامي و امتناني لكم.

إلى الأستاذ ومخو اللجنة

السيد " عبد الحكيم وراعي "

أستاذ طب الأطفال بالمستشفى العسكري - الرباط

حضوركم في لجنة تكريم هذا العمل هو شرف كبير لي

أشركم على تكريمي بوجودكم واهتمامكم بهذا العمل

مع كامل احترامي و تقديري لكم.

Liste des abréviations

AR	: Autosomique récessive
DM	: Dextrométorphane
DX	: Dextrophan
EDTA	: Éthylènediaminetétraacétique
EEG	: Electroencéphalogramme
EIM	: Erreur innée du métabolisme
GABA	: Acide gamma -aminobutyrique
HSC	: Hyperglycinémie sans cétose
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
KTVO	: Cathéter veineux ombilical
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
NMDA	: N-méthyl-D- aspartate
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
QD	: Quotient de développement
SB	: Suppression-burst
SCG	: Système de clivage de la glycine
SHMT1	: Sérine hydroxyméthyltransférase 1
SHMT2	: Sérine hydroxyméthyltransférase 2
SNC	: Système nerveux central
SSRM	: Spectroscopie par résonance magnétique
TDM	: Tomodensitométrie

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : EEG montrant un aspect suppression –burst	12
Figure 2 : Structure de la glycine.	21
Figure 3 : Voies métaboliques de la glycine.	24
Figure 4 : Présentation schématique du SCG	26
Figure 5 : Dégradation de la glycine par le SCG	27
Figure 6 : Schéma explicatif du rôle du SCG dans le SNC	32
Figure 7 : Représentation schématique d'un récepteur NMDA typique	33
Figure 8 : Hypothèse expliquant la physiopathologie de l'HSC.....	34
Figure 9 : Mode de transmission autosomique récessif	42
Figure 10 : Les exons du GLDC présentant des mutations de l'HSC	45
Figure 11 : Les exons d'AMT présentant des mutations de l'HSC.....	46
Figure 12 : Profils des acides aminés du plasma (A) et du LCR (B) d'un patient ayant une HSC néonatale montrant une glycine élevée. Le rapport glycine LCR/plasma est de 0,14	56
Figure 13 : Procédure du test respiratoire au ¹³ C-glycine	63
Figure 14 : TDM cérébrale montrant une hypodensité diffuse de la substance blanche cérébrale chez un nouveau-né de 4 jours atteint d' HSC avec des crises réfractaires	64
Figure 15 : 1 coupe cérébrale axiale d'un nourrisson âgé de 23 mois montrant une dilatation importante des ventricules latéraux (V) et des sillons (flèches) des hémisphères cérébraux, compatible avec une perte de volume importante. 2 : coupe cérébrale sagittale d'un nourrisson âgé de 4 mois atteint d'HSC montrant un corps calleux (flèches) anormalement mince sur toute sa longueur.....	66

Figure 16 : IRM pondérée en T2 chez un enfant de 2 ans présentant des crissévères et un retard mental. On note un hypersignal de la substance blanche cérébrale, un élargissement des ventricules, une rareté marquée de la myéline, et une atrophie du cortex cérébral qui se manifeste par des espaces sous-arachnoïdiens élargis	68
Figure 17 : La SSRM de la substance blanche pariéto occipitale d'un nouveau-né de 7 jours présentant une HSC montre l'intensité élevée de la glycine à 3,55 ppm. Avec des temps d'écho courts classiques (TE = 32 ms), la glycine et le myoinositol ne peuvent pas être séparés, alors qu'avec des temps d'écho longs (TE = 136 ms), l'élévation de la glycine est facilement distinguée.....	69
Figure 18 : Aspect électroencéphalographique de suppression-burst : activité paroxystique de polypointes « burst » alternent avec une quasi-suppression de l'activité électroencéphalographique « suppression »	71
Figure 19 : Nourrisson âgé de 7 mois, l'EEG montre un pattern « suppression-burst » avec une asynchronie des salves	71
Figure 20 : à gauche : coupe coronale du cerveau et à droite d'un témoin de même âge. On note les différences de volume de la substance blanche cérébrale, du corps calleux et des capsules internes	73
Figure 21 : la myéline vacuolisée au niveau des nerfs et chiasma optiques].....	74
Figure 22 : Coupe horizontale du mésencéphale. On note la vacuolisation du fascicule longitudinal médian, du pédoncule cérébelleux supérieur et du lemniscus latéral	74
Figure 23 : Coupe coronale de la capsule interne. On note la vacuolisation dans les fibres de la capsule (partie supérieure de la figure) et aussi du tractus optique (partie inférieure de la figure)	75
Figure 24 : Algorithme diagnostique biochimique de l'HSC	90
Figure 25 : les stratégies thérapeutiques dans l'HSC	92
Figure 26 : Mécanisme d'action du benzoate de sodium.....	93
Figure 27 : L'inactivation du récepteur NMDA par le Dextrométhorphan.	97

Figure 28 : Organigramme facilitant la classification et le pronostic de l'HSC 106

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des deux observations	17
Tableau 2 : Comparaison entre les deux types de récepteurs de glycine	31
Tableau 3 : Incidence de l'HSC dans certains pays.	38
Tableau 4 : Age d'apparition des premiers symptômes selon quelques séries.	39
Tableau 5 : Sexe ratio selon les séries.....	40
Tableau 6 : Les gènes codant pour les composants du SCG	44
Tableau 7 : Concentration de la glycine dans le LCR et le plasma en fonction des formes de L'HSC	53
Tableau 8 : Tests de génétique moléculaire utilisés dans l'HSC	61
Tableau 9 : Hyperglycinémie non cétosique versus cétosique	78
Tableau 10 : Diagnostic différentiel de l'HSC.....	80

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODES.....	5
RESULTATS	7
DISCUSSION.....	18
I. Historique.....	19
II. Physiopathologie	20
1. Généralité.....	20
2. Métabolisme normal de la glycine.....	20
2.1. Synthèse de la glycine.....	22
2.2. Catabolisme de la glycine.....	24
3. Pathogénie.....	28
3.1. Le défaut protéique dans le système de clivage de la glycine :.....	28
3.2. Les effets de l’hyperglycinémie.....	29
III. Epidémiologie	35
1. Incidence	35
2. Age.....	38
3. Sexe.....	39
4. Consanguinité.....	40
IV. GENETIQUE.....	42
1. Transmission de la maladie.....	42
2. Les gènes impliqués dans l’hyperglycinémie sans cétose	43
2.1. Le gène GLDC.....	44
2.2. Le gène AMT.....	45
2.3. Le gène GCSH.....	46
V. ETUDE CLINIQUE.....	48
1. Hyperglycinémie sans cétose néonatale	48

2. Hyperglycinémie sans cétose infantile	50
3. Hyperglycinémie sans cétose épisodique légère.....	50
4. Hyperglycinémie sans cétose tardive.....	50
5. Hyperglycinémie sans cétose transitoire	51
VI. Etude paraclinique	53
1. Etude biologique	53
1.1. Dosage de la glycine dans le sang et le LCR.....	53
1.2. Dosage des acides organiques urinaires	56
1.3. Analyse de l'activité enzymatique du système de clivage de la glycine	57
1.4. Diagnostic enzymatique de l'hyperglycinémie sans cétose sur des lymphoblastes	59
1.5. Étude génétique.....	60
1.6. Test respiratoire au ¹³ C-glycine	62
2. Etude radiologique	64
2.1. Tomodensitométrie	64
2.2. Imagerie par résonance magnétique	65
2.3. Spectroscopie par résonance magnétique(SSRM).....	68
3. Electroencéphalogramme.....	70
4. Etude histologique:	71
VII. Diagnostic différentiel	75
1. Devant les signes cliniques	76
2. Devant l'hyperglycinémie.....	77
2.1. Erreurs innées du métabolisme	77
2.2. Malnutrition	81
2.3. Iatrogène	81
2.3.1. le valproïte de sodium	81

2.3.2. L'utilisation de liquides contenant de la glycine	82
2.3.3. L'hyperglycinémie sur tube à thrombine	82
2.4. Insuffisance hépatique sévère	82
2.5. Hyperglycinémie de cause inconnue	82
2.6. Encéphalopathie transitoire à la glycine	83
3. Devant un pattern EEG : « suppression -burst »	84
VIII. Diagnostic positif	85
1. Diagnostic prénatal	85
2. Diagnostic postnatal.....	86
2.1. Clinique.....	87
2.2. Biologique.....	88
2.2.1. bilan d'orientation.....	88
2.2.2. Bilan de confirmation	89
IX. Traitement.....	91
1. Objectifs	91
2. Traitement médicamenteux.....	92
2.1. Le benzoate de sodium	93
2.2. Le dextrométhorphan et la kétamine:	95
2.3. Autres thérapeutiques	97
3. Régime alimentaire	97
3.1. Le régime restreint en glycine	98
3.2. Le régime cétogène.....	98
X. Evolution et Pronostic	100
Conclusion.....	107
Résumés.....	109
Bibliographie.....	113

INTRODUCTION

L'hyperglycinémie sans cétose (HSC) également appelée encéphalopathie à la glycine, est une maladie génétique, congénitale du métabolisme de la glycine. C'est une aminoacidopathie rare dont l'incidence mondiale est estimée à 1/76,000 naissances vivantes.

Elle a été décrite pour la première fois par Gerritsen et ses collègues en 1965. Elle représente la deuxième erreur innée du métabolisme des acides aminés la plus courante après la phénylcétonurie.

C'est une maladie héréditaire, qui se transmet selon le mode autosomique récessif. Elle est due à un déficit dans le système de clivage de glycine (SCG), la voie la plus importante dans le catabolisme de celle-ci. Ce système est un complexe enzymatique mitochondrial spécifiquement exprimé dans le foie, les reins, le cerveau et les lymphoblastes. L'anomalie réside dans l'une des composantes protéiques du SCG : la protéine P, la protéine T et la protéine H, codées successivement par les gènes GLDC, AMT, et GCSH dont de variables mutations sont à l'origine de cette maladie.

Le déficit enzymatique du SCG entraîne une accumulation de la glycine principalement dans la moelle épinière et le cerveau, qui par ses rôles de neurotransmetteurs exerce un effet toxique sur l'activité neuronale essentiellement en activant le récepteur N-Méthyl D Aspartate (NMDA). Ainsi, les manifestations cliniques initiales et les séquelles à long terme de cette maladie sont souvent neurologiques.

Il existe une hétérogénéité considérable dans l'expression clinique ; l'âge d'apparition varie de la période néonatale à la petite enfance et la gravité clinique varie d'une forme atténuée à sévère. Cinq formes d'HSC ont été décrites :

néonatale, infantile, épisodique légère, transitoire et tardive. La forme néonatale est la plus fréquente et la plus sévère, elle est caractérisée par un développement rapide de symptômes neurologiques tels que la léthargie, l'hypotonie, l'apnée et les crises convulsives.

L'imagerie cérébrale par résonance magnétique des patients atteints de la maladie révèlent dans certains cas, des malformations cérébrales congénitales telles que l'hypoplasie du corps calleux et les malformations gyrales. Un pic élevé de la glycine est mis en évidence par la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.

Bien qu'il ne soit pas spécifique de cette maladie, le pattern « suppression-burst » est généralement observé à l'électroencéphalogramme.

Le diagnostic d'HSC est évoqué devant des taux de glycine élevé dans le sang et le LCR et par un rapport de glycine dans le LCR / glycine dans le sang augmenté. L'analyse des acides organiques urinaires est utile pour exclure les aciduries organique dans lesquelles une hyperglycinémie s'observe. Le diagnostic est confirmé par le dosage de l'activité du SCG dans le tissu hépatique ou par l'analyse mutationnelle des gènes responsables.

Le diagnostic prénatal est possible grâce à l'analyse enzymatique de l'activité du SCG sur des villosités chorales.

L'HSC n'a pas de traitement spécifique et efficace. Le traitement actuel visant à abaisser les niveaux de glycine dans les tissus, et à bloquer son effet au niveau du récepteur NMDA n'a pas permis d'améliorer le pronostic globalement sombre de la forme classique de la maladie. Les enfants qui survivent souffrent souvent d'un retard mental grave.

L'objectif essentiel de cette thèse est de faire :

Une mise au point actualisée sur les aspects épidémiologiques, les bases physiopathologiques et génétiques, les présentations cliniques, les moyens diagnostiques ainsi que l'approche thérapeutique de L'HSC à travers 02 observations de la forme néonatale de la maladie colligées au service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed VRabat.

Nous insistons ainsi à travers ce travail sur la nécessité d'une unité spécialisée des maladies héréditaires du métabolisme et nous souhaitons qu'il puisse contribuer à sensibiliser les médecins à bien connaître cette maladie rare et grave.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 2 patients pour lesquels le diagnostic de la forme néonatale d'hyperglycinémie sans cétose a été retenu, et qui ont été pris en charge au service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Le diagnostic a été retenu devant un faisceau d'arguments :

Cliniques : Début dès les premières heures de vie, avec un coma, une hypotonie massive, des myoclonies, un hoquet et des signes d'atteinte du tronc cérébral et des troubles respiratoires.

Paracliniques : une élévation de la glycine dans le sang et dans le LCR avec un rapport de la glycine LCR/sang supérieur à 0,04.

La confirmation du diagnostic est normalement obtenue par l'étude de l'activité enzymatique du système de clivage hépatique de la glycine dans les lymphocytes ou dans le foie et la recherche de mutations non fait dans nos observations.

Résultats

Observations :

Observation n°1 :

Identité : Mouad, nouveau-né de sexe masculin, né le 20/5/2020, 2^{ème} d'une fratrie de 2, habitant Salé, mutualiste des Forces Armées Royales, hospitalisé dans notre formation le 22/5/2020 à j2 de vie.

Motif d'hospitalisation : Refus de tété et crise myoclonique.

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie, menée à 38 semaines d'aménorrhées, mère âgée de 27 ans, (sérologies virales : immunisé, 3 échographies fœtales sans particularité, anamnèse infectieuse négative).
- Naissance par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine, eutrophe (poids à 3,750 Kg, taille à 50 cm, et périmètre crânien à 34 cm).
- Allaitement maternel dès la première heure de vie.

Familiaux :

- Parents consanguins au premier degré.
- Frère âgé de 4 ans bien portant.
- Frère décédé à J2 vie dans un tableau de détresse neurologique non documenté.
- 3 oncles du côté paternel décédés dans les premiers jours de vie dans des tableaux neurologiques non élucidés.

Histoire de la maladie :

Mouad présente depuis 8 heures un refus de tété associé à une léthargie et une fièvre non chiffrée et depuis une heure il a présenté des crises myocloniques avec hypotonie et somnolence ce qui a amené les parents à consulter aux urgences pédiatriques de l'HMIMV.

Examen clinique :

L'examen clinique à l'arrivée aux urgences retrouvait un nouveau-né : hypotonique, rose, stable sur le plan hémodynamique, avec une fréquence cardiaque à 145 battements/minutes, et un temps de recoloration cutanée < 3 secondes, fébrile à 38,7°C. avec une SaO₂ à 94% en air ambiant, bandelette urinaire : acétone négative, Dextro à 1.11 g/l, Poids : 3750 g, Taille : 50 cm, et Périmètre crânien : 34 cm.

Syndrome dysmorphique :

- Micrognathisme, oreilles bas implantées, cou épais, pieds bots varus équin.

Examen neurologique :

- Hypotonie axiale importante et une hypertonie périphérique.
- La fontanelle antérieure est normotendue.
- Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques.
- Au cours de l'examen Mouad a présenté des mouvements convulsifs à type myoclonies.

Examen abdominal :

- Abdomen souple, Flèche hépatique à 10 cm, pas de splénomégalie.
- Orifices herniaires libres.

Examen pleuropulmonaire et cardiovasculaire :

- Choc de pointe en place, pas de souffle ou bruit surajouté.
- Pouls périphériques présents et symétriques.
- Auscultation pleuro pulmonaire normale.
- **A noter la présence d'un hoquet.**

Examen ostéoarticulaire : Pieds bots varus équin

Examen cutané : il n'y a pas de tache café au lait ni de tache achromique

Examen des organes génitaux externe : type masculin, normal

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Conclusion :

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, deuxième d'une fratrie de deux , issu d'un mariage consanguin au premier degré , admis à j2 de vie pour une crise convulsive myoclonique évoluant dans un contexte de fièvre et de léthargie, chez qui l'examen clinique trouve une hypotonie axiale , une hypertonie périphérique, un hoquet associés à un syndrome dysmorphique.

Sur le plan paraclinique :

- Un scanner cérébral réalisé en urgence est revenu normal (pas de processus expansif intracrânien, pas de malformations visibles, pas de signe d'hémorragie visible)
- Hémogramme :

Hémoglobine : 19.8g/dl Leucocytes : 11200 /mm³dont 2800 lymphocytes et 7600 PNN, Plaquettes : 210000/mm³

- Fonction rénale : Urée : 0.37g/l, Créatinine : 6 mg/l
- Protidémie : 79g/l, Glycémie : 0,75g/l
- CRP : 7 mg/l - CPK :2026 UI/l - LDH :527 UI/l
- Bilan hépatique : ASAT: 51 UI/l ALAT: 9 UI/l Bilirubine : 7 mg/l GGT: 95 UI/l

- Bilan phosphocalcique : Calcémie : 81 mg/l
- Etude du liquide céphalorachidien :
 - Liquide clair
 - Cytologie : 2 globules blancs
 - Chimie : Protéinorachie : 0.66g/l, glycorachie : 0.79g/l
 - Culture : stérile

- Hémocultures, ECBU : stériles.
- Sérologies virales : CMV, EBV, Hépatite B, C, herpes simplexe négatives.
- Caryotype sanguin : 46, XY.

Bilan métabolique :

- Lactates : 161 mg/l (90 – 150).
- Ammoniémie : 2.09 mg/l (0,16 – 0,60) .
- Carnitine libre et profile des Acylcarnitines: normal .
- Glycine dans LCR : 85 µmol/l (4,8 - 8,4) .
- Glycine plasmatique : 695 µmol/l (189 – 291) .
- Rapport glycine LCR/glycine plasmatique : 0,12 (0,02 – 0,03) .
- Chromatographie des acides organiques : normale.

Bilan radiologique :

- Radiographie de poumon : normale.
- TDM cérébrale : normale.
- Echocardiographie : normale.

Electroencéphalogramme sous sédation a montré un aspect de suppression-burst.



Figure 1 : EEG montrant un aspect suppression –burst .

La prise en charge

- Le nouveau-né a été admis en réanimation avec prise d'un (KTVO), intubé, sédaté et perfusé par du G10 (arrêt strict de l'alimentation).
- Sur le plan infectieux, il a été mis sous antibiothérapie par Céphalosporine de 3^{ème} génération, Amoxicilline et Gentamycine à dose méningée afin de couvrir toute infection bactérienne possible.
- Sur le plan épileptique : Bolus de gardéнал.
- Vu la forte suspicion d'une erreur innée du métabolisme, un traitement dans ce sens a été instauré comprenant : Levocarnil : 1ml /6h, Acide folinique : 40 mg/l et Pyridoxine : 100mg/j.

Diagnostic final :

Devant le tableau clinique et l'augmentation du rapport glycine LCR/glycine plasmatique à 0,12 ainsi que les données de l'EEG, le diagnostic retenu est : **l'hyperglycinémie sans cétose.**

Evolution : L'issue était fatale à j 8 de vie dans un tableau d'encéphalopathie épileptique, détresse neurologique et défaillance multi viscérale.

Observation n°2 :

Identité : Il s'agit de Mohamed, nouveau-né de sexe masculin, deuxième d'une fratrie de 2, habitant Témara et mutualiste des Forces Armées Royales, admis dans notre formation à j2 de vie.

Motif d'hospitalisation : Refus de tété et léthargie.

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie, menée à terme, accouchement par césarienne itérative avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- Poids : 2,9 Kg, taille : 49 cm, Périmètre crânien : 34 cm.
- Allaitement maternel dès la première heure de vie.

Familiaux :

- Parents consanguins au premier degré, bien portants.
- Notion de décès peu après sa naissance, d'un oncle du côté paternel dans un contexte non précisé.

Histoire de la maladie

Après un intervalle de 18 heures, Mohamed a présenté un refus de tété, devient hypotonique et somnolent avec apparition de crises myocloniques, un hoquet itératif et des troubles respiratoires ayant nécessité la mise sous assistance respiratoire dès l'admission.

Examen clinique

L'examen clinique à l'admission, retrouvait un nouveau-né subictérique, apyrétique et hypotonique. le réflexe de succion est absent, le cri est faible.

L'état hémodynamique est stable.

La respiration est superficielle.

Il n'y a pas de syndrome dysmorphique.

Bandelette urinaire : normale notamment il n'y a pas d'acétone. Dextro à 0,85g/l

Sur le plan paraclinique :

- Hémogramme :

Hémoglobine : 15,5 g/dl Leucocytes : 10500 /mm³ dont 4500 lymphocytes et 5700 PNN, Plaquettes : 195000/mm³.

- Glycémie : 0,80g/l
- Bilan rénale : Urée : 5 g/l Créatinine : 0,35 mg/l
- CRP : 10mg/l hémoculture : stérile, ECBU : stérile
- Etude du LCR : normale
- Bilan hépatique :

ASAT : 56UI/l ALAT :60UI/l GGT : 30UI/l Bilirubine Totale : 20 mg/l Bilirubine Directe :3 mg/l

- Hémostase : TP : 65%
- Sérologies virales : CMV, EBV, herpes négatives
- Bilan métabolique :
 - Lactate : 1,12 mmol/l (0,5 – 2,2)
 - Ammoniémie : 3,5 mg/l (0,16 – 0,6)
 - La chromatographie des acides aminés sanguins : une hyperglycinémie avec une glycine à 1389 µmol/l
 - La glycine dans LCR : 206 µmol/l
 - Rapport glycine LCR / Sang : 0,14 (< 0,04)
- Electroencéphalogramme : n'a pas pu être réalisé vu l'état clinique du nouveau-né.
- Scanner cérébral : normal

Traitement :

- Mise en condition
- Intubation et ventilation assistée
- Bolus de gardéнал
- Antibiothérapie : Céphalosporine de 3^{ème} génération, Amoxicilline et Gentamycine
- Drogues vasoactives

Evolution : L'issue était fatale à j 5 de vie dans un tableau de trouble hémodynamique, détresse neurologique et défaillance multi viscérale.

Résumés des observations de nos patients :

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des deux observations

Prénom Age/sex de malade	Antécédents	Signes cliniques	Examen clinique	Bilan biologique	Bilan radiologique	EEG	Traitement	Evolution
Mouad J2 de vie Masculin	Parents consanguins au premier degré Frère décédé à J2 vie 3 oncles du côté paternel décédés dans les premiers jours de vie	Léthargie Refus de tété Fièvre Crises myocloniques Altération de l'état de conscience	Hypotonie axiale, Hypertonie périphérique Micrognatisme Oreilles bas implantées Cou épais, Pieds bots varus équin hoquet	Glycine dans LCR : 85 µmol/l Glycine plasmatique : 695 µmol/l Rapport Glycine LCR/Glycine plasmatique : 0,12	TDM cérébrale normale	Pattern Suppression – Burst	Antibiothérapie Gardéнал Levocarnil Acide folinique Pyridoxine	Décès a j8 de vie.
Mohamed J2 de vie Masculin	Parents consanguins au premier degré Décès durant la période néonatale d'un oncle du côté paternel	Refus de tété Somnolence Crises myocloniques hoquet	Subictère Hypotonie Reflexe de succion absent Cri faible	Glycine dans LCR : 206 µmol/l Glycine plasmatique : 1389 µmol/l Rapport glycine LCR / Sang : 0,14	TDM cérébrale normale	Non fait	Bolus de gardéнал Antibiothérapie Drogues vasoactives	Décès à j 5 de vie

DISCUSSION

I. Historique

En 1820, la glycine a été isolée pour la première fois par le français H. Braconot à partir des hydrolysats acides de protéines[1].

En 1961, la réaction de clivage de la glycine a été décrite pour la première fois par Sagers et Gunsalus dans des extraits *acellulaires* de *Diplococcus glycinophilus*, une bactérie anaérobie, qui fermentait la glycine en acétate, CO₂ et ammoniac[2].

En 1963, deux observations d'hyperglycinémie sans cétose dans la même fratrie ont été rapportées par Mabry, les deux malades ont présentés au cours de la première journée de vie après un intervalle de quelques heures un tableau clinique fait de léthargie, un cri faible, une hypotonie généralisée, des réflexes absents et des secousses myocloniques récurrentes[3].

En 1965, la maladie a été bien décrite et définie par Gerritsen et ses collègues sous le nom d'hyperglycinémie sans cétose pour la distinguer d'autres troubles, tels que l'acidémie propionique, dans laquelle une hyperglycinémie est observée[4].

En 1969, Tada et al ont montré que la principale voie de dégradation de la glycine implique le système de clivage de la glycine (SCG), constitué de quatre protéines (P, H, T, L) et localisé dans la membrane interne mitochondriale[5].

II. Physiopathologie

1. Généralité

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont un groupe de maladies génétiques provoquant une perturbation d'une voie métabolique. Il s'agit de mutations dans des gènes spécifiques conduisant à une altération de la production de protéines ou d'enzymes. Plus de 700 EIM ont été rapportés, dont la majorité reste intraitables. Ils ont été classés en différentes catégories. Une de ces classes est caractérisée par des perturbations physiologiques des acides aminés est appelée "Aminoacidopathies". L'HSC fait partie de ce dernier groupe par altération du métabolisme de la glycine[6, 7].

2. Métabolisme normal de la glycine

La glycine est l'acide aminé le plus important et le plus simple et non essentiel chez les humains, il a été isolé pour la première fois par le français H. Braconot en 1820 à partir des hydrolysats acides de protéines. Considéré non essentiel parce qu'il peut être synthétisé de manière endogène à partir de la sérine, la choline et la thréonine. Néanmoins, la quantité de glycine produite in vivo peut parfois être insuffisante pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme, de ce fait il a été suggéré comme un acide aminé conditionnellement essentiel[8, 9].

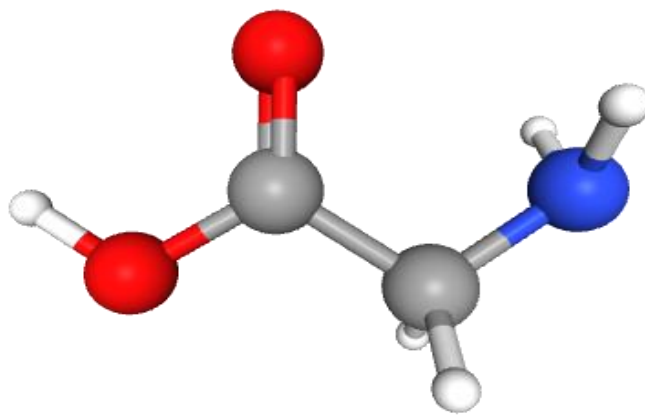
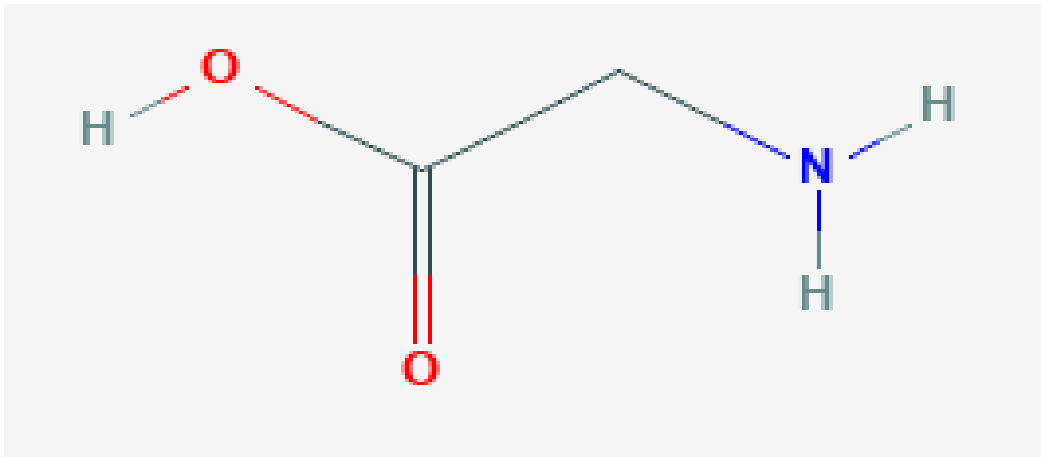


Figure 2 : Structure de la glycine[10].

Ayant un rôle crucial dans le métabolisme et la nutrition, la glycine représente 11,5 % de l'ensemble des acides aminés. 20 % de l'azote des acides aminés dans les protéines du corps provient de la glycine et 80% de la glycine du corps entier est utilisée pour la synthèse des protéines.

Utilisée pour la genèse du glutathion, la créatine, les purines (ARN et ADN), et l'hème (hémoglobine). Elle joue un rôle important dans la conjugaison des acides biliaires facilitant ainsi la digestion et l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles.

La glycine a un rôle important dans la cytoprotection, la réponse immunitaire, la croissance, le développement, le métabolisme et la survie [1, 9].

Ainsi, La glycine joue un rôle vital dans le système nerveux central,[11] en exerçant deux rôles de neurotransmetteur[12]:

- Un rôle inhibiteur à travers le récepteur classique de la glycine situé principalement dans la moelle épinière et le tronc cérébral.
- Un rôle excitateur en agissant sur un deuxième site de récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et potentialise l'action du glutamate sur ce récepteur. Ce récepteur est situé dans tout le système nerveux central.

2.1. Synthèse de la glycine

Le flux de glycine du corps entier a été estimé à 34 - 35 mg / kg / h en moyenne à l'état nourri, de ce flux systémique, 35% de la glycine provient de la synthèse endogène.

La glycine est principalement synthétisée à partir de la sérine, la choline, la sarcosine (N- méthylglycine), le glyoxylate, et lors de la synthèse endogène de la L-carnitine.

La voie de la sérine et ses précurseurs constituent les principaux contributeurs à la production endogène de la glycine. Chez les individus en bonne santé, la glycine est inter-convertible avec la sérine.

La synthèse de la glycine à partir de la sérine est compartimentée, catalysée par la sérine hydroxyméthyltransférase 1 (SHMT1) dans le cytosol et par (SHMT2) dans la matrice mitochondriale.

Bien que les SHMT sont exprimés de manière ubiquitaire, la plupart de la synthèse de glycine dépendante de la SHMT se produit dans le foie, principalement via la SHMT2 mitochondriale.

La biosynthèse de la glycine à partir de la voie de la choline n'est pas prédominante car l'apport alimentaire en choline est très faible. Elle implique les métabolites intermédiaires bétaine (triméthylglycine), diméthylglycine et sarcosine.

Les enzymes régulant les transferts de méthyle dans la production de glycine à partir de la bétaine sont successivement l'enzyme cytosolique bétaine-homocystéine ,S-méthyl transférase (BHMT), et les enzymes mitochondriales diméthylglycine déshydrogénase (DMGDH) et sarcosine déshydrogénase (SDH).

Dans le foie, la glycine peut également être produite à partir de la conversion du glyoxylate par l'alanine glyoxylate aminotransférase (AGXT) qui convertit simultanément l'alanine en pyruvate [8].

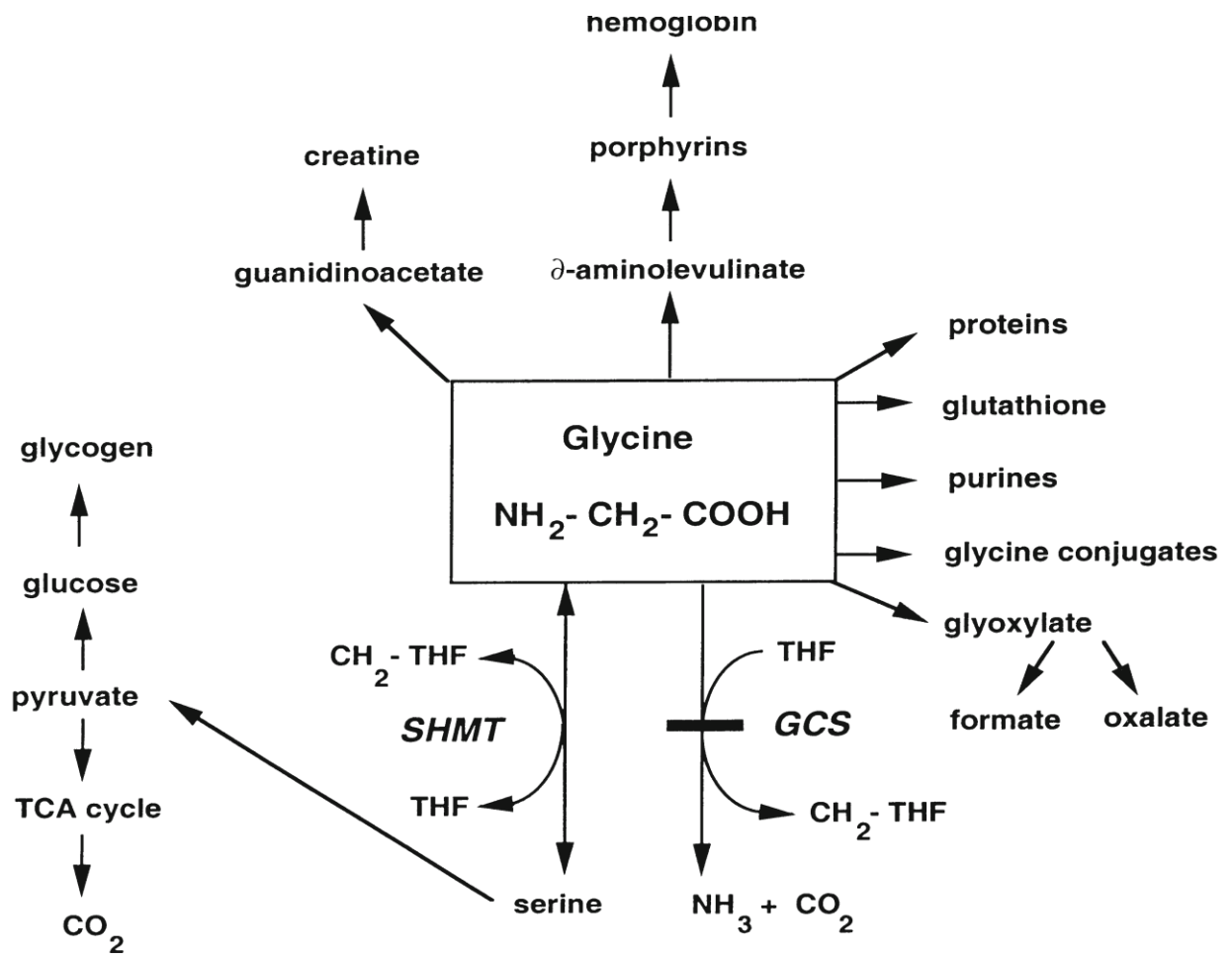


Figure 3 : Voies métaboliques de la glycine[13].

2.2. Catabolisme de la glycine

La principale voie de dégradation de la glycine implique le système de clivage de la glycine (SCG), complexe enzymatique localisé au niveau de la membrane mitochondriale interne de plusieurs tissus dont le cerveau, le foie et le placenta[14].

Il est constitué de quatre protéines: trois enzymes et une protéine porteuse: la protéine P ou la glycine déshydrogénase, la protéine T ou l'aminométhyl-transférase, la protéine L ou la dihydrolipoamide déshydrogénase et la protéine H, la protéine porteuse d'hydrogène [2].

La dihydrolipoamide déshydrogénase est une enzyme qui sert de composant à d'autres systèmes enzymatiques complexes tels que le pyruvate déshydrogénase et la déshydrogénase des cétoacides à chaîne ramifiée[15].

L'importance de la voie du SCG dans le catabolisme de la glycine a été élucidée grâce aux études sur l'hyperglycinémie[16]. On pensait que sa conversion en sérine par la SHMT, suivie de sa conversion par la sérine déshydratase en pyruvate jouent le principal rôle. Cependant, Tada et al ont trouvé que les activités de la SHMT et de la sérine déshydratase étaient normales dans le foie des patients atteints d'HSC. Alors que, le système mitochondrial de clivage de la glycine était nettement diminué dans le foie des patients atteints. Ce qui indique que le SCG joue le rôle primordial dans la dégradation de la glycine[11].

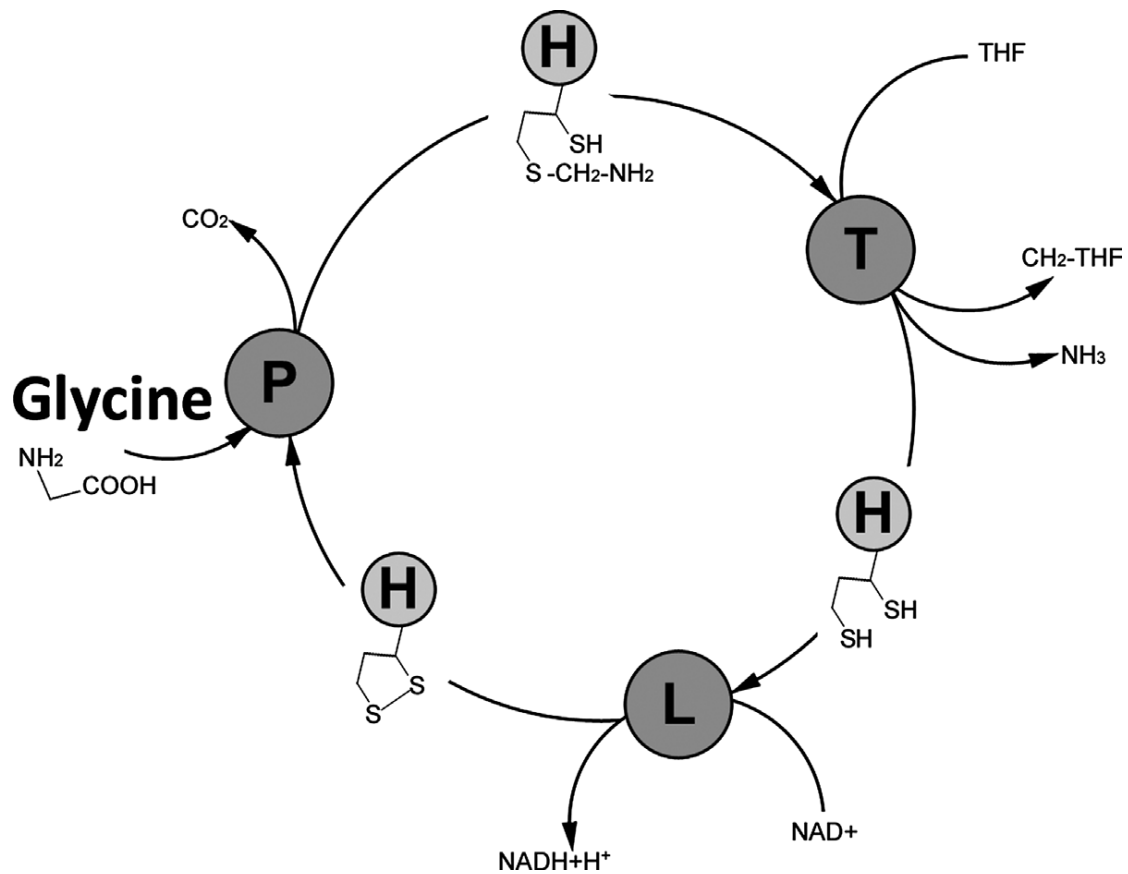
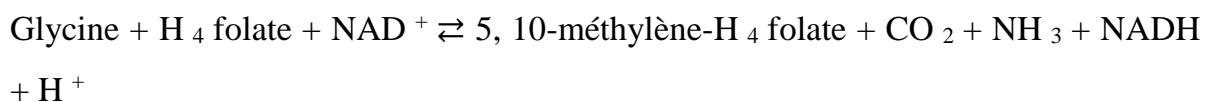


Figure 4 : Présentation schématique du SCG [17].

P : Glycine déshydrogénase, H : Protéine porteuse d'hydrogène

T : Aminoéthyl-transférase, L : Dihydropyridine déshydrogénase

Le SCG catalyse la conversion de la glycine et du tétrahydrofolate en CO₂, NH₃, et méthylène-tétrahydrofolate suivant la réaction réversible suivante :



La réaction de clivage de la glycine catalysée par le SCG est divisée en trois réactions partielles, La première est la décarboxylation catalysée par la protéine P. La protéine H sert de co-substrat, Le fragment décarboxylé de glycine attaché à la protéine H est soumis à une dégradation supplémentaire catalysée par la

protéine T. La dernière étape est la réoxydation du lipoate réduit attaché à la protéine H catalysée par la protéine L[2].

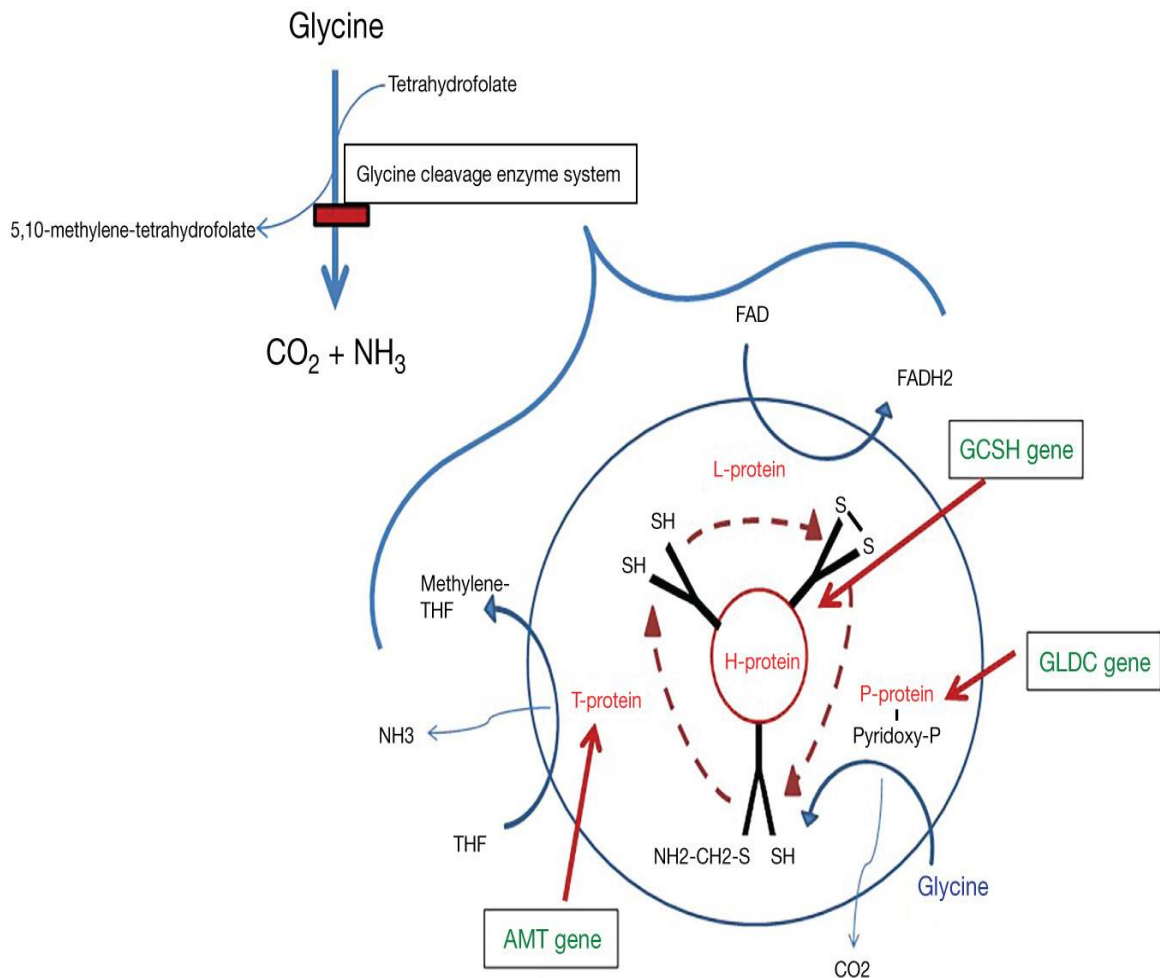


Figure 5 : Dégradation de la glycine par le SCG[18].

Le SCG est un système chargé de maintenir une concentration appropriée de la glycine. Ses composants sont si importants que toute déficience dans le processus du SCG peut déclencher une HSC[18,19].

L'activité du SCG est trois à cinq fois plus élevée dans le cerveau du fœtus du premier trimestre que dans le cerveau de l'adulte ; ainsi elle est plus

importante dans les villosités chorioniques au cours du premier trimestre qu'à la 38^{ème} ou 39^{ème} semaines de gestation. Ces phénomènes suggèrent un rôle important du SCG dans le développement précoce du cerveau[11, 20].

3. Pathogénie

3.1. Le défaut protéique dans le système de clivage de la glycine :

L' HSC résulte d'une activité diminuée ou absente du SCG, secondaire à une anomalie dans l'une des composantes protéiques de ce système.

L'activité défectueuse du SCG a été décrite pour la première fois in vivo dans des études du métabolisme de la glycine marquée au ¹⁴C[22].

D'après l'étude d'un grand nombre de patients, il semble que dans l' HSC classique, l'activité globale du SCG est généralement très faible ou indétectable dans le tissu hépatique et cérébral[14]. Alors que les patients présentant une forme tardive ont une certaine activité résiduelle[23].

L'activité globale mesurée in vitro est généralement, mais pas toujours, plus faible dans le cas d'un déficit en protéine P que dans le cas d'un déficit en protéine T[23].

Cette activité a été mesurée dans le foie de neuf patients ayant la forme néonatale et trois patients ayant la forme infantile, La gamme d'activités des SCG était de 0-0,7 nmoles de CO₂ formé/mg de protéine/heure dans le type néonatal, contrairement à 0,7-1,4 dans le type infantile, la gamme de contrôle était de 3,9-5,2 suggérant ainsi que les patients ayant une HSC infantile ont tendance à avoir des activités résiduelles plus élevées que les patients ayant la forme néonatale[11].

Dans la forme néonatale et infantile, Il s'agit généralement d'une anomalie de la protéine P ou moins communément de la protéine T, tandis que le défaut métabolique dans la forme tardive est inconnu[14].Les déficiences de la protéine L ou H sont apparemment très rares[23].

Une étude menée à Sendai (Japon) portant sur l'analyse de l'activité hépatique du SCG chez 30 patients a révélée des niveaux indétectables dans la forme classique et une certaine activité résiduelle chez les patients ayant des formes plus atténuées, l'analyse de la composante protéique du complexe a révélé que 87 % présentaient des anomalies dans la protéine P. Une autre étude a démontré une déficience de la protéine P chez environ 80 % des patients, de la protéine T chez 15 % des patients, et de la protéine H chez 5 % [4].

3.2. Les effets de l'hyperglycinémie

L'HSC résulte d'un défaut biochimique dans le SCG, la voie la plus importante dans le catabolisme de celle -ci. Cette déficience entraîne une accumulation de la glycine dans les liquides biologiques, expliquant ainsi les manifestations cliniques de la maladie [2, 23, 24].

Quoiqu'une forte concentration de glycine dans le cerveau est présumée être responsable d'une déficience neurologique chez les malades atteints d'HSC, sa physiopathologie reste mal comprise[5, 23].

De nombreuses recherches confirment l'existence de l'effet toxique de la glycine sur l'activité neuronale[14] , ses rôles majeurs en tant que

neurotransmetteur expliquent les manifestations neurologiques de la maladie [12].

Dans l'HSC, un excès de glycine secondaire à un défaut dans le SCG peut renforcer ses effets sur le SNC ; [11, 25, 26]

- **Inhibiteur** : en provoquant une dépression respiratoire, par une action sur les neurones du tronc cérébral essentiels à la pulsion respiratoire ; une hypotonie massive et une léthargie par une action sur les neurones de la moelle épinière.
- **Excitateur** :
 - Essentiellement par unestimulation des récepteurs NMDA expliquant l'encéphalopathie myoclonique précoce.
 - Au début du développement cérébral, certains récepteurs de glycine inhibiteurs classiques peuvent être excitateurs. Le hoquet, qui représente probablement un effet excitateur du tronc cérébral, peut être lié à des récepteurs de glycine paradoxalement excitateurs.
 - Tous les récepteurs inhibiteurs de la glycine pourraient se désensibiliser en cas d'exposition persistante à de fortes concentrations de glycine.

Tableau 2 : Comparaison entre les deux types de récepteurs de glycine [11, 27].

	Récepteurs de glycine	
	Classique	NMDA
Propriété	Inhibiteur	Excitateur
Distribution	Tronc cérébral, Moelle épinière	Diffuse, y compris le cortex cérébral, les ganglions de la base, le cervelet
Mécanisme d'action	Ouvre le canal de chlorure	Potentialise l'activation du récepteur NMDA par le glutamate
Antagoniste	Strychnine	Les antagonistes du NMDA
Manifestations cliniques	Détresse respiratoire, Léthargie, Hypotonie	Hyper irritabilité Crises, myoclonies,
EEG	Non affecté	Affecté

De plus, la glycine altère gravement la bioénergétique cérébrale au niveau de la formation, du transfert et de l'utilisation de l'énergie, ce qui pourrait contribuer aux troubles neurologiques[12, 28]. Le SCG ne contribue pas beaucoup au rôle inhibiteur de la glycine mais module la réponse NMDA en éliminant l'excès de glycine[20].

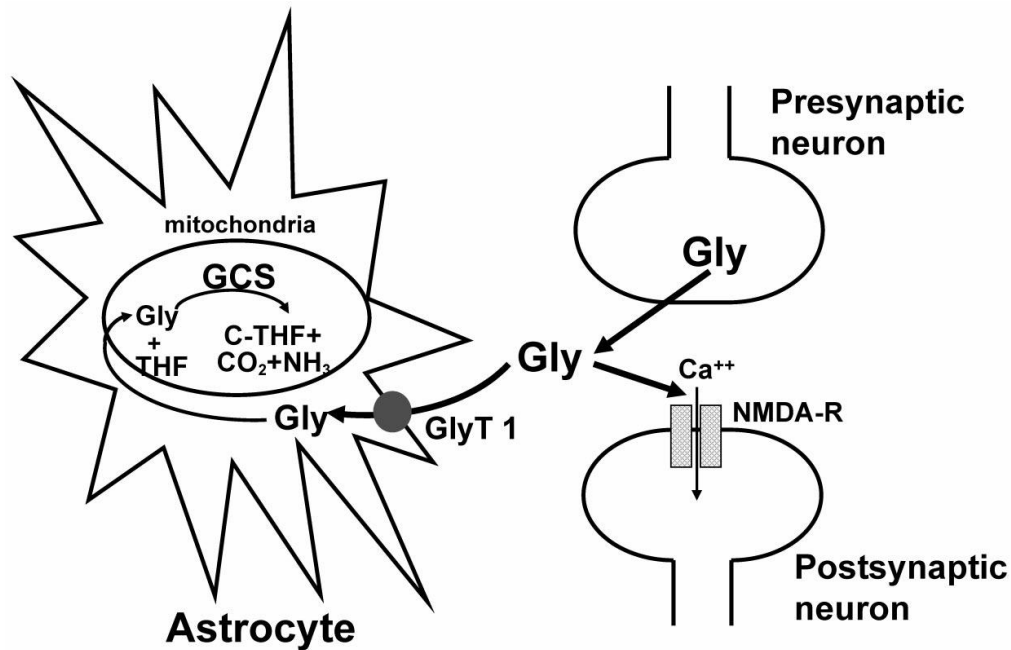


Figure 6 : Schéma explicatif du rôle du SCG dans le SNC[11].

Les récepteurs (NMDA) sont des canaux ioniques ligand-dépendants importants pour la transmission synaptique. Largement répartis dans le cerveau et la moelle épinière. Ces récepteurs sont impliqués de manière claire dans le développement et le fonctionnement du cerveau, y compris l'apprentissage et la formation de la mémoire.

Ce sont des hétérotétramères obligatoires, comprenant typiquement deux sous-unités GluN1 se liant à la glycine et deux sous-unités GluN2 se liant au glutamate. Chaque sous-unité contient un domaine extracellulaire amino-terminal (ATD) et un domaine de liaison au ligand (LBD) en plus d'un domaine transmembranaire (TMD) et d'un domaine C-terminal intracellulaire (CTD)[30].

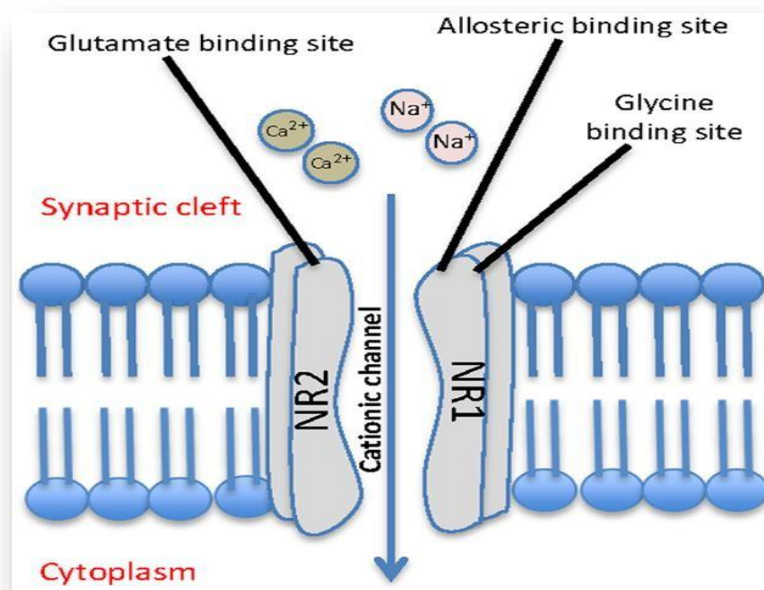


Figure 7 : Représentation schématique d'un récepteur NMDA typique[20].

L'activation du récepteur NMDA nécessite la liaison de deux agonistes distincts, le glutamate et la glycine aux LBDs individuels liant le glutamate et la glycine. Cette liaison déclenche un changement de conformation du LBD, entraînant la fermeture des deux lobes autour du ligand. On pense que cette fermeture fournit l'énergie utile pour ouvrir le pore du canal, qui, avec un déblocage voltage-dépendant du magnésium, permet l'entrée du calcium dans la cellule postsynaptique et la dépolarisation du potentiel de la membrane[31]. Dans les conditions physiologiques, ce site de liaison de la glycine au récepteur NMDA est partiellement occupé[32].

Cette action stimulante de la glycine sur le NMDA a été découverte en 1987, lorsque les chercheurs Johnson et Ascher ont montré que l'ampleur de la réponse électrophysiologique des neurones cultivés appliquée à la NMDA est

fortement réduite ou absente si la glycine est rigoureusement exclue du milieu extérieur[33].

l'excès de glycine dans l'HSC, entraîne une activation excessive du récepteur NMDA, responsable d'une cascade excitotoxique, qui serait à l'origine de l'encéphalopathie myoclonique précoce[26, 31].

On suppose que la glycine accumulée provoque la mort neuronale en facilitant l'ouverture des récepteurs du glutamate de type NMDA, suivie d'une entrée excessive de Ca^{2+} dans les neurones. Cela pourrait expliquer commodément la mort neuronale suivie des dysfonctionnements neurologiques chez les patients atteints d'HSC [2].

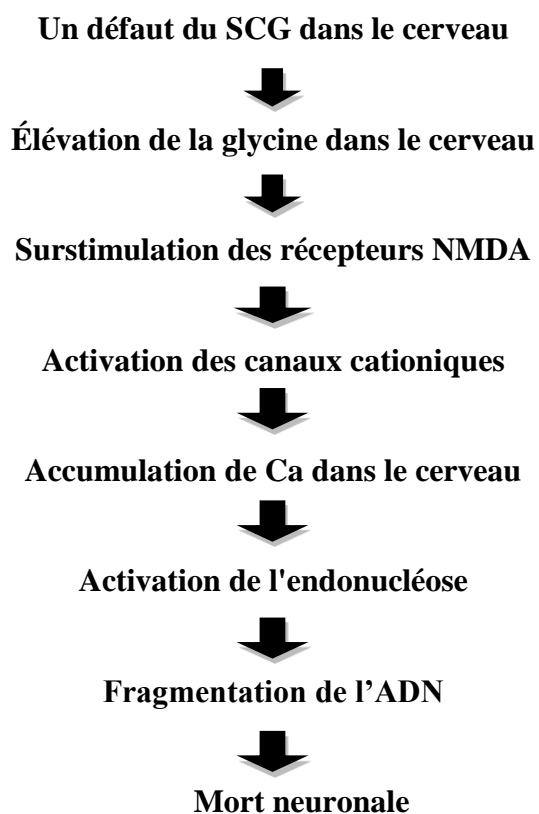


Figure 8 : Hypothèse expliquant la physiopathologie de l'HSC[5].

La stimulation des récepteurs glycinergiques dans la moelle épinière et le tronc cérébral ayant un effet inhibiteur est dû à une perméabilité accrue aux chlorures dans les neurones post-synaptiques, et elle est susceptible d'être impliquée dans l'hypotonie musculaire, l'apnée néonatale et le hoquet chez les enfants atteints[34].

Ce processus physiopathologique de l'HSC commence probablement in utero; ainsi, les lésions cérébrales irréversibles induites par la glycine se sont probablement déjà produites avant l'apparition des signes cliniques[19].

Les malformations congénitales hypoplasiques rapportées dans la maladie peuvent être expliquées par une détérioration de la prolifération cellulaire dans les cerveaux prénataux ou par une altération du métabolisme des folates causée par le défaut du SCG étant donné que ce dernier fournit une unité de carbone (C1), qui est utilisée pour le métabolisme des folates et qu'une déficience en folates affecte la prolifération des cellules souches neurales[11].

III. Epidémiologie

1. Incidence

L'HSC est considérée comme une maladie rare dont l'incidence mondiale est estimée à 1/76,000 naissances vivantes[35]. Elle représente la deuxième erreur innée du métabolisme des acides aminés la plus courante après la phénylcétonurie[4].

En nord de Finlande, une incidence approximative de 1 sur 12,000 était considérée comme l'une des incidences les plus élevées au monde. L'HSC est

classée parmi les maladies du patrimoine finlandais, une maladie rare qui est surreprésentée en raison de l'isolement géographique, aux schémas migratoires et à la consanguinité [24].

Une étude menée en Inde a montré qu'il s'agissait de la quatrième erreur innée du métabolisme des acides aminés la plus courante après l'homocystinurie, l'alcaptonurie et la maladie du sirop d'érable [24, 36].

L'incidence estimée en Tunisie est parmi les plus élevées, elle est similaire à celle rapportée dans le centre du Portugal (1/47 455) en Finlande (1/55 000) et en Colombie-Britannique (1/63 000)[37].

Dans la population taïwanaise, L'incidence a été estimée à 7,2 cas pour 1 000 000 de naissances vivantes [38].

Dans la plupart des pays arabes, l'incidence de l'HSC est inconnue. Cependant, elle serait fréquente étant donné que le taux de consanguinité est élevé. Les cas rapportés en Arabie saoudite, Égypte, Oman, Libye et au Liban indiquent une prévalence de l'HSC de 3 à 5 % des d'acidoacidopathies détectées[39].

L'incidence la plus élevée signalée jusqu'à présent se situe dans un village arabe du nord d'Israël avec un taux estimé à 1/108 naissances[37].

La région de l'Afrique du Nord, se caractérise par une forte incidence d'erreurs innées du métabolisme, en particulier des acidoacidopathies. Toutefois, aucune donnée n'est disponible sur l'incidence de l'HSC dans ces régions[37].

Au Maroc, malgré un taux élevé de mariages consanguins, l'incidence de l'HSC reste encore inconnue.

Dans une étude menée en Tunisie étalée sur la période allant de 1999 au 2018, 69 patients ont été diagnostiqués d'HSC avec une incidence estimée à 1 sur 55,641 naissances en Tunisie la ville et 1 sur 9,684 à Kairouan[37].

Un effet fondateur est très probable pour l'HSC étant donné la forte concentration de patients dans une zone géographique étroite (Kairouan) et le taux élevé d'endogamie et de mariages consanguins qui favorisent l'expression de troubles génétiques récessifs[37].

La maladie est de plus en plus souvent diagnostiquée en soins intensifs néonataux de grands centres médicaux, mais il est probable que beaucoup de malades meurent sans bénéficier d'un diagnostic[4]. Ceci est peut-être dû à une mauvaise connaissance de la maladie par les médecins, un retard dans le diagnostic biochimique, et l'absence d'unités de soins intensifs spécialisées dans la plupart des services pédiatriques. Par ailleurs, l'HSC peut partager des caractéristiques cliniques et biochimiques avec d'autres troubles métaboliques, ce qui pourrait conduire à un faux diagnostic et une prise en charge inadéquate du patient[37].

Tableau 3 : Incidence de l'HSC dans certains pays.

Pays :	Incidence :
Finlande [37]	1/ 55 000
Tunisie [37]	1 / 55,641
Taiwan [38]	7,2 /1 000 000
le centre du Portugal [37]	1 /47 455
Colombie-Britannique[37]	1/63 000
États-Unis [40]	1/250 000

2. Age

La plupart des cas d'HSCse manifestent pendant la période néonatale[41],ou au début de la petite enfance[35].

La forme typique néonatale se présente au cours des premiers jours suivant la naissance, les symptômes peuvent apparaitre dès 7-12h après l'accouchement jusqu'au 8^{ème}jour de vie[42]. Cette forme est la plus courante, elle représente 87 % de tous les cas [24].

La forme infantile se manifeste après 6 mois de croissance et de développement normaux[24]. Un début tardif variant de 2 à 33 ans [24] et une forme transitoire d'HSCont été signalés[43].

Dans la série turque, Ç. Genç Sel a rapporté que l'âge des premiers symptômes se situait entre la naissance et 45 jours avec une moyenne de 8 jours[25].

Dans la cohorte tunisienne incluant 69 patients, l'HSCa été classée comme forme néonatale, infantile et tardive respectivement dans 87%, 10,1% et 2,9%descas[37].

Dans la série taïwanaise, portant sur 12 cas , 11 patients présentaient une forme néonatale avec un début entre la naissance et 7 jours et un patient ayant une forme d'apparition tardive à l'âge de 10 mois [38].

L'étude Libanaise portant sur 8 cas montrait que l'âge d'apparition allait de la naissance jusqu'au quatrième mois. 5/8 ont la forme néonatale[39].

Dans une cohorte colombienne portant sur 20 malades, l'âge d'apparition moyenne des symptômes était à 2,6 jours[40].

Tableau 4 : Age d'apparition des premiers symptômes selon quelques séries.

Séries :	L'âge de début :	Nombre de cas traités :
Turque [25]	De la naissance à 45 jours	6
Tunisienne [37]	59 patients : moyenne d'âge :2 jours 7 patients : moyenne d'âge : 30 jours 3 patients : début au-delà de 5 mois	69
Taïwanaise [38]	11 malades : début entre la naissance et 7 jours 1 malade : 10 mois	12
Libanaise [39]	la naissance au quatrième mois	12
Colombienne [40]	2,6 jours	20

3. Sexe

L'HSC est une affection autosomique récessive qui touche aussi bien les garçons que les filles[16].

Les 65 patients atteints d'encéphalopathie à la glycine de la série de J.E. Hoover-Fong et al sont répartis en 36 garçons (55,4 %) et 29 filles (44,6 %)[44].

Une comparaison du sexe ratio des études suscitées est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Sexe ratio selon les séries.

Séries :	Garçons :	Filles :	Nombre de cas traités :
Turque [25]	1	5	6
Tunisienne [37]	48	21	69
Taiwanaise [38]	7	5	12
Libanaise [39]	8	4	12
Colombienne [40]	6	14	20
J.E. Hoover-Fong et al [44]	36	29	65

4. Consanguinité

Une incidence accrue de consanguinité a été notée chez les parents des patients atteints d'HSC[45].

Dans la série libanaise , La consanguinité au premier degré était présente chez cinq des sept familles étudiées[39].

Pour l'étude tunisienne, La consanguinité était présente chez 73,9% des patients et 42% des familles avaient des antécédents de frères ou sœurs décédés en bas âge en raison d'une maladie dont l'évolution clinique était similaire à celle du patient[37].

Dans la série colombienne, Seuls 4 patients (20%) avaient des antécédents parentaux de consanguinité et 4 (20%) avaient des antécédents familiaux de décès au stade néonatal[40].

IV. GENETIQUE

1. Transmission de la maladie

L'Hyperglycinémie sans cétose, est une maladie héréditaire rare du métabolisme, qui se transmet selon un mode autosomique récessif[11]. Ceci signifie qu'il faut que les deux parents possèdent le gène muté pour qu'il y ait un risque de transmission de la maladie. A chaque grossesse, ils ont un risque :

- de un sur quatre d'avoir un enfant sain.
- de un sur deux d'avoir un enfant sain mais porteur du gène anormal.
- Et de un sur quatre d'avoir un enfant porteur de deux gènes anormaux et donc malade.

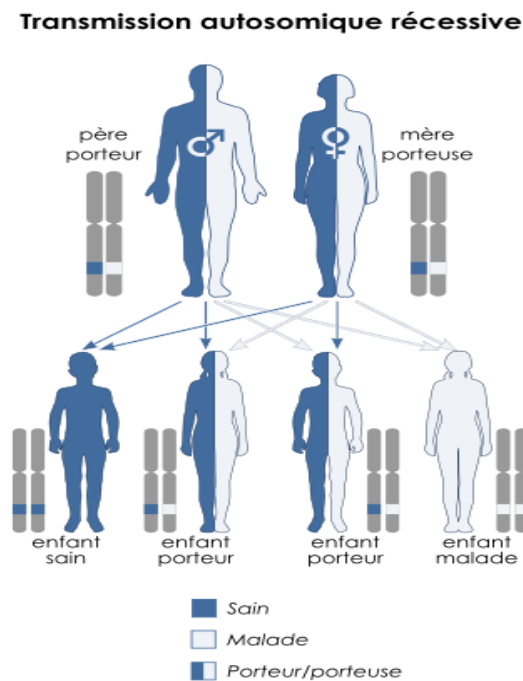


Figure 9 : Mode de transmission autosomique récessif

2. Les gènes impliqués dans l'hyperglycinémie sans cétose

Le défaut fondamental de l'HSC réside dans les gènes codant pour les composants protéiques du SCG. Tout type de mutation dans les gènes codant pour ces protéines: GLDC, AMT, et GCSH peut conduire à l'encéphalopathie à la glycine[46].

Rappelons que le SCG est un complexe enzymatique mitochondrial, chargé de maintenir le taux de la glycine dans les normes, il est composé de quatre protéines individuelles : la glycine décarboxylase (protéine P), l'aminométhyltransférase (protéine T), la protéine porteuse d'hydrogène (protéine H) et la dihydrolipoamide déshydrogénase (protéine L)[47][46]. Elles sont codées respectivement par les gènes GLDC (OMIM 238300), AMT (OMIM 238310) , GCSH (OMIM 238330) et GCSL[46].

Environ 5 % des patients atteints d'HSC ne présentent pas de mutations dans le GLDC ou l'AMT. La majorité de ces patients présentent des mutations dans l'un des sept gènes suivants: GLRX5 (MIM 609588), BOLA3 (MIM 613183) , LIAS (MIM 607031), NFU1, , ISCA2, , LIPT2, et IBA57 [4, 26].

Tableau 6 : Les gènes codant pour les composants du SCG[11].

	Gene	Nombre d'acides aminés	Chromosome	Nombre d'exons codants
<i>La protéine P</i>	GLDC	1020 aa	9p24	25
<i>La protéine T</i>	AMT	403 aa	3q21	9
<i>La protéine H</i>	GCSH	173 aa	16q24	5
<i>La protéine L</i>	GCSL	509 aa	7q31	14

2.1. Le gène GLDC

C'est le gène codant pour la glycine décarboxylase humaine également connue sous le nom de protéine P, localisé sur le chromosome 9p24, il couvre au moins 135 kb et constitué de 25 exons codants. Ce gène est fortement exprimé dans le foie, les reins, le cerveau et le placenta humain.

Les mutations dans ce gène sont responsables de 70% à 75% de toutes les mutations[26], la plupart d'entre elles sont réservées et spécifiques à certaines familles ou groupes ethniques[20]. Jusqu'à présent, plus de 200 mutations ont été signalés dans le monde[4], et jusqu'à 20 % sont des délétions exoniques [48].

L'HSC typique est dû à des mutations dans le gène codant pour la protéine P (GLDC). Trois mutations récurrentes ont été trouvées : S564I et G761R et R515S [49].

En Finlande, la majorité des patients sont porteurs de la mutation S564I[23].

L'analyse moléculaire de ce gène a été entravée par la présence d'un pseudo-gène transformé de pleine longueur avec 97,5 % d'homologie avec le vrai gène, différant par des mutations ponctuelles sur sa longueur. Des amorces basées sur la séquence intronique sont nécessaires pour éviter l'amplification du pseudo-gène[49].

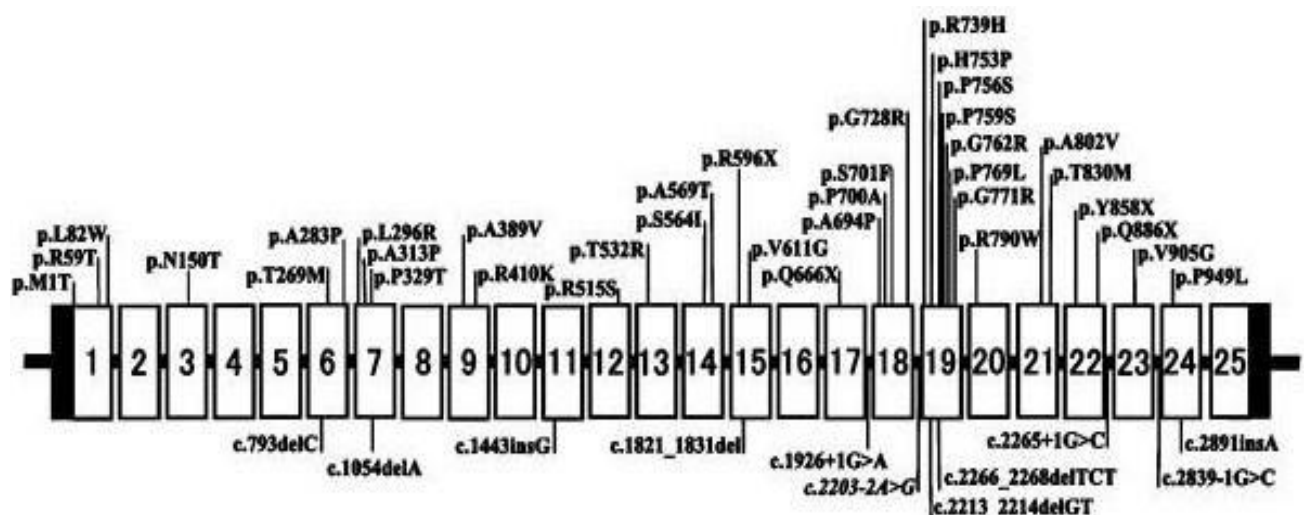


Figure 10 : Les exons du GLDC présentant des mutations de l'HSC[47].

(Les mutations faux sens et non-sens sont indiquées au-dessus des exons, et les délétions/insertions et mutations d'erreurs d'épissage sont indiquées sous les exons)

2.2. Le gène AMT

C'est le gène codant pour l'aminométhyltransférase également connu sous le nom de protéine T, localisé sur le chromosome 3q21, il couvre environ 6 kb et contient 9 exons. Plus de 50 mutations dans le gène AMT ont été définies[4], responsables de 20 % d'HSC[26], et dont quatre ont été rapportées dans plus d'une famille: R320H, IVS7-1G>A, H42R et MIT[34].

Il n'y a pas de différences cliniques entre les individus avec des variants pathogènes bialléliques dans le GLDC et ceux avec des variants pathogènes dans l' AMT[35].

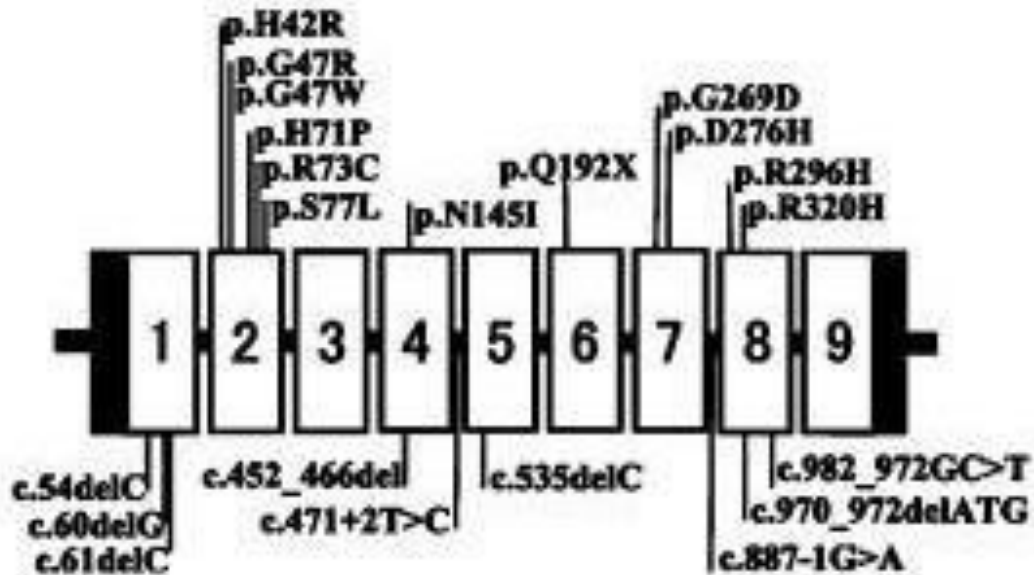


Figure 11 : Les exons d'AMT présentant des mutations de l'HSC[47].

(Les mutations faux sens et non sens sont indiquées au-dessus des exons et les délétions/insertions et mutations d'erreurs d'épissage sont indiquées sous les exons.)

2.3. Le gène GCSH

Il code pour la protéine H, localisé sur le chromosome 16q24, Il s'étend sur 13,5 kb et contient cinq exons. Il est responsable de <1% d'HSC [26].

Les contextes génétiques des types néonatal et infantile ont été en grande partie clarifiés par un criblage mutationnel complet des trois gènes, tandis que la pathogenèse moléculaire des formes tardive et transitoires est en grande partie inconnue. Dans l'étude de Kanno et al ; des tests génétiques ont été effectués sur 56 nouveau-nés atteints d'HSC et ont confirmé que le défaut du gène GLDC à 9p24 est la principale cause d'HSC[50].

Dans l'étude de Kure et coll, un dépistage complet des mutations de ces trois enzymes a été effectué chez 69 familles : 56, 6 et 7 familles avec HSC néonatale, infantile et tardive, respectivement.

Des mutations GLDC ou AMT ont été identifiées chez 75% des nouveau-nés et 83% des formes infantiles, mais pas dans les HSC tardives. Aucune mutation GCSH n'a été identifiée dans cette étude.

Des mutations GLDC ont été identifiées dans 36 familles et des mutations AMT ont été détectées dans 11 familles. Dans 16 des 36 familles avec des mutations GLDC, des mutations ont été identifiées dans un seul allèle malgré le séquençage de l'ensemble des régions codantes. Sept mutations faux-sens de GLDC ont été regroupées dans l'exon 19, qui code pour le site de liaison au cofacteur lys754. Une grande délétion impliquant l'exon 1 du gène GLDC a été trouvée dans les familles caucasiennes, orientales et noires[4].

V. ETUDE CLINIQUE

L'HSC est une maladie métabolique innée à transmission autosomique récessive secondaire à un déficit enzymatique dans le système de clivage de la glycine. Cette déficience entraîne une accumulation de grandes quantités de glycine dans tout le corps, principalement dans la moelle épinière et le cerveau; ainsi, les manifestations cliniques initiales et les séquelles à long terme de cette maladie sont souvent neurologiques[19].

Ayant une présentation clinique hétérogène, L'HSC englobe cinq phénotypes distincts : néonatale, infantile, épisodique légère, tardive et transitoire. Différentes dans leur moment d'apparition, la gravité du tableau clinique et le pronostic[23, 40, 50].

1. Hyperglycinémie sans cétose néonatale

L'HSC néonatale ou classique est la forme la plus courante de la maladie[11], elle représente environ 87 % des cas[24]. Généralement, il s'agit d'une grossesse normale à terme ou proche du terme, un accouchement normal avec des paramètres de croissance dans les normes, une adaptation néonatale spontanée et sans malformations congénitales associées[23, 39, 51].

Le nouveau-né semble normal à la naissance, avec un intervalle arrivant généralement jusqu'à 48 heures variant de quelques heures à huit jours. Il développe des symptômes neurologiques à progression rapide tels qu' : une léthargie, une anorexie, une hypotonie musculaire, un faible réflexe de Moro, des réflexes tendineux vifs, des crises convulsives de gravité variable, de type myoclonique le plus souvent, une spasticité périphérique, un mauvais contrôle de

la tête, un hoquet (qui reflète des myoclonies diaphragmatiques) et des épisodes d'apnée[10,26, 39, 41].

Un tiers de ces patients meurent dans les quelques semaines qui suivent leur naissance. Certains sont ventilés artificiellement à l'aide d'un respirateur pendant une longue période suffisante pour permettre le diagnostic, et la respiration spontanée reprend au bout d'une à deux semaines, les nourrissons survivants présentent des crises convulsives réfractaires, une quadriparésie spastique avant l'âge de 6 mois, et un retard psychomoteur grave et atteignent rarement des étapes de développement telles que le contrôle de la tête, la position assise et la marche[4,10, 33, 40,43, 52,53].

L'hypotonie musculaire est prééminente dans la période néonatale, mais par la suite, la spasticité progresse, entraînant un opisthotonos[11].

Des antécédents de hoquet prénatal sont fréquemment présents [4]. Certains malades ont développé une hydrocéphalie qui s'est manifestée par une irritabilité, des crises convulsives, un œdème papillaire et une augmentation de la taille du périmètre crânien au-delà du 95^{ème} percentile[54].

Une hypertension artérielle pulmonaire a été décrite chez quatre patients atteints d'HSC, dont deux avaient une forme classique ; tous les deux sont décédés d'HTAP [55].

Des malformations cérébrales et congénitales, notamment des pieds bots, des fentes labiales et palatines, des oreilles dysplasiques, des hernies congénitales, des cryptorchidies, une dysgénésie du corps calleux et des malformations gyrales peuvent également être présentes chez certains

enfants. L'apparition de ces malformations est toujours associée à une mauvaise évolution clinique [34].

Les patients présentant des caractéristiques cliniques similaires à celle de la forme classique au-delà de la période néonatale, généralement à l'âge de 6 mois, sont considérés comme ayant une forme atypique de L'HSC. Ces patients ont une croissance normale jusqu'à l'âge de 6 mois au moins et se présentent ainsi selon un des quatre tableaux suivants [44] :

2. Hyperglycinémie sans cétose infantile

Malgré que ces nourrissons soient asymptomatiques pendant la période néonatale, ils présentent durant la période infantile une hypotonie, des crises convulsives et un retard mental plus léger. Ils ont une espérance de vie plus longue [10, 40, 43].

3. Hyperglycinémie sans cétose épisodique légère

Elle se présente par des épisodes de délire, de chorée et d'une paralysie du regard vertical précipitée par des maladies fébriles intercurrentes. Elle est associée à un léger retard mental [23, 43].

4. Hyperglycinémie sans cétose tardive

Elle peut se présenter entre 2 et 33 ans [43] avec une variété de symptômes neurologiques non spécifiques et hétérogènes, [11] y compris l'hypotonie, la paraparésie spastique, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, l'atrophie optique, la dégénérescence neurologique, le retard mental et/ou la choréoathétose [23, 43].

Plusieurs cas ont souffert d'une HTAP dès les premiers mois de vie, avec une détérioration neurologique rapidement progressive déclenchée par la vaccination, comprenant une hypotonie, des signes pyramidaux et une perte des fonctions cognitives[23].

5. Hyperglycinémie sans cétose transitoire :

C'est une forme plus rare, dont la présentation clinique et biochimique est similaire à celle de l'HSC classique néonatale avec des résultats variant du rétablissement complet sans séquelles neurologiques à un retard mental léger à grave. La plupart des patients ont présenté un développement psychomoteur normal[10, 23, 43].

La distribution de ces formes cliniques varie d'une étude à l'autre :

Dans l'étude de Chiao - fun chiu, 11 patients avaient la forme néonatale et un patient présentait la forme tardive [38].

Cigdem Genc et al, rapportent 6 cas d'HSC néonatale, les signes cliniques les plus courantes étaient : une hypotonie, une faible succion, une difficulté d'alimentation et des crises convulsives réfractaires[25] .

Dans la série de Nasrallah et al, portant sur 69 malades, Les principaux signes cliniques étaient l'hypotonie (98 %), le coma (75 %), l'apnée (71 %), les convulsions (70 %) et les difficultés d'alimentation (49,3 %)[37].

Rolla M. Shbarou et al, ont rapporté une série de 8 cas d'HSC : [39]

- Cinq des huit patients se présentaient au cours de la première semaine de vie avec les symptômes suivants : l'hypotonie, les convulsions, l'apnée et le coma et ultérieurement des retards de développement et des crises convulsives réfractaires.

- Trois des huit patients se présentaient avec une détresse respiratoire et/ou une apnée avec bradycardie nécessitant une ventilation artificielle.

- Le coma a été la présentation clinique chez deux patients.

- Sept patients ont eu des crises épileptiques comme présentation initiale. Ces crises comprenaient des spasmes, des secousses myocloniques et des clignements des yeux, en plus des crises cloniques, toniques focales et généralisées.

VI. Etude paraclinique

1. Etude biologique

Sur le plan biologique, L'HSC est caractérisée par des concentrations accrues de glycine dans le sang et le LCR avec un rapport glycine LCR/ glycine plasma élevé, associées à une recherche des acides organiques urinaires négative éliminant un diagnostic différentiel.

Une diminution de l'activité enzymatique du SCG objectivée sur un échantillon de foie et une étude génétique du complexe sont nécessaires pour la confirmation du diagnostic de L'HSC. Néanmoins cette confirmation n'est pas effectuée chez la plupart des patients.

1.1. Dosage de la glycine dans le sang et le LCR

Effectué par la chromatographie des acides aminés[32].

Tableau 7 : Concentration de la glycine dans le LCR et le plasma en fonction des formes de L'HSC [20].0000

	Phénotype de L'HSC			Niveaux normaux
	HSC Classique	HSC Tardive	HSC Transitoire	
Concentration de la glycine dans le LCR ($\mu\text{mol/L}$)	40-1440	7.4-68	16-463	3-10
Concentration de la glycine plasmatique ($\mu\text{mol/L}$)	420-4090	354-961	240-2285	<450
Rapport glycine LCR/ glycine plasmatique	0.09-0.25	0.02-0.07	0.04-0.88	0.012-0.04

Les taux normaux de glycine varient selon les laboratoires et dépendent de l'âge d'apparition de la maladie

Dans la forme néonatale de L'HSC, la glycine du LCR peut être plus de 30 fois la limite supérieure de la normale[52], elle est plus sensible que la glycine sérique et urinaire[26].

Une ponction lombaire souillée de sang peut entraîner une hyperglycinémie dans le LCR, de ce fait une mesure précise de la glycine dans le LCR nécessite qu'il soit complètement exempt de toute contamination par le sang [23,34].

Malgré les grandes quantités de glycine trouvées dans l'urine, il est possible de passer à côté d'un patient présentant une hyperglycinémie lors du dépistage des acides aminés dans l'urine par chromatographie sur papier ou électrophorèse[4].

La glycine sérique chez les patients non traités peut être très élevée mais une faible concentration ne peut pas exclure cette maladie[25, 48]. Des taux de glycine plasmatique dans la plage normale ont été observés chez des patients atteints de la forme atypique et tardive de L'HSC[56].

Étant donné que c'est une augmentation de la glycine plasmatique qui déclenche généralement la demande de mesure de la glycine dans le LCR, des cas d'HSC peuvent être sous-diagnostiqués[49].

Les concentrations élevées de glycine dans le plasma et le LCR, entraînent une élévation de la glycine du LCR par rapport au plasma au-dessus de la normale (0,04)[24]. Dans les cas atypiques, Les élévations des concentrations de glycine et du rapport glycine dans le LCR/plasma sont plus légères que celles des cas typiques[15].

Un rapport de glycine LCR/plasma supérieur ou égale à 0,08 à partir d'échantillons prélevés simultanément est généralement considéré en faveur du diagnostic de L'HSC typique[23,48]. Alors qu'il varie de 0,04 à 0,02 dans les formes atypiques. Cependant, certains auteurs n'ont trouvé aucune corrélation entre les symptômes et les taux de rapport glycine LCR/ glycine plasma [57].

Le dosage de la glycine et le calcul du rapport ne permet pas de distinguer les cas transitoires d'HSC dans lesquels le rapport glycine du LCR/ glycine plasma est initialement élevé mais se normalise par la suite[24].

Il est important de reconnaître que ce rapport peut être sans signification si les concentrations sont normales[4].

L'élévation de la glycine dans le LCR est plus importante que le ratio , qui n'est qu'une mesure secondaire[35].

D'autres voies peuvent être perturbées dans l'HSC, chez certains patients, nous avons observé de modestes augmentations d'autres acides aminés dans le LCR (thréonine, alanine, méthionine, tyrosine, ornithine, et histidine, supérieur à deux fois la normale).Une augmentation de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique et une diminution de laD-sérine dans le LCR a été décrite chez certains patients [49].

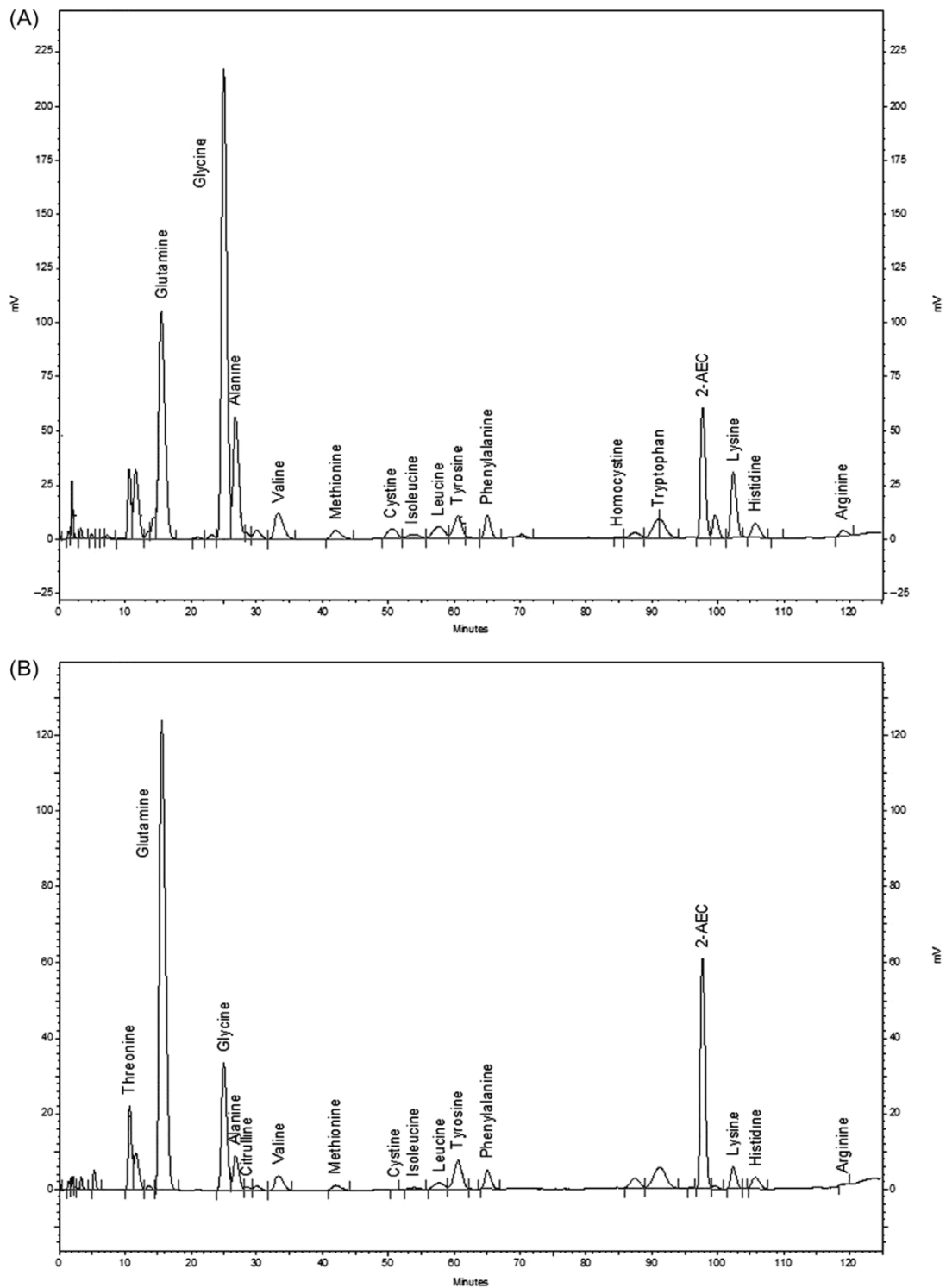


Figure 12 : Profils des acides aminés du plasma (A) et du LCR (B) d'un patient ayant une HSC néonatale montrant une glycine élevée. Le rapport glycine LCR/plasma est de 0,14[17].

1.2. Dosage des acides organiques urinaires :

L'examen des acides organiques urinaires par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est indiqué en deuxième intention pour éliminer les aciduries organiques[56].

De nombreuses maladies peuvent également entraîner une augmentation du taux de glycine dans le sang ou l'urine, comme l'acidémie propionique, l'acidémie méthylmalonique, l'acidémie isovalérique et le déficit en β -cétotliolase[26].

Une grande quantité des acides organiques accumulés peuvent interférer avec le SCG dans le foie, entraînant une augmentation de la concentration de glycine dans le sang, mais le niveau de glycine dans le LCR est normal, ce qui peut être différencié de cette maladie[26].

Un patient présentant des taux accrus d'acide propionique dans les urines a été signalé comme ayant une activité de SCG de 6 à 26 % des valeurs de contrôle et un second patient présentant une acidémie méthylmalonique n'avait que 2 à 7 % des valeurs de contrôle de l'activité SCG hépatique.

Il est essentiel de rechercher attentivement toute anomalie des acides organiques urinaires avant de tenter un dosage du SCG hépatique[49].

1.3. Analyse de l'activité enzymatique du système de clivage de la glycine :[35]

Le diagnostic de L'HSC doit être confirmé en démontrant une activité déficiente du SCG en utilisant l'essai de décarboxylation de la glycine [1-14C], ainsi que le dosage des composants individuels du complexe[56].

Cette méthode de Hayasaka[21] reste Le "gold standard" pour la confirmation du diagnostic d'HSC. Elle est décrite pour la première fois en 1990, elle consiste en une analyse enzymatique du système de clivage de la glycine dans le tissu hépatique obtenu par biopsie invasive[49], car il n'est pas exprimée dans les fibroblastes ni dans les lymphocytes non transformés[56]. Un traitement rapide et une congélation sont essentiels pour un dosage enzymatique approprié[35].

Malheureusement, l'obtention d'un grand échantillon de foie nécessaire au diagnostic (0,80 mg de tissu) est difficile, en particulier chez un nouveau-né malade, et il est donc rarement effectué,[24] surtout du fait que le test d'activité enzymatique du SCG ne peut être réalisé que dans quelques laboratoires dans le monde entier, ce qui nécessite le transport d'un échantillon limité et crucial dans des conditions strictes[56].

Dans une enquête auprès des familles enregistrées auprès de l'International NKH Family Network, Hoover-Fong et al, ont constaté que seuls neuf sur 65 répondants avaient un diagnostic confirmé par le dosage du SCG hépatique[24].

Le diagnostic par l'analyse de l'activité enzymatique du SCG exclut les cas d'HSC transitoire[49].

La plupart des patients atteints d'HSC classique ne présentent aucune activité enzymatique détectable[43], alors que les patients ayant les formes atypiques peuvent avoir des activités résiduelles du SCG [15].

L'activité détectable est très faible, voire inexistante, chez les patients dont le défaut de la protéine P est avéré, la découverte d'une activité résiduelle du SCG, en particulier chez un patient atteint d'HSC classique, justifie le

dépistage des mutations dans le gène AMT avant l'investigation plus complexe du gène de la protéine P[58].

Jusqu'à 5% des personnes ayant une activité SCG déficiente n'ont pas de variantes pathogènes dans aucun gène lié à l'HSC. Ces individus pourraient avoir des variantes pathogènes dans les gènes codant pour des protéines impliquées dans les cofacteurs SCG (lipoate et pyridoxal-phosphate) ou dans le transport de la glycine[35].

1.4. Diagnostic enzymatique de l'hyperglycinémie sans cétose sur des lymphoblastes :[59]

Une autre approche plus simple et moins invasive que la biopsie hépatique pour le dosage de l'activité enzymatique du SCG, a été rapportée pour la première fois par Shigeo Kure et al, en montrant que l'activité SCG est induite dans les lymphocytes B périphériques lorsqu'ils sont transformés par le Virus d'Epstein-Barr.

La fiabilité de ce test est étayée par trois types de preuves :

- Tout d'abord ; chez six patients, les résultats de l'analyse globale du SCG et de l'analyse de la protéine P des lymphoblastes concordent bien avec ceux de leurs échantillons de biopsie hépatique.
- Deuxièmement, les résultats moyens de l'analyse globale du SCG et de la protéine P chez 10 parents hétérozygotes pour l'HSC représentaient 38 % et 45 %, respectivement, de celles des sujets témoins. Ces valeurs étaient cohérentes avec le résultat attendu chez les porteurs hétérozygotes d'HSC.

- Et troisièmement, aucun lymphoblaste provenant des 10 sujets normaux testés n'avait une activité enzymatique plus faible que ceux des porteurs obligatoires ou des patients atteints d'HSC[59].

Cependant, dans un autre rapport bien que 19 patients n'aient pas présenté d'activité détectable ou une très faible activité, les valeurs du SCG de ces patients obtenues sont chevauchées avec les valeurs du SCG des témoins, ce qui rend cette méthode moins fiable que le test hépatique[49].

L'activité SCG des lymphoblastes peut être normale malgré une activité hépatique clairement déficiente[56].

1.5. Étude génétique

Les tests de confirmation de l'HSC se font principalement par des tests de génétique moléculaire, les tests enzymatiques ne sont utilisés que dans certains cas[35].

La nature complexe de la génétique de l'HSC (trois gènes et aucune mutation commune) fait de l'analyse de l'ADN un processus long et difficile[50].

La stratégie de test la plus courante consiste à effectuer des tests simultanés des trois gènes (*GLDC*, *AMT* et *GCSH*) en utilisant un panel multigénique qui comprend ces trois gènes et d'autres gènes d'intérêt, un panel multigénique qui comprend également une analyse de suppression / duplication est recommandé[35].

Tableau 8 : Tests de génétique moléculaire utilisés dans l'HSC [35].

Gène	Proportion d'HSC attribuée à des variantes pathogènes dans le gène	Proportion de variantes pathogènes détectables par la méthode	
		Analyse de séquence	Analyse de suppression / duplication ciblée sur le gène
AML1	20%	> 99%	Inconnu
GLDC	80%	80 %	20%

L'analyse de séquence : permet de détecter les variantes bénignes, probablement bénignes, de signification incertaine, pathogènes ou probablement pathogènes. Les variantes peuvent inclure de petites suppressions / insertions intragéniques et des variantes de sites non - sens, faux - sens , et d' épissage ; typiquement, les suppressions / duplications d' exons ou de gènes entiers ne sont pas détectées[35].

L'analyse de suppression / duplication ciblée sur un gène : permet de détecter les suppressions ou les duplications intragéniques. Les méthodes pouvant être utilisées comprennent: la PCR quantitative, la PCR à longue distance, la MLPA (l'amplification multiplex de sondes dépendante d'une ligation) et un micro réseau qui cible un gène conçu pour détecter des délétions ou des duplications d'exon unique[35].

1.6. Test respiratoire au ¹³ C-glycine :

Pour s'échapper de la biopsie hépatique et de l'analyse mutationnelle des gènes responsables, qui sont deux tests laborieux et ne sont réalisées que dans quelques laboratoires dans le monde, le test respiratoire au ¹³ C-glycine faciliterait la confirmation du diagnostic chez les patients présentant une HSC[14, 61] .

Lorsque la glycine est administrée à un sujet sain, elle est décarboxylée principalement par le SCG dans le foie, ce qui entraîne la production de CO₂.

La quantité de CO₂ produite peut être facilement mesurée si la glycine est marquée par un isotope stable le [1-¹³C]glycine. Le ¹³C n'est pas radioactif et peut être administré en toute sécurité aux patients, y compris les enfants. Comme le ¹³CO₂ généré est excrété dans la respiration expirée, il est possible d'évaluer l'activité du SCG in vivo en mesurant la concentration de ¹³CO₂ expiré qui sera diminué en cas d'HSC[61].

Administration orale de [1-¹³C]glycine (10 mg/kg, dose maximale 100 mg)



Collecte des gaz expirés à l'aide d'un masque facial équipé d'une valve unidirectionnelle



Transférer le gaz expiré dans des sacs d'échantillonnage



Mesure de la concentration de ¹³CO₂ dans les échantillons par un analyseur infrarouge de ¹³CO₂.

Figure 13 : Procédure du test respiratoire au ¹³C-glycine [15].

Après l'administration orale de [1-¹³C]glycine, le gaz expiré d'un sujet est collecté par le masque facial à chaque instant, qui sera soumis à la mesure du niveau de ¹³CO₂ par l'analyseur infrarouge[15].

Ce test respiratoire pourrait devenir un test standard pour l'évaluation de l'activité du SCG, et faciliter le diagnostic précoce des HSC surtout atypiques dont le diagnostic est souvent difficile par la seule analyse des acides aminés, car le rapport glycine du LCR/ glycine plasma n'est pas aussi élevé[15].

2. Etude radiologique :

2.1. Tomodensitométrie : [12]

L'examen tomodensitométrique peut montrer une hypodensité de la substance blanche cérébrale et une agénésie partielle ou complète du corps calleux. L'IRM est supérieure au scanner pour la mise en évidence de ces caractéristiques.



Figure 14 : TDM cérébrale montrant une hypodensité diffuse de la substance blanche cérébrale chez un nouveau-né de 4 jours atteint d' HSC avec des crises réfractaires [12].

2.2. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique représente l'examen de neuro-imagerie recommandée dans l'HSC[12].

Les résultats des études de cet examen ont révélé que les patients atteints d'HSC présentent plusieurs anomalies et malformations cérébrales telles que :[34], [36], [49]

- ✓ Une agénésie (ou une hypogénésie) du corps calleux.
- ✓ Une atrophie corticale progressive.
- ✓ Une myélinisation retardée de la substance blanche.
- ✓ Une malformation gyrale.
- ✓ Une hypoplasie cérébelleuse.
- ✓ Un élargissement ventriculaire.
- ✓ Un kyste rétro cérébelleux.
- ✓ Un kyste arachnoïdien.
- ✓ Une hémorragie intracrânienne.
- ✓ Une hydrocéphalie nécessitant une dérivation.

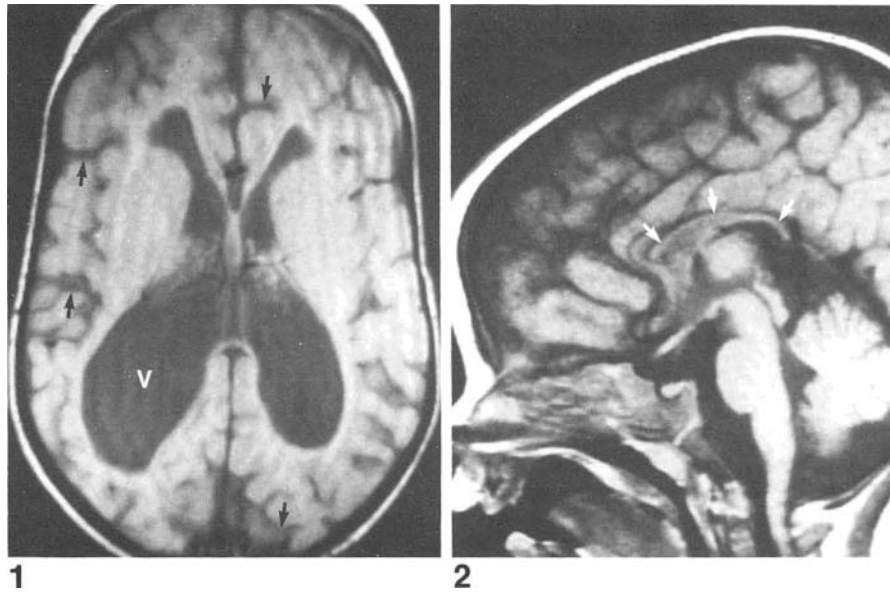


Figure 15 : 1 coupe cérébrale axiale d'un nourrisson âgé de 23 mois montrant une dilatation importante des ventricules latéraux (V) et des sillons (flèches) des hémisphères cérébraux, compatible avec une perte de volume importante. 2 : coupe cérébrale sagittale d'un nourrisson âgé de 4 mois atteint d'HSC montrant un corps calleux (flèches) anormalement mince sur toute sa longueur[62].

Dans la phase aiguë de la maladie, les résultats de l'IRM cérébrale sont généralement normaux, malgré des symptômes cliniques graves. Ces changements morphologiques peuvent être observés chez les patients qui ont survécu à la période néonatale et peuvent être une séquelle tardive de lésions cérébrales métaboliques antérieures[63].

Le corps calleux peut être mince et raccourci mais n'est pas absent[35]. Ses modifications, qui se développent de la 11^{ème} à la 20^{ème} semaines de gestation, suggèrent que les lésions cérébrales causées par l'HSC commencent in utero[24].

Les anomalies du corps calleux provient chez près de 50 % des nouveau-nés atteints d'une forme grave[12].

L'atrophie est présente chez les personnes âgées atteintes d'HSC sévère, mais souvent pas chez les personnes atteintes d'HSC atténuée [35].

Dans la majorité des cas, toutes les autres anomalies rencontrées sur l'IRM sont plus fréquentes dans la forme classique de la maladie. Ainsi, ces malformations cérébrales congénitales sont associées à un mauvais pronostic[34].

Généralement, aucune caractéristique radiologique n'est identifiée chez les enfants présentant une forme transitoire[64].

Les anomalies les plus cohérentes sont notées sur l'imagerie pondérée en diffusion dans les trois premiers mois de vie, lors de la présentation de la grande majorité des patients. Tous ces nourrissons ont une restriction de diffusion dans le membre postérieur de la capsule interne, le tronc cérébral antérieur, les voies tegmentales postérieures et le cervelet[35].

Cette diminution de diffusion est détectée sur l'IRM par une augmentation du signal[12].

Après l'âge de trois mois, la restriction de diffusion s'étend souvent vers le haut jusqu'au cortex moteur, alors qu'elle recule dans les régions infratentorielles. Une restriction de diffusion généralisée de la substance blanche supratentorielle peut être reconnue entre trois et 14 mois[35].

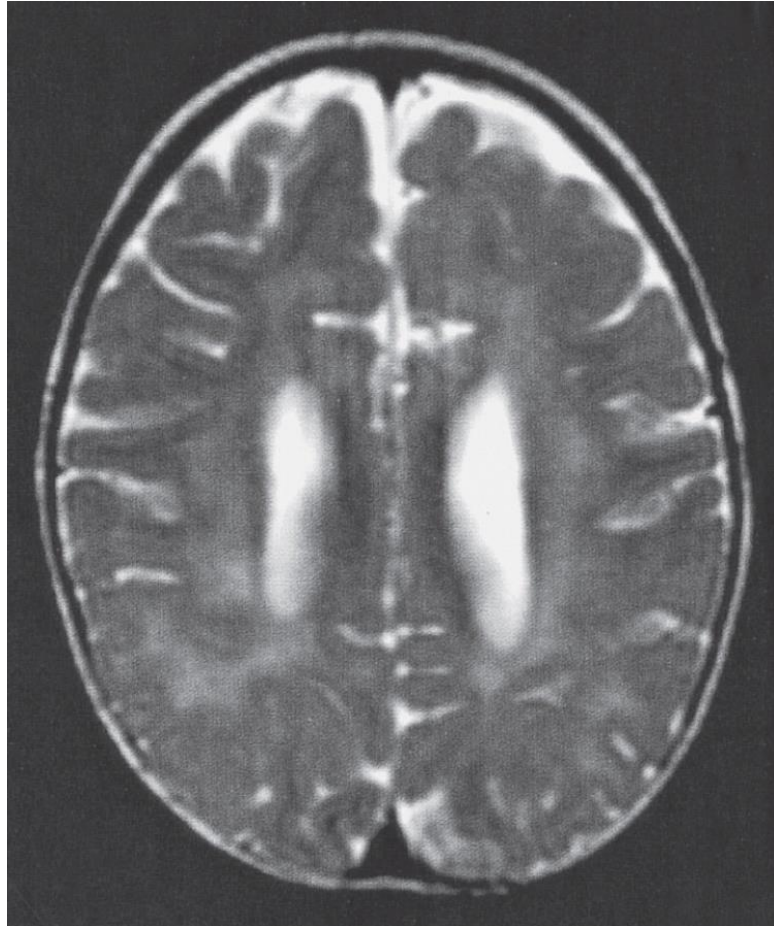


Figure 16 : IRM pondérée en T2 chez un enfant de 2 ans présentant des crises sévères et un retard mental. On note un hypersignal de la substance blanche cérébrale, un élargissement des ventricules, une rareté marquée de la myéline, et une atrophie du cortex cérébral qui se manifeste par des espaces sous-arachnoïdiens élargis[12].

2.3. Spectroscopie par résonance magnétique(SSRM)

La SSRM sert à évaluer le métabolisme régional du cerveau par la mesure de la concentration de divers composants biochimiques, Elle peut facilement détecter des concentrations accrues de glycine cérébrale.

Dans les spectres conventionnels à écho court, la glycine ne peut pas être distinguée du pic normal de myoinositol ; avec les spectres à écho long, l'élévation de la glycine est clairement visible[12].

Les concentrations de glycine mesurées sont bien corrélées à l'évolution clinique. Par conséquent, la SSRM peut être un outil précieux, mais coûteux, dans le diagnostic et la surveillance de l'HSC. Dans les formes légères d'HSC, les pics de glycine cérébrale élevés ne sont pas détectables par la SSRM [34].

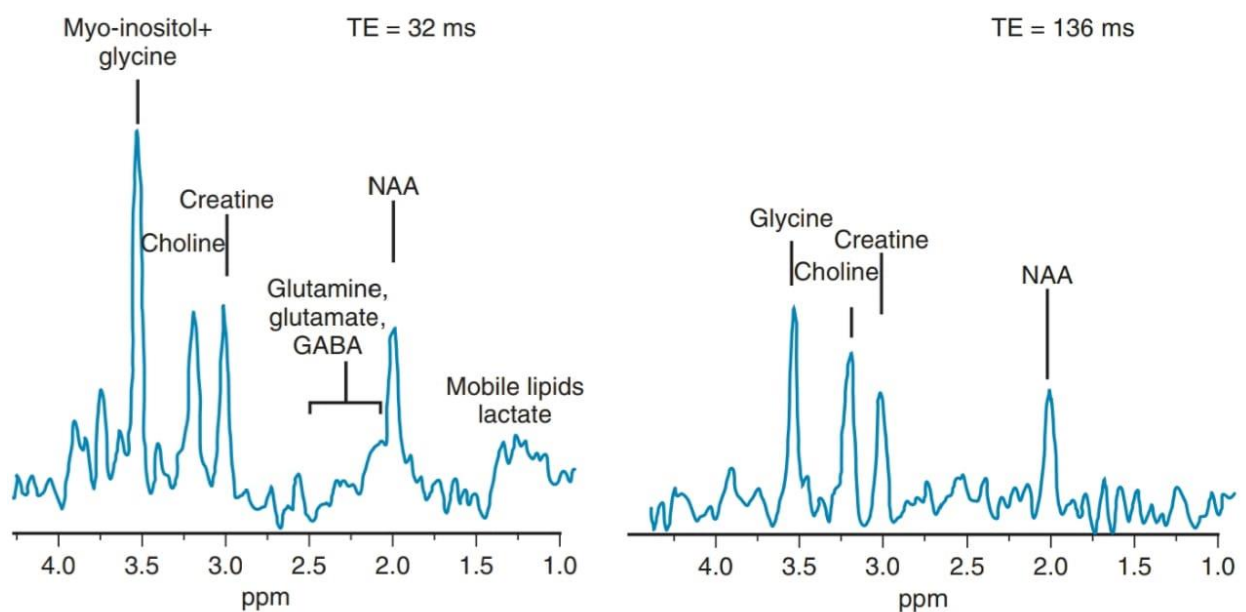


Figure 17 : La SSRM de la substance blanche pariéto occipitale d'un nouveau-né de 7 jours présentant une HSC montre l'intensité élevée de la glycine à 3,55 ppm. Avec des temps d'écho courts classiques (TE = 32 ms), la glycine et le myoinositol ne peuvent pas être séparés, alors qu'avec des temps d'écho longs (TE = 136 ms), l'élévation de la glycine est facilement distinguée[65].

3. Electroencéphalogramme

L'EEG néonatal est anormal chez au moins 90 % des nourrissons[12]. Le premier travail consacré à l'aspect de l'EEG dans l'HSC est celui de Seppalainen et Simila (1971)[66].

Au cours de la période néonatale, on observe un pattern EEG caractéristique avec des salves d'ondes complexes de 1 à 3 secondes, survenant périodiquement sur un fond hypotonique. Ce pattern est dit de « suppression- burst », disparaît généralement à la fin du premier mois, puis se transforme en hypersarythmie typique[10,33].

La composante suppression du pattern « suppression- burst » est souvent particulièrement longue, jusqu'à 20 secondes, et les salves peuvent être asynchrones dans les deux hémisphères, comprenant des ondes aiguës irrégulières et des pointes[23].

Ce schéma électroencéphalographique, bien que non spécifique à l'HSC, puisque il peut être rencontré dans d'autres situations dont l'encéphalopathie hypoxique, il représente une caractéristique importante pour le diagnostic, car il est fréquemment trouvé dans les premiers mois de la vie chez les patients atteints d'HSC [33, 39]. Chez ces patients il est plus courant dans la forme classique.

L'hypersarythmie n'a pas été décrite chez les enfants atteints d'HSC tardive ou transitoire, et seulement chez quelques enfants atteints d'autres formes légères d'HSC. En revanche, l'hypersarythmie est fréquemment décrite dans les formes classiques. Par conséquent, ce pattern EEG semble souvent être associé à un mauvais pronostic de la maladie[34].

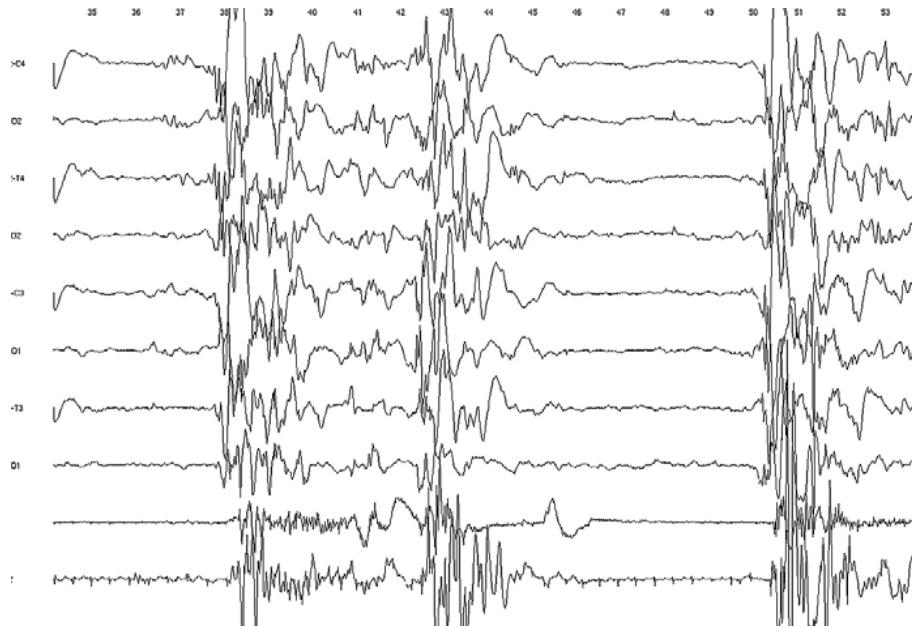


Figure 18 : Aspect électroencéphalographique de suppression-burst : activité paroxystique de polypointes « burst » alternent avec une quasi-suppression de l'activité électroencéphalographique « suppression »[27].

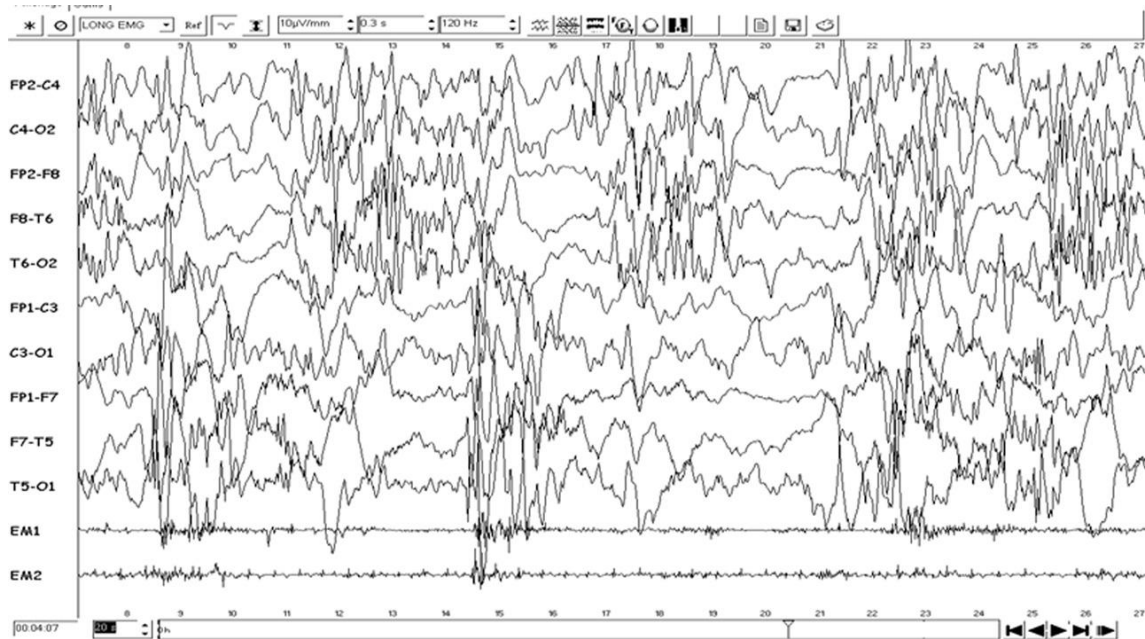


Figure 19 : Nourrisson âgé de 7 mois, l'EEGmontre un pattern « suppression-burst » avec une asynchronie des salves [23].

4. Etude histologique:

Les examens histologiques des sections cérébrales révèlent une myélinopathie spongieuse dans les zones myélinisées [34].

La configuration externe du cerveau chez les patients atteints de la forme néonatale d'HSC est généralement normale, avec une configuration gyrale normale. La quantité de myéline trouvée à l'examen microscopique du cerveau est normale, mais toutes les zones myélinisées ont un aspect spongieux frappant par la présence de nombreuses vacuoles [67].

Conformément à l'état néonatal de myélinisation, la moelle épinière, le tronc cérébral (en particulier le tegmentum), la substance blanche cérébelleuse, le membre postérieur de la capsule interne, ainsi que les nerfs, les tractus et les chiasmas optiques sont impliqués de manière prédominante, tandis que la substance blanche de l'hémisphère cérébral dépourvu de myéline est exempte de vacuoles. Il existe généralement une corrélation entre la densité de la myéline et la densité des vacuoles.

En microscopie électronique, les vacuoles sont situées à l'intérieur des gaines de myéline et sont formées par la scission des lamelles de myéline. Il y a peu de réactions phagocytaires et astrogliales. Chez l'enfant au-delà de la période néonatale, un retard variable de la myélinisation a été signalé [67].

D'autres changements neuropathologiques peuvent être liés à l'état grave de l'enfant et à la survenue de complications : incrustation neuronale de calcium dans le cortex et le thalamus, des changements neuronaux anoxiques plus aigus dans le cortex cérébral, et des modifications ischémiques et/ou hémorragiques de la substance blanche dans la zone péri ventriculaire [67].

Les résultats neuropathologiques chez les patients présentant la forme néonatale de l'HSC avec une survie au-delà de la première année de vie, montrent une diminution diffuse et variable de la masse de la substance blanche avec un certain élargissement des ventricules et un corps calleux mince. La substance blanche du SNC présente une vacuolisation diffuse, contrastant avec la vacuolisation plus restreinte chez les nouveau-nés, chez lesquels la matière blanche non myélinisée n'est pas vacuolisée. La quantité de myéline peut être normale ou réduite sans preuve d'une maladie progressive de la myéline ou d'une perte de la myéline. L'architecture corticale est normale. Le cervelet peut être de taille normale ou atrophié de façon diffuse avec une perte importante de cellules de Purkinje et de cellules granuleuses [67].

Les sections suivantes [68] sont celle d'un enfant âgé de 24 mois qui a présenté une léthargie, une mauvaise succion dès le premier jour de vie, des crises convulsives au cours de la deuxième semaine avec un retard de développement ultérieur [12] :

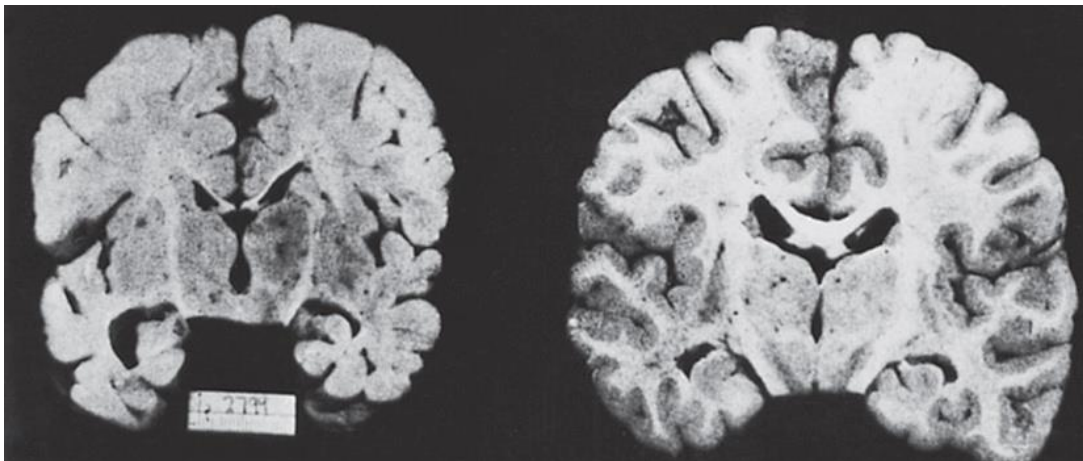


Figure 20 : à gauche : coupe coronale du cerveau et à droite d'un témoin de même âge. On note les différences de volume de la substance blanche cérébrale, du corps calleux et des capsules internes [68].

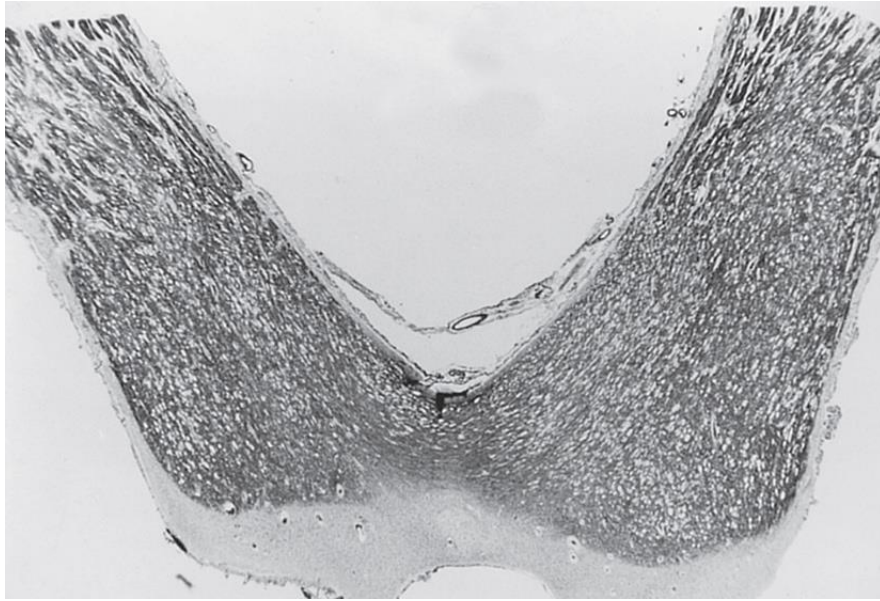


Figure 21 : la myéline vacuolisée au niveau des nerfs et chiasma optiques[68].



Figure 22 : Coupe horizontale du mésencéphale. On note la vacuolisation du fascicule longitudinal médian, du pédoncule cérébelleux supérieur et du lemniscus latéral [68].

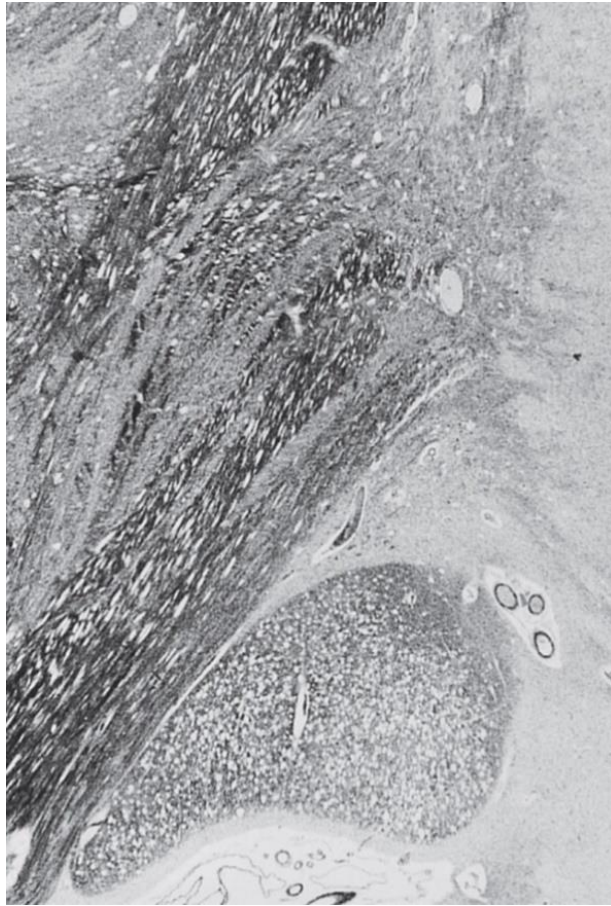


Figure 23 : Coupe coronale de la capsule interne. On note la vacuolisation dans les fibres de la capsule (partie supérieure de la figure) et aussi du tractus optique (partie inférieure de la figure)[68].

VII. Diagnostic différentiel

L'hyperglycinémie sans cétose est une maladie rare, souvent non évoquée en première intention. Elle a une présentation clinique non spécifique, ses symptômes peuvent prêter confusion avec d'autres troubles génétiques et conditions cliniques. De plus, les taux de glycine dans l'urine, le plasma ou le LCR peuvent être élevés dans d'autres situations comme une prise médicamenteuse. De ce fait, le diagnostic différentiel entre l' HSC et d'autres maladies est parfois difficile. La prise de conscience de ces situations est donc essentielle pour éviter un faux diagnostic, et pour justifier la décision de procéder à des analyses enzymatiques et moléculaires dans les cas suspects.

1. Devant les signes cliniques

Les erreurs innées du métabolisme ne représentent pas la cause la plus fréquente de convulsions ou d'encéphalopathie. Ainsi, le praticien doit d'abord évoquer : les troubles métaboliques aigus, l'hypoxie, l'hémorragie intracrânienne, la septicémie, la thrombose, les syndromes d'épilepsie néonatale, et les malformations cérébrales congénitales[19].

Dans certaines de ces situations, une élévation transitoire du rapport de glycine LCR / glycine plasma peut être observée, secondaire à une altération du métabolisme de la glycine dans le cerveau pendant les périodes d'encéphalopathie[24].

Une analyse de l'histoire complète de l'accouchement et de la présentation clinique, aidera souvent à différencier l'HSC, d'un traumatisme cérébral dans de nombreux cas. Un bilan infectieux comprenant une hémoculture, un examen cytobactériologique des urines et une ponction lombaire, doivent être effectués.

Les antibiotiques et les antiviraux doivent être administrés jusqu'à ce que l'HSC soit diagnostiquée ou que les cultures bactériennes et virales soient négatives[24].

2. Devant l'hyperglycinémie

L'hyperglycinémie représente un signe cardinal dans l'HSC ; mais elle n'est en aucun cas limitée à celle-ci et peut se produire dans un certain nombre d'autres situations[56] y compris :

2.1. Erreurs innées du métabolisme

Les diagnostics différentiels les plus importants pour l'HSC sont les erreurs innées du métabolisme qui entraînent une hyperglycinémie cétosique[24] : les aciduries organiques.

Encore appelées acidémies organiques, ce sont des maladies métaboliques héréditaires par intoxication caractérisées par l'accumulation de métabolites intermédiaires[69], appelés acides organiques supprimant ainsi l'activité du SCG hépatique, ce qui provoque une hyperglycinémie[56].

On en distingue trois principales : [69]

- a. L'acidurie propionique : liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase (PCC) responsable de l'accumulation d'acide propionique.
- b. L'acidurie méthylmalonique : liée à un déficit en méthylmalonyl-CoA-mutase (MCM mutase) entraînant l'accumulation d'acide méthylmalonique.
- c. L'acidurie isovalérique : liée à un déficit en isovaléryl-CoA-deshydrogénase, provoquant ainsi l'accumulation d'acide isovalérique.

Contrairement à l’HSC, dans l’hyperglycinémie cétosique, l’activité du SCG du SNC n’est pas inhibée, ce qui explique la normalité du taux de glycine du LCR et du rapport glycine LCR/plasma. L’analyse des acides organiques urinaires est essentiel pour le diagnostic de l’HSC, elle permet d’écarter le diagnostic d’une hyperglycinémie cétosique en éliminant une cétonurie et une acidurie organique spécifique[56].

Tableau 9 : Hyperglycinémie non cétosique versus cétosique [12].

	Non cétosique	cétosique
Maladie néonatale grave	+	+
Crises convulsives	+	+
Hoquet	+	-
Acidocétose	-	+
Neutropénie thrombocytopénie	-	+
Défaut primaire du métabolisme de la glycine	+	-
Thérapie diététique efficace	-	+

+ : présent - : absent

D’autres maladies métaboliques héréditaires secondaires à une activité déficiente du SCG, par des mécanismes physiopathologiques différents, incluent : [19,35]

- d. La carence en lipoate[70] et l’épilepsiepéridoxino- dépendante [71]: secondaire à des déficiences dans le métabolisme des cofacteurs du SCG (le lipoate et le pyridoxal-phosphate).
- e. Les troubles du métabolisme intracellulaire de la cobalamine[72] secondaire à unerégulation anormale du SCG.

- f. L'encéphalopathie GLYT1 [73]: secondaire à un défaut de transport de la glycine.

Tableau 10 : Diagnostic différentiel de l'HSC[35].

Désordre	Gène(s)	Transmission	Découvertes cliniques	Résultats biologiques
Carence en lipoate	LIAS LIPT2 BOLA3 GLRX5 IBA57 NFU1	AR	Retard de développement , convulsions, spasticité, ataxie, atrophie optique, hypertension artérielle pulmonaire, cardiomyopathie	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ taux de glycine plasmatique et dans le LCR • Activité SCG déficiente • Activité enzymatique pyruvate déshydrogénase déficiente
Épilepsie péridoxino-dépendante	ALDH7A1	AR	Encéphalopathie épileptique néonatale répondante au traitement à la pyridoxine	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ taux de glycine plasmatique et dans le LCR • Activité SCG déficiente
Déficience en pyridoxamine 5'-phosphate (OMIM 610090)	PNPO	AR	Crises néonatales sévères et coma; ± apnée; les crises répondent au traitement au pyridoxal-5'-phosphate. ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ taux de glycine dans le LCR • Faible taux de pyridoxal-phosphate dans le LCR
Déficience en protéine de liaison au phosphate de pyridoxal(OMIM 617290)	PLPBP	AR	Présentation similaire au déficit en PNPO	
Troubles du métabolisme intracellulaire de la cobalamine	HCFC1	XL	Hommes: crises néonatales	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ taux de glycine plasmatique et dans le LCR • Acidurie méthylmalonique et hyperhomocystéinémie combinées
Encephalopathie GLYT1	SLC6A9	AR	Encéphalopathie néonatale, troubles de la conscience, souvent une mauvaise impulsion respiratoire, décès généralement <1 an	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ glycine LCR (plage: 21-33 μmol / L) • Glycine plasmatique normale et ↑ rapport glycine LCR/ glycine plasmatique

2.2. Malnutrition

L'hyperglycinémie peut être secondaire à une carence en protéines alimentaires(kwashiorkor)[74], à la famine[75], et à des maladies débilitantes[76]. Une diminution des concentrations plasmatiques d'acides aminés à chaîne ramifiée(valine, leucine et isoleucine) est associée à ces situations, ce qui n'est pas le cas dans l'HSC, ainsi Il est peu probable que l'hyperglycinémie associée à la malnutrition se manifeste durant la période néonatale[24] et elle se remanie avec la correction de l'état nutritionnel [48]

2.3. Iatrogène

2.3.1. le valproïte de sodium :[19]

Le traitement par le valproïte de sodium entraîne des taux élevés de glycine dans le plasma, l'urine et le LCR. Ce lien entre l'acide valproïque et l'hyperglycinémie a été signalé pour la première fois en 1977 chez des enfants traités par ce médicament[77].

Théoriquement, le valproïte de sodium pourrait entraîner une hyperglycinémie soit en augmentant la synthèse de la glycine, ou en diminuant l'activité enzymatique hépatique du SCG [56].

De ce fait , ce traitement est contre-indiqué chez les patients atteints d'HSC et n'est pas un anticonvulsivant de première intention utilisé chez les nouveau-né[24].

2.3.2. L'utilisation de liquides contenant de la glycine :[19]

L'hyperglycinémie peut être secondaire à l'utilisation d'une solution à base de glycine pour l'irrigation de la vessie par exemple au cours d'une opération endoscopique[78]. La glycine est ajoutée au liquide d'irrigation afin d'éviter l'intoxication à l'eau et l'hémolyse. La cause de l'hyperglycinémie devrait être évidente dans ce contexte clinique[56].

2.3.3. L'hyperglycinémie sur tube à thrombine :

Le prélèvement de sang pour l'analyse des acides aminés dans un tube contenant de la thrombine peut entraîner une fausse hyperglycinémie. Cet artefact peut être évité facilement en utilisant des tubes contenant de l'EDTA ou de l'héparine pour l'analyse des acides aminés[56].

2.4. Insuffisance hépatique sévère

Une hyperglycinémie ($> 2\ 000\ \mu\text{mol/L}$) peut être un signe de l'insuffisance hépatique sévère, qui peut précéder les autres signes[35].

2.5. Hyperglycinémie de cause inconnue

Plusieurs nouveau-nés présentent des concentrations sériques de glycine élevées de façon isolée et persistante ($>1\ 000\ \mu\text{mol/L}$) lors du dépistage néonatal. Bien que les nourrissons aient été asymptomatiques, le suivi à long terme n'est pas disponible. Les tests de génétique moléculaire n'ont pas permis d'identifier des mutations responsables dans le GLDC, l'AMT ou le GCSH[35].

2.6. Encéphalopathie transitoire à la glycine :[19]

Un certain nombre d'enzymes sont transitoirement immatures durant la période néonatale, parmi lesquelles, le système enzymatique de clivage de la glycine, qui est actif de la 8^{ème} à la 16^{ème} semaine de gestation. Un retard de sa maturation peut entraîner une HSC transitoire[79].

C'est une forme plus rare, classé par certains parmi les diagnostics différentiels de la forme classique étant donné qu'elles ont une présentation clinique et biochimique identique et une évolution distincte.

Les concentrations de glycine dans le plasma et le LCR sont initialement élevées par rapport à celles observées dans l'HSC classique mais elles reviennent à la normale à la fin du deuxième mois[23].

Tous les enfants atteints avaient une activité du SCG normale et aucun variant pathogène AMT, GLDC ou GCSH n'a été trouvé [80]. La plupart d'entre eux ont présenté un développement psychomoteur normal[11].

En raison des excellents résultats dans la forme transitoire, contrastant avec un très mauvais pronostic dans la forme néonatale, il est important de distinguer l'une de l'autre en particulier devant des questions éthiques majeures concernant l'indication de l'arrêt du maintien en vie chez le nourrisson gravement malade au début de l'évolution clinique qui est souvent envisagé dans la gestion de l'HSC néonatale malgré l'occurrence typique d'une récupération de la fonction ventilatoire plus tard dans la période néonatale[12].

3. Devant un pattern EEG : « suppression -burst » :[13]

Le schéma suppression-burst n'est pas spécifique à l'HSC. Il a été rapporté pour la première fois comme un événement aigu dans l'encéphalopathie ischémique. L'association de crises épileptiques néonatales avec ce pattern est assez fréquente et son étiologie est variable, allant des erreurs innées du métabolisme aux malformations.

La présence de myoclonies fragmentaires et erratiques est un élément majeur des maladies métaboliques du pattern SB. Ainsi, la composante de suppression est souvent particulièrement longue, jusqu'à 20 s.

Ce schéma est fréquent dans : - L'épilepsie pyridoxino-dépendante.

- La déficience en pyridoxamine phosphate oxydase.
- Et le déficit en transporteur de glutamate.

Le pattern SB a été occasionnellement décrit dans de rares cas d'acidémie d-glycérique, méthylmalonique et propionique, de déficiences en sulfite et en xanthine oxydase, de déficit en carbamoyl phosphate synthase avec hyperammoniémie, et la maladie de Menkes.

Les malformations associées comprennent la malformation d'Aicardi, la schizencéphalie, la porencéphalie, l'hémimégalencéphalie et la dysplasie olivodentée. Cependant, ces cas sont le plus souvent associés à des crises toniques plutôt que des myoclonies.

VIII. Diagnostic positif

1. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est particulièrement important[26]. En raison d'un risque de récurrence de 1 sur 4 et de l'absence d'un traitement efficace, de nombreuses familles demandent un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes[49].

Depuis les années 1980, la mesure du taux de la glycine et du rapport entre la glycine et la sérine du liquide amniotique aux 17^{ème} et 19^{ème} semaines de gestation[81] a permis de détecter quelques cas de fœtus atteints d'HSC. Cependant, cette méthode n'est pas fiable, il y a eu des cas où les valeurs de contrôle et celles des fœtus atteints se chevauchaient[24,82].

Depuis l'avènement de la biopsie des villosités choriales, cette méthode de diagnostic a été abandonnée, et remplacée par l'analyse de l'activité du SCG dans les villosités choriales. Puisque le SCG est actif dans le placenta, des échantillons de biopsie de villosité chorionique (environ 30 à 50 mg) collectés peuvent être utilisés pour tester l'activité du SCG. Cependant, les échantillons doivent être soumis à l'analyse immédiatement après la biopsie, ou congelés immédiatement à -80 ° jusqu'à l'analyse, parce que l'activité de l'enzyme est labile à température ambiante[21,81].

Néanmoins, Il existe une incidence de 1 % de résultats faux positifs et de 1 % de résultats faux négatifs associés à cette technique [83], Les résultats faussement négatifs sont secondaires à une activité résiduelle du SCG chez les fœtus concernés[49].

La biopsie chorale est également associée à des risques pour le fœtus y compris les malformations des membres et oro-mandibulaires et la perte fœtale[24].

Le diagnostic prénatal est possible au cours du premier trimestre de la grossesse entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine de gestation[21], et comme le SCG n'est exprimé que dans le foie, le cerveau, les reins et le placenta, Les cellules amniotiques ne peuvent pas être utilisées pour le diagnostic prénatal[26].

Le diagnostic prénatal est également possible par l'analyse de l'ADN [5]. Il est réalisé pour les familles dans lesquelles une mutation spécifique est identifiée[84].

L'identification de la mutation p.S564L de la protéine P commune chez les Finlandais et de la mutation p.H42R de la protéine T chez les Israéliens-Arabs rend le diagnostic prénatal et la détection de l'hétérozygotie simple dans ces populations[44,85].

2. Diagnostic postnatal

Une erreur innée du métabolisme doit être suspectée chez tout nouveau-né présentant une détérioration clinique rapide, ne répondant pas à un traitement symptomatique après un accouchement normal et une période néonatale asymptomatique[86].

Un diagnostic précis de l' HSC dépend d'une interprétation minutieuse de : l'histoire clinique du patient, l'examen neurologique, les tests métaboliques, la neuro- imagerie, les résultats électroencéphalographique et la génétique[25].

2.1. Clinique

Les symptômes qui sont suspects d'HSC ne sont pas spécifiques, la possibilité d'une encéphalopathie métabolique précoce doit être envisagée chez tout nouveau-né ou nourrisson présentant une combinaison de signes cliniques tels que [26,35]:

- ✓ Une hyporéactivité,
- ✓ Des vomissements,
- ✓ Une léthargie,
- ✓ Une faible succion,
- ✓ Une hypotonie,
- ✓ Un retard de développement,
- ✓ Un hoquet
- ✓ Des convulsions ou des apnées
- ✓ Hyperactivité avec ou sans chorée,
- ✓ Un retard de développement (avec un langage expressif plus altéré que le langage réceptif)

Si ces signes ne sont pas facilement explicables sur la base d'une infection, d'un traumatisme, d'une hypoxie ou d'autres problèmes pédiatriques couramment rencontrés[15].

Les caractéristiques historiques particulières qui doivent être étudiées pour le diagnostic de l'HSC comprennent[86, 87]:

- Les antécédents familiaux :
 - ✓ Une mortinaissance,
 - ✓ Un décès néonatal inexpliqué,
 - ✓ Une atteinte similaire dans la fratrie
 - ✓ La consanguinité,
- Les antécédents médicaux du malade :
 - ✓ La croissance et le développement.

2.2. Biologique

Un bilan standard de première intention doit être demandé devant toute suspicion d'une erreur innée du métabolisme comprenant[88] :

- ✓ une numération formule sanguine,
- ✓ une gazométrie artérielle,
- ✓ un panel d'électrolytes,
- ✓ une glycémie,
- ✓ des tests de la fonction hépatique ;
- ✓ les taux sériques d'ammoniac, acide urique, de lactate, de glycine et de pyruvate
- ✓ et un échantillon urinaire à la recherche de cétones et de substances réductrices urinaires.

Ce bilan biologique des enfants atteints d'HSC est remarquablement normal en dépit de leurs graves anomalies neurologiques, Cela peut porter les médecins traitants à penser à des erreurs innées du métabolisme chez ces patients.

Il peut y avoir une acidose respiratoire secondaire à l'insuffisance respiratoire[84].

Le diagnostic biochimique de l'HSC repose sur :

2.2.1. bilan d'orientation

- Des taux élevés de glycine dans le LCR et le plasma; sur des échantillons obtenus simultanément. (Les valeurs sont citées dans le tableau ci-dessus)

- Un rapport glycine LCR/ glycine plasmatique : supérieur à la normale : 0.04 [24]. Un rapport supérieur à 0.08 est généralement considéré en faveur du diagnostic d' HSC typique[49].

- une analyse des acides organiques urinaires négative éliminant les acidémies organiques[14 ,42].

2.2.2. Bilan de confirmation

- Le dosage enzymatique du système de clivage de la glycine.
- La mise en évidence de mutations pathogènes dans les gènes du système de clivage de la glycine.

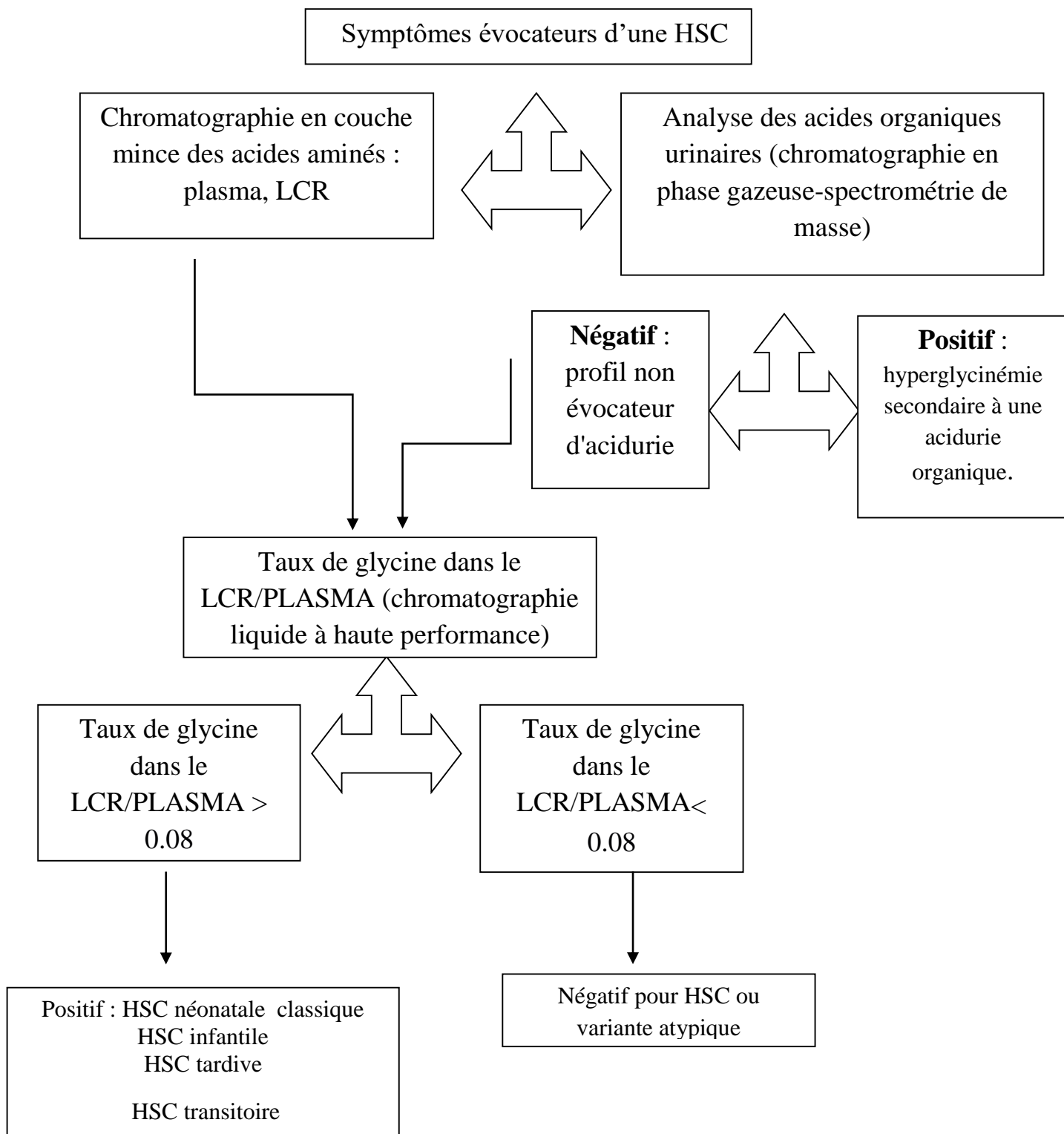


Figure 24 : Algorithme diagnostique biochimique de l'HSC [57].

IX. Traitement

1. Objectifs

Aucun guide thérapeutique n'a été élaboré pour l'encéphalopathie à la glycine[35].

Jusqu'à présent, l'HSC manque encore de méthodes thérapeutiques spécifiques et efficaces[26,27]. Les trois objectifs fondamentaux du traitement de cette maladie sont les suivants [12] :

- Abaisser les niveaux de glycine dans les tissus.
- Traiter les crises.
- Améliorer l'excitotoxicité au niveau des récepteurs NMDA.

Les interventions disponibles ont atteint ces objectifs avec un succès raisonnable pour le premier, un succès modéré pour le second et un succès limité pour le troisième[12].

Bien qu'une certaine amélioration de la vigilance et de la fréquence des crises puisse être obtenue par le traitement hypoglycémiant, les conséquences neurologiques dévastatrices de l'HSC sévère incluant le retard de développement, la spasticité et l'épilepsie réfractaire ne sont pas prévenues[35,89].

Cependant, pour certains patients présentant des formes atténuées, un traitement précoce semble être bénéfique[90]. Le lien entre un traitement précoce et l'obtention de bon résultats dans l'HSC atténuée, a été évalué dans l'étude de Kendra J. Bjoraker et al ; ils ont conclu qu'un traitement suffisant pour normaliser le taux de la glycine plasmatique, démarré à partir de la période

néonatale est efficace pour améliorer les résultats s'il est utilisé chez les enfants atteints d'HSC atténuée avec des mutations fournissant une activité résiduelle du SCG [91].

2. Traitement médicamenteux

Les stratégies de traitement standard pour l'HSC comprennent la réduction de la glycine par le benzoate de sodium, et le blocage du récepteur NMDA par ses antagonistes, le dextrométhorphanne et la kétamine [92].

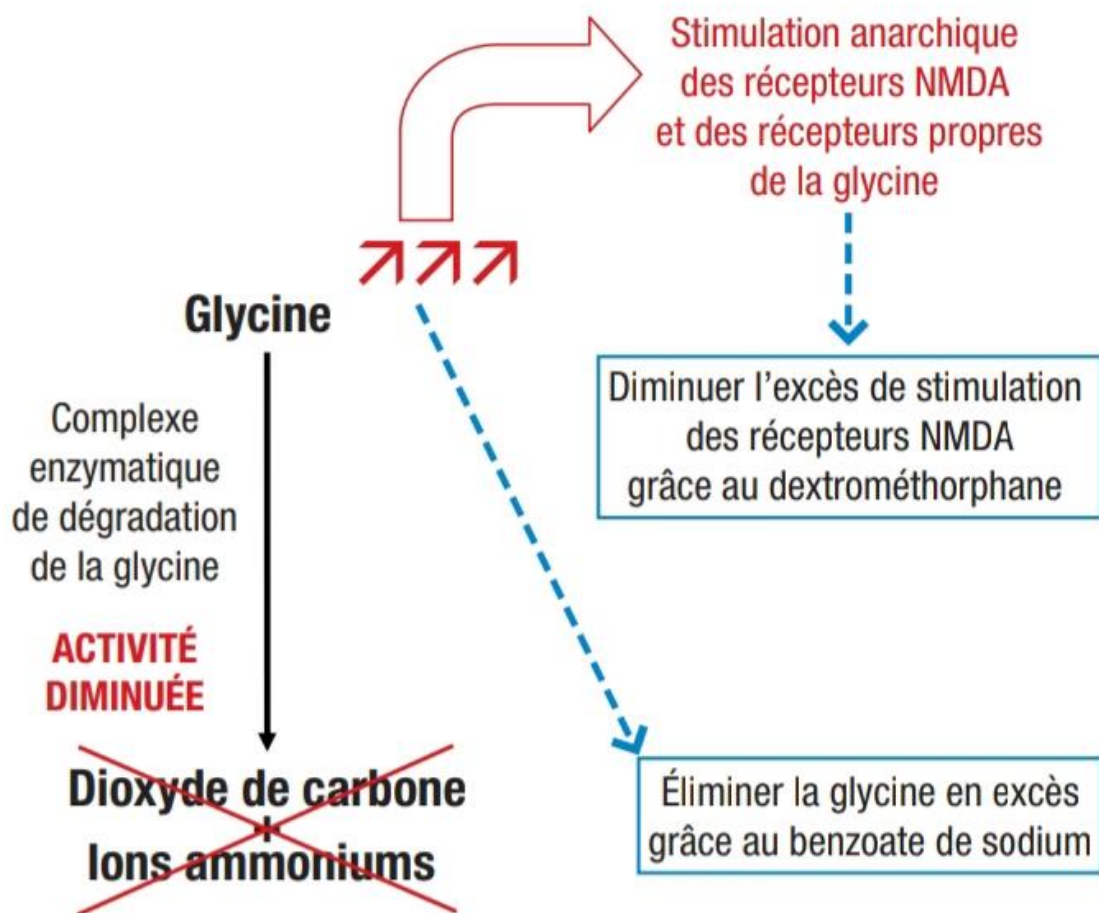


Figure 25 : les stratégies thérapeutiques dans l'HSC [93].

2.1. Le benzoate de sodium

Il a été largement utilisé pour réduire les niveaux plasmatiques de la glycine à des valeurs normales, mais ses taux dans le LCR ne sont souvent pas affectés de la même manière. Grâce à la glycine acyltransférase qui est une enzyme mitochondriale spécifique de la glycine, le benzoate se conjugue avec la glycine pour former de l'hippurate qui est ensuite facilement excrété dans l'urine[24, 94]

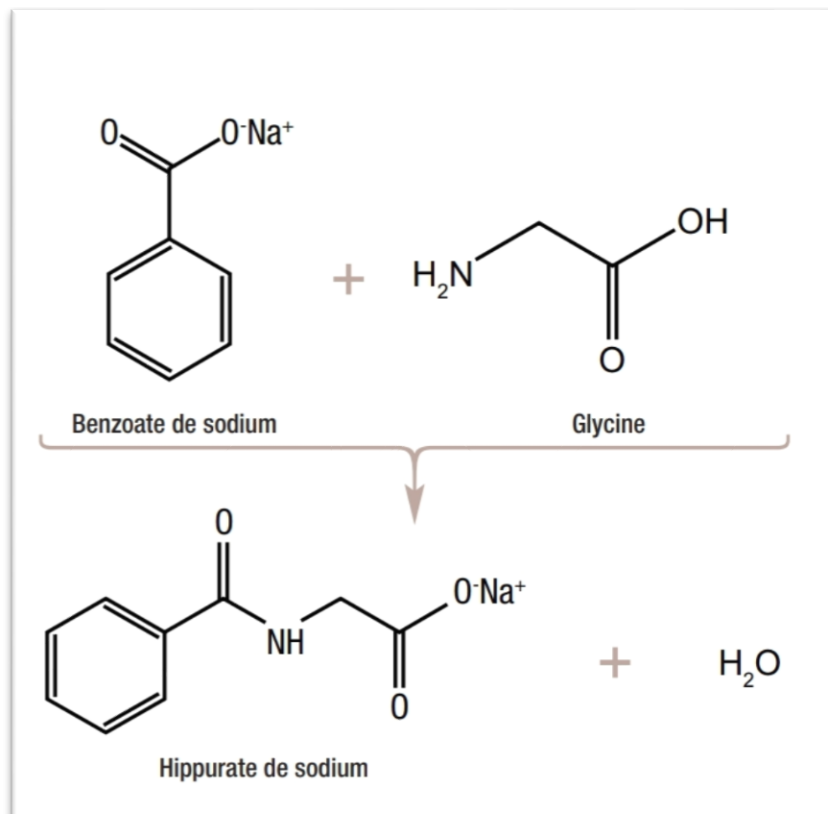


Figure 26 : Mécanisme d'action du benzoate de sodium[93].

Le traitement au benzoate n'améliore pas le retard de développement, mais il réduit la fréquence des crises et améliore la vigilance chez les patients[34].

L'objectif thérapeutique est de réduire le taux plasmatique de la glycine à des valeurs normales définie comme 120 à 300 $\mu\text{mol} / \text{L}$ pour les échantillons obtenus une à deux heures après une dose de benzoate[4].

Le traitement par le benzoate dans l'HSC a une fenêtre thérapeutique étroite, dépendante du patient[95]. La dose requise dépend de l'activité enzymatique résiduelle de clivage de la glycine, elle est plus faible dans l'HSC atténuée que dans l'HSC sévère[91].

Il est administré par voie orale à des doses variées de 550 à 750 mg/kg par jour pour les HSC classiques et de 200 à 550 mg/kg/jour pour les formes atténuées. La dose doit être divisé en pas moins de trois doses par jour[35].

Les taux plasmatiques thérapeutiques de benzoate sont inférieurs à 5 mmole et les taux toxiques sont supérieurs à 8 mmole[34].

L'application d'une dose supérieure à 750 mg/kg par jour est associée à l'apparition d'effets secondaires, tels que le dysfonctionnement rénal, la glycosurie, l'hypokaliémie et l'hypocalcémie, et peut être la mort[95].

Une gastrite, une œsophagite et des troubles gastro-intestinaux peuvent également compliquer un traitement au benzoate. Par conséquent, une prophylaxie par un anti-H2 ou un anti-acide est recommandée chez tous les enfants recevant ce traitement[34, 96].

Pour prévenir cette toxicité, le benzoate est initié par la dose la plus faible possible puis il est augmenté progressivement de 50 mg/kg par jour en fonction de la concentration plasmatique. Une mesure des taux plasmatiques de la

glycine et de benzoate avant toute modification ultérieure de la dose est nécessaire pour une gestion optimale[95].

La déficience en carnitine peut se produire suite à un traitement au benzoate de sodium à forte dose, de ce fait son taux plasmatique doit être étroitement surveillé et une supplémentation appropriée doit être fournie pour rétablir le taux à la normale[97].

2.2. Le dextrométhorphan et la kétamine:

La glycine est un activateur allostérique du canal récepteur NMDA; ainsi, un excès de glycine peut entraîner une surstimulation, qui a été supposément liée à des convulsions et à un retard de développement. Les inhibiteurs partiels cliniquement utilisés du récepteur NMDA comprennent le dextrométhorphan, la kétamine ou le felbamate[35].

Le traitement par le dextrométhorphan peut permettre d'améliorer le contrôle des crises et le niveau d'interaction chez certains patients[94]. Il est converti en son métabolite actif, le dextrophan, qui est un inhibiteur non compétitif du complexe de canaux du récepteur NMDA et agit en bloquant le port du canal[96].

La kétamine est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA[92], elle a été utilisée dans de rares cas et elle peut être utilisée également pour contrôler les crises et améliorer le niveau général d'interaction[94].

Le DM et d'autres antagonistes des récepteurs NMDA semblent fonctionner comme des anticonvulsivants dans ce cas et dans celui d'autres troubles caractérisés par des crises intraitables.

Le DM a des effets secondaires facilement apparents et non toxiques : une somnolence accrue et des mouvements aléatoires ; ces deux effets répondent rapidement à la diminution de la dose ou à l'augmentation de l'intervalle entre les doses. Cependant, le métabolisme du DM varie considérablement d'un patient à l'autre. Les taux de DM et de DX peuvent être utiles pour évaluer la toxicité ou l'excrétion trop rapide[96].

Les doses de DM varient généralement de 3 à 15 mg / kg / jour, mais la variabilité individuelle est importante. Les auteurs ont généralement commencé à 10 mg / kg / jour pour les nouveau-nés, 5 mg / kg / jour pour les enfants et 3 mg / kg / jour pour les adolescents et les adultes, administrés en trois ou quatre doses par jour ou deux fois par jour[35].

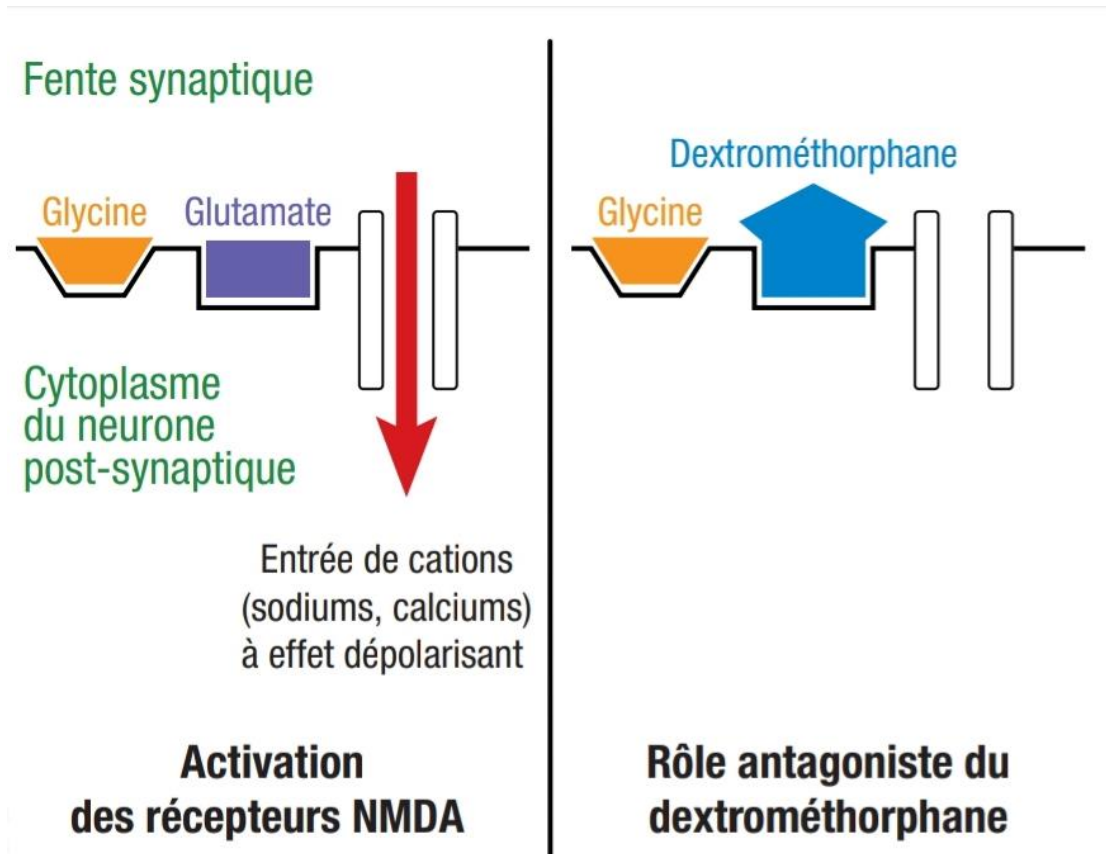


Figure 27 : L'inactivation du récepteur NMDA par le Dextrométhorphan[93].

2.3. Autres thérapeutiques

Chez un certain nombre de patients, l'application de la strychnine a permis d'améliorer le tonus musculaire. Cependant, aucune amélioration n'a été documentée dans leur état neurologique[98]. Son utilisation a été abandonnée en raison des effets secondaires graves résultant de son utilisation à long terme[35].

Pour certains patients atteints d'HSC sévère et de crises difficiles à contrôler, un stimulateur du nerf vagal a été utilisé avec des niveaux de succès variables[99].

3. Régime alimentaire

3.1. Le régime restreint en glycine

Le régime alimentaire seul a été rapporté comme étant sans effet dans l'HSC, et a donc été abandonné. La place appropriée pour un régime restreint en glycine est d'aider à maintenir l'indice de glycine chez les patients sévèrement affectés qui nécessitent de fortes doses de benzoate.

L'indice de glycine a été calculé comme la quantité de glycine ingérée dans les aliments comparée à la quantité de glycine excrétée sous forme d'acide hippurique urinaire.

La réduction de l'apport en glycine permettra d'utiliser une dose plus faible de benzoate, limitant ainsi les effets secondaires tels que l'irritation gastrique, un effet secondaire dépendant de la dose.

Chez les patients qui ont le plus haut indice de glycine, une restriction de l'apport en glycine est nécessaire pour maintenir l'indice de glycine sans dépasser la dose de 750 mg/kg par jour. En revanche, pour les patients présentant un faible indice de glycine, une restriction de l'apport n'est pas nécessaire[95].

Un régime restrictif en glycine sévère et inapproprié a été associé à une malnutrition protéique[100]. Ainsi, les avantages limités de la restriction en glycine ne compensent souvent pas la complexité et les risques associés[35].

3.2. Le régime cétogène

Le régime cétogène est une option thérapeutique non pharmacologique bien connue pour l'épilepsie infantile résistante aux médicaments; il est considéré comme le traitement de choix pour certaines épilepsies secondaires à des maladies métaboliques comme le syndrome de déficience de la protéine

transporteuse de glucose 1 (GLUT-1) et la déficience en pyruvate déshydrogénase[101].

C' est un régime riche en graisses et pauvre en glucides et en protéines, il a été mis au point dans les années 1920 pour reproduire les effets bénéfiques du jeûne sur la gestion des crises par l'activation de la biogenèse des corps cétoniques en remplaçant les glucides par les graisses comme source d'énergie primaire[102].

Le principal objectif du traitement par le régime cétoène est l'obtention d'une cétose, ou les corps cétoniques modulent la cascade neurotoxique déclenchée par l'activation des récepteurs NMDA. Ainsi, un des corps cétoniques, le b-hydroxybutyrate peut augmenter la concentration de GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur cérébral. De plus, le régime diminue la production d'espèces réactives de l'oxygène par les mitochondries du cerveau, prévenant ainsi les lésions oxydatives[101].

Le régime cétoène pourrait être efficace dans le traitement symptomatique des crises associées à des anomalies métaboliques, comme dans le cas de l'HSC devant l'inefficacité des antiépileptiques seuls.

Dans les trois cas d'HSC néonatale précédemment rapportés par Cusmai et al, l'association du régime cétoène au traitement standard a permis de déterminer un effet spectaculaire ; La fréquence et la sévérité des crises et les concentrations de glycine dans le plasma et le LCR ont diminué. En dépit de l'amélioration de la qualité de vie, les trois enfants ont continué à présenter un phénotype neurologique très sévère, caractérisé par une tétraparésie spastique et un retard psychomoteur grave[101].

Dans un autre rapport, un patient chez qui les crises réfractaires ont persisté malgré le traitement aux dextrométhorphanes, benzoate de sodium, anticonvulsivants standard et à une restriction modérée des protéines alimentaires, le régime cétogène a été tenté avec pour résultat une réduction spectaculaire de la sévérité et de la fréquence des crises, une amélioration de l'EEG, une normalisation de la glycine plasmatique, et une diminution de la spasticité. Cependant, le malade a continué à manifester un phénotype neurologique sévère[102].

Des études plus étendues sont nécessaires pour mieux analyser le rôle antiépileptique possible du régime cétogène dans l'HSC.

X. Evolution et Pronostic

L'HSC est une maladie mortelle, La majorité des patients meurent dans la première semaine de vie et ceux qui survivent souffrent d'un retard mental grave[103].

La prédiction du pronostic des patients atteints d'HSC est particulièrement importante pour que les familles prennent des décisions sur le traitement après le diagnostic, en particulier dans le cadre des soins intensifs néonataux, où l'arrêt du traitement de maintien de la vie peut être envisagé[104].

Le pronostic de la forme néonatale classique reste très mauvais[90], alors qu'un début tardif semble être associé à un meilleur pronostic[47]. Cependant, il existe de nombreuses exceptions[90].

Environ 30 à 35 % des nourrissons meurent, souvent pendant la période néonatale, et la plupart des survivants présentent des troubles neurologiques graves[12].

J. L. Mulligan et al ont rapporté que quatre des six patients atteints d'HSC néonatale sont morts avant l'âge de cinq ans malgré le traitement[24].

Dans l'étude de Swanson et al, 124 patients ont été examinés et classés en fonction du résultat du développement en quatre catégories : [94, 105]

Ceux qui ne pouvaient que sourire ont été qualifiés de sévères.

Ceux qui avaient atteint des niveaux de développement variables ont été qualifiés d'atténués. Trois formes atténuées ont été décrites en fonction du quotient de développement (rapport entre l'âge de développement et l'âge chronologique) :

- Faible : Les enfants ont un quotient développemental (QD) <20
- intermédiaire : Les enfants ont un QD de 20 à 50
- et légère : Les enfants ont un QD > 50

Cette même étude[105] a montré que :

- Les patients présentant une HSC sévère ont nécessité plusieurs anticonvulsivants, tandis que les patients ayant un quotient développemental (QD) > 30 n'ont pas besoin d'anticonvulsivants.
- Des malformations cérébrales sont survenues principalement chez des patients présentant une HSC sévère mais rarement chez des patients présentant une forme atténuée.

- La présentation néonatale n'était pas corrélée avec le résultat, mais un âge d'apparition ≥ 4 mois était associé à une HSC atténuée.
- Le taux de glycine du LCR et le rapport glycine LCR /glycine plasma étaient inversement corrélés au QD ;
- Une glycine dans le LCR $> 230 \mu\text{M}$ indiquait une issue sévère et un rapport glycine LCR/glycine plasma $\leq 0,08$ prédisait une issue atténuée[105].
- La présence d'une mutation avec une activité résiduelle était nécessaire mais pas suffisante pour un résultat atténué.

Jusqu'à 19 % des patients atteints d'HSC néonatale et 50 % des patients avec une présentation infantile ont une évolution clinique atténuée[4].

L'étude de Hennermann et al portant sur 45 malades aidentifiée plusieurs paramètres cliniques associés à des résultats médiocres dont la spasticité qui se développe dans les six premiers mois de la vie, le hoquet fréquent et la microcéphalie tandis que l'hyperactivité et les mouvements choréiformes sont associés à une HSC atténuée. Les patterns EEG typiques, suppression-burst chez les nouveau-nés et hypersrythmie chez les nourrissons, sont souvent présents mais pas toujours, associés à un mauvais pronostic.

Cette étude confirme que les malformations cérébrales graves, y compris l'hypoplasie du corps calleux, le développement d'une hydrocéphalie aiguë sont toujours des signes de mauvais pronostic[106].

Quant au rapport de glycine dans le LCR / plasma, Il existe une certaine controverse quant à sa corrélation avec le pronostic de l'HSC[49].

À propos du sexe du malade, contrairement à l'enquête précédente [106] qui ne révèle pas de différence entre les sexes en ce qui concerne la mortalité et

l'issue mentale, Hoover-Fong et al. [44] ont identifié une différence significative en terme d'espérance de vie, avec une plus grande proportion de filles atteintes d'HSC mourant dans la période néonatale : ainsi, dans une série de 65 nourrissons, bien que 12 % d'entre eux soient décédés au cours de la période néonatale, les taux de mortalité étaient de 28 % pour les patients de sexe féminin et de 0 % pour les patients de sexe masculin. En outre, parmi les survivants âgés de 3 ans ou plus, quoique quelques déficits neurologiques sévères aient été observés dans 60 % des cas, les taux de mauvais résultats spécifiques au sexe étaient de 100 % chez les femmes et de 29 % chez les hommes. Sur les 65 nourrissons initiaux, 10 nourrissons (15 %) pouvaient marcher et dire ou signer des mots, et tous étaient des garçons [12].

La quadriparésie spastique, l'hypotonie tronculaire, les crises épileptiques et les modifications typiques de l'EEG avec hypersarythmie s'associent à une mauvaise évolution clinique, tandis que l'hyperactivité, les problèmes de comportement et les troubles du mouvement choréiforme s'associent à une évolution dite bénigne [34].

Le pronostic de l'HSC dépend aussi de la précocité du diagnostic, une prise en charge précoce peut améliorer la survie et les résultats cliniques à long terme [107].

L'indice de glycine est un autre paramètre décrit par Van Hove et ses collègues [95], sert à évaluer le pronostic de la maladie. Il a été démontré que des valeurs de bilan de glycine inférieures à 2 mmol de glycine / kg / jour sont associées à une évolution non fatale, mais des valeurs de bilan glycine

supérieures à 3 mmol de glycine / kg / jour sont associées à une évolution défavorable[34].

En conclusion, Les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable associent:[35]

- Un début précoce dans la période néonatale.
- Une glycine dans le LCR > 230 $\mu\text{mol} / \text{L}$.
- Un rapport glycine LCR/ plasma > 0.08.
- la présence d'hydrocéphalie et de malformations cérébrales graves.
- Un pattern électroencéphalographique : suppression-burst.
- Une faible activité résiduelle du SCG.
- Les malformations telles que la fente palatine et le pied bot.

A long terme, les problèmes chez les patients atteints d'HSC classique comprennent de manière variable :[34]

- Des difficultés d'alimentation,
- Des calculs biliaires,
- Un reflux gastro-œsophagien et une œsophagite, dont certains représentent des effets secondaires du traitement.
- D'autres problèmes concernent le système squelettique, y compris la luxation de la hanche, la scoliose et l'ostéoporose.
- Un certain nombre de patients ont eu une vidange gastrique retardée et une mauvaise motilité gastro-intestinale, conduisant à des problèmes très graves, y compris une dépendance à la nutrition parentérale totale chez quelques-uns[35].

- La propension à l'épilepsie s'aggrave au cours de la première année de vie, et à partir de la deuxième année de vie, les patients présentent une épilepsie réfractaire c'est-à-dire des crises quotidiennes malgré un traitement avec ≥ 2 anticonvulsivants[35].

La plupart des nourrissons meurent de complications neurologiques à un âge inférieur à un mois ou, s'ils survivent, d'infections avant l'âge de deux ans. Peu d'entre eux vivent au-delà de cet âge et ceux qui survivent ont un développement cognitif faible ou nul, doivent être nourris par voie entérale et présentent des troubles épileptiques extrêmement réfractaires.

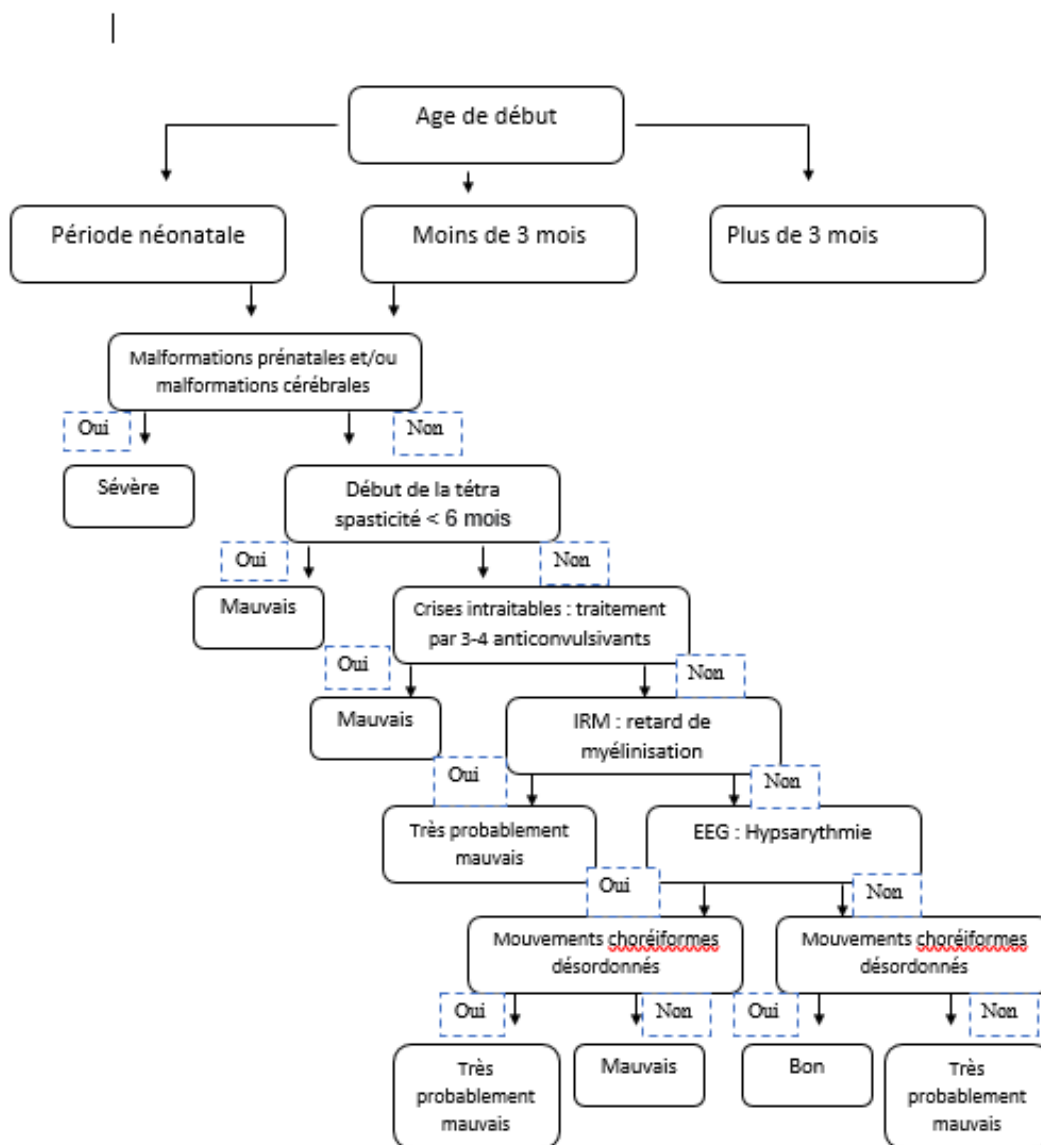


Figure 28 : Organigramme facilitant la classification et le pronostic de l’HSC[34].

Conclusion

L'hyperglycinémie sans cétose est une maladie congénitale du métabolisme de la glycine, c'est une aminoacidopathie rare, due à un déficit dans le système de clivage de la glycine.

Elle se présente en cinq formes cliniques, dont la forme néonatale est la plus fréquente et la plus sévère. Elle se manifeste durant la première semaine de vie par des signes neurologiques qui s'aggravent progressivement. Les survivants gardent des séquelles neurologiques irréversibles.

L'HSC pose un problème de confirmation de diagnostic. En effet, l'analyse enzymatique du système de clivage de la glycine et l'analyse mutationnelle des gènes responsables sont des tests laborieux, indisponibles en routine.

La rareté de cette maladie rend difficile la standardisation des protocoles thérapeutiques, bien que jusqu'à présent le traitement reste inefficace. L'utilisation du benzoate de sodium et d'un antagoniste du NMDA est théoriquement la meilleure combinaison actuelle. Le pronostic est péjoratif surtout pour la forme classique de la maladie, même avec un diagnostic et un traitement précoces.

Des recherches approfondies sont nécessaires pour améliorer la prise en charge et l'issue de la maladie.

Résumés

Résumé

Titre : Hyperglycinémie sans cétose : à propos de deux observations et revue de la littérature

Auteur : KARAM Imane

Rapporteur : Professeur ABILKASSEM Rachid

Mots clés : Hyperglycinémie – Nouveau-né – Glycine – Mutations génétiques – Système de clivage de la glycine

L'hyperglycinémie sans cétose est une aminoacidopathie congénitale due à un déficit dans le système de clivage de la glycine (SCG), la voie la plus importante dans le catabolisme de cet acide aminé.

C'est maladie rare avec une incidence mondiale estimée à 1/76,000 naissances vivantes. Elle représente la deuxième erreur innée du métabolisme des acides aminés la plus courante après la phénylcétonurie.

Elle est transmise selon le mode autosomique récessive. Une mutation dans l'un des gènes codant pour le SCG entraîne une accumulation de la glycine principalement dans le système nerveux central. Cliniquement elle se manifeste essentiellement par des signes neurologiques. On distingue 5 formes cliniques : néonatale, Infantile, épisodique légère, tardive et transitoire.

Le diagnostic est évoqué devant des taux élevés de glycine dans le sang et le LCR, et un rapport de glycine dans le LCR/ sang augmenté. Il est confirmé par le dosage de l'activité enzymatique du (SCG) ou par la recherche de mutations dans les gènes responsables (GLDC , AMT , GCSH).

A travers deux observations cliniques d'hyperglycinémie sans cétose colligées au service de pédiatrie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, nous essayons de dégager les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, génétiques, cliniques, paracliniques ainsi que les approches thérapeutiques de cette maladie.

L'Hyperglycinémie sans cétose n'a pas de traitement spécifique et efficace, le pronostic est généralement péjoratif surtout pour la forme classique de la maladie.

Abstract

Title :Nonketotic hyperglycinemia : About two observations and literature review.

Author : KARAM Imane

Reporter : Professor ABILKASSEM Rachid

Keywords : Hyperglycinemia - Neonate - Glycine- Genetic mutations –Glycine cleavage system

Nonketotic hyperglycinemia (NKH) is a congenital aminoacidopathy due to a deficiency in the glycine cleavage system (GCS), the most important pathway in the catabolism of this amino acid.

It is a rare disease with an estimated worldwide incidence of 1/76,000 live births. It is the second most common inborn error of amino acid metabolism after phenylketonuria.

It is transmitted according to the autosomal recessive mode. A mutation in one of the genes coding for (GCS) leads to an accumulation of glycine mainly in the central nervous system. Clinically, it manifests by neurological signs. There are 5 clinical forms: neonatal, infantile, mild episodic, late and transient.

The diagnosis is evoked by high levels of glycine in the blood and CSF, and an increased ratio of glycine in the CSF/blood. It is confirmed by measuring the enzymatic activity of GCS or by searching for mutations in the responsible genes (GLDC, AMT, GCSH).

Through two clinical observations of nonketotic hyperglycinemia collected in the pediatric department of the military training hospital Mohammed V of Rabat, we attempt to identify the epidemiological, pathophysiological, genetic, clinical and paraclinical aspects as well as the therapeutic approaches of this disease.

Nonketotic hyperglycinemia has no specific and effective treatment, the prognosis is generally poor, especially for the classic form of the disease.

ملخص

العنوان : فرط جليسين الدم اللاكتونينيخصوص ملاحظتين و مراجعة الأدبيات

المؤلف : كرام إيمان

المشرف : الأستاذ أبي القاسم رشيد

الكلمات الأساسية : فرط جليسين الدم- حديث الولادة- جليسين- طفرات وراثية – نظام انقسام الجليسين

فرط جليسين الدم اللاكتونيني هو اعتلال أميني خلقي ناتج عن نقص في نظام انقسام الجليسين، وهو أهم مسار في هدم هذا الحمض الأميني.

إنه مرض نادر يبلغ معدل حدوثه في جميع أنحاء العالم 1 / 76000 ولادة حية، إنه الخطأ الخلقي الأكثر شيوعاً في استقلاب الأحماض الأمينية بعد بيلة الفينيلكيتون.

يتم توريثه بطريقة وراثية متنحية، تؤدي طفرة في أحد الجينات التي ترمز لنظام انقسام الجليسين إلى تراكم الجليسين بشكل أساسي في الجهاز العصبي المركزي، سريريا يتجلى بشكل رئيسي من خلال الأعراض العصبية. هناك 5 أشكال سريرية: حديثي الولادة، طفولي، عرضي خفيف، متأخر ، وعابر.

يُفترح التشخيص عن طريق ارتفاع مستويات الجليسين في الدم والسائل الدماغي الشوكي، وزيادة نسبة جليسين السائل الدماغي الشوكي / الدم. يتم تأكيد التشخيص عن طريق فحص النشاط الأنزيمي لنظام انقسام الجليسين أو عن طريق البحث عن طفرات في الجينات المسؤولة

(GLDC ،AMT ،GCSH).

من خلال ملاحظتين سريريتين لفرط جليسين اللاكتونينيم جمعهما في قسم طب الأطفال بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط، نحاول تحديد الجوانب الوبائية، الفسيولوجية المرضية، الجينية والسريية، بالإضافة إلى الأساليب العلاجية لهذا المرض.

لا يوجد علاج محدد وفعال لفرط جليسين الدم اللاكتونيني ، والتكهن سيئ بشكل عام خاصة بالنسبة للشكل الكلاسيكي للمرض.

Bibliographie

- [1] **W. Wang, Z. Wu, Z. Dai, et al.**(2013) « Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health », *Amino Acids*, volume 45, n° 3, page 463-477.
- [2] **G. Kikuchi, Y. Motokawa, T. Yoshida, et K. Hiraga.**(2008) « Glycine cleavage system: reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia », *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, volume 84, n° 7, page 246-263.
- [3] **B. Dallabernardina, E. Padovani, G. Beghini, et D. Gaburro.**(1978) « Hyperglycinémie Non Cétosique «Glycine Encéphalopathie », *Rev. DaposElectroencéphalographie Neurophysiol. Clin.*, volume 8, n° 1, page 88-98.
- [4] **W. L. Nyhan et G. F. Hoffmann.** (2020) « ATLAS OF INHERITED METABOLIC DISEASES; FOURTH EDITION », page 871.
- [5] **K. Tada et S. Kure.**(1993) « Non-ketotic hyperglycinaemia: molecular lesion, diagnosis and pathophysiology », *J. Inherit. Metab. Dis.*, volume 16, n° 4, page 691-703.
- [6] **M. Wasim, F. R. Awan, H. N. Khan, et al.** (2018) « Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options », *Biochem. Genet.*, volume 56, n° 1-2, page 7-21.
- [7] **C. R. Ferreira et C. D. M. van Karnebeek.** (2019) « Inborn errors of metabolism », in *Handbook of Clinical Neurology*, volume 162, Elsevier, page 449-481.
- [8] **A. Alves, A. Bassot, A.-L. Bulteau, et al.**(2019) « Glycine Metabolism and Its Alterations in Obesity and Metabolic Diseases », *Nutrients*, volume 11, n° 6, Article n° 6.
- [9] **M. A. Razak, P. S. Begum, B. Viswanath, et S. Rajagopal.**(2017) « Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review », *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/1716701/> (consulté le janv. 17, 2021).
- [10] PubChem, « Glycine ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/750> (consulté le mars 09, 2021).

- [11] **K. Tada et S. Kure.** (2005) « Nonketotic hyperglycinemia: Pathophysiological studies », *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, volume 81, n° 10, page 411-417.
- [12] **J. M. Perlman et J. J. Volpe.**(2018) « Amino Acids », in *Volpe's Neurology of the Newborn*, Elsevier, page 763-792.e7.
- [13] **O. Dulac et M.-O. Rolland.**(2012) « Nonketotic Hyperglycinaemia (Glycine Encephalopathy) », in *Inborn Metabolic Diseases*, J.-M. Saudubray, G. van den Berghe, et J. H. Walter, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, page 349-356.
- [14] **A. Dinopoulos, Y. Matsubara, et S. Kure,** (2005) « Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia », *Mol. Genet. Metab.*, volume 86, n° 1-2, page 61-69.
- [15] **S. Kure,** (2011) « Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia) », *Brain Dev.*, volume 33, n° 9, page 753-757.
- [16] **A. E. Madu et L. Oliver,** (2013) « Non-ketotic hyperglycinaemia: case report and review of medical literature », *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, volume 26, n° 5, page 537-539.
- [17] **P. D. DeArmond, D. J. Dietzen, et A. L. Pyle-Eilola,** (2017) « Amino acids disorders », in *Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism*, Elsevier, page 25-64.
- [18] **Patricia Jones, Khushbu Patel, Dinesh Rakheja** (2020) « Chapter 21 - Disorder: Glycine encephalopathy », in *A Quick Guide to Metabolic Disease Testing Interpretation*, (second edition) page 111-113.
- [19] **C. Krawiec et A. Goyal,** (2021) « Nonketotic Hyperglycinemia », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: avr. 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556140/>
- [20] **Z. E. Magwebu,** (2017) « HYPERGLYCINEMIA IN CAPTIVE-BRED VERVET MONKEYS WITH CATARACTS: GENETIC DYNAMICS AND ASSOCIATIONS », page 167.

- [21] **K. Hayasaka, K. Tada, N. Fueki, et J. Aikawa**, (1990) « Prenatal diagnosis of nonketotic hyperglycinemia: Enzymatic analysis of the glycine cleavage system in chorionic villi », *J. Pediatr.*, volume 116, n° 3, page 444-445.
- [22] **T. Ando, W. L. Nyhan, T. Gerritsen, et al.**, (1968) « Metabolism of Glycine in the Nonketotic Form of Hyperglycinemia », *Pediatr. Res.*, volume 2, n° 4, page 254-263.
- [23] **O. Dulac**, (2013) « Epileptic encephalopathy with suppression-bursts and nonketotic hyperglycinemia », in *Handbook of Clinical Neurology*, volume 113, Elsevier, page 1785-1797.
- [24] **J. L. Mulligan**, (2013) « Neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case study and review of management for the advanced practice nurse », *Neonatal Netw. NN*, volume 32, n° 2, page 95-103.
- [25] **Ç. Genç Sel et al.**, (2018) « Nonketotic hyperglycinemia: Clinical range and outcome of a rare neurometabolic disease in a single-center », *Brain Dev.*, volume 40, n° 10, page 865-875.
- [26] **H.-F. Li**, (2017) « [Clinical and molecular genetic characteristics of nonketotic hyperglycinemia] », *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin. J. Contemp. Pediatr.*, volume 19, n° 3, page 272-274.
- [27] **N. Bahi-Buisson et al.**, (2006) « Épilepsies néonatales et erreurs innées du métabolisme », *Arch. Pédiatrie*, volume 13, n° 3, page 284-292.
- [28] **Y. Ohya, N. Ochi, N. Mizutani, et al.**(1991) « Nonketotic hyperglycinemia: Treatment with NMDA antagonist and consideration of neuropathogenesis », *Pediatr. Neurol.*, volume 7, n° 1, page 65-68.
- [29] **E. N. B. Busanello et al.**, (2010) « Neurochemical evidence that glycine induces bioenergetical dysfunction », *Neurochem. Int.*, volume 56, n° 8, page 948-954.
- [30] **N. Tajima et al.**,(2016) « Activation of NMDA receptors and the mechanism of inhibition by ifenprodil », *Nature*, volume 534, n° 7605, page 63-68.

- [31] **A. Yu et A. Y. Lau**, (2018) « Glutamate and Glycine Binding to the NMDA Receptor », *Structure*, volume 26, n° 7, p. 1035-1043.e2.
- [32] **P. de Lonlay et al**, (2010) Livre : Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaire du métabolisme. Paris: Springer.
- [33] **P. D. Leeson et L. L. Iversen**, (1994) « The Glycine Site on the NMDA Receptor: Structure-Activity Relationships and Therapeutic Potential », *In Journal of medicinal chemistry*, page 15.
- [34] **J. B. Hennermann**, (2006) « Clinical variability in glycine encephalopathy », <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/14796708.1.5.621> (consulté le avr. 18, 2021).
- [35] **J. L. Van Hove, C. Coughlin, M. Swanson, et al.**, (2002 , Updated in 2019) « Nonketotic Hyperglycinemia », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. Stephens, et A. Amemiya, Éd. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
Consulté le: déc. 15, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/>
- [36] **R. P. Bhamkar et P. Colaco**, (2007) « Neonatal nonketotic hyperglycinemia », *Indian J. Pediatr.*, volume. 74, n° 12, p1124-1126.
- [37] **F. Nasrallah et al.**, (2020) « Nonketotic Hyperglycinemia in Tunisia. Report upon a Series of 69 Patients », *Neuropediatrics*, volume 51, n° 5, p. 349-353.
- [38] **C.-F. Chiu, J.-L. Lin, J.-J. Lin, et al.**(2016) « Nonketotic Hyperglycinemia of Infants in Taiwan », *Pediatr. Neonatol.*, volume 57, n° 5, page 420-426.
- [39] **R. M. Shbarou, R. M. Boustany, R. T. Daher, et al.** (2019) « Outcome of Nonketotic Hyperglycinemia in Lebanon: 14-Year Retrospective Review », *Neuropediatrics*, volume 50, n° 4, page 235-243.
- [40] **J. Trujillo Gómez, S. M. Tobón Carvajal, B. Ortiz Giraldo, et al.** (2015) « Caracterización clínica, bioquímica e imagenológica en una cohorte de pacientes

diagnosticados con hiperglicinemia no cetósica clásica: estudio ambispectivo 2000-2014, Medellín, Colombia », *Acta Neurológica Colomb.*, volume 31, n° 4, page 378-384.

- [41] **Y.-T. Chang et al.**, (2012) « Nonketotic hyperglycinemia: A case report and brief review », *BioMedicine*, volume 2, n° 2, page 80-82.
- [42] **R. Gitzelmann et B. Steinmann**, (1982) « Clinical and therapeutic aspects of non-ketotic hyperglycinaemia », *J. Inherit. Metab. Dis.*, volume 5, page 113-116.
- [43] **D. Roy, A. Al-Asmari, Y. K. Ghazal, et S. Al-Oqiel**, (2004) « Nonketotic hyperglycinemia in Suleimaniah Children's Hospital, Riyadh, Saudi Arabia », *Ann. Saudi Med.*, volume 24, n° 5, page 378-381.
- [44] **J. E. Hoover-Fong, S. Shah, J. L. K. V. Hove, et al.** (2004) « Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients », *Neurology*, volume 63, n° 10, page 1847-1853.
- [45] **R. Y. Wang, W. R. Wilcox, et S. D. Cederbaum, et al.** (2013) « Amino Acid Metabolism », in *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, Elsevier, page 1-42.
- [46] **C. R. Coughlin et al.**, (2017) « The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT », *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, volume 19, n° 1, page 104-111.
- [47] **S. Kure et al.**, (2006) « Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT, and GCSH in nonketotic hyperglycinemia », *Hum. Mutat.*, volume 27, n° 4, page 343-352.
- [48] **J. L. K. Van Hove et N. J. Lohr**, (2011) « Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants », *Mol. Genet. Metab.*, volume 104, n° 3, page 214-230.
- [49] **D. A. Applegarth et J. R. Toone**, (2001) « Nonketotic Hyperglycinemia (Glycine Encephalopathy): Laboratory Diagnosis », *Mol. Genet. Metab.*, volume 74, n° 1-2, page 139-146.
- [50] **J. Kanno et al.**, (2007) « Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia », *J. Med. Genet.*, volume 44, n° 3, page e69.

- [51] **G. Leipnitz et al.**, (2009) « Glycine Provokes Lipid Oxidative Damage and Reduces the Antioxidant Defenses in Brain Cortex of Young Rats », *Cell. Mol. Neurobiol.*, volume 29, n° 2, page 253-261.
- [52] **N. A. J. Carson**, (1982) « Non-ketotic hyperglycinaemia — A review of 70 patients », *J. Inherit. Metab. Dis.*, volume 5, n° 2, page 126-128.
- [53] **R. P. Poothrikovil, K. Al Thihli, et al.**, (2019) « Nonketotic Hyperglycinemia: Two Case Reports and Review », *Neurodiagnostic J.*, volume 59, n° 3, page 142-151.
- [54] **J. L. K. V. Hove et al.**,(2000) « Acute hydrocephalus in nonketotic hyperglycinemia », *Neurology*, volume 54, n° 3, page 754-754.
- [55] **S. Cataltepe, L. J. van Marter, H. Kozakewich, et al.**,(2000) « Pulmonary hypertension associated with nonketotic hyperglycinaemia », *J. Inherit. Metab. Dis.*, volume 23, n° 2, page 137-144.
- [56] **S. H. Korman et A. Gutman**, (2002) « Pitfalls in the diagnosis of glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycinemia) », *Dev. Med. Child Neurol.*, volume 44, n° 10, page 712-720.
- [57] **J. Contreras-Roura, I. Camayd-Viera, et al.**, (2018) « Biochemical diagnosis of nonketotic hyperglycinemia in Cuba », *Neurol. Barc. Spain*, volume 33, n° 8, page 549-550.
- [58] **J. R. Toone, D. A. Applegarth, H. L. Levy, et al.**, (2003) « Molecular genetic and potential biochemical characteristics of patients with T-protein deficiency as a cause of glycine encephalopathy (NKH) », *Mol. Genet. Metab.*, volume 79, n° 4, page 272-280.
- [59] **S. Kure, K. Narisawa, et K. Tada**, (1992) « Enzymatic diagnosis of nonketotic hyperglycinemia with lymphoblasts », *J. Pediatr.*, volume 120, n° 1, page 95-98.
- [60] **C. Veríssimo et al.**, (2013) « Nonketotic Hyperglycinemia: A Cause of Encephalopathy in Children », *J. Child Neurol.*, volume 28, n° 2, page 251-254.

- [61] **S. Kure et al.**,(2006) « Rapid diagnosis of glycine encephalopathy by 13C-glycine breath test », *Ann. Neurol.*, volume 59, n° 5, page 862-867.
- [62] **G. A. Press, B. A. Barshop, R. H. Haas, et al.**, (1988) « Abnormalities of the Brain in Nonketotic Hyperglycinemia: MR », page 7.
- [63] **C.-G. Choi, H. K. Lee, et J.-H. Yoon**, (2001)) « Localized Proton MR Spectroscopic Detection of Nonketotic Hyperglycinemia in an Infant », *Korean J. Radiol.*, volume 2, n° 4, page 239-242.
- [64] **Bhy Chung, Ky Wong, JSK Lee et BCC Lam** (2002) «Non-ketotic Hyperglycinaemia: A Case Report and Review on Treatment » *Hong Kong Journal of Paediatrics [HK J Paediatr (New Series);7:152-156]* .
<http://www.hkjpaed.org/details.asp?id=129&show=1234> (consulté le avr. 13, 2021).
- [65] **T. a. G. M. Huisman, T. Thiel, B. Steinmann, et al.**, (2002) « Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain of a neonate with nonketotic hyperglycinemia: in vivo-in vitro (ex vivo) correlation », *Eur. Radiol.*, volume 12, n° 4, page 858-861.
- [66] **A. M. Seppäläinen et S. Similä**, (1971) « Electroencephalographic findings in three patients with nonketotic hyperglycinemia », *Epilepsia*, volume 12, n° 1, page 101-107.
- [67] **M. S. van der Knaap et J. Valk, Éd.**,(2005) « Nonketotic Hyperglycinemia », in *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*, Berlin, Heidelberg: Springer, page 306-310.
- [68] **R. M. Shuman, R. W. Leech, et C. R. Scott**, (1978) « The neuropathology of the nonketotic and ketotic hyperglycinemias: three cases », *Neurology*, volume 28, n° 2, page 139-146.
- [69] **A. R. Aubrion**, (2017) « Maladies métaboliques héréditaires à risque de décompensation en pédiatrie: améliorer la prise en charge du patient par la coordination entre les différents acteurs », page 161.
- [70] **P. R. Baker et al.**, (2014) « Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5 », *Brain J. Neurol.*, volume 137, n° Pt 2, page 366-379.

- [71] **T Maeda, M Inutsuka, K Goto, et T Izumi** (2000) « Transient nonketotic hyperglycinemia in an asphyxiated patient with pyridoxine-dependent seizures - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10734255/> (consulté le avr. 29, 2021).
- [72] **E. Scalais et al.**, (2017) « X-Linked Cobalamin Disorder (HCFC1) Mimicking Nonketotic Hyperglycinemia With Increased Both Cerebrospinal Fluid Glycine and Methylmalonic Acid », *Pediatr. Neurol.*, volume 71, page 65-69.
- [73] **R. Alfallaj et M. Alfadhel**, (2019) « Glycine Transporter 1 Encephalopathy From Biochemical Pathway to Clinical Disease: Review », *Child Neurol. Open*, volume 6.
- [74] **L. E. Holt, S. E. Snyderman, P. M. Norton, et al.**, (1964) « PLASMA AMINOGRAM IN KWASHIORKOR », *Lancet Lond. Engl.*, volume 1, n° 7345, page 1278-1279.
- [75] **P. Felig, O. E. Owen, J. Wahren, et G. F. Cahill**, (1969) « Amino acid metabolism during prolonged starvation », *J. Clin. Invest.*, volume 48, n° 3, page 584-594.
- [76] **D. A. Applegarth et S. Poon**, (1975) « Interpretation of elevated blood glycine levels in children », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, volume 63, n° 1, page 49-54.
- [77] **J. Jaeken, L. Corbeel, P. Casaer, et al.**, (1977) « DIPROPYLACETATE (VALPROATE) AND GLYCINE METABOLISM », *The Lancet*, volume 310, n° 8038, page 617.
- [78] **R. G. Hahn**, (1997) « Irrigating fluids in endoscopic surgery », *Br. J. Urol.*, volume 79, n° 5, page 669-680.
- [79] **D. Aliefendioğlu, A. yşe T. Aslan, T. Coşkun, et al.**, (2003) « Transient nonketotic hyperglycinemia: two case reports and literature review », *Pediatr. Neurol.*, volume 28, n° 2, page 151-155.
- [80] **T. F. Lang, J. R. Parr, E. E. Matthews, et al.**, (2008) « Practical difficulties in the diagnosis of transient non-ketotic hyperglycinaemia », *Dev. Med. Child Neurol.*, volume 50, n° 2, page 157-159.

- [81] **K. Hayasaka et al.**, (1987) « Feasibility of prenatal diagnosis of nonketotic hyperglycinemia: Existence of the glycine cleavage system in placenta », *J. Pediatr.*, volume 110, n° 1, page 124-126.
- [82] **M. J. Garcia-Muñoz, J. Belloque, B. Merinero, et al.**, (1989) « Non-ketotic hyperglycinaemia: Glycine/serine ratio in amniotic fluid—an unreliable method for prenatal diagnosis », *Prenat. Diagn.*, volume 9, n° 7, page 473-476.
- [83] **D. A. Applegarth, J. R. Toone, M. O. Rolland, et al.**, (2000) « Non-concordance of CVS and liver glycine cleavage enzyme in three families with non-ketotic hyperglycinaemia (NKH) leading to false negative prenatal diagnoses », *Prenat. Diagn.*, volume 20, n° 5, page 367-370.
- [84] **E. Gilbert-Barness, L. A. Barness, et P. M. Farrell**, (2017) *Metabolic Diseases: Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology*. IOS Press.
- [85] **S. Kure et al.**, (1999) « Prenatal diagnosis of non-ketotic hyperglycinaemia: enzymatic diagnosis in 28 families and DNA diagnosis detecting prevalent Finnish and Israeli-Arab mutations », *Prenat. Diagn.*, volume 19, n° 8, page 717-720.
- [86] **C. Ellaway, B. Wilcken, et J. Christodoulou**, (2002) « Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period », *J. Paediatr. Child Health*, volume 38, n° 5, page 511-517.
- [87] **M. Almannai et A. W. El-Hattab**, (2018) « Inborn Errors of Metabolism with Seizures: Defects of Glycine and Serine Metabolism and Cofactor-Related Disorders », *Pediatr. Clin. North Am.*, volume 65, n° 2, page 279-299.
- [88] **S. Sharma, P. Kumar, R. Agarwal, et al.**, (2008) « Approach to inborn errors of metabolism presenting in the neonate », *Indian J. Pediatr.*, volume 75, n° 3, page 271-276.
- [89] **S. H. Korman, I. D. Wexler, A. Gutman, et al.**, (2006) « Treatment from birth of nonketotic hyperglycinemia due to a novel *GLDC* mutation », *Ann. Neurol.*, volume 59, n° 2, page 411-415.

- [90] **S. L. Nickerson *et al.***, (2016) « Two Novel GLDC Mutations in a Neonate with Nonketotic Hyperglycinemia », *J. Pediatr. Genet.*, volume 5, n° 3, page 174-180.
- [91] **K. J. Bjoraker *et al.***, (2016) « Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia », *J. Pediatr.*, volume 170, page 234-239.
- [92] **Suzuki Y, Kure S, Oota M, et al.**, (2010) « Nonketotic hyperglycinemia: proposal of a diagnostic and treatment strategy. - Abstract - Europe PMC ». <https://europepmc.org/article/MED/20691948> (consulté le avr. 10, 2021).
- [93] **P.-H. Bougeon**, (2011) « Solutions thérapeutiques dans l'encéphalopathie à glycine », *Actual. Pharm.*, volume 50, n° 502, page 40-42.
- [94] **R. C. Gallagher, G. M. Enns, T. M. Cowan, et al.**, (2017) « Aminoacidemias and Organic Acidemias », in *Swaiman's Pediatric Neurology*, Elsevier, page 286-297.
- [95] **J. L. K. Van Hove *et al.***, (2005) « Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinaemia », *J. Inherit. Metab. Dis.*, volume 28, n° 5, page 651-663.
- [96] **A. Hamosh, J. F. Maher, G. A. Bellus, et al.**, (1988) « Long-term use of high-dose benzoate and dextromethorphan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia », *J. Pediatr.*, volume 132, n° 4, page 709-713.
- [97] **J. L. K. Van Hove *et al.***, (1995) « Benzoate therapy and carnitine deficiency in nonketotic hyperglycinemia », *Am. J. Med. Genet.*, volume 59, n° 4, page 444-453.
- [98] **K. Tada et K. Hayasaka**, (1987) « Non-ketotic hyperglycinaemia: clinical and biochemical aspects », *Eur. J. Pediatr.*, volume 146, n° 3, page 221-227.
- [99] **C.-Y. Tsao**, (2010) « The efficacy of vagus nerve stimulation in intractable epilepsy associated with nonketotic hyperglycinemia in two children », *J. Child Neurol.*, volume 25, n° 3, page 375-378.
- [100] **A. S. Rogers, K. K. Shaughnessy, et L. S. Davis**, (2014) « Dermatitis and Dangerous Diets: A Case of Kwashiorkor », *JAMA Dermatol.*, volume 150, n° 8, page 910.

- [101] **R. Cusmai et al.**, (2012) « Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia », *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.*, volume 16, n° 5, page 509-513.
- [102] **M. P. Kava, A. Robertson et al.**,(2019) « Ketogenic diet, a potentially valuable therapeutic option for the management of refractory epilepsy in classical neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report », *Eur. J. Clin. Nutr.*, volume 73, n° 6, Article n° 6.
- [103] **T. Bin Arif, J. Ahmed, F. Malik, et al.**, (2020) « Neonatal Nonketotic Hyperglycinemia: A Rare Case from Pakistan », *Cureus*, volume 12, n° 3, page e7235.
- [104] **A. Boneh, S. Allan, D. Mendelson, et al.**, (2008) « Clinical, ethical and legal considerations in the treatment of newborns with non-ketotic hyperglycinaemia », *Mol. Genet. Metab.*, volume 94, n° 2, page 143-147.
- [105] **M. A. Swanson et al.**, (2015) « Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia », *Ann. Neurol.*, volume 78, n° 4, page 606-618.
- [106] **J. B. Hennermann, J.-M. Berger, U. Grieben, et al.**, (2012) « Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey », *J. Inherit. Metab. Dis.*, volume 35, n° 2, page 253-261.
- [107] **Hnt Hui, Yc Ho, Hb Chan, et al.**,(2004) «A Baby with Nonketotic Hyperglycinaemia » Hong Kong Journal of Paediatrics [HK J Paediatr (New Series) . <http://www.hkjpaed.org/details.asp?id=51&show=1234> (consulté le avr. 11, 2021).

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 عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



الأطروحة رقم: 263

سنة: 2021

فرط جليسين الدم اللاكيتوني بخصوص ملاحظتين ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

السيدة إيمان كرام

المزودة في 08 يناير 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فرط جليسين الدم- حديث الولادة- جليسين- طفرات وراثية – نظام انقسام الجليسين
أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
مشرف
عضوة
عضوة
عضو

السيد عمر أكادر
أستاذ في طب الأطفال
السيد رشيد أبي القاسم
أستاذ في طب الأطفال
السيدة أمال الحساني
أستاذة في طب الأطفال
السيدة ماري الكبابري
أستاذة في طب الأطفال
عبد الحكيم وراعي
أستاذ في طب الأطفال