



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

# **Classification physiopathologique simplifiée des maladies héréditaires du métabolisme**

**Journée conjointe ATEMMH et STMI  
Tunis 16 Fevrier 2019**

**JM Saudubray (Paris)  
A Garcia Cazorla (Barcelona)**

# Le fil rouge: Messages essentiels



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Beaucoup de nouvelles MHM n'ont **pas de marqueurs** métaboliques
- Intégration de tout le métabolisme dans le métabolisme intermédiaire (“**Systeme Biologique**”) non plus centré sur les organelles.
- Il y a 3 catégories de molécules classées suivant leur **taille** et suivant leur **role** dans le métabolisme **énergétique**.
- Distinguer **accumulation** et **deficit**
- Les metabolites impliqués dans les MHM jouent souvent **plusieurs roles**: signal, structure ou fuel .
- Ces roles **peuvent varier** au cours du développement.

# La métabolomique au 21ème siècle



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy



**The metabolic and molecular exam:  
Mayo's Biochemical Genetics Laboratory (Courtesy P Rinaldo)**

# Le métabolisme intermédiaire

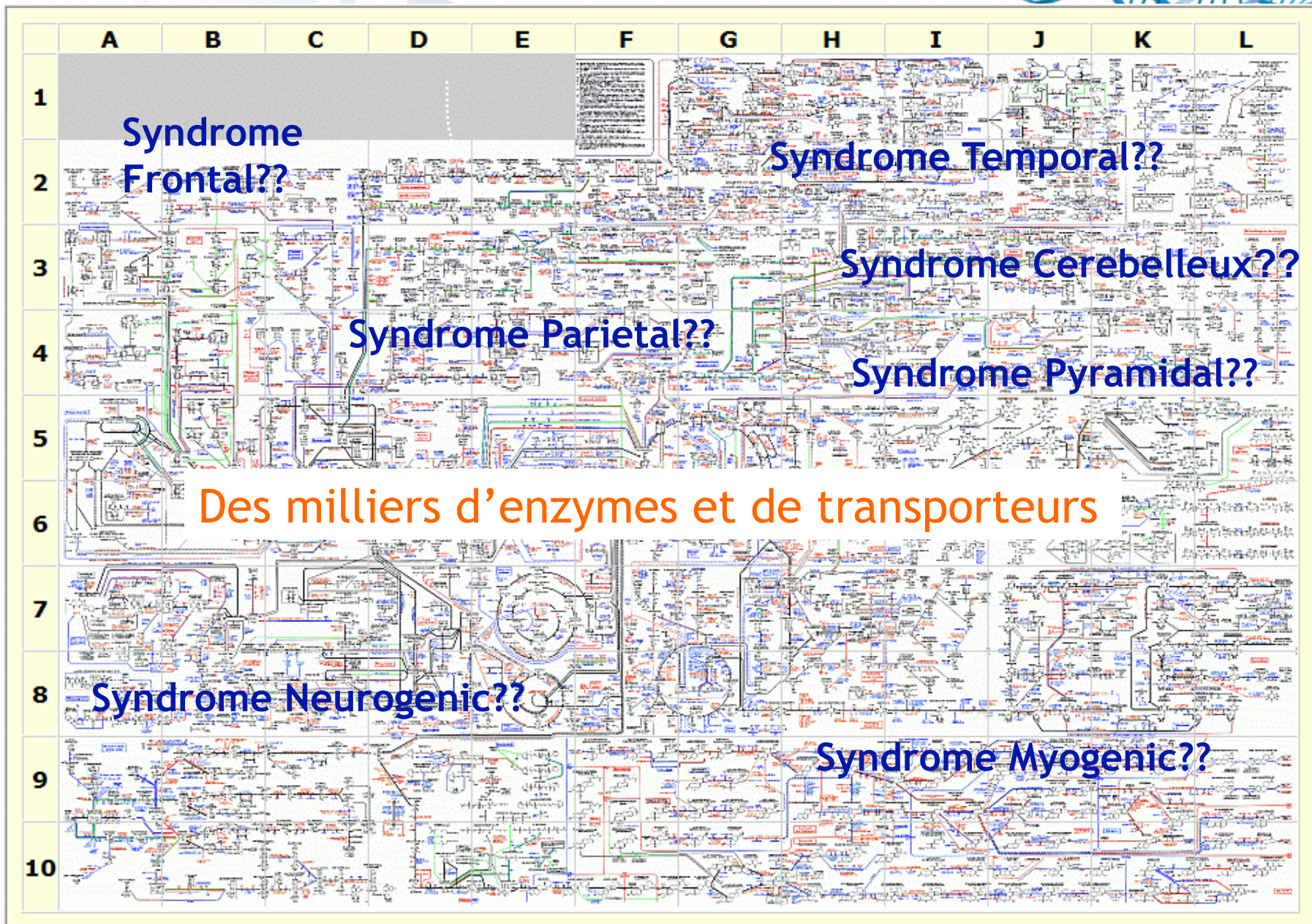


Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Immense **réseau** de réactions **biochimiques** qui permettent un cycle continu d'échanges entre **les cellules** et les substances apportées par **l'alimentation**.
- Il implique des **milliers de protéines** principalement enzymes et transporteurs **et des cofacteurs**
- La plupart des voies métaboliques impliquent **plusieurs organelles**
- Les déficits peuvent affecter le transport, la synthèse, le catabolisme, l'usinage, le recyclage, le trafic et le contrôle de qualité des molécules **petites** ou **complexes**.



# Le reseau metabolique et correlations biocliniques





# Anatomie et fonctions de la cellule



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

## Peroxisomes

1. Synthesis of bile acids
2. Synthesis of some steroid hormones
3. Synthesis of plasmalogens
4. Transmission of glyoxylate to glycine
5. Catalase
6. Oxidation of D-amino acids
7.  $\alpha$ -Oxidation of branched chain fatty acids, e.g., phytanic acid
8.  $\beta$ -Oxidation of long-chain and very-long-chain fatty acids
9. Oxidation of pipercolic acid
10. Spermine and spermidine oxidation

## Plasma membrane

1. Limiting loss of intracellular components of the cell, ensuring concentration and preservation of optimum local milieu
2. Regulating uptake of amino acids
3. Neurotransmitter binding and uptake (nervous tissue)
4. Regulating uptake of metabolites, drugs, chemicals, hormones, etc.
5. Uptake (endocytosis) and intracellular trafficking of material suspended in extracellular milieu

## Mitochondria

1. Oxidative phosphorylation (respiratory chain)
2. Citric acid cycle
3.  $\beta$ -Oxidation of fatty acids, with production of acetyl-CoA
4. Oxidative degradation of some amino acids
5. Proximal steps of urea biosynthesis
6. Biosynthesis of some amino acids
7. Proximal and distal steps of porphyrin biosynthesis

## Lysosome

Localization of hydrolytic enzymes involved in the degradation of large, complex substrates, such as proteins, glycoconjugates, nucleic acids, complex lipids

## Golgi complex

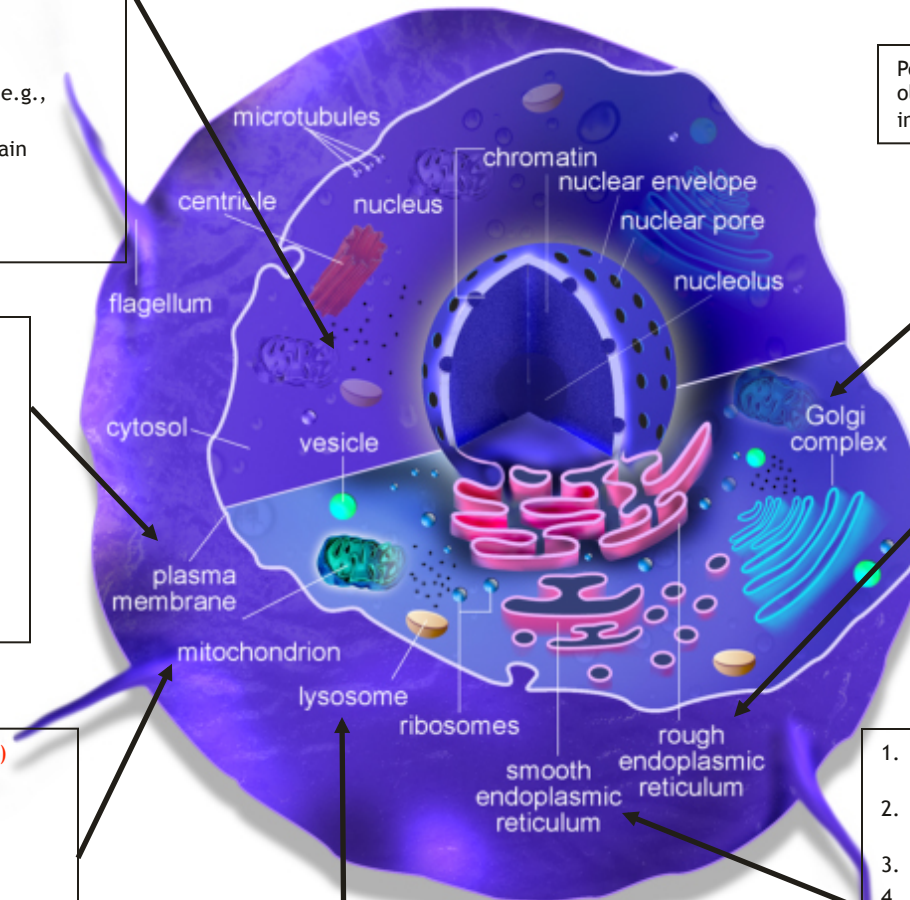
Post-translational modification of N-linked oligosaccharides of nascent glycoproteins, including glycosaminoglycan biosynthesis

## Rough endoplasmic reticulum (ER)

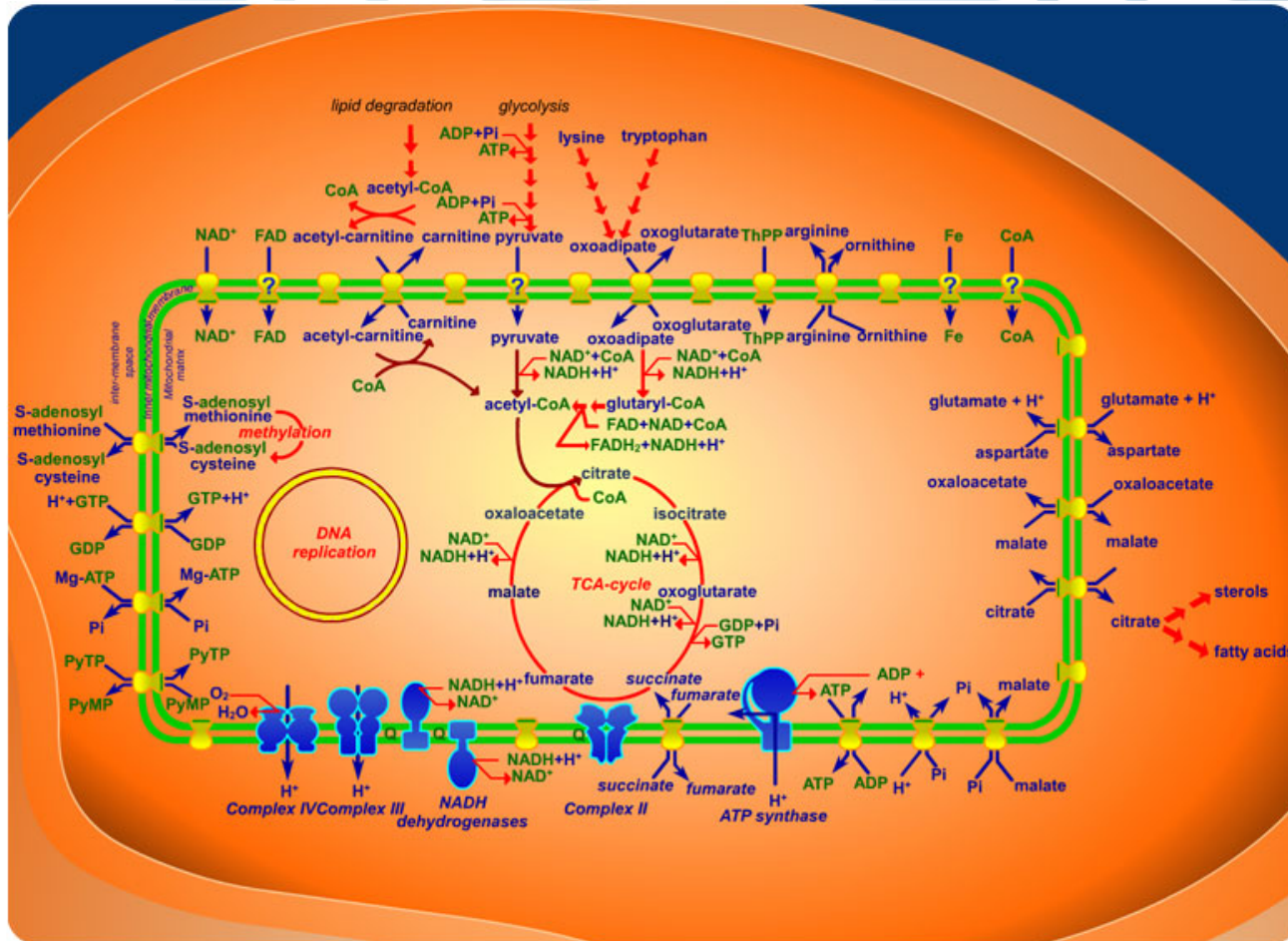
Translation (mRNA-directed synthesis of polypeptides)

## Smooth endoplasmic reticulum (ER)

1. Post-translational modification of nascent polypeptides, including N- and O-glycosylation
2. Biosynthesis of cholesterol, phospholipids, triglycerides, glycosphingolipids
3. Steroid hormone biosynthesis (endocrine tissues)
4. Detoxifications (P450, liver)
5. Glucose-6-phosphate (liver)
6. Calcium sequestration (sarcoplasmic reticulum, muscle)
7. Porphyrin degradation



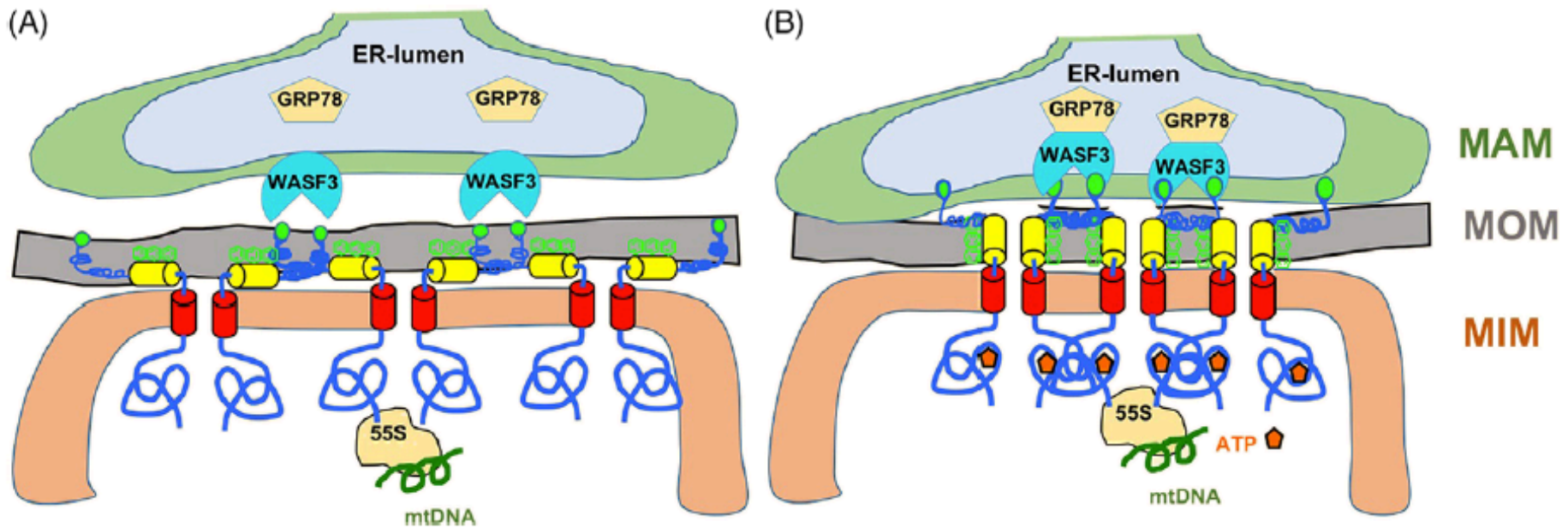
# La communication mitochondriale: les transporteurs mitochondriaux



[Click to view animation >>](#)

# Communication entre RE et mitochondrie

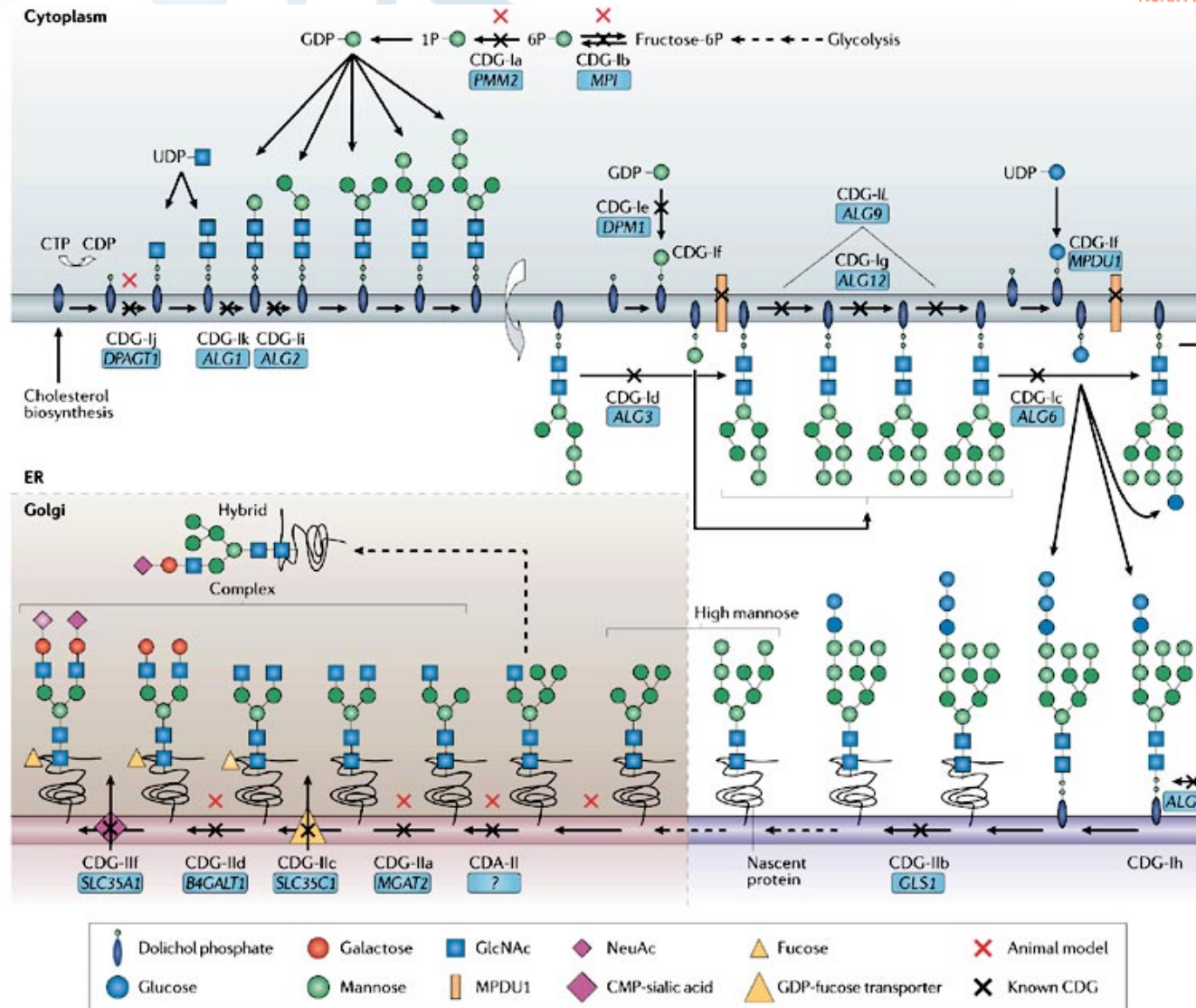
## Exemple de la protéine hexamère ATAD3A



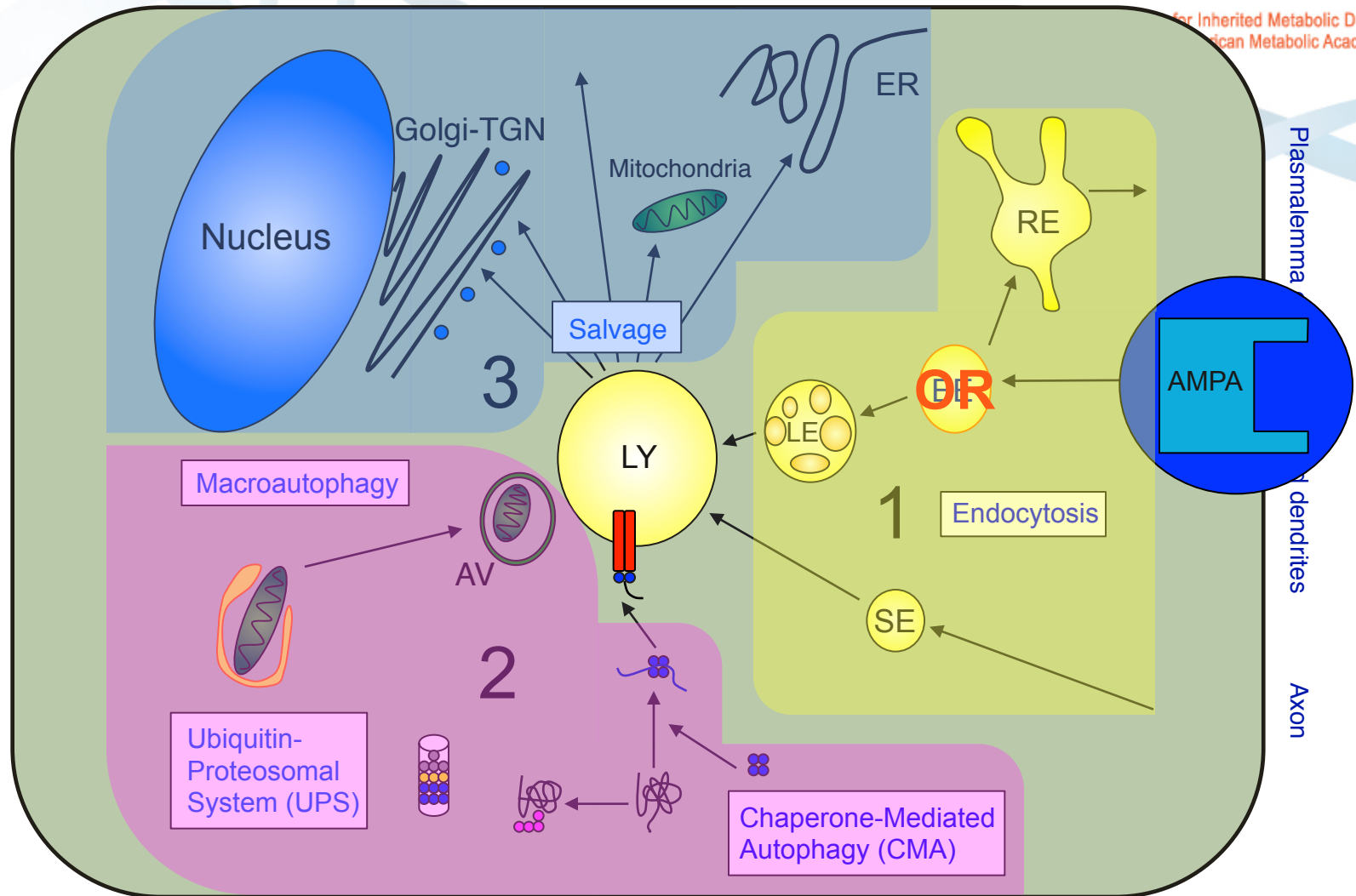
**Fig. 6.** Schematic representation of ATAD3A domain localization and topology at the contact sites between the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) and the boundary between the mitochondrial outer membrane (MOM) and mitochondrial inner membrane (MIM). Planar representation of the ATAD3A hexamer which organizes as a pore-like



# La voie complexe de la glycosylation

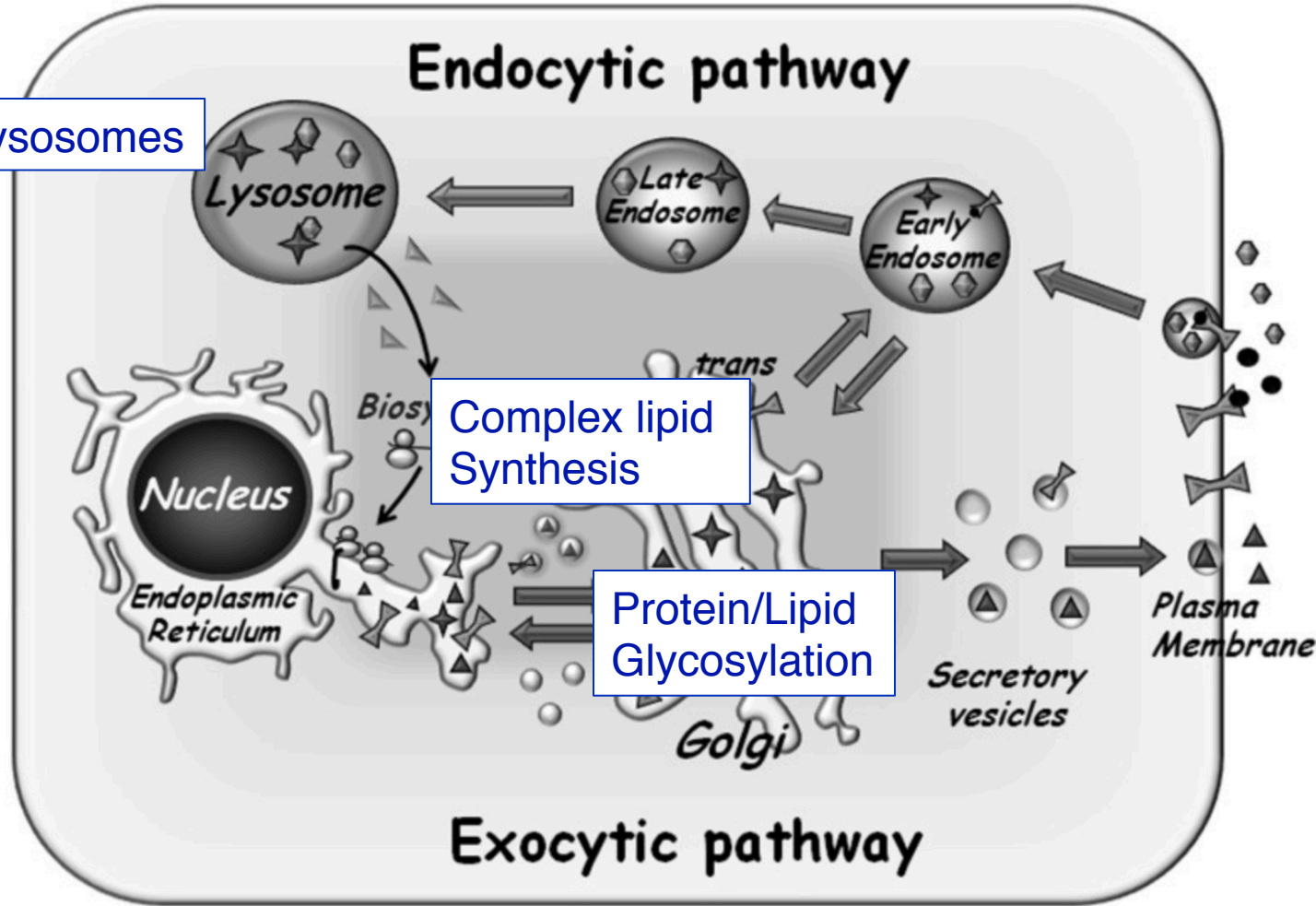


# Le Lysosome et ses connexions



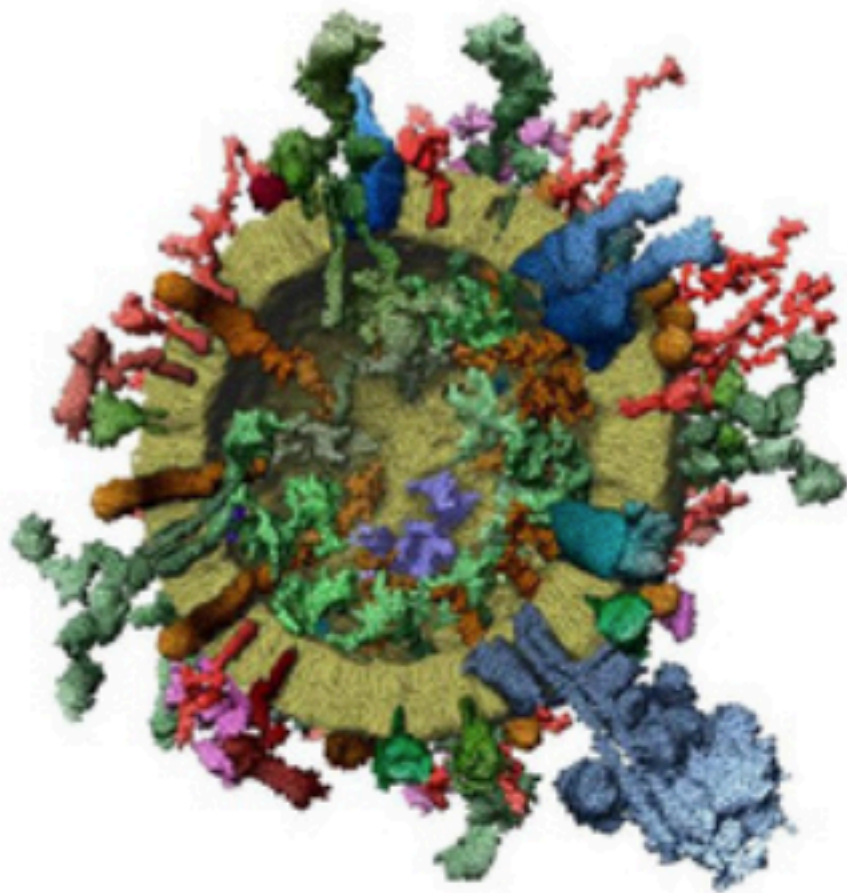
Les lysosomes jouent un role central de regulation

# Cellular trafficking

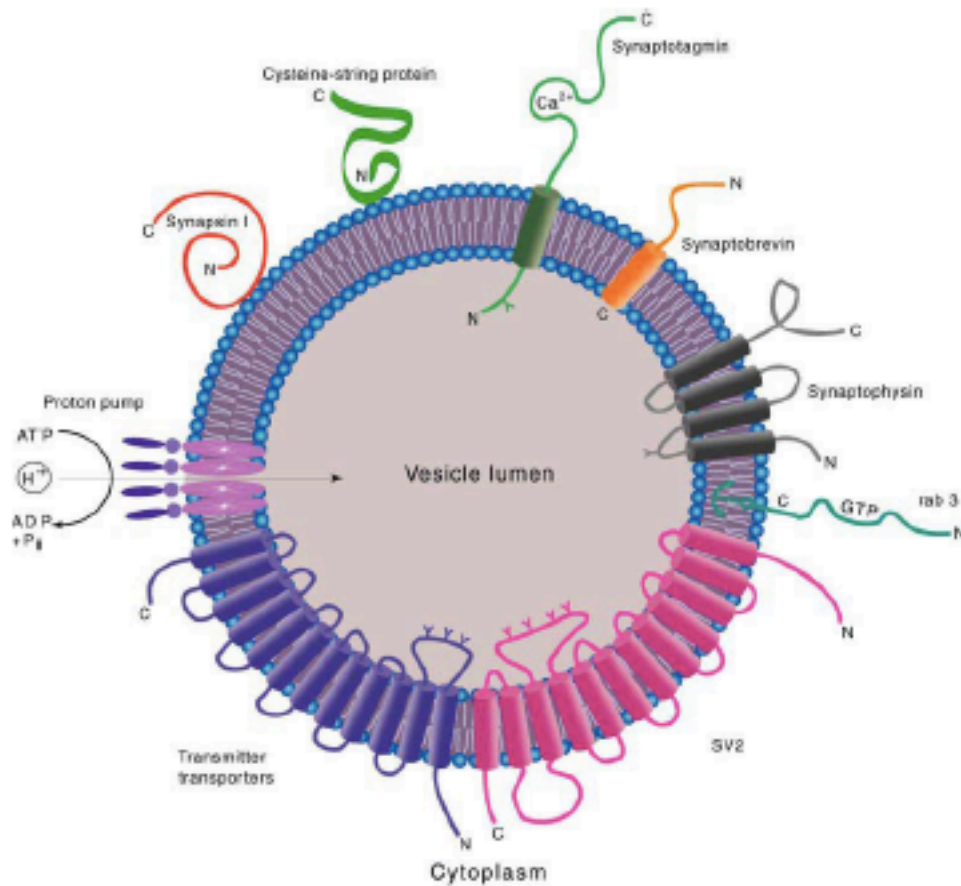


- ▲ Secreted cargo
- Signalling molecule
- ◊ Endocytosed nutrient
- ▴ Digested nutrient
- ◻ Ribosome
- ◻ Ribosomes on mRNA
- ◻ Growing polypeptide
- ◻ Plasma membrane receptor
- ◆ Lysosomal enzyme

# Un organelle à part entière: la vesicule synaptique



Poudel et al, 2014



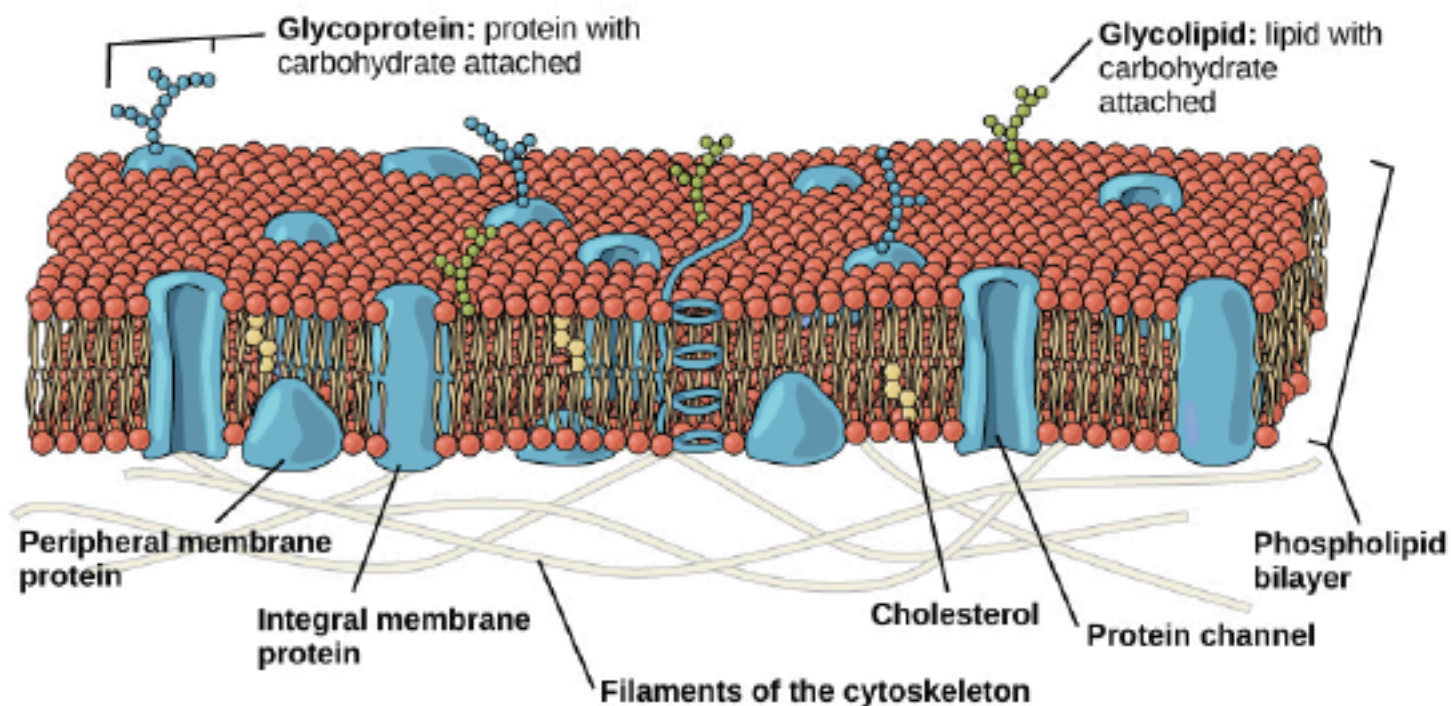
Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

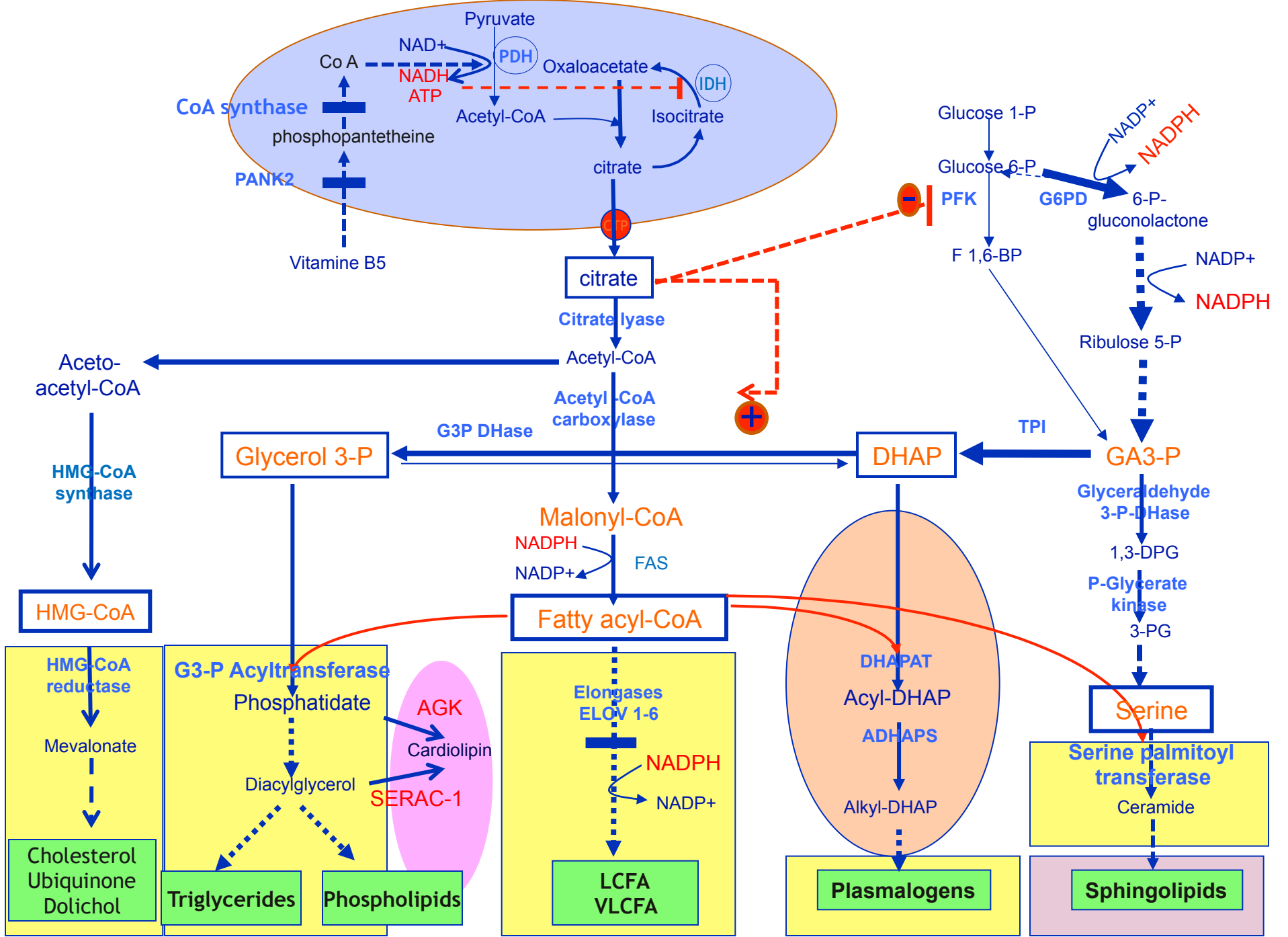
Courtoisie de A Garcia Cazorla





# | Role des lipides membranaires





# La nosologie des MHM est devenue complexe



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- 1950-1980 < **80 maladies** : Aminoacidopathies, Aciduries organiques, Cycle de l'urée, Galactosémie, Glycogénoses, Maladies lysosomales, Maladie de Wilson, X-ALD, Lesch-Nyhan, Myopathie mitochondriale
- 1980-2000 < **500 maladies**: Oxydation des acides gras, Maladies peroxysomales, Cytopathies mitochondriales, Hyperlactacidémies congénitales, Purines et Pyrimidines, Métaux, Déficits de la glycosylation
- 2000-2019 < **1200 maladies**: Maladies des molécules complexes: synthèse, remodelage, trafic , transport, contrôle de qualité et communication intracellulaire (>120 CDG ;>220 maladies mitochondriales...)

DE

>1200 déficits

SIMDNAMA

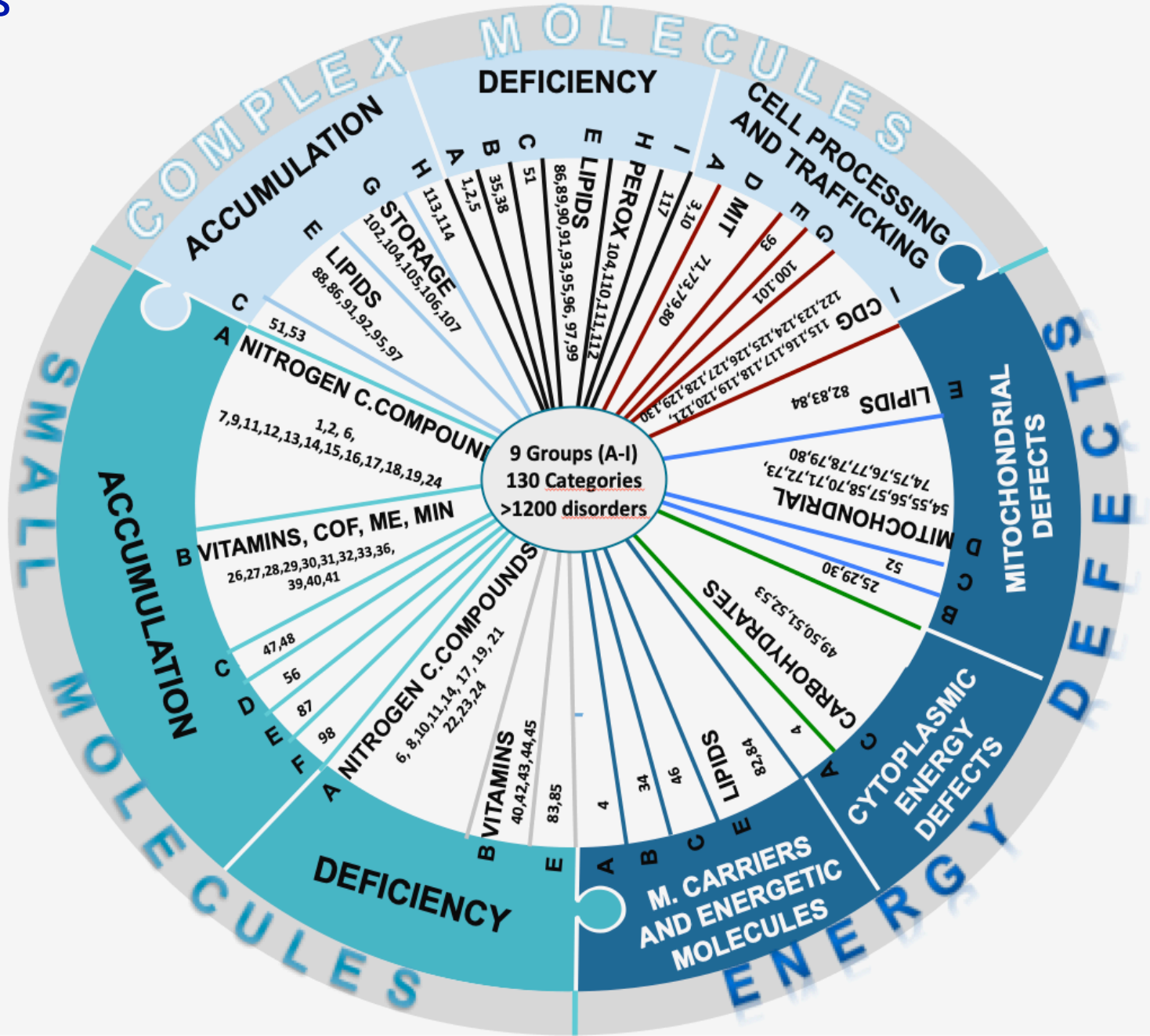


130 categories  
9 groupes



A

3 categories  
8 groupes





# Classification simplifiée des MHM



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

## I. Maladies affectant les “**petites molécules**” >120

Accumulation (catabolisme) >90

Déficits (synthèse ou transport) > 30

## II. Maladies affectant les “**molécules complexes**” >310

Accumulation (catabolisme:surcharge)

Déficits (synthèse,recyclage)

Traffic intracellulaire, usinage, contrôle de qualité

## III. Maladies du “**métabolisme énergétique**” >310

Déficits des transporteurs des molécules énergétiques

Déficits énergétiques cytoplasmiques

Déficits énergétiques mitochondriaux

# I. Maladies affectant les petites molécules



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- **MHM du métabolisme intermédiaire (petites molécules diffusibles solubles dans l'eau): >120 maladies**
  - Toutes ces affections ont des **marqueurs métaboliques** faciles à mesurer (plasma, urines, LCR..)
  - La plupart sont **traitables**
  - La plupart sont détectables par le screening néonatal
- Sont subdivisées en **“Accumulation”** (intoxications) **et “Déficits”**

Les “intoxications” sont le groupe le plus caractéristique

**Ne pas manquer ces maladies traitables**

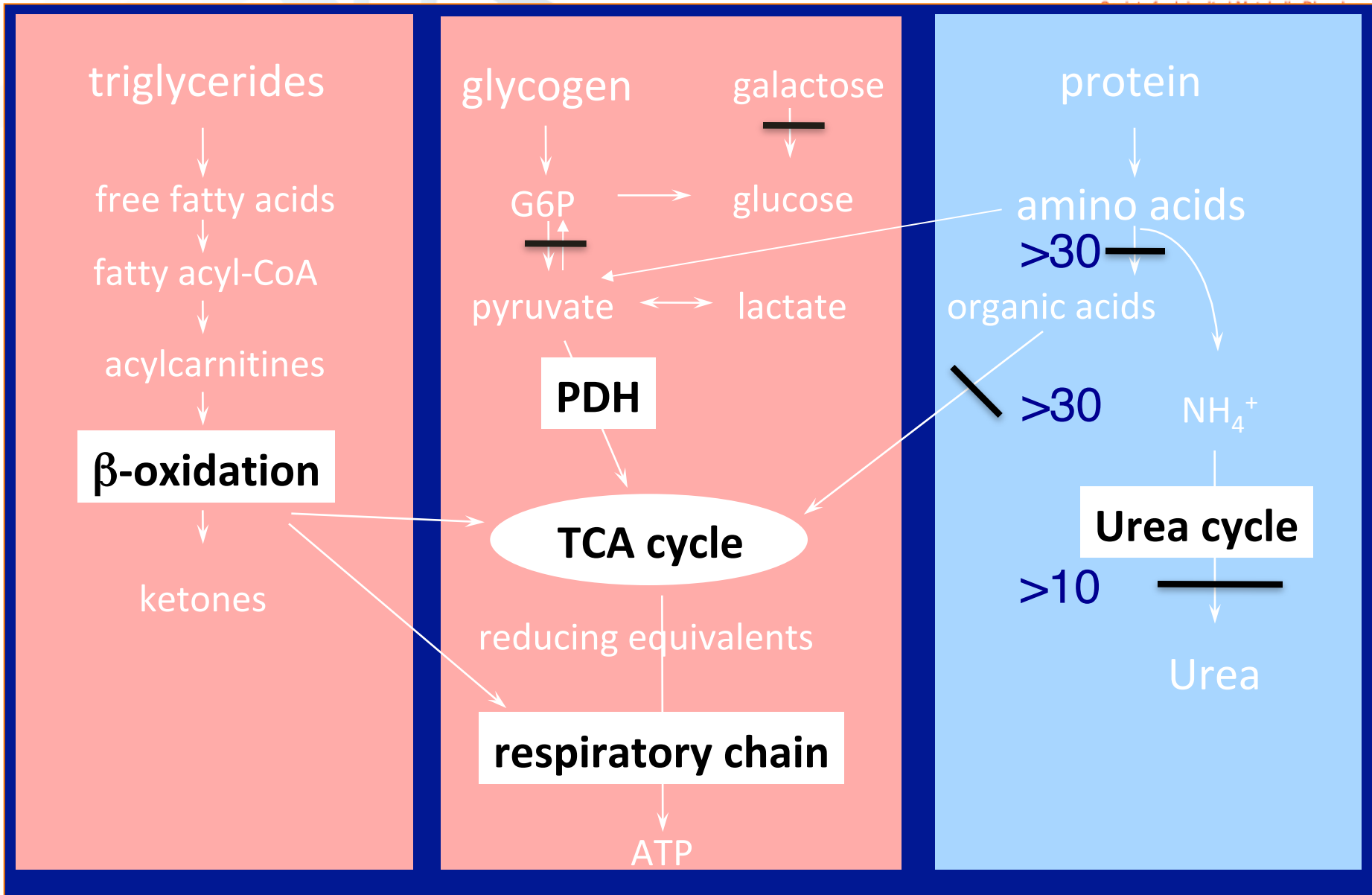
# Accumulation petites molécules

**>85 maladies causent une “Intoxication”**

- **Déficits du catabolisme des Acides aminés**
- **Déficits du cycle de l’urée et apparentés**
- **Aciduries organiques (vitaminopathies groupe B)**
- **Galactosemies, Intolérance hereditaire au fructose**
- **Porphyrias**
- **Accumulation de métaux : Fer, Cuivre, Manganese**
- **Certains déficits des purines et pyrimidines**

**Toutes entraînent une accumulation de composés en amont du bloc métabolique responsable d’une intoxication**

# MHM classiques donnant une « intoxication »

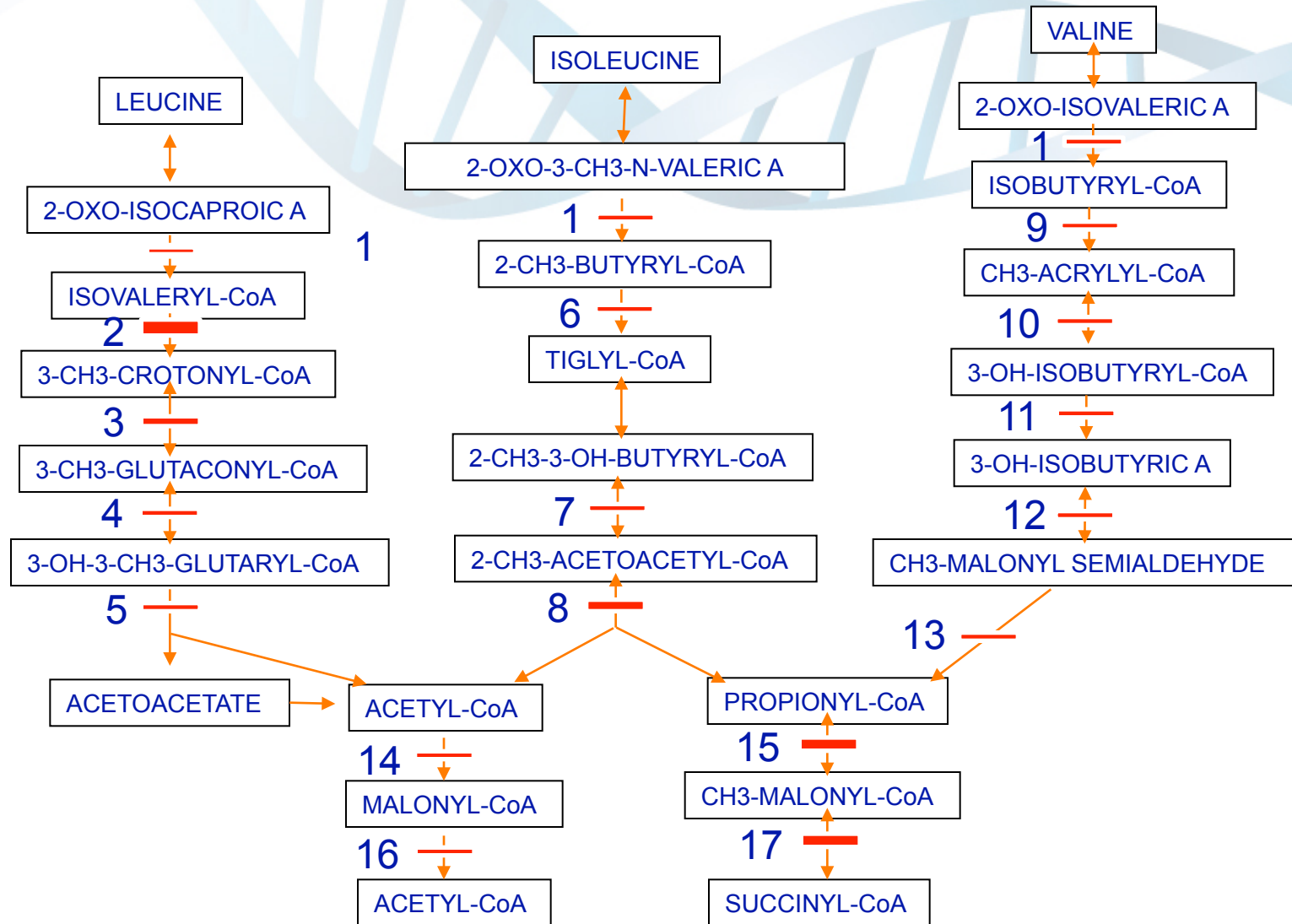




# Branched chain OAs



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy



## Caractéristiques communes des “Intoxications”

- N’interfèrent pas avec le développement embryofœtal(\*)
- Les signes surviennent après un **intervalle libre**
- Les signes d’intoxication peuvent être aigus, chroniques ou même progressif (maladie neurodégénérative)
- Présentent des **crises** déclenchées (catabolisme, alimentation)
- L’expression clinique est souvent retardée et intermittente
- La plupart **sont traitables**, requièrent en urgence une élimination du toxique et à long terme des régimes spéciaux
- La plupart peuvent être **dépistées** à la naissance

Sauf NKH: Mais la Glycine est en fait un neurotransmetteur  
Voir diapo suivante

# Déficits des petites molécules



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

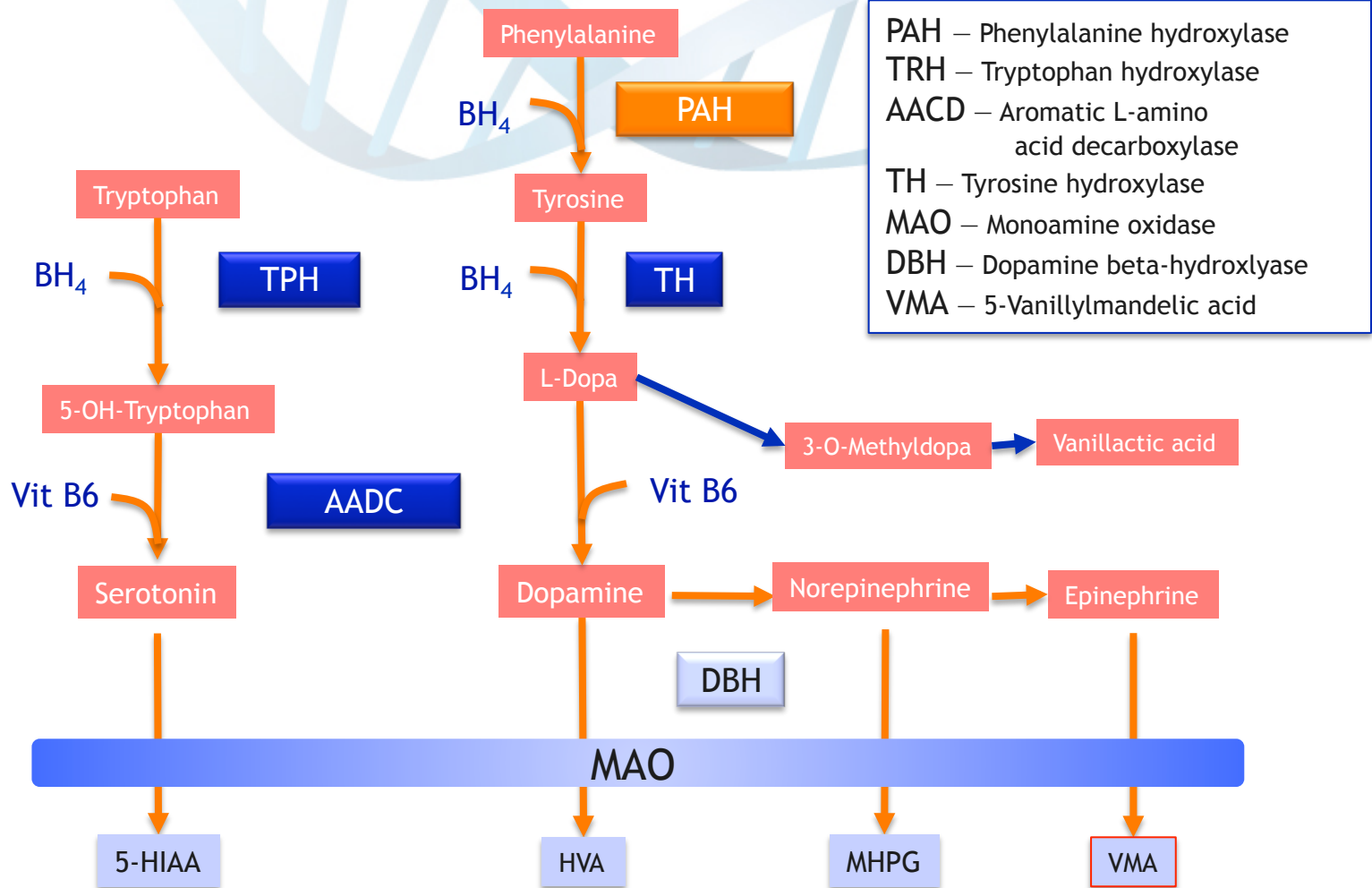
- **Metabolisme et transport des Neurotransmetteurs >20**
- **Synthèse and transport cerebral des acides aminés et des acides gras :> 10**
- **Déficits en métaux (Zn,Mn,Cuivre):4**
- **Certains déficits des pyrimidines et vitamines**

- Clinique et physiopathologie très différente des “intoxications” (proche des molécules complexes)
- Peuvent interférer avec le développement embryo-fœtal
- Caused des “disruption” sévères du neurodéveloppement
- Ne comportent pas de “crises” métaboliques
- Peuvent être progressifs
- Peuvent être traités par apport du produit manquant

# Déficits de synthèse des NT



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy





Age 22, 9 years after disease onset



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy



How would you describe the clinical manifestations?

Case 3

# One week after levodopa onset

Case 3



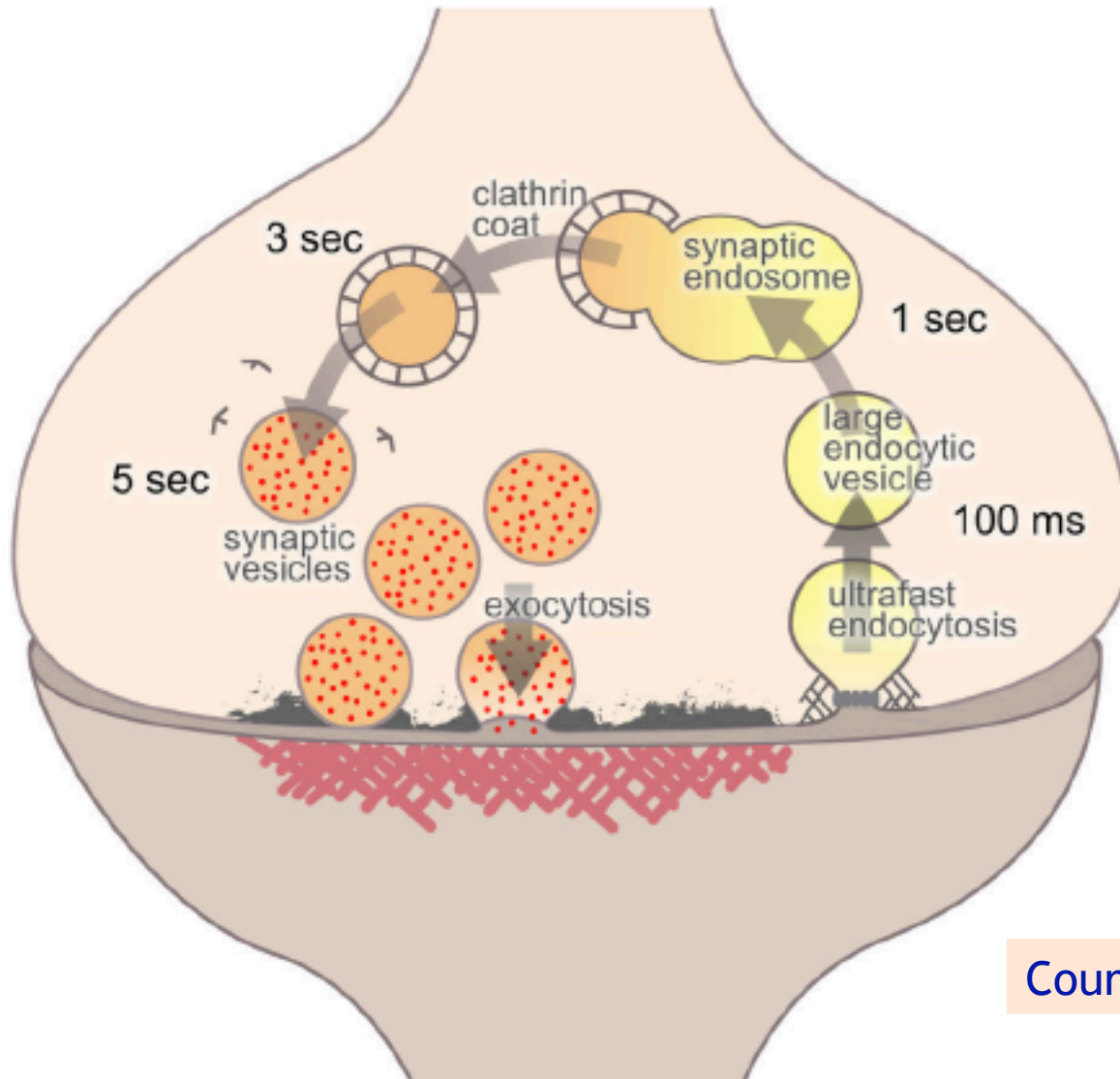
Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

One week after  
levodopa onset

# Chronologie de la neurotransmission De 110 millisecondes à 5 secondes



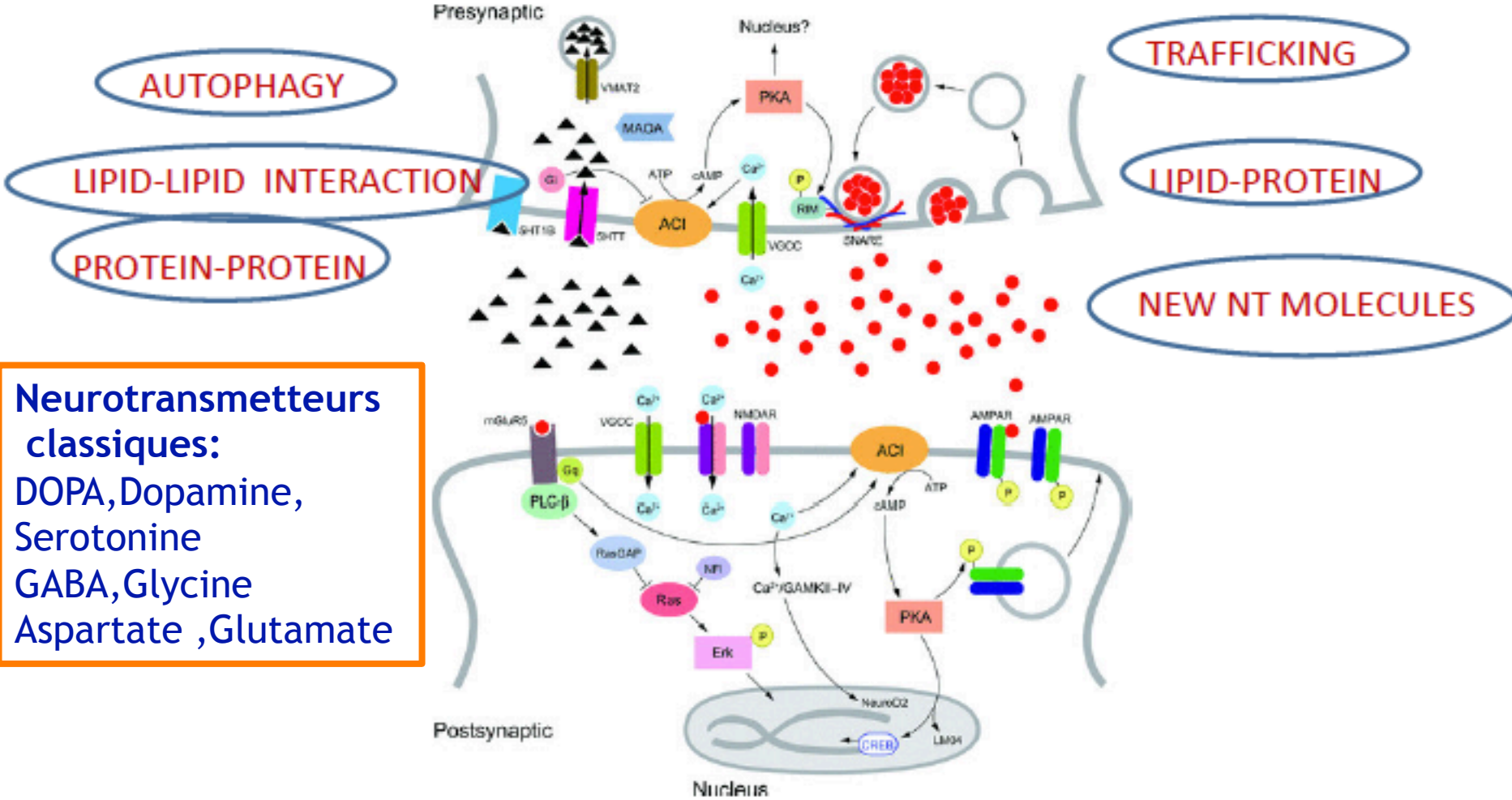
Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy



- Hypotransmission
- Hypertransmission
- Time-related SV release

Courtoisie de A Garcia Cazorla

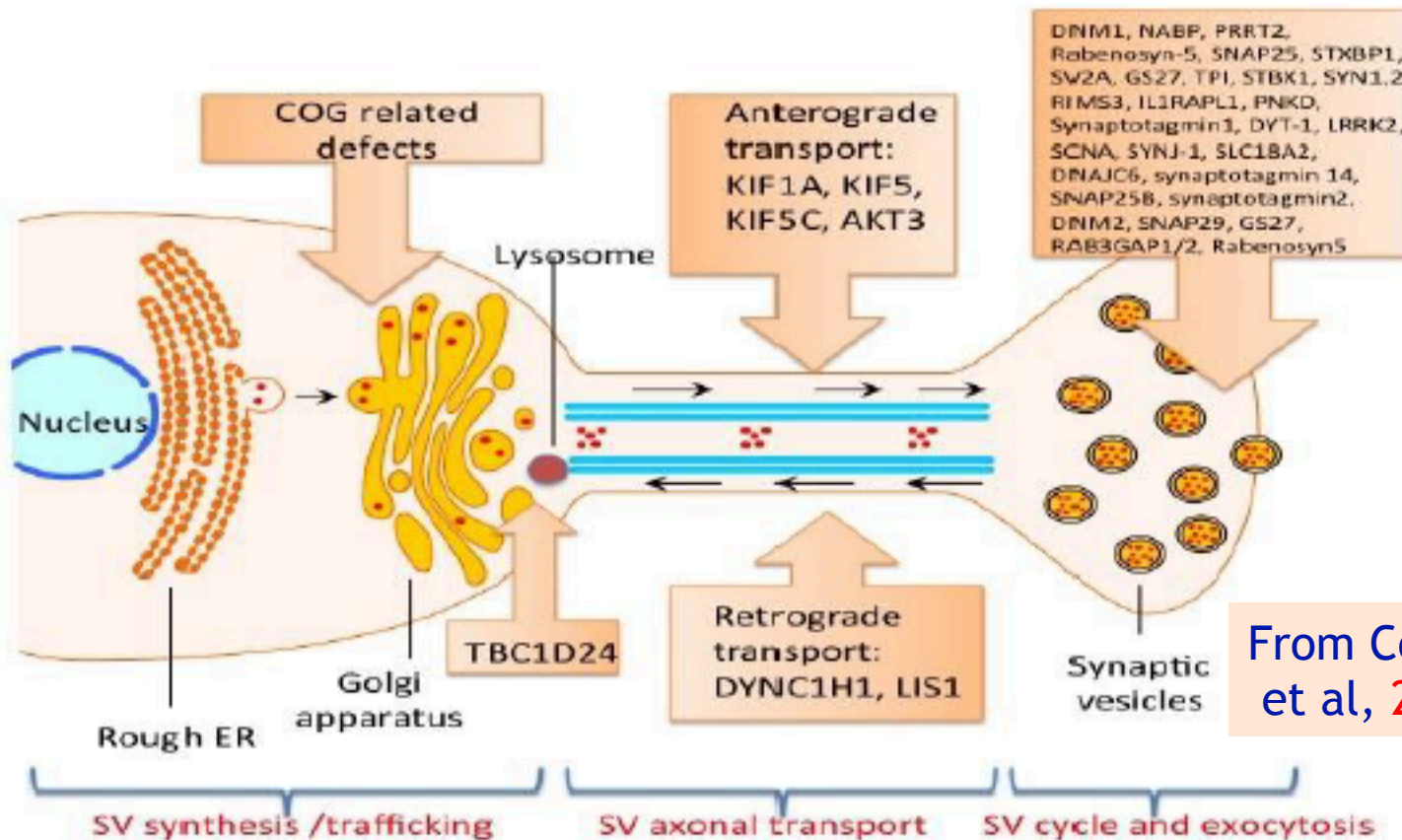
# Nouvelles catégories de MHM de la neurotransmission



Courtoisie de Angela Garcia Cazorla (Barcelona)



# Maladies neurométaboliques liées à un déficit de la vésicule synaptique



From Cortes-Saladelafont et al, 2016

*Complex disorders, extra-NRL signs*

*Malformations, migration defects, spastic paraparesis*

*Continuum: Epilepsy, Mov Disorders, ID, Neuropsych.*

# Déficits des petites molécules



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- **Metabolisme et transport des Neurotransmetteurs >20**
- **Synthèse and transport cerebral des acides aminés et des acides gras :> 10**
- **Déficits en métaux (Zn,Mn,Cuivre):4**
- **Certains déficits des pyrimidines et vitamines**

- Clinique et physiopathologie très différente des “intoxications” (proche des molécules complexes)
- Peuvent interférer avec le développement embryo-fœtal
- Caused des “disruption” sévères du neurodéveloppement
- Ne comportent pas de “crises” métaboliques
- Peuvent être progressifs
- Peuvent être traités par apport du produit manquant

# Molécules essentielles et non essentielles

- **Molécules essentielles**

Ne peuvent pas être synthétisées (proviennent d'un apport exogène (alimentation))

Doivent être transportées à travers les membranes cellulaires

**MHM sont liés à des déficits de transporteurs**  
(BCAA, acides gras essentiels)

- **Molécules non essentielles**

Peuvent être synthétisées dans la cellule

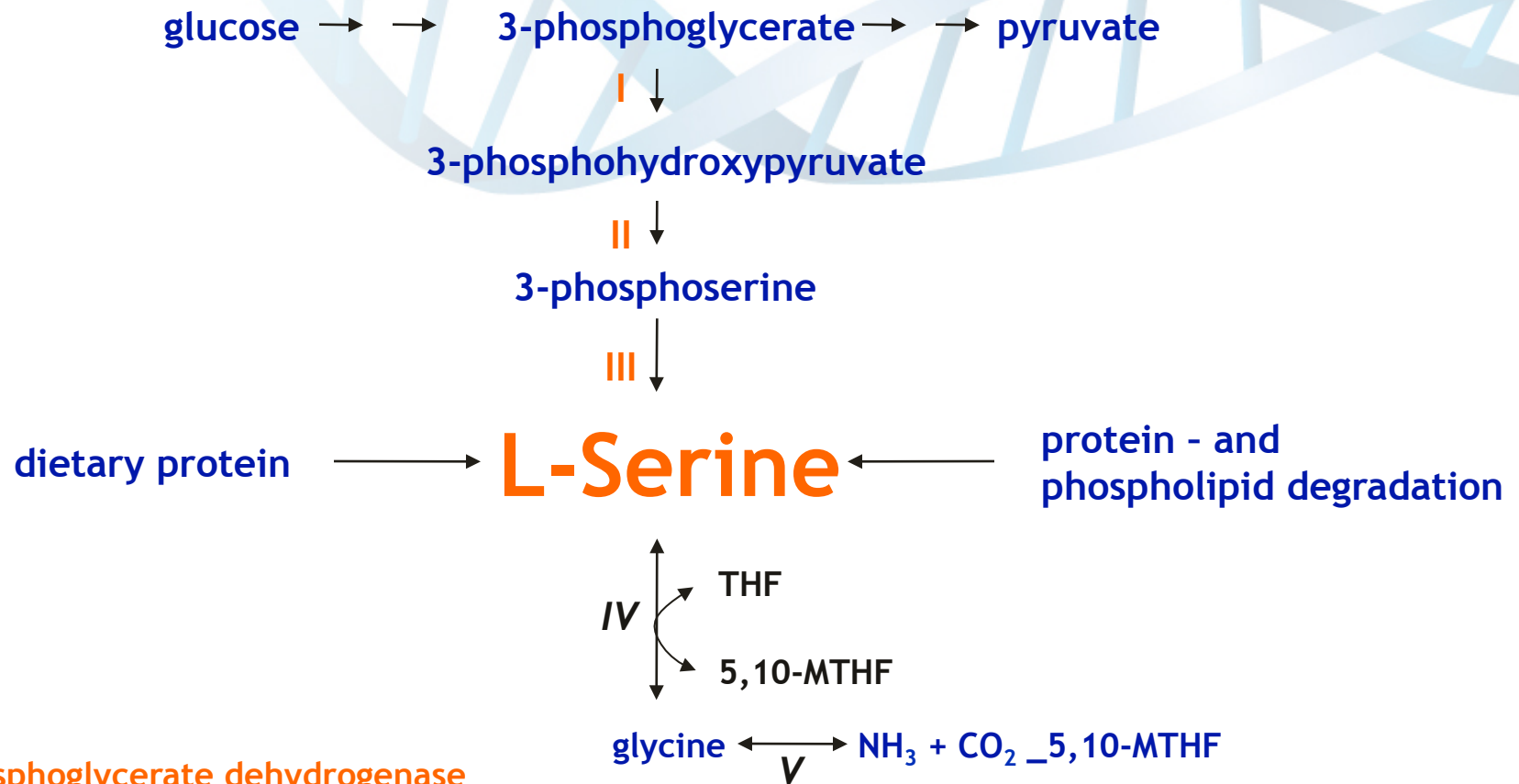
Leur disponibilité dépend de l'intégrité de la voie métabolique de synthèse

**MHM sont liées à des déficits enzymatiques**  
(serine, glutamine, asparagine..)

# Serine metabolism



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy



I: 3-phosphoglycerate dehydrogenase

II: phosphoserine aminotransferase

III: phosphoserine phosphatase

IV: serine hydroxymethyltransferases

V: glycine cleavage system

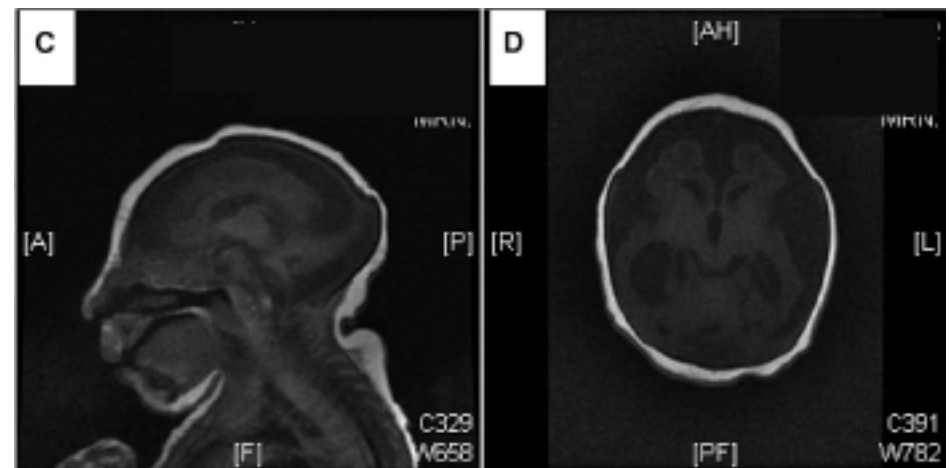


# Syndrome de Neu-Laxova



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Recessif autosomique
- Retard de croissance foetale severe
- Microcephalie
- Dymorphie faciale caracteristique
- Ichthyose
- Anomalies skelettiques
- Lethalite perinatale

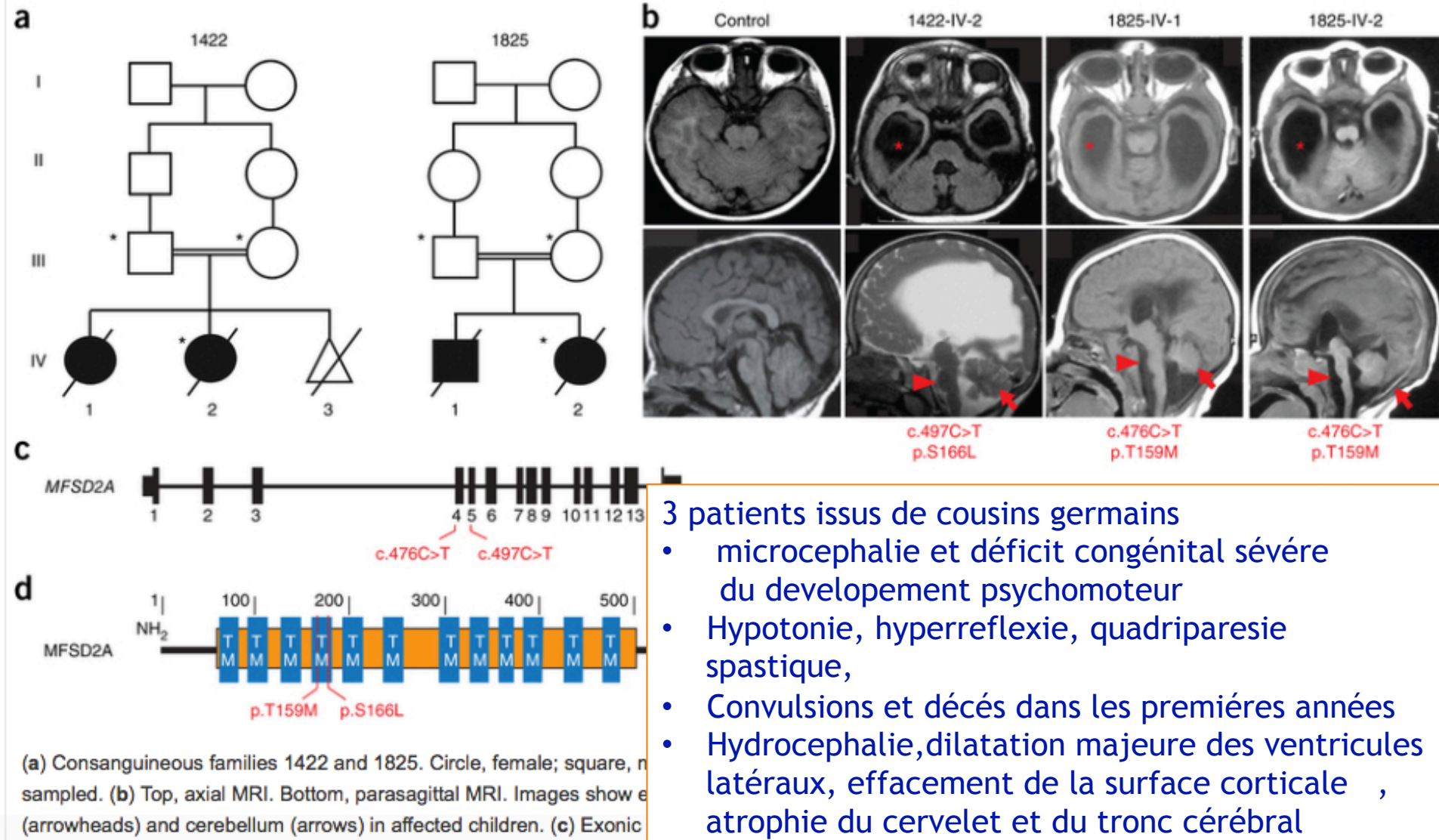


# Mutations in *MFSD2A*, required for Omega-3 Fatty Acid Transport in Brain, Cause a Lethal Microcephaly Syndrome

Nat Genet. 2015 47 809-813

- L'acide Docosahexanoïque (DHA) est l'acide gras omega-3 cérébral le plus abondant.
- Cependant le cerveau ne synthétise pas le DHA malgré sa grande concentration dans les phospholipides
- Le DHA doit être importé à travers la barrière hématoencéphalique grâce au Major Facilitator Superfamily Domain 2a (*Mfsd2a*).
- *Mfsd2a* transporte le DHA et d'autres acides gras sous forme de lysophosphatidylcholine (LPC)

## Déficit du transport cérébral des acides gras Omega-3



## 3 patients issus de cousins germains

- microcephalie et déficit congénital sévère du développement psychomoteur
- Hypotonie, hyperreflexie, quadriparesie spastique,
- Convulsions et décès dans les premières années
- Hydrocephalie, dilatation majeure des ventricules latéraux, effacement de la surface corticale, atrophie du cervelet et du tronc cérébral

# Déficits des petites molécules



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- **Metabolisme et transport des Neurotransmetteurs >20**
- **Synthèse and transport cerebral des acides aminés et des acides gras :> 10**
- **Déficits en métaux (Zn,Mn,Cuivre):4**
- **Certains déficits des pyrimidines et vitamines**

- **Clinique et physiopathologie très différente des “intoxications” (proche des molécules complexes)**
- **Peuvent interférer avec le développement embryo-fetal**
- **Caused des “disruption” severes du neurodevelopment**
- **Ne comportent pas de “crises” metaboliques**
- **Peuvent être progressifs**
- **Peuvent être traités par apport du produit manquant**



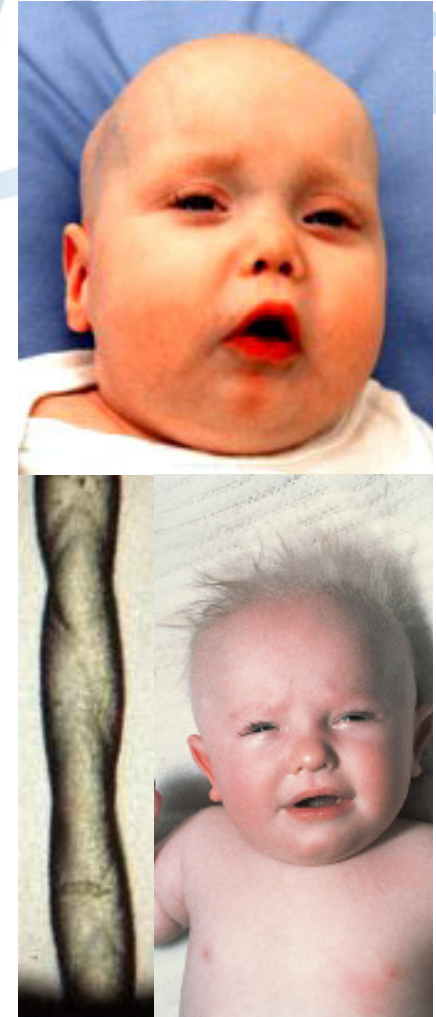
# Quel est le diagnostic ?



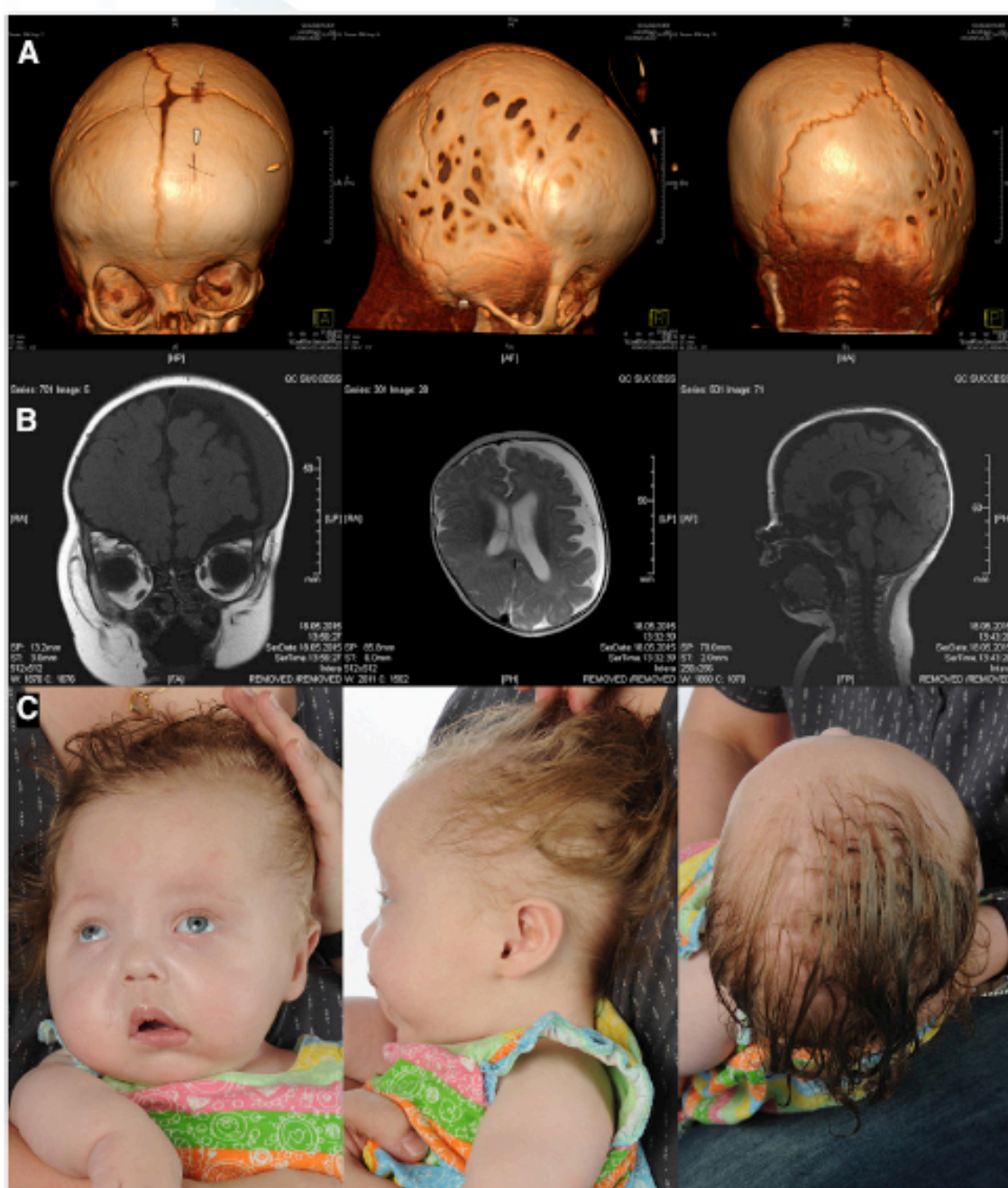
Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Cheveux rares, grossiers
- Couleur blanc acier
- Sourcils rares
- Grosses joues tombantes
- Hypopigmentation
- Pili torti
- Trichorrexis nodosa
- Hypotonie, hypothermie

**Maladie de Menkes**  
**Déficit du transporteur du cuivre ATP7A**



Courtesy of Nyhan, Barshop, Ozand



Phenotype clinique du déficit en SLC39A8 (transporteur du manganese)

## II . Molécules complexes >300



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

### 1. Accumulation des molécules complexes >40 déficits

Glycogène: Glycogenoses >10

Lipides neutres : Lipidoses steatoses hépatique >5

Sphingolipides, GAG, Oligosaccharides: > 25 LSD avec surcharge

### 2. Déficits de synthèse des molécules complexes >120 déficits

Glycogène, triglycerides, acides gras complexes (peroxysomes>20)

GAG >20 , SPL>10, Phospholipides >20

Cholesterol et acides biliaires >20 , Acides nucleiques >30

### 3. Déficits du trafic et du processing >200 ? déficits

Déficits congénitaux de la glycosylation (CDG) >120

Déficits de la vésiculation, trafic, usinage, controle de qualité ,  
communication intracellulaire, autophagie >50 ?

Déficits des tRNA synthetases >30



# Deficits cataboliques versus anaboliques



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

<b>Biochemical compounds accumulated in catabolic disorders (storage)</b>	<b>Biochemical compounds defective synthesis or recycling (no storage)</b>
<p>Sphingolipids (SPL)</p> <p>Lipopigments</p> <p>Glycosaminoglycans (GAG)</p> <p>Oligosaccharides/glycoproteins/sialic acid</p> <p>Glycogen</p> <p>Neutral lipids</p>	<p>All compounds but lipopigments listed in the left column</p> <p>LCFA, VLCFA, ULCFA, branched chain FA, fatty alcohols, eicosanoids (prostaglandins, leukotrienes)</p> <p>Triglycerides (TG), neutral lipids</p> <p>Phospholipids (PL) including plasmalogens, cardiolipin, and polyphosphoinositides</p> <p>Glycosylated proteins and lipids</p> <p>Isoprenoids (cholesterol, ubiquinone, coenzyme Q)</p> <p>Dyslipidemias</p>



# Accumulation: Glycosaminoglycans



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- 3-12 months: frequent ear infections
- Failed hearing test at 9 months
- At 12 months, obstructive sleep apnea diagnosed

**Diagnostic :Maladie de hurler  
(MPS I )**

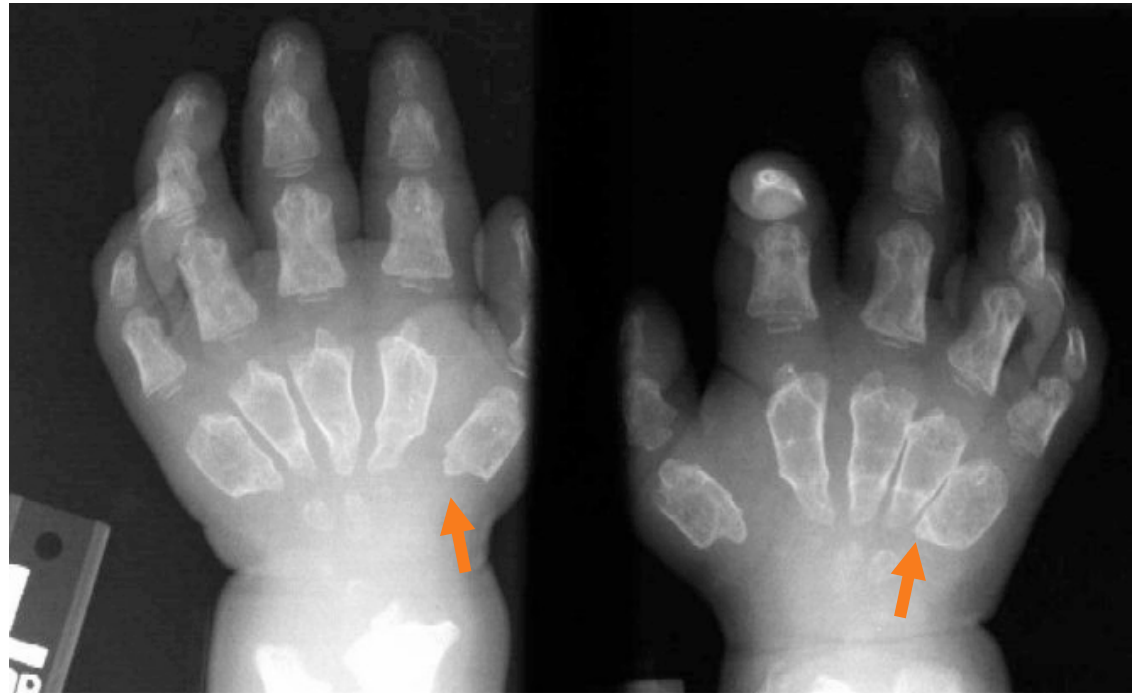


# Dysostosis multiplex: late infancy



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

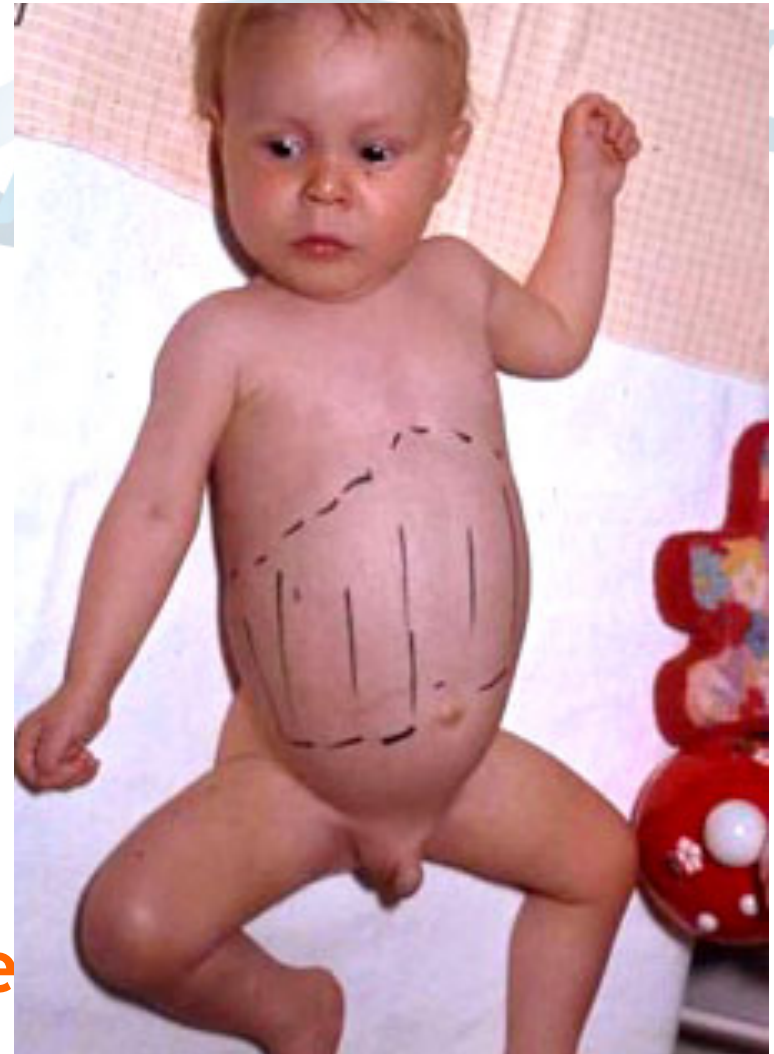
- Classic, very severe, proximal pointing, thick, short metacarpals and phalanges with thin cortices
- Carpal bones irregular, hypoplastic



# Accumulation : Glycogène

- **Doll-like facies**
- **Protuberant abdomen**
  - Hepatomegaly
- **Short stature**
- **Thin extremities**
- **Cutaneous xanthomas**
- **Liver dysfunction**
- **Hypoglycemia**
- **Hyperuricemia**
- **Hypertriglyceridemia**

**Diagnostic: Déficit en G6Pase  
( Glycogenose type I)**

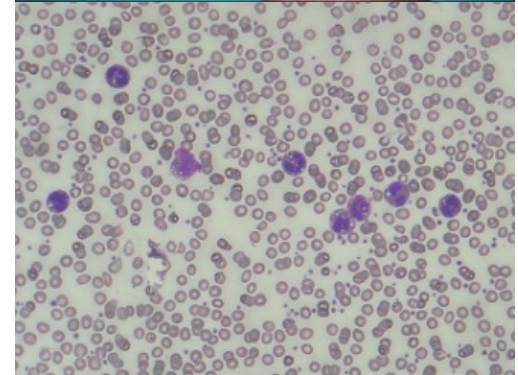


# Accumulation : Triglycerides



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Congenital erythrodermic ichthyosis
- Non-lysosomal lipid storage disease
- Hepatomegaly with liver steatosis
- Nystagmus with cataracts
- Hearing impairment
- Intellectual disability
- Myopathy
- **Diagnostic:**
  - Chanarin-Dorfman syndrome**  
**(*ABHD5* (or *CGI-58*) deficiency)**

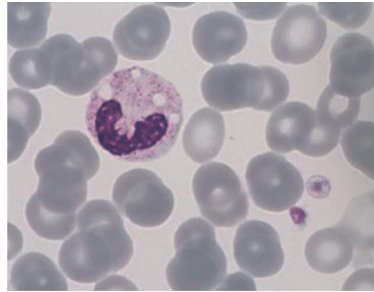




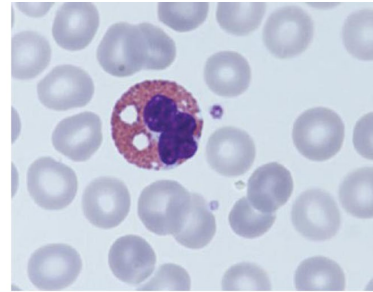
# Chanarin-Dorfman syndrome

Jordan's anomaly (blood smear)

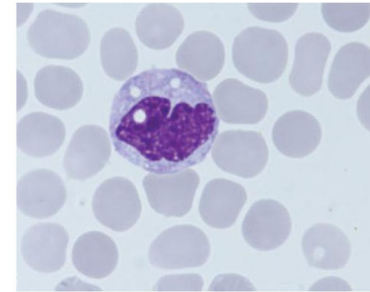
Neutro



Eosino



Baso



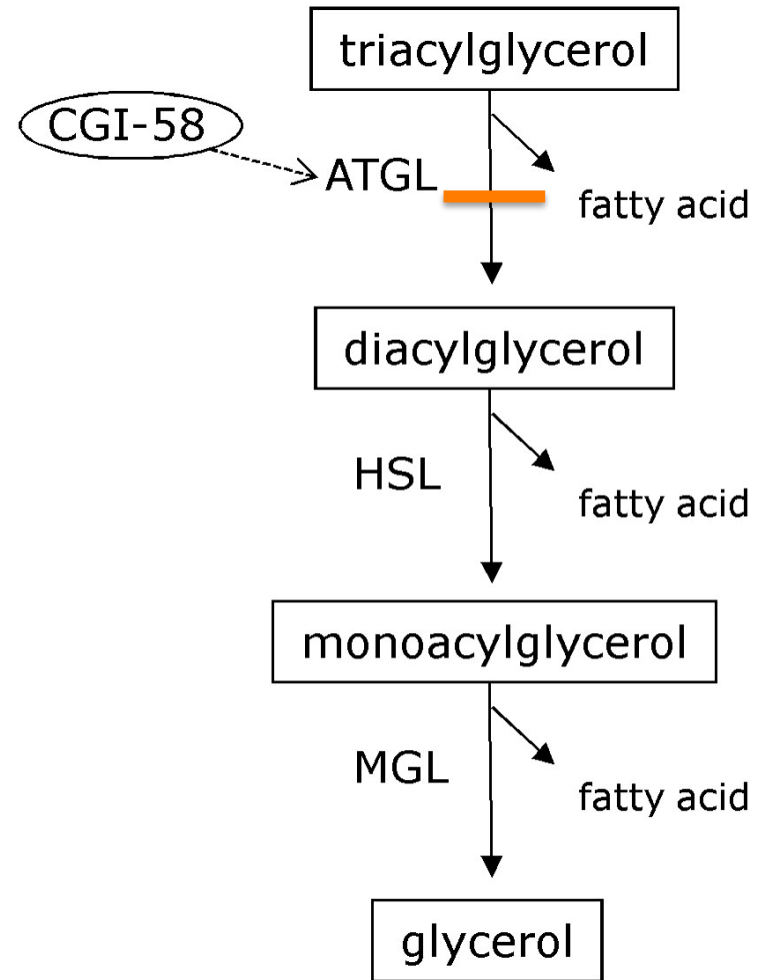
Diffuse ichthyosis  
and erythrokeratoderma

# Adipose triglyceride lipase (ATGL)



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Requires CGI-58 as cofactor to remove the first fatty acid from triacylglycerol
- HSL: hormone-sensitive lipase
- MGL: monoglyceride lipase

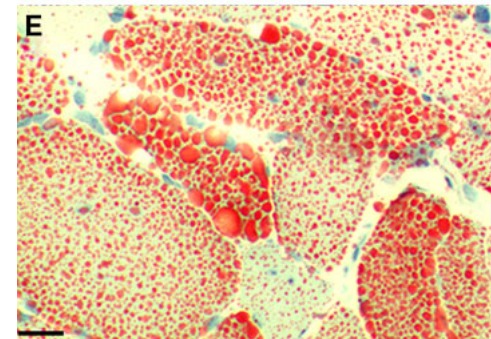
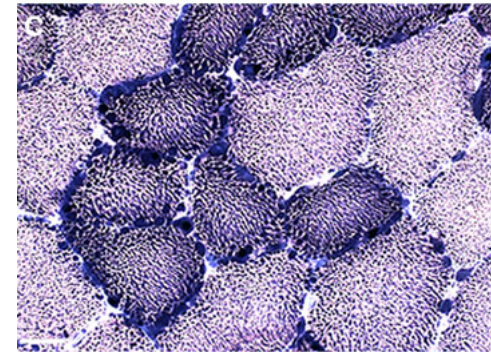
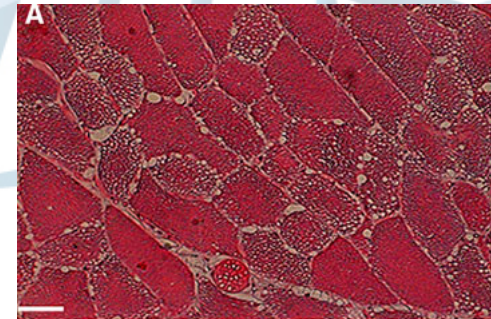


# ATGL (PNPLA) deficiency (AR)



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Neutral lipid storage with myopathy
- Myopathy of proximal and distal muscles
- Asymmetric muscle atrophy
- Hepatomegaly, liver steatosis (50%)
- Absence of ichthyosis
- Multisystem triglyceride storage with lipid droplets in muscle, leukocytes
- Normal intellect



# Deficits de synthèse versus catabolique



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

Biochemical compounds accumulated in catabolic disorders (storage)	Biochemical compounds defective synthesis or recycling (no storage)
<p>Sphingolipids (SPL)</p> <p>Lipopigments</p> <p>Glycosaminoglycans (GAG)</p> <p>Oligosaccharides/glycoproteins/sialic acid</p> <p>Glycogen</p> <p>Neutral lipids</p>	<p>All compounds but lipopigments listed in the left column</p> <p>LCFA, VLCFA, ULCFA, branched chain FA, fatty alcohols, eicosanoids (prostaglandins, leukotrienes)</p> <p>Triglycerides (TG), neutral lipids</p> <p>Phospholipids (PL) including plasmalogens, <b>cardiolipin</b>, and polyphosphoinositides</p> <p>Glycosylated proteins and lipids</p> <p>Isoprenoids (<b>cholesterol</b>, ubiquinone, coenzyme Q)</p> <p>Dyslipidemias</p>



# Deficits de synthèse: Cholesterol



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- 9 genes involved
- Congenital malformations
- Limb abnormalities includes polydactyly and syndactyly of the toes
- Chondrodysplasia punctata
- Intellectual disability
- Diagnosis based on oxysterols profile and DNA analysis
- No treatment

**Diagnostic :**

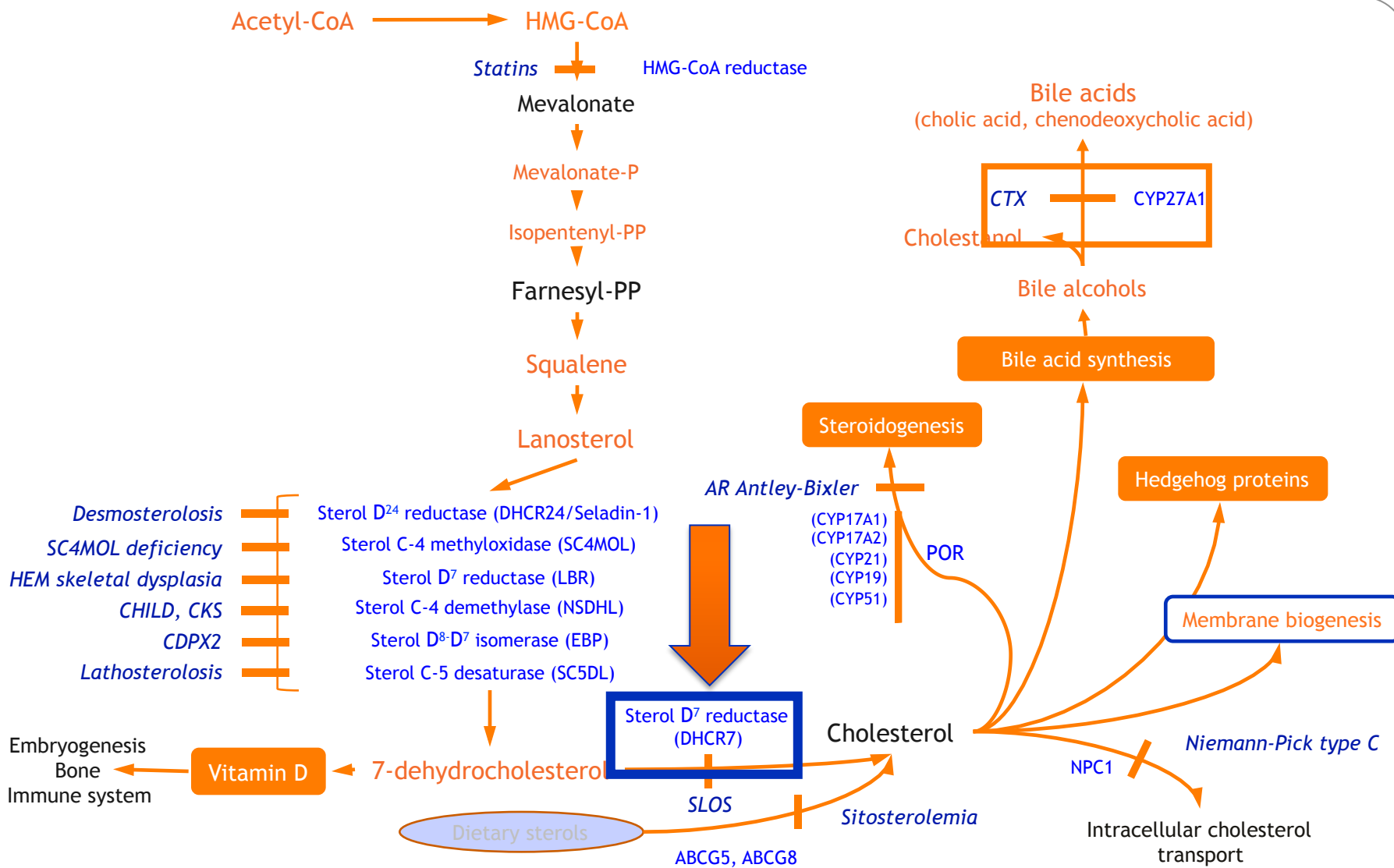
**Syndrome de Smith-Lemli-Opitz**



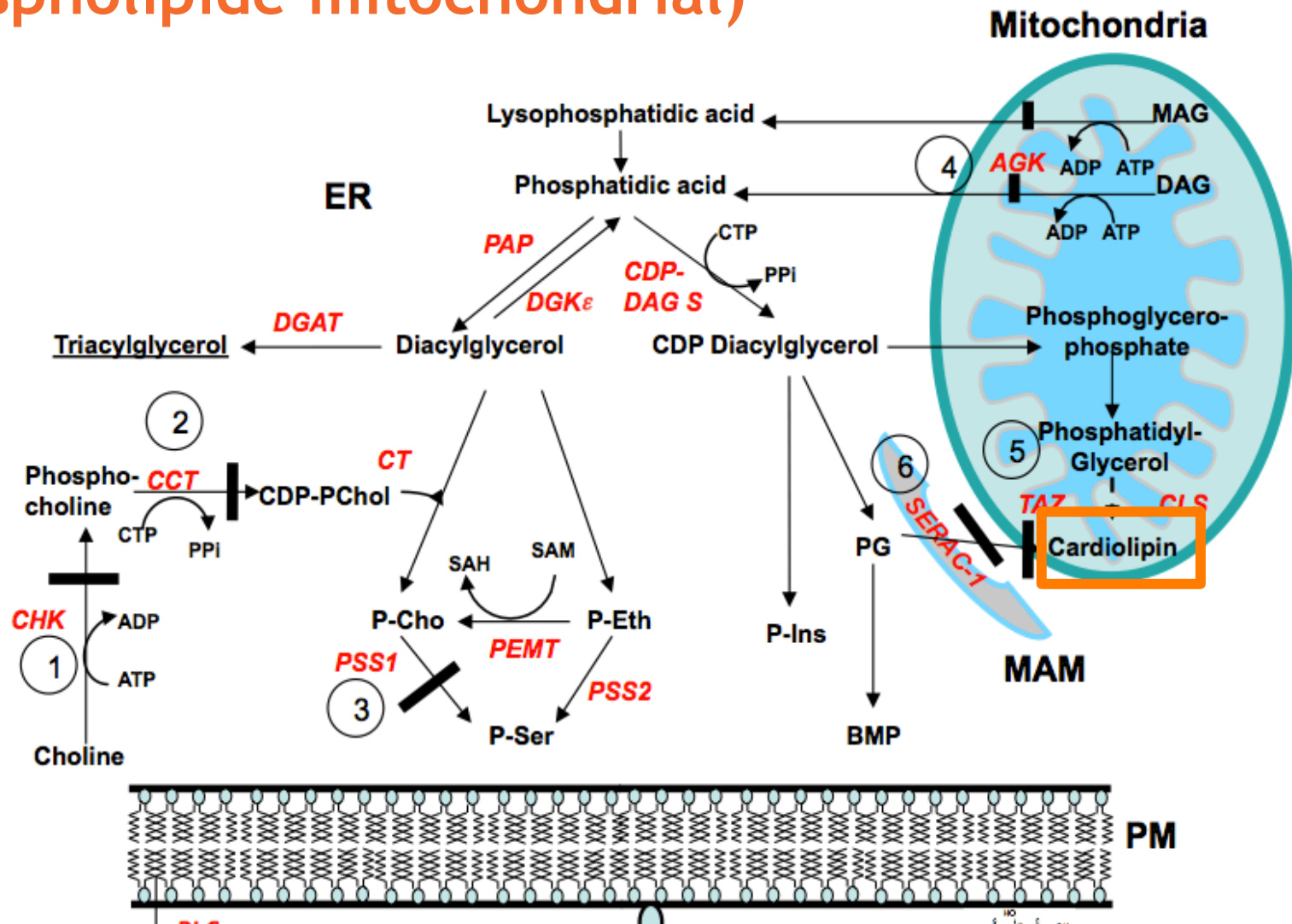
# IEMs of sterol synthesis



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy



# Déficits de synthèse: Cardiolipin (phospholipide mitochondrial)



# MEGDEL syndrome



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

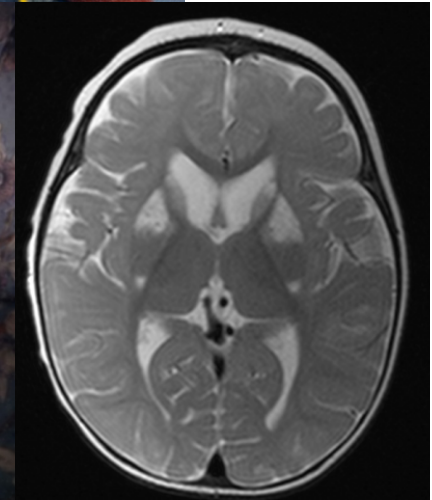
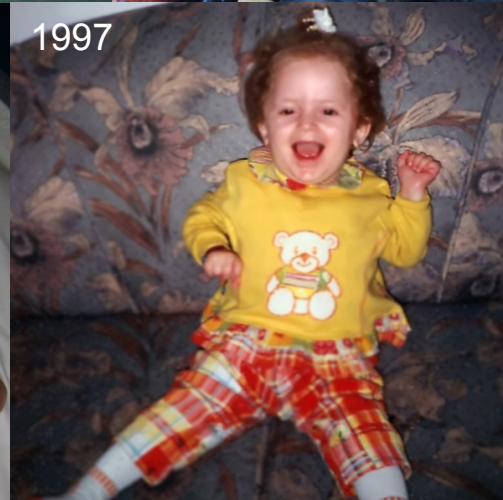
- **SERAC1** mutations
- Neonatal hepatic failure
- **3-MethylGlutaconic** aciduria
- **D**eafness
- **E**ncephalopathy with spasticity and dystonia
- **L**eigh-like brain MRI changes
- **D**ystonia
- **S**econdary OXPHOS defect



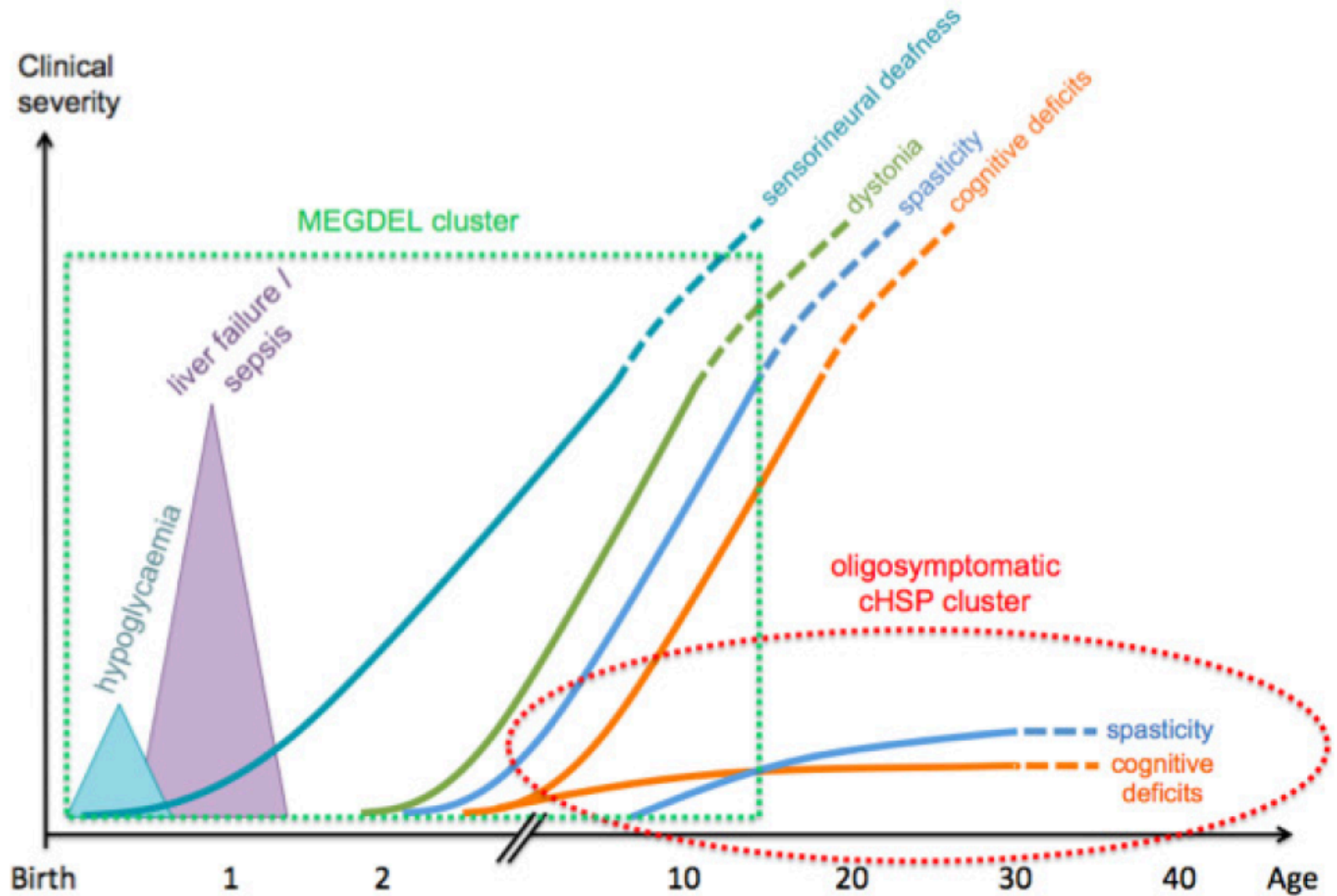
# MEGDEL syndrome



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy



# Phenotypic spectrum of SERAC1 def.



# Deficit du trafic: PMM2-CDG



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy



Courtesy of Hudson Freeze, PhD



# Caractères communs fréquents des déficits des molécules complexes



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- **Maladies progressive, polymorphe, non liée à l'alimentation**
- **Phenotype dysmorphologique**
  - Malformations congénitales
  - Signes de surcharge (maladies "lysosomales classiques")
- **Maladies du neurodéveloppement et neurodégénératives (déficits des lipides complexes)**
- **Diagnostic**
  - Analyse métabolique spécifique (VLCFA, sterols, plasmalogen)
  - Analyse enzymatique ciblée
  - DNA (ciblé, exome ou WGS)
  - Lipidomique (recherche)
- **Certaines sont traitables (ERT, SRT ...)**



### III. Déficits énergétiques > 310



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- **MHM du métabolisme intermédiaire dont les symptômes sont liés à un défaut énergétique.**
- **Beaucoup d'isozymes et de transporteurs membranaires tissu spécifique.**
- **Peuvent présenter des crises métaboliques**
- **Nombreuses présentations chronique et progressive et anomalies congénitales**
- **Diagnostic suspecté sur des tests fonctionnels et des profils métaboliques**
- **Nécessitent une confirmation enzymatique et moléculaire**

# Déficits énergétiques >310



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

## Mitochondriaux

- “Acidoses lactiques congénitales“ (PC, PDH, Krebs) >15
- Déficits de la chaîne respiratoire et apparentés >230
- Déficits de l’OAG et des corps cétoniques >20

## Cytoplasmiques

- Néoglucogenese, glycogenolyse, glycolyse >25
- Déficits cérébraux en creatine 3
- Voie des pentoses 5

**Transporteurs membranaires des molécules énergétiques famille SLC (GLUT, MCT) >10**

# Quel est le diagnostic ?



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Frontal prominence
- Wide nasal bridge
- Flared nares
- Long philtrum
- Agenesis of the corpus callosum
- Cerebral and basal ganglia cysts
- Lactic acidosis
  
- **Deficit en PDH**



# Deficit en PDH: Nombreuses formes tardives



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- **Carbohydrate-sensitive ataxia childhood to adulthood**
  - Peripheral neuropathy
  - Recurrent attacks of dystonia
  - May have normal intelligence
- **Episodic peripheral weakness**
- **Complex extrapyramidal disorders in adults**
- **Optic atrophy**
- **Blood and CSF lactate may be normal**
- **Consider when unexplained, recurrent, acute neurologic symptoms**



## Points importants du métabolisme énergétique cérébral

- Le glucose est la source énergétique principale du cerveau en développement et du cerveau adulte
- Le cerveau représente 2% du poids du corps mais utilise 20% de l'oxygène consommé
- Les signaux électriques de la transmission synaptique, sont les principaux consommateurs d'énergie
- La reversion des mouvements ioniques générant l'excitation postsynaptique consomme l'essentiel de l'énergie utilisée.

D'après Isaac Marin-Valencia

# Différences phénotypiques enfant -adultes

- 1. Maladies à début pédiatrique diagnostiquées (et traitées) parvenant à l'âge adulte.
- Histoire naturelle traitée et non traitée .
- Devenir à long terme (stabilité, progression, régression ?)
- Complications
- 2. Maladies à début pédiatrique non diagnostiquées découvertes à l'âge adulte
- 3. Maladies tardives apparaissant à l'âge adulte

Maladies du neurodéveloppement et maladies neurodégénératives: Un continuum ou 2 entités ?

# The clinical phenotype

*A complex target*

- **Phenotype** = characteristic features of an organism
- Net sum of **hereditary** and **environmental** factors
- **Phenotypic plasticity** = change of the phenotype in response to changes in the environment
- **Age-dependent** (ontogenic) changes

→ **Variability**

→ **Life-long transformation**



**Steps of Life**

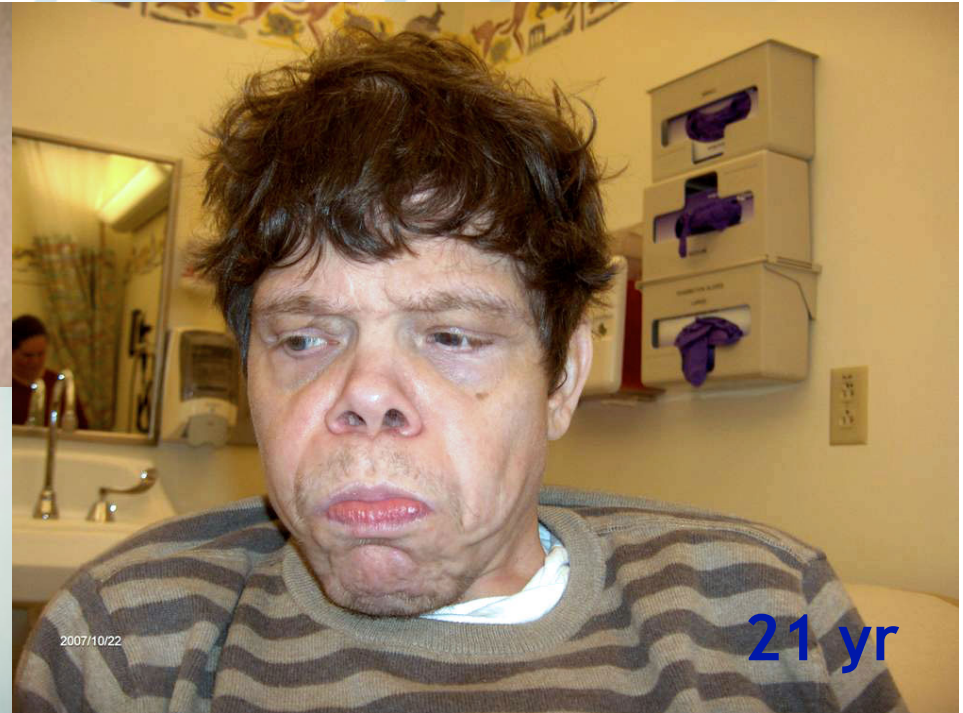
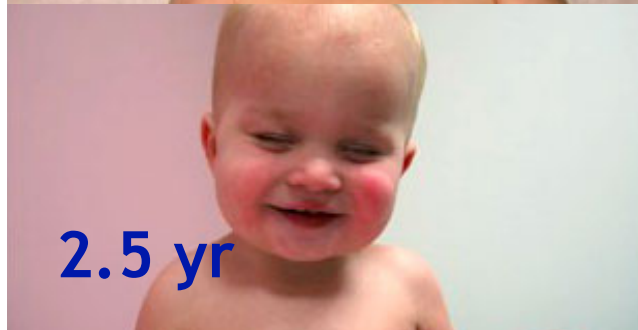
(Cornelis Anthonisz, ~ 1550)

From Stephan Kolker

# Infantile Refsum disease



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy





# **Facteurs influençant le Phenotype des MHM**

(Au sein d'une même maladie dans une même famille)

- **Avec expression proteique différente**  
(activité enzymatique résiduelle différente)
  - Sont liées à des mécanismes génétiques
- **Avec expression protéique identique**
  - Facteurs environnementaux
  - Facteurs développementaux (changements ontogéniques)
  - Facteurs liés au vieillissement

Catégories cliniques	Mécanismes et structures cérébrales impliqués	Principaux signes
<b>Malformations cérébrales</b>	Prolifération, Différenciation Migration, Intégration (circuits)	Microcéphalie, Lissencéphalie et autres défauts de gyration
<b>Encéphalopathies précoces sévères et globales</b>	Processus biologiques fondamentaux requis pour le développement cérébral	Combinent déficits moteurs, cognitifs, et comportementaux
<b>Synaptopathies</b>	Communication synaptique et connectivité (organisation anormale des circuits)	Epilepsie, DI, Spectre de l'autisme et désordres du mouvement associés dans toutes les combinaisons
<b>Dysfonctions motrices complexes</b>	Structures et circuits qui régulent les mouvements volontaires et passifs, la force et le tonus musculaire	Hypotonie, Ataxie, Spasticité, dystonie, tremblements, dyskinésie, athétose. (fréquemment associés en pédiatrie)
<b>Signes isolés</b>	Un même déficit peut avoir plusieurs présentations : formes sévères à modérées	Déficience intellectuelle Epilepsie, Autisme, difficultés d'apprentissage, ADHD

# Maladies du neurodéveloppement et maladies neurodégénératives: Un continuum ou 2 entités ?



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

MAIN CLINICAL PRESENTATIONS	VITAMINS and PURINES	SMALL MOLECULES ACCUMULATION	SMALL MOLECULES DEFICIENCIES	COMPLEX MOLECULES ACCUMULATION	COMPLEX MOLECULES DEFECTS	ENERGY/MITO DEFECTS
<b>Antenatal brain malformations</b> 	<b>HCFC1, PNPO, TPP</b> Intracellular cobalamin defects		<b>Asp, Glu, Ser def</b> GluR <b>FAt def: MFSD2A</b>	<b>Congenital NCL</b>	PI3K/AKT, Cholest, CDG, PIGA, SNAP29, VPS15 PEROX, VIC1, tRNAs <b>O-Glyc, COG6, tRNAs</b>	<b>Fumarase def PC</b> PDH, Krebs cycle
<b>Severe early global encephalopathies</b>	Intracellular cobalamin defects B6, PNPO, ADSL, CAD	In early severe intoxications (extensive brain damage): NKH	Ser, As, Mn   Mn Copper	<b>Gaucher II</b> Niemann-Pick A, C, GM, Krabbe, CLN, ML	SERAC1, PLA2G6, PEROX, SNX14, cito tRNAs, FARS2, EARS2 Cholest, CDG	Various defects Various defects
<b>"Synaptopathies"</b> 	Intracellular cobalamin defects ADSL, B6, CAD	Aminoacidopathies, OA, galactosemia Metals: Fe	BCAA, GABA, GLUT-1, GlyR, GluR	Gaucher III Niemann-Pick C, GM, Krabbe, CLN, MPSIII, BetaM, ML	ChoIK, GM3S, PEROX, SV, WDR45, SNX14, VARS2 CERS Cholest, SV	Rarely as isolated synaptopathies
<b>Complex motor dysfunctions</b> 	Lesch-Nyhan Lesch-Nyhan Thiamine and Riboflavine transport defects	HHH, Arginase deficiency, Cerebral OA, Metals, NBIA Glutaric aciduria I (may have status dystonicus) Wilson NBIA	Biogenic amines, GLUT-1, GluR FAs def: ELOVL4, FADH	Gaucher III, MLD, CLN Niemann-Pick C, GM, Krabbe, CLN, ML	SERAC1, PHARC, PLA2G6, PNPLA6, FAHN, GM2/GD2, PEROX, SPG48, DARS2, MARS2 Cholest, CDG	Various defects Various defects
<b>Isolated symptoms</b>	Late-onset NPSY (MTHFR, Cbl)/MD (thiamine)	Late-onset NPSY or MD presentations Late-onset NBIA	Biogenic amines, Late-onset GLUT-1 ELOVL4 and 5	Late onset NPSY/MD Lafora: myoc epilepsy	Late onset NPSY/MD	Late onset Late onset

MAY OVERLAP



# Conclusions



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- **Progrès technologique en instrumentation et biologie moléculaire**
- **Identification de nombreuses nouvelles MHM impliquant la biosynthèse, et le trafic des molécules complexes**
- **Nouveaux phenotypes**
- **Seuls quelques marqueurs métaboliques sont disponibles actuellement pour le diagnostic clinique et le dépistage**
- **La métabolomique et la lipidomique sont une approche d'avenir pour le DG, et le traitement**
- **Beaucoup d'autres MHM vont être découvertes par l'usage en première intention des techniques moléculaires**



# Le fil rouge: Messages essentiels



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

- Beaucoup de nouvelles MHM n'ont **pas de marqueurs** métaboliques
- Intégration de tout le métabolisme dans le métabolisme intermédiaire (“**Systeme Biologique**”) non plus centré sur les organelles.
- Il y a 3 catégories de molécules classées suivant leur **taille** et suivant leur **role** dans le métabolisme **énergétique**.
- Distinguer **accumulation** et **deficit**
- Les metabolites impliqués dans les MHM jouent souvent **plusieurs roles**: signal, structure ou fuel .
- Nécessité d'avancer dans les descriptions physiopathologiques des maladies neurométaboliques:

- **Tendance à orienter la totalité du métabolisme vers le métabolisme intermédiaire (“System Biology Approach”) moins centré sur les organelles**
- **Claire distinction entre accumulation et déficit des petites molécules et des molécules complexes. La classification antérieure avait tendance à plus ou moins tout intégrer dans la catégorie intoxication**
- **Nécessité d’avancer dans les descriptions physiopathologiques des maladies neurométaboliques: “brain adapted approach”**



Society for Inherited Metabolic Disorders  
North American Metabolic Academy

**Merci**