



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence 2024 / 2025

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Parasitologie

Présenté et soutenu par :

Anis MESSAI
Chahra AKSA

Le : 02/06/2025.

Les Maladies Métaboliques Chez l'Adulte

(l'Hémochromatose Héréditaire et la Maladie de Wilson)

Jury :

Dr.	Bochra HAMLAOUI	Dr	Université de Biskra	Président
Mr.	Abderrahmane ABBA	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Dr.	Chahrazed Warda HALIMI	Dr	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2024/2025

Remerciements

Avant tout, nous remercions chaleureusement notre encadrant Mr Abderrahmane ABBA, pour sa disponibilité, ses conseils précieux, sa bienveillance et son accompagnement tout au long de ce travail.

Nous remercions également les membres du jury et le corps enseignant de la faculté des sciences de la nature et de la vie, pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont transmis durant notre parcours universitaire, ainsi que pour leur soutien constant.

Nos remerciements s'adressent aussi aux professionnels, médecins, biologistes et tous personnels de santé et participants qui ayant accepté de nous accorder du temps pour nos enquêtes et nos analyses. Leur contribution a été essentielle à l'enrichissement de notre réflexion.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire de fin d'études.

Enfin, nous souhaitons exprimer notre reconnaissance à nos proches, familles et amis, pour leur encouragement, leur patience et leur soutien moral durant la réalisation de ce mémoire.

Merci à toutes et à tous.

Bien cordialement.

Anis MESSAI.

Chahra AKSA.

Le : 02/06/2025

Résumé

Les erreurs innés du métabolisme sont des maladies génétiques rares dues à des anomalies généralement enzymatiques perturbant les voies métaboliques. Parmi elles, on cite l'hémochromatose héréditaire et la maladie de Wilson illustrent les désordres du métabolisme des métaux lourds. L'hémochromatose, causée par une mutation du gène HFE. La maladie de Wilson, liée à une mutation du gène ATP7B. Un diagnostic et le dépistage précoce permet de limiter les complications de ces affections potentiellement graves.

En Algérie, il semble qu'il existe une large méconnaissance de ce type de maladies sur le plan théorique, pratique et statistique d'où l'importance de cette étude.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'importance crucial d'étude de ce type de maladies sur différents points, pour cela deux questionnaire pour chaque maladie à destination aux personnels de santé et biologistes ont été transmis.

Les résultats ont montrés que l'hémochromatose héréditaire est en nette progression, touche les hommes autours des trentains, autrement les symptômes les plus fréquentes sont dominés par l'asthénie et les atteintes hépatiques, et les moyen de tests d'analyses biologiques sont le premiers à utiliser pour le dépistage et le diagnostic. Et pour la maladie de Wilson comme l'HH, sa prévalence est en augmentation, plus fréquente chez le sexe masculin et touche une tranche d'âge plus jeune 19 et 30 ans, et les symptômes sont dominés par les atteintes hépatiques et neurologiques.

Mots clés : erreurs innés, hémochromatose héréditaire, maladie de Wilson, gène HFE, gène ATP7B, personnels de santé, biologistes, symptômes, dépistage, diagnostic, prévalence.

Abstract

Inborn errors of metabolism are rare genetic disorders typically caused by enzymatic defects that disrupt essential metabolic pathways. Among them, hereditary hemochromatosis and Wilson's disease are notable examples of heavy metal metabolism disorders. Hemochromatosis is primarily associated with mutations in the HFE gene, while Wilson's disease results from mutations in the ATP7B gene. Early diagnosis and screening are essential to limit the risk of severe complications.

In Algeria, these diseases remain poorly understood both theoretically and practically, with limited statistical data, highlighting the relevance of this study. The main objective is to assess the importance of recognizing and managing these conditions through a double-survey approach, involving separate questionnaires for each disease, aimed at healthcare professionals and biologists.

Findings revealed that hereditary hemochromatosis is on the rise, mainly affecting men in their thirties. The most common symptoms include fatigue and hepatic involvement, with biological tests being the primary method for screening and diagnosis. Similarly, Wilson's disease also shows increasing prevalence, predominantly in males aged between 19 and 30 years, and is characterized by hepatic and neurological manifestations.

Keywords : inborn errors of metabolism, hereditary hemochromatosis, Wilson's disease, HFE gene, ATP7B gene, healthcare professionals, biologists, symptoms, screening, diagnosis, prevalence.

ملخص

تُعدُّ الأخطاء الأيضية الوراثية من الأمراض الجينية النادرة، وتنتج غالبًا عن خلل في الإنزيمات يؤدي إلى اضطراب في المسارات الأيضية الحيوية. ومن بين هذه الأمراض، يُعدُّ كلُّ من داء ترسُّب الأصبغة الدموية الوراثي ومرض ويلسون مثالين على اضطرابات أيض المعادن الثقيلة. يرتبط داء ترسُّب الأصبغة الدموية غالبًا بطفرة في جين HFE ، في حين يرتبط مرض ويلسون بطفرة في جين ATP7B. يُعتبر التشخيص والكشف المبكران عاملين أساسيين في الوقاية من المضاعفات الخطيرة المحتملة لهذه الأمراض.

في الجزائر، لا تزال هذه الأمراض نادرة المعرفة من حيث الجانب النظري والتطبيقي والإحصائي، مما يبرز أهمية هذه الدراسة. يهدف هذا البحث إلى تقييم مدى أهمية التعرف على هذه الأمراض وسبل التعامل معها، وذلك من خلال استبيانين مخصصين لكل مرض، موجَّهين إلى المهنيين في القطاع الصحي والبيولوجيين.

أظهرت النتائج أن داء ترسُّب الأصبغة الدموية الوراثي يشهد تزايدًا ملحوظًا، ويصيب في الغالب الذكور في سن الثلاثين تقريبًا. وتتمثل الأعراض الأكثر شيوعًا في التعب المزمن واضطرابات الكبد، كما تُعدُّ التحاليل البيولوجية الوسيلة الأولى في الكشف والتشخيص. أمَّا مرض ويلسون، فقد لوحظ أيضًا ارتفاع في انتشاره، خاصة عند الذكور، ويصيب الفئة العمرية بين 19 و 30 سنة، وتتمثل أعراضه في اضطرابات كبدية وعصبية.

الكلمات المفتاحية: الأخطاء الأيضية الوراثية، داء ترسُّب الأصبغة الدموية، مرض ويلسون، جين HFE ، جين ATP7B ، المهنيون الصحيون، البيولوجيون، الأعراض، الكشف، التشخيص، الانتشار

Table des matières

Remerciements.....	
Résumé	
Liste des tableaux.....	I
Listes des figures.....	II
Listes des abréviations.....	III
Introduction.....	1

PARTIE Bibliographique

Chapitre I Présentation des Maladies Métaboliques Héritaires

I. Généralités sur les Maladies Métaboliques Héritaire

I.1. Définition.....	6
I.2. Physiologie et physiopathologie.....	7
I.3. Classification.....	7
I.4. Facteurs de Risque.....	9

II. Les manifestations cliniques et diagnostic.

II.1. La clinique.....	9
II.2. Diagnostique des maladies métaboliques héréditaires.....	10
II.2.1. Interrogatoire ou l'anamnèse.....	10
II.2.2. Examen clinique.....	10
II.2.3. Examen paraclinique ou complémentaire.....	11

III. Dépistage des maladies métaboliques héréditaires

III.1. Les modalités du dépistage.....	11
III.1.1. Dépistage néonatal systématique.....	11
III.1.2. Dépistage Ciblé.....	12
III.1.3. Dépistage Prénatal.....	12

IV. Prise en Charge et Traitements

IV.1. Stratégies Thérapeutiques.....	12
IV.2. Suivi et Complications.....	12

Chapitre 2 : Hémochromatose Héritaire

I. Présentation de l'hémochromatose héréditaire	
I.1. Définition.....	14
I.2. Les types d'hémochromatoses héréditaires.....	14
I.3. La Transmission de la maladie.....	15
II. Régulation et physiopathologie du fer	
III. Les manifestations clinique, paraclinique et diagnostic	
III.1. Manifestation clinique.....	17
III.2. Manifestation paraclinique.....	18
III.2.1. Tests Complémentaires.....	18
III.2.2. Tests génétiques.....	19
III.2.3. Tests radiologiques.....	19
III.2.4. Autre tests.....	19
III.3. Dépistage.....	19
IV. Stadification de l'hémochromatose	
V. Traitement	
V.1. La phlébotomie thérapeutique.....	20
V.2. Autres traitements.....	21
V.2.1. Érythrophérèse.....	21
V.2.2. Les chélateurs du fer.....	21
VI. Epidémiologie de l'hémochromatose héréditaire.....	22

Chapitre 3 : Maladie de Wilson

I. Présentation de la maladie de Wilson	
I.1. Définition.....	25
I.2. La transmission de la maladie.....	25
II. Régulation et physiopathologie du cuivre.....	26
III. Les manifestations clinique, paraclinique et diagnostic	
III.1. Manifestation clinique.....	27
III.2. Manifestation paraclinique de la Maladie de Wilson.....	29

III.3. Dépistage.....	30
IV. Traitement	
IV. 1. Les chélateurs de cuivre.....	31
IV.2. La transplantation hépatique.....	32
V. Epidémiologie de la maladie de Wilson.....	32

Partie Pratique

Chapitre 4 : Matériels et Méthodes

Contexte et objectif.....	36
Matériels et methods.....	36

Chapitre 5 : Résultats et Discussions

I. Hémochromatose Hériditaire

I.1. Caractéristiques des répondants.....	39
I.1.1. Profession des répondants.....	39
I.1.2. Répartition des répondants.....	39
I.2. Etude des variables.....	41
I.2.1. Le sexe des maladies.....	41
I.2.2. L'âge de diagnostic.....	42
I.2.3. Antécédents familiaux.....	42
I.2.4. Habitudes alimentaires des patients.....	43
I.2.5. Les symptômes.....	44
I.2.6. Les moyens les plus utilisés au diagnostic.....	45
I.2.7. Etude génétique.....	46
I.2.8. Complications.....	47
I.2.9. Mortalité.....	47
I.2.10. Etude de l'évolution des cas	48

II. Maladie de Wilson

II.1. Caractéristiques des répondants.....	51
II.1.1. Profession des répondants.....	51

II.1.2. Répartition des répondants.....	52
II.2. Etude des variables.....	53
II.2.1. Le sexe de patients.....	53
II.2.2. L'âge de diagnostic.....	54
II.2.3. Antécédents familiaux.....	54
II.2.4. Habitudes alimentaires des patients.....	56
II.2.5. Les symptômes.....	56
II.2.6. Les moyens les plus utilisés au diagnostic.....	58
II.2.7. Etude génétique.....	59
II.2.8. Complications.....	59
II.2.9. Mortalité.....	60
II.2.10. Etude de l'évolution des cas	61
Conclusion.....	64

Annexes

Références bibliographies

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification physiopathologique des maladies métaboliques (**Tran et al., 2021**).

Tableau 2 : Les différents types d'hémochromatoses héréditaires (**Lefrère, 2007**).

Tableau 3 : Les différents stades de l'hémochromatose (**Lefrère, 2007**).

Tableau 4 : Prise en charge de l'hémochromatose selon le stade évolutif (**Lefrère, 2007**).

Tableau 5 : Le bilan cuprique d'un sujet normal et d'un sujet malade (**Duclos-Vallée et al., 2006**).

Tableau 6 : Les principales chélateurs de cuivre avec leurs mode d'action (**Guillaud, 2023**).

Tableau 7 : Score de New Wilson Index (**Guillaud, 2023**).

Listes des figures

Figure 1 : Mode de transmission de l'hémochromatose de type I.

Figure 2 : Le métabolisme du fer (Lefrère, 2007).

Figure 3 : Mécanisme d'action de l'hepcidine (Nicolas et Vaulont, 2005).

Figure 4 : Mode de transmission génétique au cours de la MW (Dev et al., 2022).

Figure 5 : Schémas montre le métabolisme du cuivre (Dev et al., 2022).

Figure 6 : Schémas montre les différentes atteintes organiques en cas de dysfonctionnement de transporteur ATP7B (Dev et al., 2022).

Figure 7 : Photo montre l'anneau de Kayser-Fleischer chez un patient atteint de la MW.

Figure 8 : IRM cérébrale d'un malade Wilsonien en "Face de panda" (Woimant et al., 2013).

Figure 9 : Proportion estimée de l'hémochromatose et la maladie de Wilson par rapport aux autres MMH.

Figure 10 : Graphique montre le pourcentage des différents participants par leurs spécialités (HH).

Figure 11 : Graphique montre le pourcentage des différentes régions de participants en Algérie (HH).

Figure 12 : Graphique montre les différents Wilayas des différentes régions de participants en Algérie (HH).

Figure 13 : Graphique montre le sexe ratio de l'hémochromatose héréditaire.

Figure 14 : Graphique montre les différentes tranches d'âge au moment de diagnostic de l'hémochromatose héréditaire.

Figure 15 : Graphique montre la proportion de présence/absence d'antécédents familiaux de l'hémochromatose héréditaire.

Figure 16 : Graphique montre la proportion de présence d'alimentation riche en fer chez les patients atteints d'hémochromatose héréditaire.

figure 17 : Graphique montre la proportion des symptômes les plus observés au moment de diagnostic d'hémochromatose héréditaire.

Figure 18 : Graphique montre la proportion des moyens de diagnostic les plus utilisés pour détecter l'hémochromatose héréditaire.

Figure 19 : Graphique montre la proportion de confirmation / non confirmation de la mutation du gène HFE.

Figure 20 : Graphique montre la proportion de complications les plus fréquentes au cours de l'hémochromatose héréditaire.

Figure 21 : Graphique montre la proportion des malades qui décède suite a l'hémochromatose héréditaire.

Figure 22 : Graphique montre la proportion des cas diagnostiqués d'hémochromatose héréditaire entre les années 2000-2025.

Figure 23 : Graphique montre le pourcentage des différents participants par leurs spécialités (MW).

Figure 24 : Graphique montre le pourcentage des différents régions de participants en Algérie (MW).

Figure 25 : Graphique montre les différents Wilayas des différents régions de participants en Algérie (MW).

Figure 26 : Graphique montre le sexe ratio de la Maladie de Wilson.

Figure 27 : Graphique montre les différents tranche d'âge au moment de diagnostic de la Maladie de Wilson.

Figure 28 : Graphique montre la proportion de présence/absence d'antécédents familiaux de la Maladie de Wilson.

Figure 29 : Graphique montre la proportion de présence d'alimentation riche en cuivre chez les patients atteints de la Maladie de Wilson.

Figure 30 : Graphique montre la proportion des symptômes les plus observés au moment de diagnostic de la Maladie de Wilson.

Figure 31 : Graphique montre la proportion des moyens de diagnostic les plus utilisés pour détecter la Maladie de Wilson.

Figure 32 : Graphique montre la proportion de confirmation / non confirmation de la mutation du gène ATP7B.

Figure 33 : Graphique montre la proportion de complications les plus fréquentes au cours de la Maladie de Wilson.

Figure 34 : Graphique montre la proportion des malades qui décède suite à la Maladie de Wilson.

Figure 35 : Graphique montre la proportion des cas diagnostiqués da la Maladie de Wilson entre les années 2000-2025.

Listes des abréviations

MMH :	Maladies métaboliques héréditaires.
ADN :	Acide désoxyribonucléique.
CV :	Cardio-vasculaire.
MW :	Maladie de Wilson.
ATCD :	Antécédents.
IRM :	Imagerie par résonance magnétique.
TDM :	Tomodensitométrie.
EMG :	Électromyogramme.
EIM :	Erreurs innées du métabolisme.
HH :	Hémochromatose héréditaire.
SNC :	Système nerveux central.
HFE :	High fer gène protein.
SRE :	Système réticulo-endothélial.
BBG :	Bloc de branches gauche.
BBD :	Bloc de branches droit.
ICG :	Insuffisance cardiaque globale
MCP :	Métacarpo-phalangiennes (les articulations).
CTF :	Capacité totale de fixation du fer.
CRP :	Protéine C-réactive.
CS-Tf :	Coefficient de saturation de la transferrine.

PEC : Prise en charge.

ATP7B : ATPase pompe Isoforme B (A: Adénosine, T:Triphosphate, P: Phosphatase).

ATP7A : ATPase pompe Isoforme A (A: Adénosine, T:Triphosphate, P: Phosphatase).

NGC : Noyaux gris centraux.

EEG : Électroencéphalogramme.

ECG : Électrocardiogramme.

NWI : New Wilson Index (score de gravité).

INR : International Normalized Ratio.

ASAT : Aspartate Aminotransférase.

GB : Globules blancs.

INTRODUCTION

Introduction

Ces dernières décennies les erreurs innées du métabolisme regroupent pas mal de maladies qui perturbent le fonctionnement normale de l'organisme. Ce dysfonctionnement peut toucher n'importe quelle voie métabolique et n'importe quelle réaction biochimique dont les conséquences varient en fonction de la voie métabolique altérée glucidique, protéique ou lipidique avec un degré variable d'expressivité, ce qui donne l'hétérogénéité de ces maladies sur le plan clinique et biologique (**Saudubray, 2024**).

De façon général, la prévalence des maladies métaboliques héréditaires affectent une naissance sur 8000 à 1 sur 100 000, mais toujours reste au dépend du type de la maladie concernée (**Kadioğlu Yılmaz and Akgül, 2023**).

Dans ce contexte, certaines pathologies se distinguent par la perturbation de l'homéostasie des métaux essentiels, comme le fer et le cuivre. C'est notamment le cas de l'hémochromatose héréditaire et de la maladie de Wilson, deux entités cliniques majeures qu'illustrent de manière emblématique les résultats d'un excès ou d'un défaut de métabolisme de ces éléments.

L'hémochromatose, souvent surnommée la maladie du fer, est caractérisée par une absorption intestinale excessive de fer, qui se traduit par une surcharge progressive de divers organes (foie, pancréas, cœur). Elle est le plus souvent liée à des mutations du gène HFE. En l'absence de traitement, elle conduit à des complications potentiellement grave voir fatale d'où la fibrose hépatique, un diabète sucré, une insuffisance cardiaque ou encore une arthropathie invalidante (**Abergel, 2022**).

La maladie de Wilson, en revanche, repose sur un défaut d'excrétion hépatique du cuivre dû à une mutation du gène ATP7B. Ce dysfonctionnement provoque une accumulation toxique de cuivre dans le foie, le cerveau et d'autres tissus (**Zoller et al., 2022**). Les manifestations cliniques sont variables, allant de l'hépatite chronique à des troubles neurologiques et psychiatriques sévères. Bien que ces deux pathologies diffèrent par leur nature génétique et leur mécanisme physiopathologique, elles partagent des points communs importants, notamment l'insidiosité de leur évolution, la complexité de leur diagnostic et la possibilité d'un traitement efficace s'il est institué précocement (**Zoller et al., 2022; Alkhouri et al., 2023**).

Donc c'est bien clair que les deux maladies héréditaire déjà cités occupent un terrain assez important dans la proportion totale des MMH estimé à 50 % (**Orphanet, 2018**), d'où leurs importances crucial comme une piste de recherche.

Les études des maladies du métabolisme sont rares. Elles permettent la compréhension de l'évolution et le développement de ce type de maladies dans la population générale et qui nous aide mieux à comprendre la sévérité de ces maladies, et l'évolution clinique et l'efficacité de traitement (**Ferreira et al., 2021; Kadioğlu Yılmaz et Akgül, 2023**).

En Algérie, comme dans d'autres pays en développement, les études de l'hémochromatose héréditaire et la maladie de Wilson sont rares, fragmentaires et souvent limitées à des cas cliniques isolés. L'intérêt de cette étude réside donc dans la nécessité d'améliorer la reconnaissance, le diagnostic précoce et la prise en charge de ces deux affections.

De ce fait l'objectif final de cette étude est de fournir des connaissances de physiologie, de physiopathologie, des perceptions médicales, allons de la symptomatologie a la prise en charge, arrivant jusqu'aux la collecte de données statistiques en bi-volets théorique et pratique à l'échelle mondiale et nationale qui s'intéresse au deux maladies génétique de surcharge ferrique et cuprique.

Face aux objectifs fixés. Nous abordons la présentation des maladies métaboliques héréditaires dans le premier chapitre. L'hémochromatose héréditaire chez l'adulte fait l'objet du second chapitre. Dans le troisième chapitre maladie de Wilson chez l'adulte. Le quatrième chapitre portera sur les matériels et méthodes utilisés dans cette étude. Enfin un final chapitre contient les résultats et une conclusion générale qui clôture cette étude.

PARTIE Bibliographique

Chapitre I Présentation des Maladies Métaboliques Héréditaires

I. Généralités sur les Maladies Métaboliques Héréditaires

Les maladies métaboliques héréditaires (MMH) constituent un groupe de troubles génétique qui affectent le métabolisme, résultant en générale d'un défaut de transcription au niveau de l'ADN qui se traduit par suite par un dysfonctionnement enzymatique. Ces troubles empêchent le bon déroulement des voies métaboliques dans l'organisme. Ce sont des maladies rares mais graves et peuvent se manifester à n'importe quel âge ; dès la naissance, l'enfance jusqu'à l'âge adulte. On décrit aujourd'hui plus de 1000 maladies métabolique liés aux mutations génétiques et leurs prise en charge nécessite une détection précoce, de certains régimes alimentaires, de médicaments, et parfois des certains thérapies spécifiques selon les maladies détectées (**Chabrol et de Lonlay, 2011; Tran et al., 2021**).

I.1. Définition

Les maladies métaboliques par définition sont l'ensemble des maladies qui atteints le bon fonctionnement d'un organisme quelconque sur le plan métabolique ou dite d'une autre façon endocrinienne, elles peuvent être héréditaire ou acquise, ces affections sont responsable de comorbidité et de mortalité non négligeable en absence de traitement adéquat (**Chabrol et de Lonlay, 2011; Saudubray, 2024**).

Les maladies héréditaires du métabolisme, ou congénitale ou bien les erreurs innées du métabolisme se regroupent tous sous la même définition des maladies génétiques, qui est le résultat d'une mutation d'un gène qui code pour une enzyme qui catalyse une réaction biochimique quelconque, ou le dysfonctionnement d'un transporteur membranaire qui assure l'acheminement des différents métabolites vers le milieu intra ou extra-cellulaire (**Chabrol et de Lonlay, 2011; Saudubray, 2024**).

Ce type de maladies touche principalement les enzymes qui sont impliqués dans les différentes réactions biochimiques qui assurant l'homéostasie du corps et ces organes ; d'une part sur les réactions de synthèse anabolisantes et d'autre part sur les réactions de dégradation dite catabolisantes, et même sur les modifications structurales des différentes substances pour les rendre aptes et active biologiquement (**Chabrol et de Lonlay, 2011; Gagaoua, 2016**).

Les maladies métaboliques chez l'adulte sont rares mais grave, très vaste, et leurs prévalences sont vraiment en nette augmentation ces dernières années. On note aujourd'hui plus de 1000 maladies métaboliques bien identifiées chez l'être humain en constituant un format

multidisciplinaire qui regroupe plusieurs domaines de recherche comme les sciences biologiques, le domaine médical avec ces différentes spécialités (**Chabrol et de Lonlay, 2011**).

I.2. Physiologie et physiopathologie

Le métabolisme de l'organisme humain repose sur l'intégrité des voies enzymatiques qui régulent les échanges énergétiques et biochimiques au sein des filières glucidiques, protéiques et lipidiques. Toute anomalie héréditaire ou acquise affectant ces enzymes peut entraîner des troubles métaboliques, responsables d'un déséquilibre physiologique souvent à l'origine de pathologies chroniques ou systémiques (**Gagaoua, 2016**).

Sur le plan physiopathologique et biochimique, ces maladies sont généralement le résultat d'un déficit enzymatique héréditaire, anomalies des gènes par mutation, délétion, addition...etc., qui se traduit par le blocage et l'arrêt de la cascade biochimique et donc la défaillance de l'organe concerné. L'autre processus physiopathologique est l'arrêt de la fonction transporteur des récepteurs membranaires qui permet l'accumulation des métabolites et donc l'intoxication du corps humain par les métabolites accumulés en amont de la réaction métabolique concernée (**Gagaoua, 2016; Tran et al., 2021**).

I.3. Classification

Plusieurs classifications réalisées dans la planification de ces maladies. Citant à titre d'exemple celle basée sur le type de processus métabolique affecté : glucide, lipides, protéines ...etc., d'autres sont classés sur leurs origines génétique ou non groupés sous le nom des maladies héréditaires métaboliques (MMH) ou acquis, d'autres sur leurs prise en charge traitables ou pas, mais la plus commun reste la classification selon les axes physiopathologiques soit :

-L'intoxication endogène se définit comme l'accumulation anormale de substances potentiellement toxiques générées par l'organisme, souvent en lien avec une anomalie des mécanismes métaboliques, enzymatiques ou d'excrétion. Contrairement à l'intoxication exogène, induite par des agents extérieurs, l'intoxication endogène résulte de troubles internes, fréquemment d'origine génétique, affectant des organes clés comme le foie ou les reins. Ce phénomène est au cœur de certaines maladies héréditaires telles que l'hémochromatose héréditaire (surcharge en fer) ou la maladie de Wilson (surcharge en cuivre), où l'accumulation de ces métaux entraîne des effets toxiques progressifs sur les tissus (**Tran et al., 2021**).

-Les troubles du métabolisme énergétique qui regroupe beaucoup plus les pathologies mitochondriales, qui sont des maladies génétiques résultant de défauts touchant le métabolisme énergétique cellulaire. Elles sont liées à un dysfonctionnement des mitochondries, ces anomalies perturbent beaucoup plus le fonctionnement des tissus à forte demande énergétique, tels que le cerveau, les muscles et le cœur, entraînant une grande variabilité clinique (**Tran et al., 2021**).

-Les maladies des molécules complexes regroupent un ensemble de pathologies métaboliques résultant de défauts dans la synthèse, la dégradation ou le transport de macromolécules essentielles, telles que les glycoprotéines, les glycolipides ou les mucopolysaccharides. Ces affections, souvent d'origine génétique, entraînent une accumulation ou un déficit de ces composés dans les cellules et les tissus, provoquant des atteintes multi systémiques, notamment neurologiques, hépatiques, osseuses ou cardiaques. Elles incluent notamment les maladies de surcharge lysosomale (**Chabrol et de Lonlay, 2011; Tran et al., 2021**).

Le tableau en ci-dessous montre les différents exemples de maladies les plus fréquentes pour chaque axe physiopathologique.

Tableau 1 : Classification physiopathologique des maladies métaboliques (**Tran et al., 2021**).

Maladies par intoxication	Maladies par carence énergétique	Maladies du métabolisme des molécules complexes
Aminoacidopathies	Glycogénoses	Maladies lysosomales
Aciduries organiques	Déficits de l'oxydation des acide gras	Maladies péroxysomales
Galactosémies	Mitochondriopathies	Anomalies de synthèse du cholestérol
Déficits du cycle de l'urée	Anomalies de la cétolyse	Anomalies de la glycosylation des protéines
Anomalies du métabolisme du fructose	Anomalies de la biosynthèse de créatine	
Intoxication par métaux		
Porphyries héréditaires		

I.4. Facteurs de Risque

Plusieurs facteurs de risques sont impliqués dans l'augmentation de la possibilité de survenus de troubles métaboliques, de façon générale les facteurs les plus souvent impliqués sont en bien cités en dessous :

Antécédents familiaux ; la présence de membres dans la famille atteints de maladies métaboliques augmente le risque de développer ce type de trouble, et même l'origine ethnique. Certaines populations sont génétiquement prédisposées pour les MMH car la fréquence des mutations pour un type spécifique de maladie et élevées significativement (**Nalbone et al., 2013**).

Le mariage consanguin, aussi est facteur de risque important pour la survenus des maladies a transmission autosomiques récessif notamment (**Nalbone et al., 2013**).

Le mode de vie, certains facteurs environnementaux et certaines habitudes alimentaires peuvent faire révéler ou aggraver ce type de maladies (**Nalbone et al., 2013**).

II. Les manifestations cliniques et diagnostic.

II.1. La clinique

Vu la possibilité de perturbation des différents gènes et des différents voies métaboliques dans l'organisme, la manifestation clinique devrais être riches et divers, complexe et d'être multidisciplinaire par conséquence.

Cependant l'apparition clinique de ces maladies est variable, elle peut être évidente à n'importe quel âge, de la naissance jusqu'au l'âge adulte, dépend surtout de l'importance de gène touché, le mode de transmission des maladies et la réaction de l'organisme devant cette déficit (**Häberle et al., 2021**).

Les signes cliniques sont en rapport avec l'enzyme déficiente ou le transporteur membranaire dysfonctionnel et selon la voie métabolique concernée, on peut noter :

Des symptômes neurologiques comme les crises convulsives, les troubles de l'humeur, le retard mentale, troubles de la coordination motrice ou du langage.

Des symptômes hépatiques comme l'hépatomégalie, l'ictère ou bien la jaunisse et l'insuffisance hépatique.

Des symptômes cardio-vasculaires (CV) comme les œdèmes, l'hypo ou l'hypertension et l'insuffisance cardiaque.

Des troubles digestifs tels que les nausées et les vomissements et les douleurs abdominales.

Des dysfonctions musculaires comme l'amyotrophie et l'hypotonie.

Des signes cutanés ou tégumentaires qui stipulent le plus souvent les maladies de surcharge comme les hyperpigmentations et mélanodermies.

Comme on peut trouver des signes cliniques spécifiques qui permettent l'orientation du diagnostic vers une maladie métabolique spécifique comme l'anneau de Kayser-Fleischer qui achemine vers la surcharge en cuivre ou bien la maladie de Wilson (MW) (Dev et al., 2022).

II.2. Diagnostique des maladies métaboliques héréditaires

La démarche diagnostic des maladies métaboliques héréditaires se base sur plusieurs outils tels que l'anamnèse et la clinique, des données paracliniques et biologiques et sur les tests génétique et les enquêtes familiales (Häberle et al., 2021).

II.2.1. Interrogatoire ou l'anamnèse

C'est une étape clé au diagnostic des MMH, elle commence dès le premier contact médecin-malade et permet de collecter des renseignements personnel et familiales afin de s'orienter vers la pathologie exprimée et de réalisés des enquêtes génétiques. Tous les antécédents (ATCD) et les circonstances énoncés par le malade sont aussi groupés sous cette partie de diagnostic (Huys, 2021).

II.2.2. Examen clinique

C'est le deuxième temps de consultation médical après l'anamnèse, permet de maitre en évidence les signes généraux tels que l'élévation de température, l'asthénie, les troubles de pigmentation, et de révélé les différents signes cliniques selon l'organe atteint tels que l'hépatomégalie, la splénomégalie, les déficits neurologiques, la présence des œdèmes, la modification des bruits cardiaque à l'auscultation... etc. (Chabrol et de Lonlay, 2011; Häberle et al., 2021).

II.2.3. Examen paraclinique ou complémentaire

Plusieurs examens paracliniques sont utilisés pour évaluer les maladies métaboliques héréditaires tels que :

Tests biochimiques comme le dosage des métabolites, les bilans sanguins, le dosage des métabolites urinaires, et le dosage des enzymes manquantes (**Benoist et al., 2020**).

Tests génétiques et biologie moléculaire sont utilisés pour identifier les anomalies du génome et les mutations (**Häberle et al., 2021; Huet, 2021**).

L'imagerie médicale tels que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM), permettent d'étudier les troubles métaboliques selon l'aspect et la densité des organes atteints (**Schrauwen-Hinderling et Schols, 2018**).

Les biopsies d'organes permettent l'étudier les maladies métaboliques sous microscope et les diagnostiqués selon l'étude histologique et cytologique.

Électromyogramme (EMG) est utilisé pour certains types de maladies qui touchent les muscles.

Électrophorèse des protéines et des lipoprotéines utilisés surtout pour les troubles métaboliques qui s'intéresse au métabolisme des protéines et des lipides.

III. Dépistage des maladies métaboliques héréditaires

Joue un rôle très important au diagnostic précoce des erreurs innées du métabolisme (EIM), effectué généralement en période néonatal et parfois en prénatal, il permet d'éviter les complications mortelles chez les malades et assurer une prise en charge optimale, il est fréquemment réalisé en pays occidentaux mais malheureusement rarement appliqué au pays en voie de développement (**Huet, 2021; Touati et al., 2021**).

III.1. Les modalités du dépistage

III.1.1. Dépistage néonatal systématique

Réalisé dès les premiers jours de naissance des nouveaux nés, il s'effectue grâce d'un prélèvement sanguin sur papier buvard (**Loeber et al., 2021; Touati et al., 2021**).

III.1.2. Dépistage Ciblé

Indiqué généralement en cas d'antécédents familiaux des maladies métaboliques, en cas de troubles neurologiques inexpliqués, d'hypoglycémie à répétition ou bien de retard psychomoteur sans justification (**Häberle et al., 2021; Loeber et al., 2021**).

III.1.3. Dépistage Prénatal

S'effectué chez les couples à risque ou de consanguinité par biopsie placentaire ou prélèvement de liquide amniotique, il permet le dépistage avant la naissance de ce mode de maladies (**Huet, 2021; Loeber et al., 2021**).

IV. Prise en Charge et Traitements

IV.1. Stratégies Thérapeutiques

La prise en charge des MMH est une approche multidisciplinaire qui fait intervenir plusieurs spécialités médicale et biologique, généralement a vie et dépendante de la maladie causale, l'objectif et de rétablir le métabolisme le plus normale possible, on peut inclure :

Thérapie enzymatique substitutive tel que restriction en phénylalanine dans la phénylcétonurie (**Debray et al., 2020**).

Régimes alimentaires spécifiques pour chaque maladie.

Les différentes armes médicamenteuses comme les chélateurs du fer en cas d'hémochromatose, les chélateurs du cuivre en cas de MW.

Transplantation des différents organes selon l'affection en cause (**Debray et al., 2020**).

IV.2. Suivi et Complications

Le suivi des malades est primordial en cas de MMH. Il permet d'éviter et agir à temps en cas de complications et d'ajuster les traitements selon l'état du patient et l'évolution de la maladie métabolique (**Orphanet, 2018**).

Chapitre 2

Hémochromatose

Héréditaire

I. Présentation de l'hémochromatose héréditaire

I.1. Définition

Hémochromatose héréditaire (HH) ou bien la maladie de surcharge en fer est une maladie génétique rare mais grave à cause de dépôts toxiques du fer sur les différents organes de l'organisme notamment le cœur, les articulations, le SNC (**Kumachev et Frost, 2021; Abergel, 2022**). C'est une maladie génétique dans laquelle le corps absorbe trop de fer à partir de l'alimentation. Ce fer s'accumule dans l'organisme ce qui peut entraîner des dommages graves s'il n'est pas traité (**Abergel, 2022; Bardou-Jacquet, 2022**).

Plusieurs types d'hémochromatoses sont mis en évidence basant sur différents critères tel que le mode de transmission, les gènes mutés, l'âge et l'ethnie.

I.2. Les types d'hémochromatoses héréditaires

Plusieurs types d'hémochromatoses sont mis en évidence basant sur différents critères tel que le mode de transmission, les gènes mutés sur différents chromosomes, l'âge et l'ethnie. Mais on intéresse sur l'hémochromatose génétique de type 1 qui est la plus fréquente, comme il montre le tableau 2 juste en ci-dessous.

Tableau 2 : Les différents types d'hémochromatoses héréditaires (**Lefrère, 2007**).

<i>Hémochromatose</i>	Fréquence	Transmission	Gène	Chromosome	Protéine en cause
<i>Génétique (type 1)</i>	1 sur 300	Récessive	HFE	6	HLA de classe I non classique
<i>Juvenile (type 2A)</i>	Rare	Récessive	<i>HJV/HFE2</i>	1	Hémjuvéline
<i>Juvenile (type 2B)</i>	Rare	Récessive	<i>HAMP</i>	19	Hépcidine
<i>Par mutation TFR2 (type 3)</i>	Très rare	Récessive	<i>TFR2</i>	7	Récepteur de la transferrine 2
<i>Type 4</i>	Très rare	Dominante	SLC40A1	2	Ferroportine

I.3. La Transmission de la maladie

La maladie est de transmission autosomique récessive, résulte le plus souvent d'une mutation du gène codant la protéine HFE située dans le chromosome 6 qui est responsable de la diminution de l'hepcidine et l'augmentation excessive d'absorption du fer au niveaux digestive. On parle alors d'hémochromatose génétique de type I (Lefrère, 2007; Kowdley et al., 2019). Comme il montre l'illustration en ci-dessous.

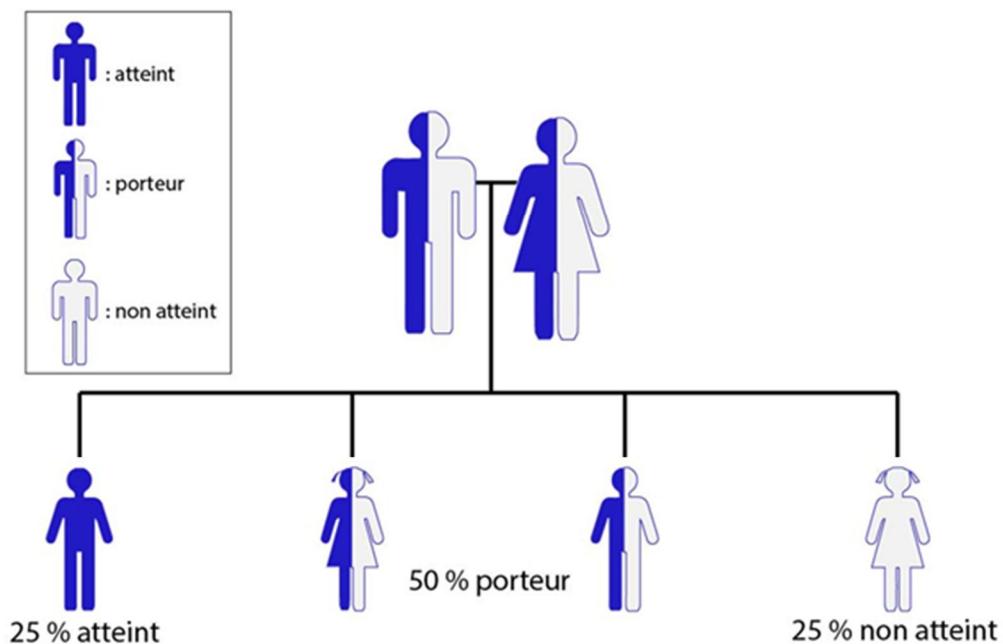


Figure 1 : Mode de transmission de l'hémochromatose de type I (Gulani A et Weiler T, 2025)

II. Régulation et physiopathologie du fer

L'hepcidine est la principale hormone qui régule le fer. Elle est sécrétée par le foie suite à l'augmentation des taux ferriques qui va se fixer sur des récepteurs spécifiques appelés les ferroportine situés essentiellement sur la membrane des macrophages, aux membranes basales des entérocytes et au niveau des hépatocytes. La ferroportine permet le transport du fer vers le sang (Nicolas et Vaulont, 2005; Lefrère, 2007).

La fixation de l'hepcidine sur la ferroportine permet la dégradation lysosomale du complexe (hepcidine-ferroportine) est donc la diminution des taux ferriques dans l'organisme (Nicolas et Vaultont, 2005; Lefrère, 2007).

Cependant la régulation de l'élimination du fer dans l'organisme se fait notamment par le système réticulo-endothélial (SRE), on estime des pertes journalières à 1 mg par jour chez l'homme et à 2 mg chez la femme en rapports avec les pertes sanguins notamment gynécologiques et la desquamation et le renouvellement cellulaire (Lefrère, 2007).

Le schéma ci-dessous montre le métabolisme de fer.

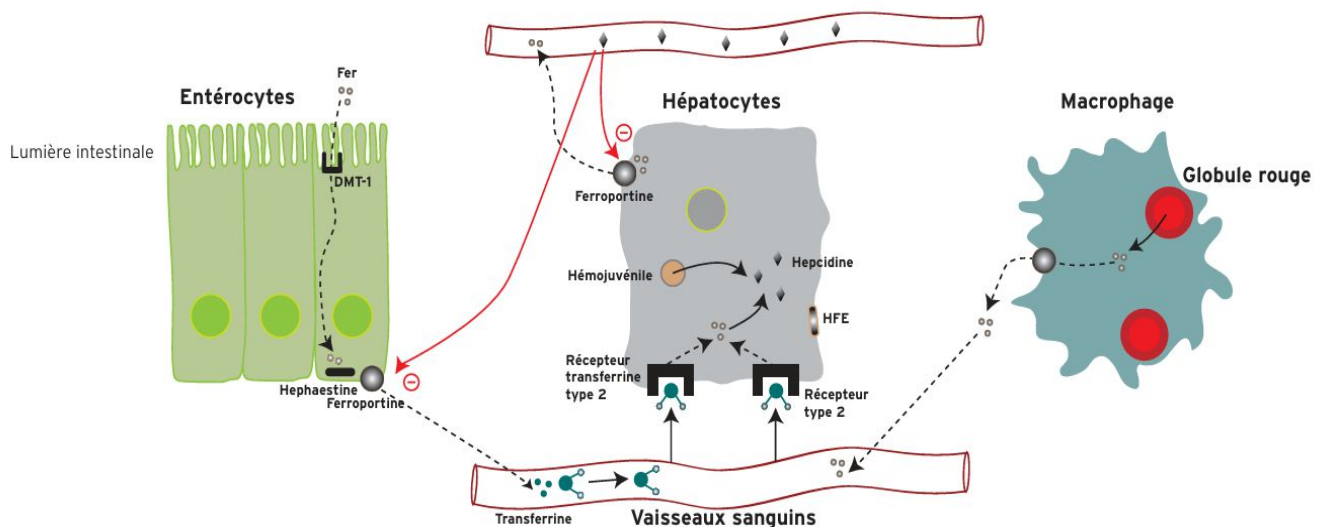


Figure 2 : Le métabolisme du fer (Lefrère, 2007).

Dans l'hémochromatose héréditaire, en cas de mutation du gène HFE, cette boucle de régulation est altérée, entraînant une réduction pathologique de l'hepcidine. Cela conduit à une absorption excessive du fer au niveau intestinal et à une libération incontrôlée dans la circulation, provoquant une surcharge progressive des organes (foie, pancréas, cœur, articulations). Ce fer en excès favorise la formation de radicaux libres, induit un stress oxydatif et des lésions tissulaires, responsables des complications chroniques de la maladie (Figure 3) (Nicolas et Vaultont, 2005).

L'illustration ci-joint montre le mécanisme d'action de l'hepcidine en cas d'hémochromatose héréditaire.

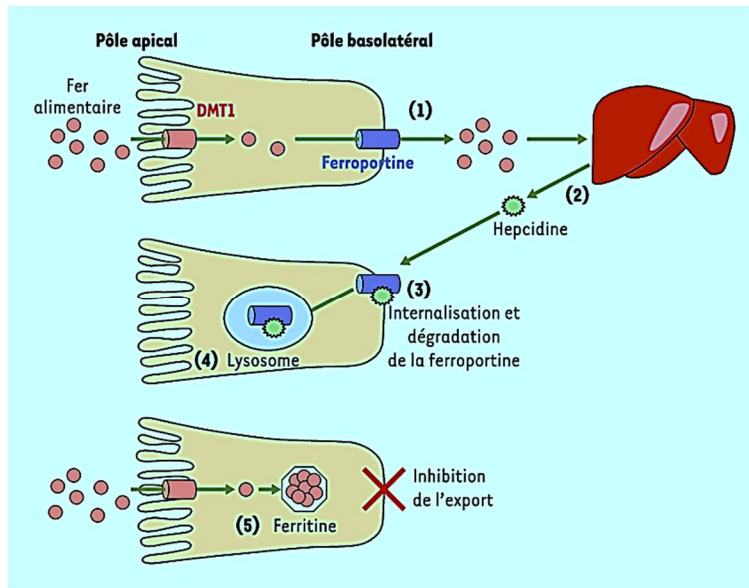


Figure 3 : Mécanisme d'action de l'hepcidine (Nicolas et Vaulont, 2005).

III. Les manifestations clinique, paraclinique et diagnostic

Le diagnostic de l'hémochromatose héréditaire peut se faire à toute âge, il se base sur la clinique et les moyens paracliniques à la fois et les tests génétiques si sont disponible.

III.1. Manifestation clinique

La manifestation clinique de l'hémochromatose n'est pas typique. Elle se diffère d'une personne à l'autre. Les premiers signes généralement apparaissent à partir de la quarantaine, rarement avant (Lefrère, 2007).

Généralement les signes généraux sont pauvres regroupent l'asthénie et la fatigue. Cette dernière est en rapport avec le dépôt du fer au niveau de la thyroïde qui se traduit par une hypothyroïdie. Cependant le dysfonctionnement érectile chez l'homme et l'aménorrhée chez la femme sont aussi des motifs de consultation fréquente de la maladie dès le début des manifestations (Lefrère, 2007).

-Les atteintes hépatiques : sont les principales manifestations de la maladie. Elles se traduisent par l'augmentation du volume du foie, cytolysé hépatique symptomatique ou non, l'excès du fer dans le foie provoque une inflammation chronique avec la formation de fibrose et de la cirrhose en fin de compte qui est le stade précoce du carcinome hépatocellulaire (Lefrère, 2007).

-Les atteintes cardiaques : sont de manifestations divers causé essentiellement par le dépôt de fer dans le myocarde et les nœud sinusale, le nœud auriculo-ventriculaire et le péricarde qui se traduit par la défaillance de la pompe cardiaque jusqu'au stade d'insuffisance cardiaque, les arythmies, la fibrillation auriculaire et même les bloc de branches gauche ou droite (BBG ou BBD) peuvent être manifestés a cause du dysfonctionnement de l'automatisme cardiaque, les œdèmes, la fatigue, l'hypoxie et la cyanose sont des signes d'insuffisance cardiaque globale (ICG). En fin, les manifestations cardiaques raccourcissent énormément la durée de vie des patients, surtout au stade finale avec estimation inferieure à un an (**Zoller et al., 2022**).

-Les atteintes articulaires : sont des manifestations fréquentes de la maladie mais ne sont pas pathognomonique puisque la symptomatologie est la même de divers d'autre maladie comme l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Mais généralement, l'atteinte articulaire au cours de l'hémochromatose héréditaire et symétrique et touche plusieurs articulations tel que le genou, du poignet, de la hanche et de la main surtout les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) (**Zoller et al., 2022**).

-Les atteintes tégumentaires ou cutanées : sont bien visibles à cause de la surcharge du fer sous la peau qui entraine une hyperpigmentation surtout au niveau de la face dorsale des mains, du visage et les organes génitales (**Zoller et al., 2022**).

-Les atteintes endocriniennes : sont multi-endocriniennes. ils sont également des manifestations habituelles au cours de l'hémochromatose héréditaire causé par le dépôt du fer au niveau des différents glandes endocriniennes notamment le pancréas qui stipule la destruction progressive des cellules d'ilots de Langerhans qui se traduit par la diminution de production d'insuline et donc l'apparition du diabète. L'accumulation du fer au niveau de la glande hypophyse et notamment sur les cellules de l'axe gonadotrope provoque une atrophie testiculaire chez l'homme et des aménorrhées chez la femme et des troubles de libido (**Zoller et al., 2022**).

III.2. Manifestation paraclinique

III.2.1. Tests Complémentaires

Dosage de la ferritine sérique, qui présente des taux augmentés à la normale, mais il faut aussi éliminés les fausses élévations en cas d'infection ou d'inflammation.

Capacité totale de fixation du fer (CTF) ou saturation de la transferrine qui est généralement élevée en cas d'hémochromatose (**Kumachev et Frost, 2021**).

Protéine C-réactive (CRP), utile pour écarter les faux diagnostics (**Verstraete, 2022**).

III.2.2. Tests génétiques

Le test génétique de l'hémochromatose héréditaire permet de focaliser et identifier les mutations sur les deux allèles de gène HFE et connaître les personnes homozygotes et hétérozygotes (**Bardou-Jacquet, 2022**).

III.2.3. Tests radiologiques

L'imagerie comme l'échographie hépatique qui peut détecter l'hépatomégalie et la fibrose hépatique, et surtout l'IRM hépatique qui permet de mesurer la quantité de fer dans le foie (**Szczerbinska et al., 2024**).

III.2.4. Autre tests

Autre examens complémentaires peuvent être utiles pour le diagnostic tels que le bilan hépatique et la biopsie hépatique (étude histologique) et le test de l'élasticité du foie par le fibroscan (**Zoller et al., 2022**).

III.3. Dépistage

Les dépistages sont très importants surtout chez la population à risque et en cas d'antécédents familiaux, il se base sur les tests biologiques et les tests génétiques (**Bardou-Jacquet, 2022**).

IV. Stadification de l'hémochromatose

L'hémochromatose héréditaire est classée en cinq stades en se basant sur la présence des symptômes ou non, le taux de la ferritinémie qui représente la forme de stockage du fer dans l'organisme et le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf). L'intérêt de cette stadification est binaire. Premièrement pour estimer le pronostic et deuxièmement aide à la prise en charge (PEC) des patients malades (**Lefrère, 2007; Bardou-Jacquet, 2022**). Comme il montre le tableau suivant juste en ci-dessous (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Les différents stades de l'hémochromatose (Lefrère, 2007).

	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stades 3 & 4
<i>Interrogatoire, examen clinique, bilan martial (ferritinémie & CS Tf)</i>	Pas de symptôme	Pas de symptôme	Pas de symptôme	Expression clinique
	CS Tf < 45 %	CS Tf > 45 %	CS Tf > 45 %	CS Tf > 45 %
	Ferritinémie Normale	Ferritinémie Normale	Hyperferritinémie	Hyperferritinémie

V. Traitement

La prise en charge est en rapport avec le stade de la maladie au moment de diagnostic et la présence de complications au non, du taux de la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine, l'objectif du traitement est la diminution des taux du fer dans l'organisme et d'éviter les complications (**Bardou-Jacquet, 2022; Szczerbinska et al., 2024**).

V.1. La phlébotomie thérapeutique

La phlébotomie thérapeutique ou la saignée est le traitement de référence dans la prise en charge de l'hémochromatose héréditaire. Elle consiste à prélever un certain volume du sang pour réduire les taux ferrique dans le corps. Cette technique a bien reconnu des effets bénéfiques satisfaisants sur la prise en charge des malades et même pour éviter les complications de la maladie (**Lefrère, 2007; Bardou-Jacquet, 2022**).

V.2. Autres traitements

V.2.1. Érythraphérèse

C'est une alternative plus efficace que la phlébotomie, elle permet de soustraire plus grande quantité de globules rouges de façon rapide et sélective, mais c'est une technique difficile à mettre sur les médias et plus chère c'est pour ça la saignée reste la vedette du traitement (Lefrère, 2007; Bardou-Jacquet, 2022).

V.2.2. Les chélateurs du fer

Les traitements médicamenteux par chélate du fer sont indiqués en deuxième intention après la phlébotomie ou en cas de contre-indication à celle-ci. Le mode d'action de ces médicaments se fait par la captation du fer circulant et le transport vers les reins pour être éliminé dans les urines. L'exemple type de ces chélates du fer est le déféroxamine mésilate (Lefrère, 2007; Bardou-Jacquet, 2022).

Le tableau juste après montre la prise en charge selon les stades évolutifs de la maladie.

Tableau 4 : Prise en charge de l'hémochromatose selon le stade évolutif (Lefrère, 2007).

<i>Stades</i>	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stades 3 & 4
<i>Évaluation initiale</i>	Pas de symptôme CS transferrine < 45 % Ferritinémie normale	Pas de symptôme CS transferrine > 45 % Ferritinémie normale	Pas de symptôme CS transferrine > 45 % Hyperferritinémie	Expression clinique CS transferrine > 45 % Hyperferritinémie
<i>Bilan initial</i>	Pas d'examens complémentaires	Pas d'examens complémentaires	Rechercher une atteinte : • Pancréatique (glycémie à jeun) • Hépatique (transaminases, échographie) • Cardiaque (échographie) • Gonadique (testostérone si homme) • Osseuse (ostéodensitométrie si ostéoporose) → Orientation	Même investigations que stade 2 + orientation spécialisée

			selon la clinique et anomalies	
Traitement	Pas de traitement	Pas de traitement	Traitement déplétif par saignée <ul style="list-style-type: none"> • Jusqu'à 7 mL/kg/sem sans dépasser 550 mL • Saignées hebdomadaires jusqu'à ferritinémie $\leq 50 \mu\text{g/L}$ • Entretien : saignées toutes les 2 à 4 mois selon patients 	Même traitement que stade 2 avec suivi clinique rapproché
Suivi	Tous les 3 ans : <ul style="list-style-type: none"> • Interrogatoire • Examen clinique • Ferritinémie & CS Tf 	Chaque année : <ul style="list-style-type: none"> • Interrogatoire • Examen clinique • Ferritinémie & CS Tf 	À chaque saignée : <ul style="list-style-type: none"> • Interrogatoire et évaluation clinique Induction : <ul style="list-style-type: none"> • Hb $\geq 11 \text{ g/dL}$ • Ferritinémie $\leq 50 \mu\text{g/L}$ Entretien : <ul style="list-style-type: none"> • Ferritinémie toutes les 2 saignées • Contrôle Hb dans les 8 jours précédant saignée 	Identique à stade 2, avec plus de vigilance en cas d'atteinte d'organe

VI. Epidémiologie de l'hémochromatose héréditaire

Hémochromatose héréditaire (HH) s'agit de l'une des maladies génétiques les plus courantes chez les Caucasiens d'Europe du Nord. Elle occupe la première place dans la fréquence des MMH avec un pourcentage estimé à 40 % **(Figure 9) (Orphanet, 2018)**.

Sa prévalence dans la population est estimée entre 1 à 4 cas pour 1 000 personnes. Bien que l'accumulation de fer apparaisse chez les adultes, une détection précoce contribue à réduire les complications de santé.

La prévalence de l'hémochromatose héréditaire varie considérablement selon les différentes régions du monde. En France, le taux d'affection varie d'une personne sur 200 à 1 personne sur 1000, les taux de prévalence les plus élevés étant enregistrés dans les régions de Bretagne et du Gard. Aux États-Unis, l'incidence varie de 1 personne sur 200 à 1 personne sur 500, tandis qu'en Europe du Nord, l'incidence est estimée entre 1 personne sur 200 à 1 personne sur 300 (**Aguilar-Martinez et al., 2010**).

Les statistiques montrent que les hommes sont plus sensibles à l'hémochromatose que les femmes, car les facteurs physiologiques jouent un rôle protecteur chez les femmes, par une perte de sang régulière pendant les menstruations, la grossesse et l'accouchement aussi réduisent l'accumulation de fer dans le corps, ce qui contribue à retarder l'apparition des symptômes chez elles. Les signes cliniques de la maladie apparaissent généralement entre 40 et 60 ans chez l'homme, tandis que chez la femme, les symptômes peuvent être retardés jusqu'après la ménopause (**Adams, 2015**).

Le sexe-ratio de l'hémochromatose héréditaire est plus élevé chez les hommes, environ 2 à 3 fois plus susceptible que les femmes (**Scotet et al., 2005; Loréal et al., 2007**).

La colonisation et la migration européennes ont joué un rôle essentiel dans la transmission de la maladie à de nouvelles régions, notamment en Amérique du Nord, en Australie et en Afrique du Sud, où se sont installées de nombreuses personnes d'origine européenne, entraînant une incidence élevée de cette maladie dans ces régions (**Adams, 2015**).

En Algérie, la prévalence de la maladie est faible à cause de la pauvreté des études épidémiologiques et à la non-participation des malades aux études statistiques d'un côté et d'un autre côté à la non réalisation des dépistages génétiques de ce type de maladies rares.

Malheureusement jusqu'à maintenant, il n'existe pas une étude génétique évidente.

Chapitre 3

Maladie de Wilson

I. Présentation de la maladie de Wilson

I.1. Définition

La maladie de Wilson (MW) est une maladie génétique rare qui se caractérise par l'accumulation du cuivre dans l'organisme en causant une toxicité notable sur les différents organes surtout au niveau du cœur, du foie, du système nerveux centrale (SNC) et au niveau de la cornée en donnant l'anneau péri-cornéenne de Kayser-Fleischer qui est un signe clinique pathognomonique de la maladie (Dev et al., 2022; Alkhouri et al., 2023).

C'est une maladie chronique qui empêche l'organisme d'éliminer correctement le cuivre, un oligo-élément essentiel en petites quantités mais toxique en excès, causée par une mutation du gène ATP7B situé sur le chromosome 13 (Habes et al., 2020; Guillaud, 2023).

I.2. La transmission de la maladie

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive. Le gène muté est situé sur le chromosome 13 appelé ATP7B. Cette mutation se traduit par l'altération des mécanismes d'excrétion et d'élimination du cuivre, d'où son stagnation nocive dans l'organisme. L'apparition de la maladie nécessite alors que les parents doivent être porteurs les deux à la fois de l'allèle muté (Figure 4) (Dev et al., 2022).

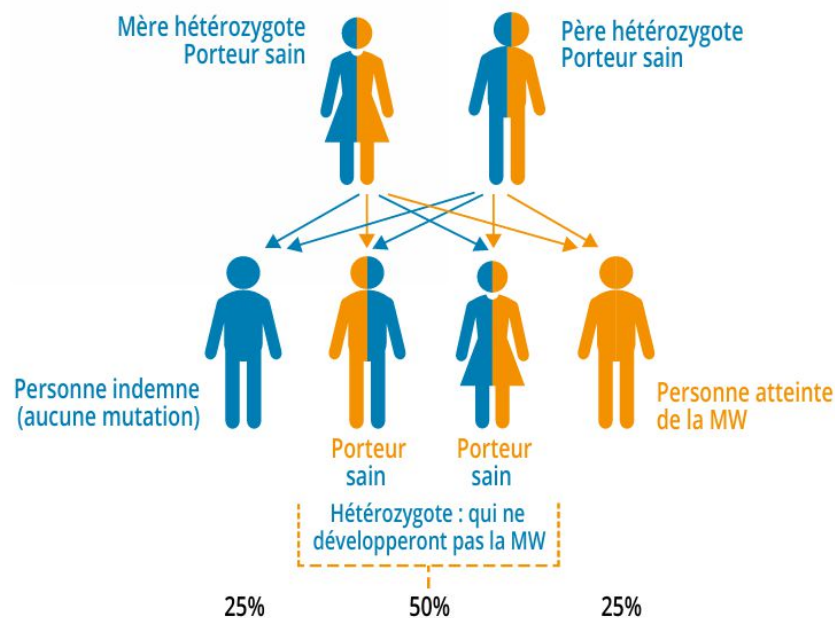


Figure 4 : Mode de transmission génétique au cours de la MW (Dev et al., 2022).

II. Régulation et physiopathologie du cuivre

Le cuivre joue un rôle crucial dans l'organisme. Il entre dans plusieurs réactions biochimiques comme cofacteur. Il participe comme un anti-inflammatoire et anti-infectieux au stade précoce dans ces derniers processus. De multiples enzymes, qui permettent la synthèse des neurotransmetteurs, la pigmentation des cheveux, le métabolisme énergétique, et le maintien des tissus conjonctifs, sont indispensables au cuivre (Dev et al., 2022; Alkhouri et al., 2023).

L'absorption du cuivre se fait au niveau de duodénum par l'intermédiaire d'un transporteur ATPase appelé ATP7A ou la protéine de Menkes. On estime 3 mg de cuivre absorbé par jour (Dev et al., 2022).

Après son absorption, le cuivre est transporté notamment par la céruléoplasmine dans la circulation sanguine du foie vers les différents organes pour assurer son rôle, ainsi l'élimination de l'excès de cuivre est assuré par le foie dans la bile via une protéine ATPase appelée la protéine de Wilson ou ATP7B (Figure 5) (Dev et al., 2022; Alkhouri et al., 2023).

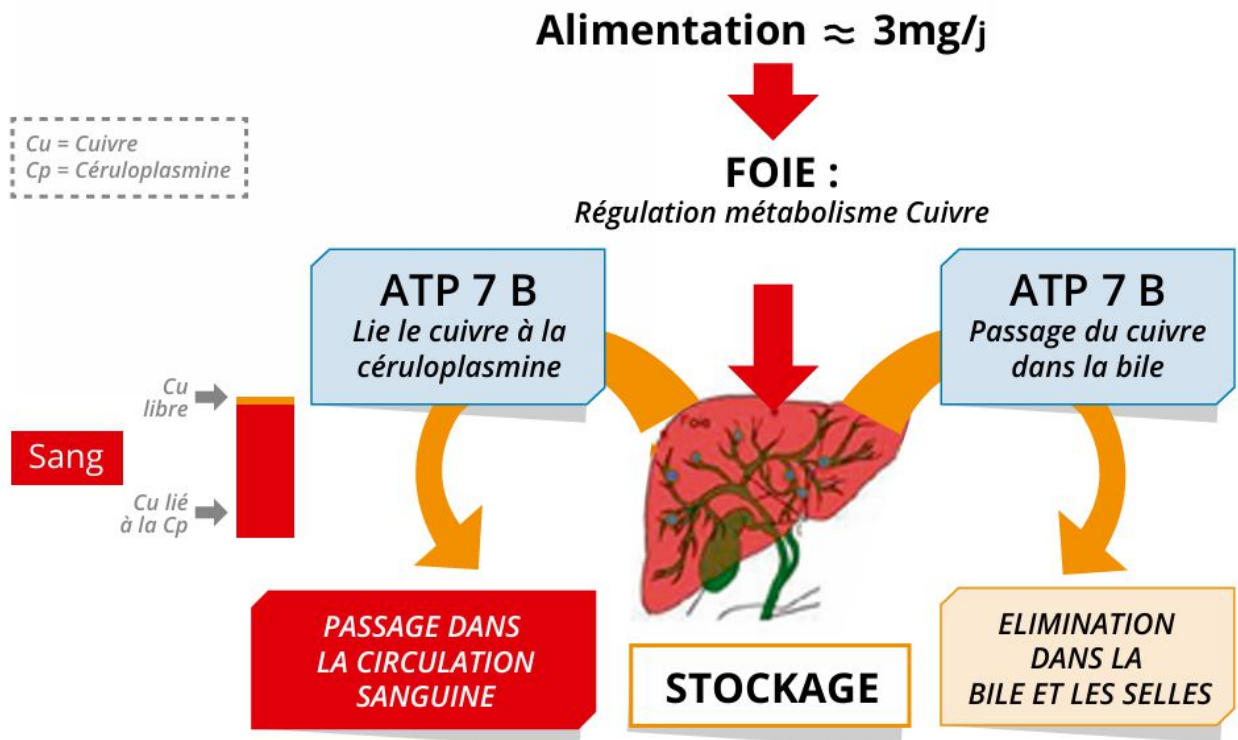


Figure 5 : Schémas montre le métabolisme du cuivre (Dev et al., 2022).

Une atteinte au niveau de l'ATP7A stipule une carence cuprique et l'apparition de la maladie de Menkes alors que l'atteinte de l'ATP7B se traduit par la surcharge toxique pour l'organisme du cuivre et donc la maladie de Wilson (**Figure 6**) (Alkhouri et al., 2023).

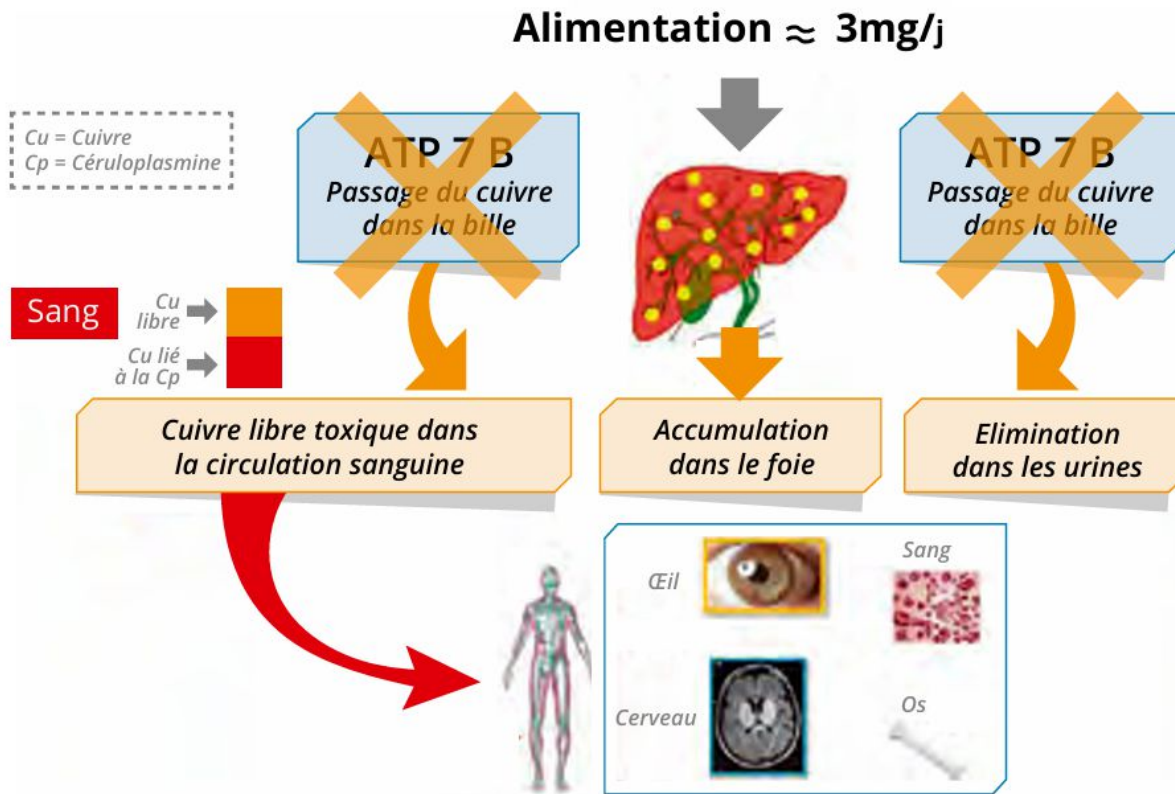


Figure 6 : Schémas montre les différentes atteintes organiques en cas de dysfonctionnement de transporteur ATP7B (Dev et al., 2022).

III. Les manifestations clinique, paraclinique et diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Wilson se base sur un fuseau d'arguments clinique et biologique, parfois radiologique et génétique (Habes et al., 2020).

III.1. Manifestation clinique

Le dysfonctionnement de l'ATP7B permet l'accumulation du cuivre au niveau hépatique d'abord, puis son dépôt toxique dans le reste des organes surtout au niveau des noyaux gris centraux (NGC) et des yeux, d'où les signes cliniques sont surtout hépatiques, neurologique et psychiatrique (Habes et al., 2020; Guillaud, 2023).

La maladie de Wilson peut prendre un grand nombre de manifestations cliniques :

-**Atteintes hépatiques** : ce sont les plus fréquentes des manifestations telles que les hépatites aiguës et chroniques, l'ictère, l'ascite, la cirrhose et l'insuffisance hépatique (Dev et al., 2022; Guillaud, 2023).

-**Atteintes neurologiques** : la manifestation se fait surtout par des tremblements, dystonie, et les troubles de coordination (Dev et al., 2022; Guillaud, 2023).

-**Atteintes ophtalmologiques** : qui se manifestent par le signe pathognomonique de la maladie. L'anneau de Kayser-Fleischer qui traduit le dépôt de cuivre au niveau de la cornée à la lampe à fente (Guillaud, 2023).

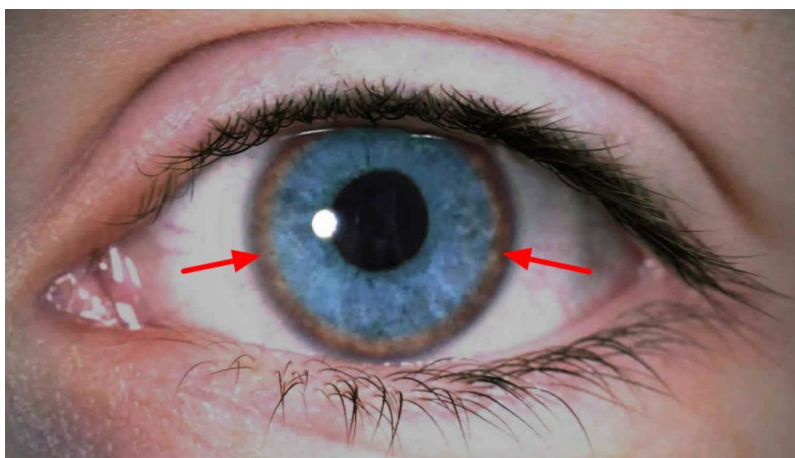


Figure 7 : Photo montre l'anneau de Kayser-Fleischer chez un patient atteint de la MW.

-**Troubles psychiatriques** : comme les psychoses, la dépression, l'anxiété, les troubles du comportement et de l'humeur (Woimant et al., 2013).

-**Atteintes rénales** : qui peuvent évoluer jusqu'au stade final de l'insuffisance rénale.

-**Autres manifestations** : comme les troubles du cycle chez la femme, l'ostéoporose, les troubles cardiaques, l'anémie et les troubles endocriniens (Woimant et al., 2013).

Parfois la maladie reste asymptomatique pendant plusieurs années et ne se manifeste par aucun signe clinique (Woimant et al., 2013).

III.2. Manifestation paraclinique de la Maladie de Wilson

Les examens complémentaires en cas de MW sont indispensables. Ils sont divers et variés afin d'établir un diagnostic précis et précoce, on a :

-Examens biologiques : les bilans sanguins, le bilan hépatique complet et les bilan urinaires pour évalués les niveaux cuprique dans l'organisme. Dans les plus importants, le dosage du cuivre échangeable, de la céruléoplasmine, de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24 heure. En cas de MW, la céruléoplasmine est diminuée, la cuprémie totale diminuée et une cuprurie des 24 heures augmentée qui traduit a défaut de répartition cuivrique (**Duclos-Vallée et al., 2006; Alkhouri et al., 2023**).

Le tableau ci-dessous montre la disparité du bilan biologique entre un sujet atteint de la maladie et d'un sujet sain.

Tableau 5 : Le bilan cuprique d'un sujet normal et d'un sujet malade (**Duclos-Vallée et al., 2006**).

<i>Paramètre</i>	Sujet normal	Sujets atteints de la maladie de Wilson
<i>Céruloplasmine sérum (g/L)</i>	0,2 à 0,4	< 0,1
<i>Cuivre total sérum (μmol/L)</i>	14 à 21	< 10
<i>Cuivre libre sérum (μmol/L)</i>	< 2,1	> 3
<i>Cuivre sang total (μmol/L)</i>	13 à 22	< 10
<i>Cuivre urines (μmol/24h)</i>	< 0,8	> 2
<i>Cuivre foie (μmol/g tissu sec)</i>	0,3 à 0,9	> 4

-Examens génétiques : se base sur la génétique moléculaire et permet l'identification des mutations génétique du gène ATP7B, surtout en cas d'antécédents familiaux (**Guillaud, 2023**).

-Examens d'imagerie : notamment l'IRM hépatique qui permet d'évalué les surcharge en cuivre et les fibroses avancés. L'IRM cérébrale qui permet identifié les pathologies des noyaux gris centraux du mésencéphale en donnant l'image caractéristique en face de panda comme il montre l'illustration en ci-dessous (**Dev et al., 2022**).

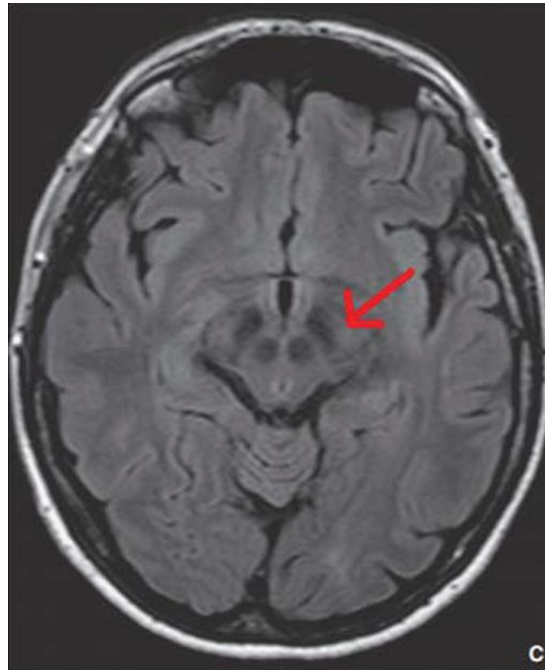


Figure 8 : IRM cérébrale d'un malade Wilsonien en "Face de panda" (Woimant et *al.*, 2013).

-Examens histologiques : pour la biopsie hépatique qui permet de confirmer les dépôts cuivriques, les réactions inflammatoires, de la fibrose au niveau du foie (Chan et Tran, 2024).

-Autre examens : tels que le fibroscan, électroencéphalogramme (EEG) et l'électrocardiogramme (ECG) selon l'appelle clinique.

III.3. Dépistage

Le dépistage de la MW est fondamental à la phase précoce pour éviter les complications et les séquelles irréversible de la maladie, comme dans l'hémochromatose héréditaire la manifestation de la maladie est fréquente en cas d'antécédents familiale (Habes et *al.*, 2020).

Bien que les méthodes utilisés pour le dépistage de la maladie sont les même utilisés pour le diagnostic quelques soit les tests de diagnostic clinique ou paraclinique (Habes et *al.*, 2020; Guillaud, 2023).

IV. Traitement

Une fois le diagnostic est posé le traitement doit être débuté le plus précocement possible en présence ou d'absence des symptômes et doit être restauré à vie, associé d'un régime pauvre en cuivre, en basant sur les chélateurs de cuivre et le zinc (Guillaud, 2023).

IV. 1. Les chélateurs de cuivre

Le D-pénicillamine est le traitement idéal pour cette maladie. Il permet d'éliminer le cuivre par voie urinaire, mais ce médicament provoque une toxicité hépatique et néphrologique d'où l'intérêt de suivi rapproché pendant le traitement (Guillaud, 2023).

La Trientine est un traitement de deuxième intention. C'est un chélatrice à double site d'action qui permet d'éliminer le cuivre par voie urinaire et de diminuer son absorption au niveau digestif. Il est indiqué en cas d'effets secondaires de la D-pénicillamine ou de mal réponse (Guillaud, 2023).

Les sels de zinc sont des chélateurs de cuivre au niveau digestif (Guillaud, 2023).

Voici le tableau en ci-dessous illustre le mode d'action des différents chélateurs.

Tableau 6 : Les principaux chélateurs de cuivre avec leurs modes d'action (Guillaud, 2023).

Chélateurs	D-Pénicillamine	Trientine
	Trolovol® Cp 300 mg	Cufence® (TETA-2HCL) gél 200 mg
		Cuprior® (TETA-4HCL) Cp 150 mg
<i>Mode d'action</i>		
<i>Élimination urinaire du cuivre</i>	↑↑↑	↑↑
<i>Absorption digestive du cuivre</i>	–	↓

IV.2. La transplantation hépatique

Elle est indiquée en cas de complications sévères tel que la décompensation d'une cirrhose hépatique et la non réponse au traitement (**Guillaud, 2023**). Le New Wilson Index (NWI) est un score qui peut être utilisé pour juger le recours à la transplantation hépatique au non, et permet de prévoir le pronostic, et estimé le risque de mortalité en basant sur cinq critères (bilirubine totale, INR, ASAT, GB, albuminémie), un score supérieur à 10 est associé avec un risque augmenté de mortalité (**Guillaud, 2023**).

Tableau 7 : Score de New Wilson Index (Guillaud, 2023).

<i>Score</i>	<i>Bilirubine (µmol/L)</i>	<i>INR</i>	<i>ASAT (UI/L)</i>	<i>GB (10⁹/L)</i>	<i>Albumine (g/L)</i>
0	0–100	0–1,29	0–100	0–6,7	>44
1	101–150	1,3–1,6	101–150	6,8–8,3	34–44
2	151–200	1,7–1,9	151–300	8,4–10,3	25–33
3	201–300	2,0–2,4	301–400	10,4–15,3	21–24
4	>300	>2,4	>400	>15,3	<21

V. Epidémiologie de la maladie de Wilson

La maladie de Wilson est Signalée dans toutes les régions du monde en touchant environ 1 à 3 personnes sur 100 000 dans la population générale (**Gao, 2019**). Elle occupe une place plus ou moins importante par rapport aux autre MHM estimé à 10% (**figure 9**) (**Orphanet, 2018**).

En France, l'hémochromatose héréditaire est une maladie relativement rare. Elle touche seulement 1 personne sur 30 000 à 100 000 par an. Mais globalement, une personne est infectée pour 25 000 habitants. Il existe également un plus grand nombre de personnes porteuses d'une copie du gène responsable de la maladie (hétérozygotes), à raison d'une personne sur 90 naissances (**Duclos-Vallée et al., 2006**).

En Algérie, on estime qu'environ 50 cas de maladie de Wilson sont diagnostiqués chaque année à l'hôpital universitaire Mustafa Bacha, selon le Docteur Reda Belbwab, pédiatre de cet établissement. Parmi ces patients, environ la moitié présentent des symptômes clairs, tandis que l'autre moitié reste asymptomatique. Cependant, ces chiffres restent approximatifs, puisqu'un grand nombre de citoyens ne se rendent pas dans les établissements de santé pour subir les examens nécessaires à un diagnostic précis (Boudehane et al., 2020).

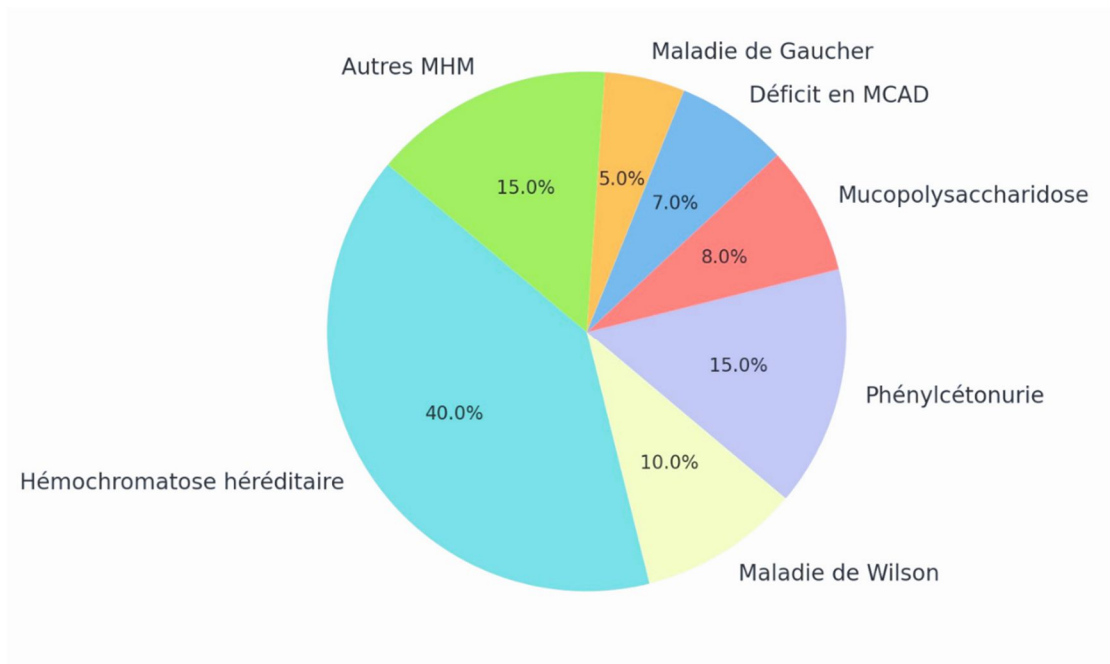


Figure 9 : Proportion estimée de l'hémochromatose et la maladie de Wilson par rapport aux autres MMH (Orphanet, 2018).

PARTIE Pratique

Chapitre 4

Matériels et Méthodes

L'étude de l'hémochromatose et de la maladie de Wilson est d'une grande importance. Elle contribue à analyser la prévalence de ces maladies génétiques et à identifier les groupes de population les plus sensibles à celles-ci, ce qui améliore l'efficacité des méthodes de diagnostic précoce et de prévention.

Contexte et objectif

Cette étude vise à étudier les connaissances sur les maladies génétiques rares la population algérienne dans, notamment l'hémochromatose et la maladie de Wilson, à travers un questionnaire distribué par régions géographiques (est, ouest, nord, sud) par voie électronique.

Cela contribue au développement des programmes de dépistage précoce et de tests génétiques, en particulier dans les familles ayant des antécédents de la maladie. Elle joue un rôle important dans la compréhension de la relation entre la maladie et d'autres facteurs génétiques ou environnementaux.

Matériels et méthodes

L'enquête a porté sur un échantillon de participants répartis dans différentes régions du pays, notamment le nord de l'Algérie (la région côtière densément peuplée), l'est de l'Algérie (connu pour ses nombreuses universités et centres de recherche), l'ouest de l'Algérie (caractérisé par sa diversité culturelle et sociale) et le sud de l'Algérie (qui représente une région avec une spécificité démographique et géographique unique).

Pour évaluer les deux maladies innées de l'hémochromatose et celle de la maladie de Wilson, on a étudié plusieurs variables grâce à deux questionnaires électroniques, un questionnaire pour chaque maladie destinés aux personnels de la santé de façon générale (médecins, paramédicaux, biologistes, pharmaciens).

Les questionnaires sont réalisés sur Google Forms, un lit qui permet une collecte de données simple et rapide, et permettant une diffusion simplifiée et une analyse standardisée des réponses, dont on retrouve les principaux sujets juste en ci-dessous :

-Géographie des deux maladies : déterminer le nombre de personnes atteintes d'hémochromatose et de la maladie de Wilson dans les quatre régions du territoire algérienne.

-Connaissance sur les différents variables des deux maladies : tels que le sexe, l'âge au moment de diagnostic, l'influence des habitudes de vie notamment alimentaire dans l'apparition

de ce genre de maladies, l'étude des symptômes et les complications les plus rencontrés, la présence ou non d'antécédents familiaux ..., Etc.

-Connaitre l'évolution de ces deux maladies ce dernier temps.

Les questionnaires étaient à choix multiples ou à réponse libre, pour certaines d'autres questions à réponse unique.

Les questionnaires sont été publiés et destinés aux personnels de santé médicaux, paramédicaux et biologistes via les réseaux sociaux dans différents groupes médicales et de biologie le 26/02/2025 et est restent accessible jusqu'au 06/05/2025. Les deux questionnaires de l'hémochromatose et ce de la maladie de Wilson ont été diffusés et clôturés simultanément.

La globalité du questionnaire de l'hémochromatose héréditaire est formée par 15 questions bien présentée en Annexe 1.

La globalité du questionnaire de la Maladie de Wilson est formée par 15 questions bien présentée en Annexe 2.

Questionnaire de l'Hémochromatose Héréditaire : 75 réponses.

Questionnaire de la Maladie de Wilson : 75 réponses.

Donc au total 150 questionnaires répondus est collectés.

Chapitre 5

Résultats et Discussions

Au cours de ce Travail, on a diffusé deux formulaires d'enquête destiné aux corps médical et biologique. 75 réponses ont été récoltés pour chaque maladie, donc au totale 150 réponse été collecté.

I. Hémochromatose Héritaire

I.1. Caractéristiques des répondants

I.1.1. Profession des répondants

La plus parts des participants sont des médecins généralistes 38,7%, suivis par les médecins internistes 14,7%, puis les biologistes 13,3% et les endocrinologues 9,3%, et le reste sont reparties par des médecins de différents spécialités et de paramédicaux.

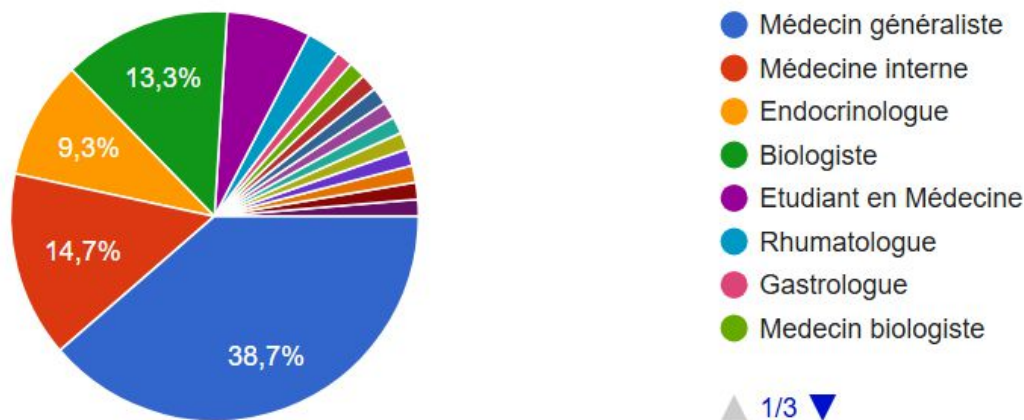


Figure 10 : Graphique montre le pourcentage des différents participants par leurs spécialités (HH).

L'explication la plus logique de la prédominance des médecins généralistes, c'est que les médecins généralistes sont plus nombreux par rapports aux médecins spécialistes en Algérie. D'autre point essentiel est lié à la présence d'un nombre élevé de centre de santé dans l'est par rapport aux autres régions en Algérie.

I.1.2. Répartition des répondants

Les participants à cette étude étaient répartis dans différentes régions d'Algérie. La région Est de l'Algérie est représentée par le pourcentage le plus élevé, soit 40 %, suivie par la région du

sud avec 21,3%, puis la région centrale avec 20%, tandis que la région de l'ouest a enregistré le taux de participation le plus bas de 18,7%.

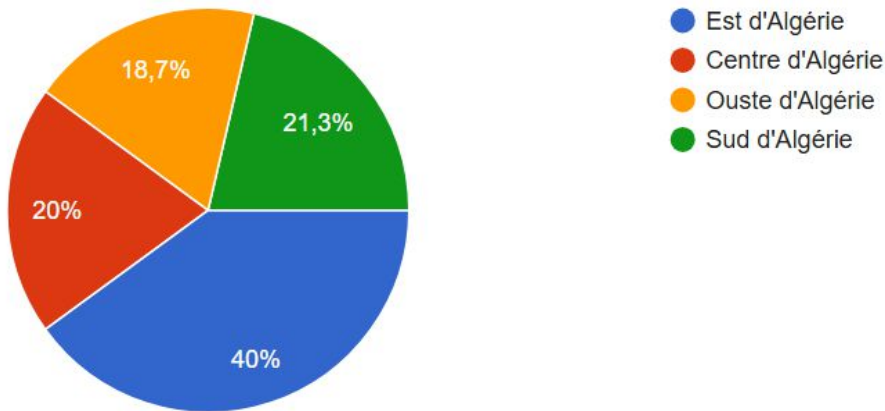


Figure 11 : Graphique montre le pourcentage de différentes régions de participants en Algérie (HH).

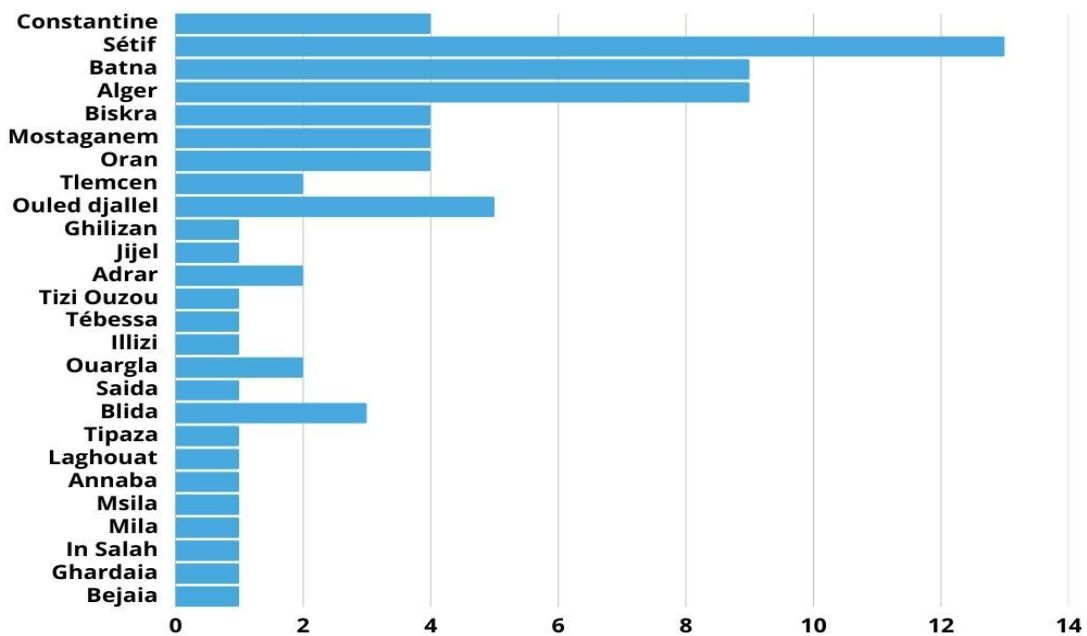


Figure 12 : Graphique montre les différents Wilayas des différents régions de participants en Algérie (HH).

Les participants à cette étude étaient répartis dans différentes provinces d'Algérie, le taux de participation le plus élevé étant enregistré dans la province de Sétif, suivie de Batna, d'Alger et de Biskra. Un nombre important de participants a également été enregistré dans les provinces de

Constantine, d'Ouled Djellal et d'Ouargla. À l'inverse, les taux de participation étaient plus faibles dans plusieurs autres provinces, comme Illizi, Ghardaïa et Laghouat.

Cette variation peut s'expliquer par des différences d'accessibilité, de diffusion de l'enquête ou d'intérêt pour le sujet selon les régions.

I.2. Etude des variables

I.2.1. Le sexe des malades

D'après les réponses collectées, la proportion la plus élevée des cas d'Hémochromatose Héritaire est enregistrés chez les hommes (avec 66,7%), tandis que chez les femmes ne compte que 33,3%.

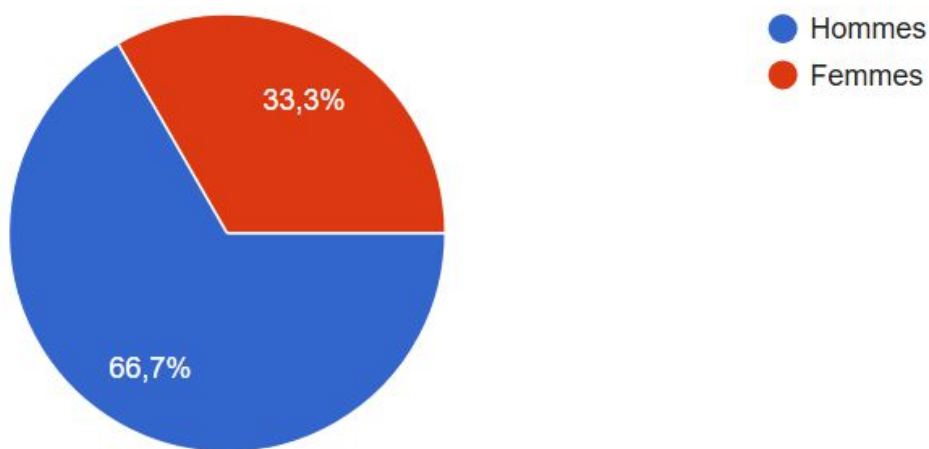


Figure 13 : Graphique montre le sexe ratio de l'hémochromatose héréditaire.

On note une prévalence très élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Cette répartition est cohérente avec les données scientifiques actuelles, qui montrent une prédominance masculine dans les formes cliniquement exprimées de cette maladie. Selon la Haute Autorité de Santé, les hommes sont plus touchés que les femmes qui sont cohérente avec les données statistiques de notre étude. Cette différence s'explique en grande partie par les pertes menstruelles chez les femmes.

I.2.2. L'âge de diagnostic

Les résultats montrent que le groupe d'âge le plus diagnostiqué est celui entre (31 à 45 ans) avec un pourcentage de 33,33%, suivi du groupe de (19 à 30 ans) avec 28%, tandis que le taux de diagnostic le plus bas était chez les enfants de la naissance à deux ans.

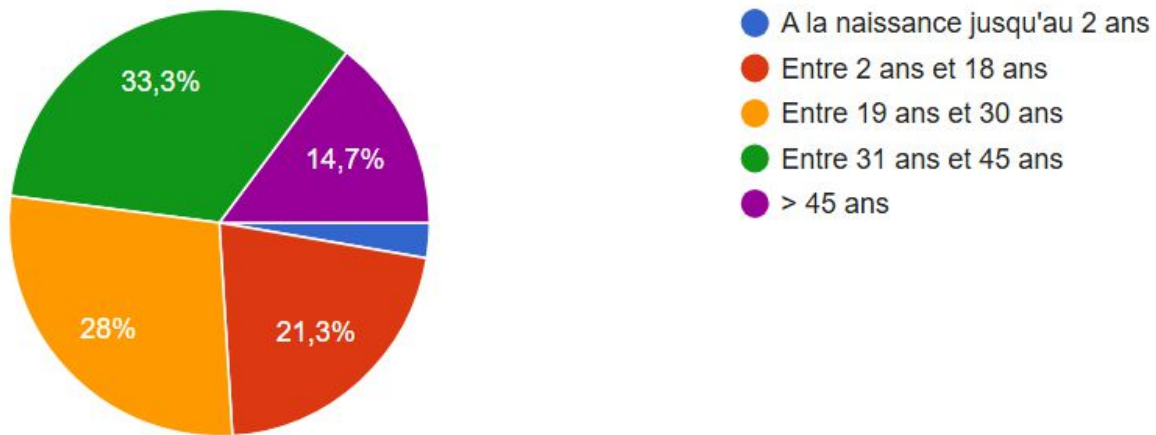


Figure 14 : Graphique montre les différentes tranches d'âge au moment de diagnostic de l'hémochromatose héréditaire.

Dans cette étude, la population la plus diagnostiquée est plus jeune comparée à la majorité des publications (**Gandon et al., 2004; Allen et al., 2008**), où l'hémochromatose est généralement diagnostiquée après 40 ans.

Cette tendance pourrait être attribuée à des facteurs tels que, une meilleure sensibilisation des professionnels de santé ou des caractéristiques démographiques spécifiques à la population algérienne, car cette dernière est globalement jeune, ce qui influence mécaniquement l'âge moyen des patients diagnostiqués.

I.2.3. Antécédents familiaux

Les résultats montrent que 50,7 % des malades avaient des antécédents familiaux, tandis que 49,3 % n'en avaient pas, ce qui indique un équilibre relatif entre les deux groupes de l'étude.

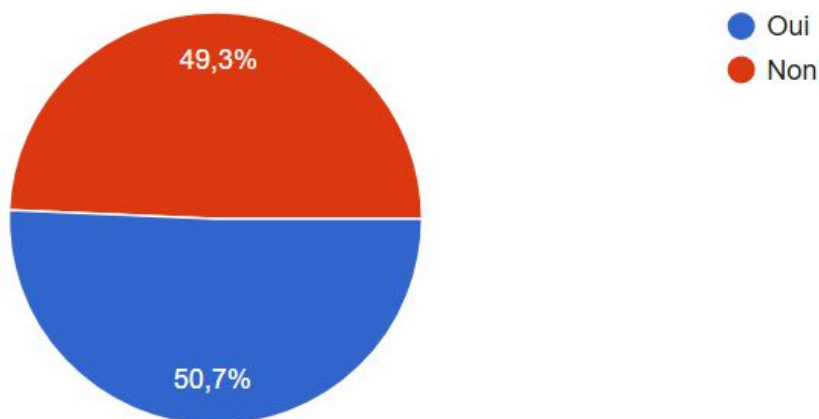


Figure 15 : Graphique montre la proportion de présence/absence d'antécédents familiaux de l'hémochromatose héréditaire.

Cette répartition quasi-équilibrée souligne que, bien que la transmission génétique soit un facteur clé, un nombre significatif de cas surviennent sans antécédents familiaux connus.

Cela peut s'expliquer par plusieurs facteurs tels que la possible non-détection ou méconnaissance des cas familiaux, la présence de mutations de novo ou d'expression variable de la maladie, ou encore des facteurs environnementaux pouvant influencer la pénétrance.

Cette observation concorde avec la littérature, où la présence d'antécédents familiaux varie généralement entre (40 % et 60 %) selon les populations étudiées (Gandon *et al.*, 2004 ; Beutler *et al.*, 2002). Elle souligne l'importance du dépistage systématique même en l'absence d'antécédents, pour ne pas passer à côté de cas sporadiques.

I.2.4. Habitudes alimentaires des patients

Les cas de l'hémochromatose héréditaire étudiés étaient répartis selon différentes habitudes alimentaires. Le pourcentage le plus élevé étant enregistré dans le groupe des patients qui ont l'habitude de consommer des aliments dont le contenu en fer est entre (10 à 30 %), avec un pourcentage de 37,3 %, suivie par la catégorie des moins de (10 %) avec 17,3 %. Les tranches de (31 % - 50 %) et de (71 % - 90 %) sont de taille comparable, indiquant une répartition dispersée des niveaux de risque. En revanche, le pourcentage le plus faible a été enregistré dans la tranche (51 % - 70 %), avec seulement 13,3 % des cas.

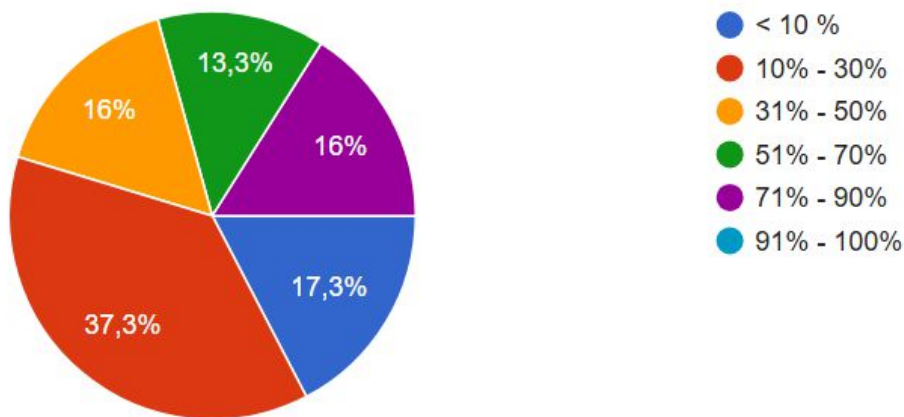


Figure 16 : Graphique montre la proportion de présence d'alimentation riche en fer chez les patients atteints d'hémochromatose héréditaire.

Cette distribution suggère que, bien qu'une proportion non négligeable de participants ait un niveau modéré de mauvaises habitudes, la majorité d'entre eux cumule relativement peu de comportements à risque. Toutefois, même de faibles niveaux de mauvaises habitudes (alimentation riche en fer, consommation d'alcool ou tabac) peuvent guider à aggraver l'évolution de l'hémochromatose héréditaire, notamment en accélérant la survenue de complications hépatiques, métaboliques ou cardiovasculaires.

I.2.5. Les symptômes

Les symptômes étaient répartis de manière inégale parmi les cas étudiés. La fatigue arrivant en tête de liste des symptômes les plus courants avec 73,3 %, suivie des problèmes de foie avec 66,7 %, et des douleurs articulaires et des troubles cardiaques à des taux similaires avec 45,3 %. En revanche, les symptômes cutanés étaient moins fréquents, tandis que les taux les plus faibles de troubles rénaux et de la fonction sexuelle étaient enregistrés.

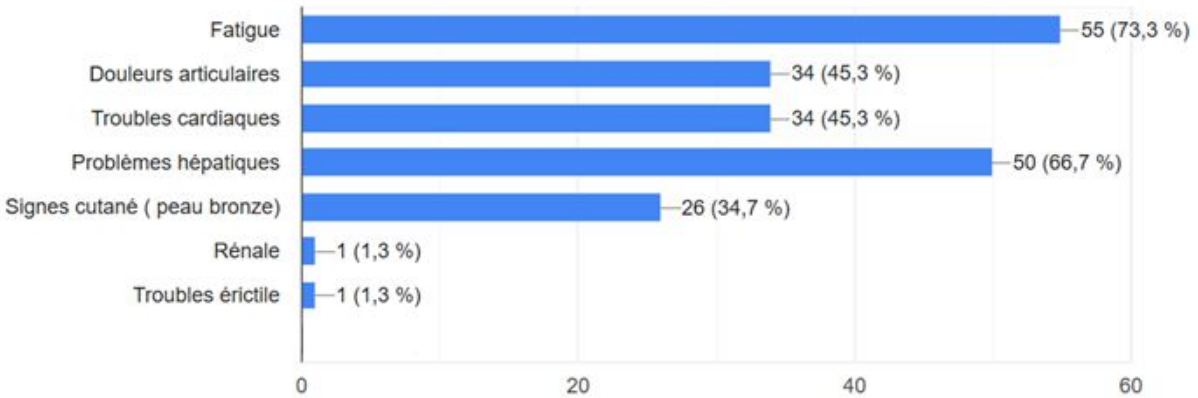


Figure 17 : Graphique montre la proportion des symptômes les plus observés au moment de diagnostic d’hémochromatose héréditaire.

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par (**Beutler et al, 2002**) et (**Allen et al, 2008**), qui décrivent également la fatigue et l’atteinte hépatique comme les premiers signes cliniques les plus fréquents de l’hémochromatose héréditaire. De même, les arthralgies et troubles cardiaques sont régulièrement signalés dans les formes avancées, tandis que les troubles endocriniens ou rénaux apparaissent plus tardivement ou sont parfois sous-diagnostiqués.

I.2.6. Les moyens les plus utilisés au diagnostic

L’étude s’est appuyée sur diverses méthodes pour diagnostiquer la maladie. La ferritine sérique étant la plus couramment utilisée, représentant 82,7 % des cas. Suivi par le taux de saturation de la transferrine de 62,7 %, puis le coefficient de saturation de la transferrine de 54,7 %. En revanche, le taux de recours le plus faible a été enregistré pour l’IRM, soit seulement 1,3 %.

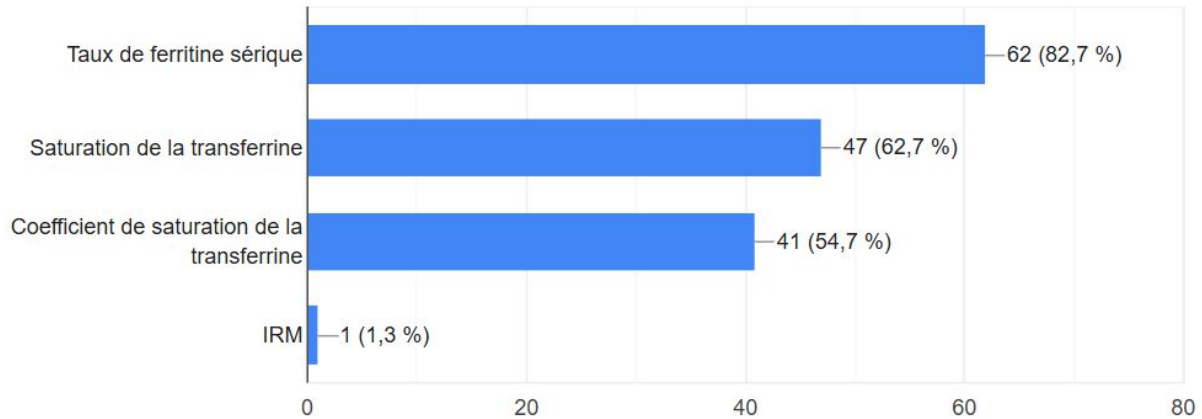


Figure 18 : Graphique montre la proportion des moyens de diagnostic les plus utilisés pour détecter l'hémochromatose héréditaire.

Ces résultats concordent avec les pratiques diagnostiques décrites dans la littérature. Selon (Brissot et al, 2011), le dosage de la ferritine sérique et le coefficient de saturation de la transferrine sont les premières étapes du dépistage, en raison de leur accessibilité et de leur coût réduit. L'IRM, bien qu'efficace pour évaluer la surcharge hépatique en fer, reste moins utilisée dans les contextes à ressources limitées, comme c'est souvent le cas dans certaines régions d'Algérie.

1.2.7. Etude génétique

Dans cette étude, 45,3 % des patients de l'HH avaient réalisé un test génétique, tandis que 54,7 % ne l'avaient pas fait.

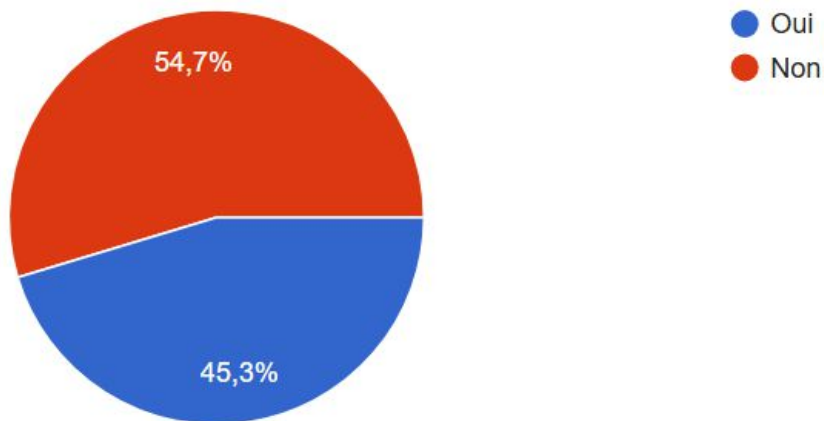


Figure 19 : Graphique montre la proportion de confirmation / non confirmation de la mutation du gène HFE.

Ce résultat peut s'expliquer par un accès limité aux tests génétiques ou un manque de prescription systématique, comme observé dans d'autres études. Pourtant, la littérature souligne l'importance de ce test pour confirmer le diagnostic d'hémochromatose héréditaire et dépister les cas familiaux (**Brissot et al., 2018**).

I.2.8. Complications

L'objectif de cette étude était d'identifier les principales complications de santé liées à l'hémochromatose héréditaire. La complication la plus fréquente était l'insuffisance cardiaque, représentée par 56 % des cas, suivie des troubles endocriniens, avec 54,7 %, suivi de la cirrhose et du diabète. Alors que les troubles du comportement et l'absence de complications étaient les moins fréquents, soit 1,3 % pour chacune.

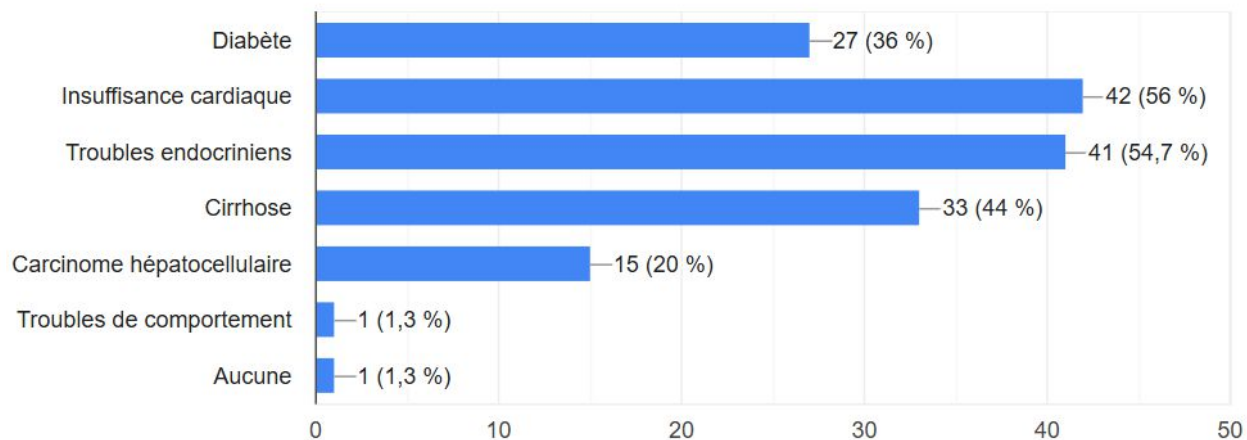


Figure 20 : Graphique montre la proportion de complications les plus fréquentes au cours de l'hémochromatose héréditaire.

Ces résultats concordent avec la littérature, où les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes sont les plus fréquemment observées dans les formes avancées de la maladie (Brissot et al., 2018).

I.2.9. Mortalité

La moyenne estimée de la mortalité attribuée à l'hémochromatose héréditaire ressort à environ 11 %. Ce chiffre, bien qu'il soit une estimation subjective, traduit une perception relativement faible mais la gravité potentielle de cette pathologie lorsqu'elle n'est pas diagnostiquée à temps.

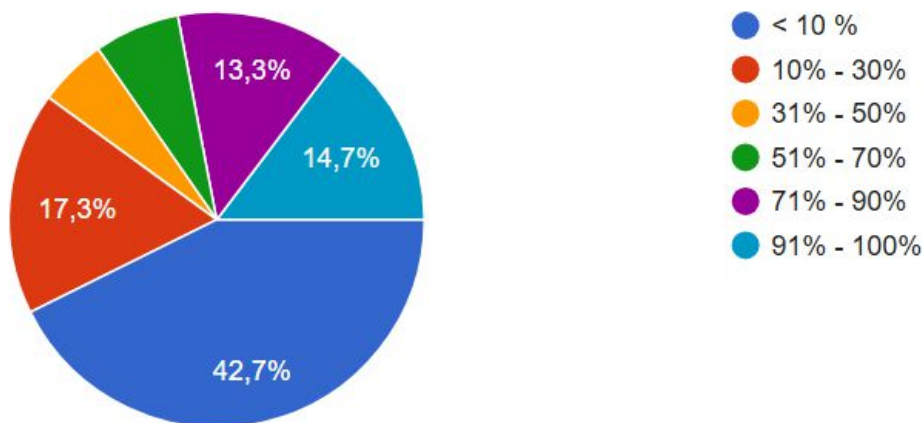


Figure 21 : Graphique montre la proportion des malades qui décède suite à l'hémochromatose héréditaire.

La perception des professionnels de santé algériens place l'hémochromatose héréditaire comme une pathologie à mortalité élevée, ce qui contraste avec les données internationales qui soulignent une excellente survie en cas de diagnostic précoce qui peut s'expliquer par Une méconnaissance des formes asymptomatiques, Un retard diagnostique fréquent, Des limites d'accès aux bilans spécialisés (test génétique HFE, IRM hépatique, etc.).

I.2.10. Etude de l'évolution des cas

Le graphique et le tableau en ci-dessous montre une tendance à la hausse des diagnostics de cas au cours des périodes étudiées. Au cours de la période (2000-2025), on note que à partir de 2015, les cas commencent à augmenter, atteignant environ 150 entre 2015 et 2019. La hausse devient plus importante entre 2020 et 2025, avec environ 250 cas. Cela montre que la maladie est de plus en plus diagnostiquée au fil des années.

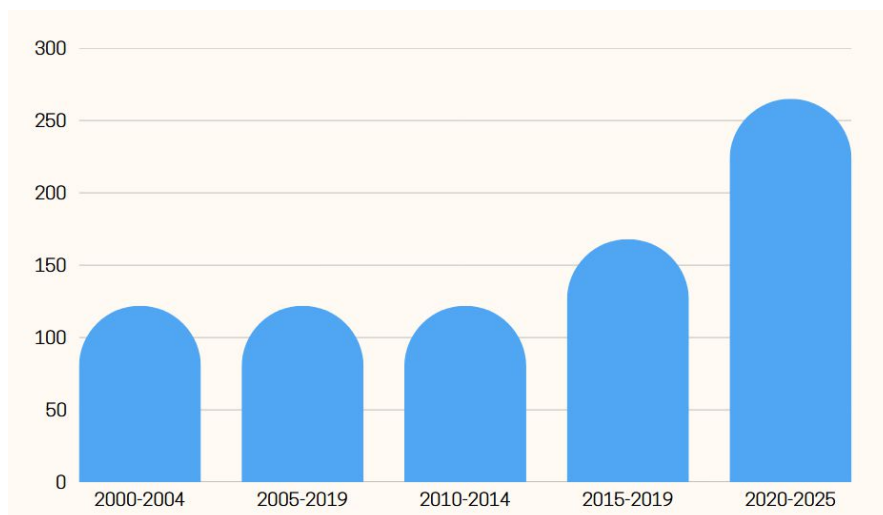


Figure 22 : Graphique montre la proportion des cas diagnostiqués d’hémochromatose héréditaire entre les années 2000-2025.

Le graphique ci-dessus montrent une tendance à la hausse du nombre de diagnostics au cours des différentes périodes étudiées.

Entre (2015 et 2025), cette tendance s’est accentuée, reflétant une attention accrue et un meilleur diagnostic de la maladie ces dernières années. Cette augmentation peut s’expliquer par une meilleure connaissance de la maladie, un dépistage plus fréquent, et des moyens de diagnostic plus accessibles, notamment les tests génétiques.

II. Maladie de Wilson

II.1. Caractéristiques des répondants

II.1.1. Profession des répondants

La plupart des participants sont des médecins généralistes 36 %, suivis par ceux de la médecine interne 12 %, les ophtalmologues et les étudiants en médecine 10,7 %, ainsi que les biologistes et les endocrinologues 8 %, alors que le reste sont présentés par les différents spécialités tels que la cardiologie, la gynécologie ...etc.

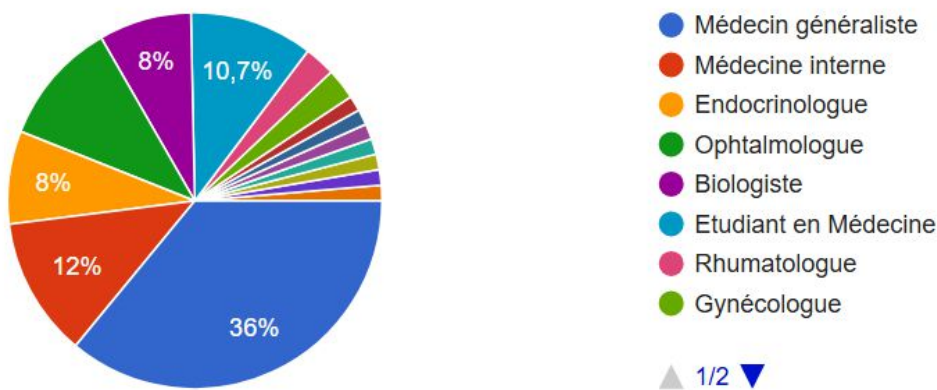


Figure 23 : Graphique montre le pourcentage des différents participants par leurs spécialités (MW).

Les résultats de l'enquête montrent que les médecins généralistes étaient le groupe le plus représenté avec 36 %, ce qui est logique compte tenu de leur rôle central dans les soins de santé primaires, où ils sont à l'avant-garde de l'admission et du diagnostic des patients. Ce rôle exige qu'ils aient des connaissances suffisantes et une exposition approfondie à divers sujets médicaux. Les médecins internistes sont en deuxième position avec 12 %. Ces derniers gèrent également des cas complexes et chroniques. Il est donc important qu'ils participent. Les ophtalmologistes et les étudiants en médecine ont également participé dans une proportion égale 10,7 %, ce qui indique un intérêt partagé entre les médecins et leurs étudiants.

Les biologistes et les endocrinologues représentaient 8 % des participants et s'occupaient des aspects de laboratoire et hormonaux. Un nombre plus restreint de spécialistes ont participé dans des domaines tels que la cardiologie et la gynécologie, soulignant la diversité des spécialités

participantes, avec une nette tendance vers les spécialités générales telles que la médecine interne et la médecine générale.

II.1.2. Répartition des répondants

Les participants à cette étude sont répartis sur les différentes régions de l'Algérie. La majorité provient de l'Est avec 34,7 %, suivie du Centre avec 24%, du Sud avec 21,3 %, et enfin de l'Ouest avec 20 %. Cette diversité géographique reflète une représentation équilibrée des différentes régions du pays.

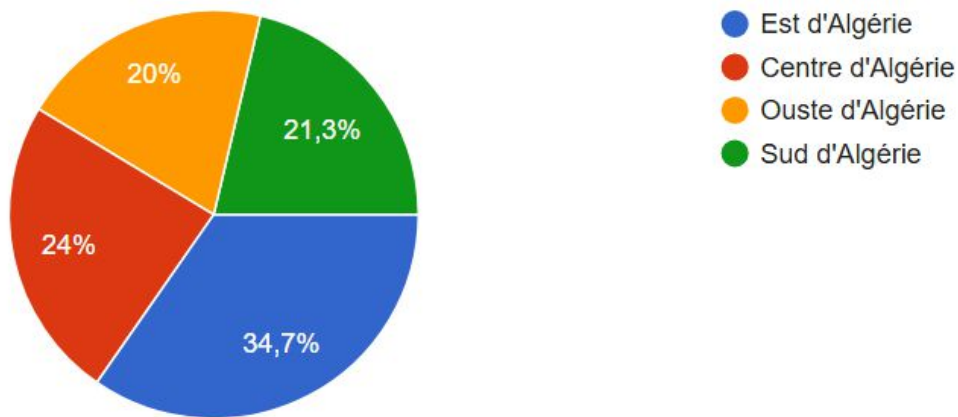


Figure 24 : Graphique montre le pourcentage de différentes régions de participants en Algérie (MW).

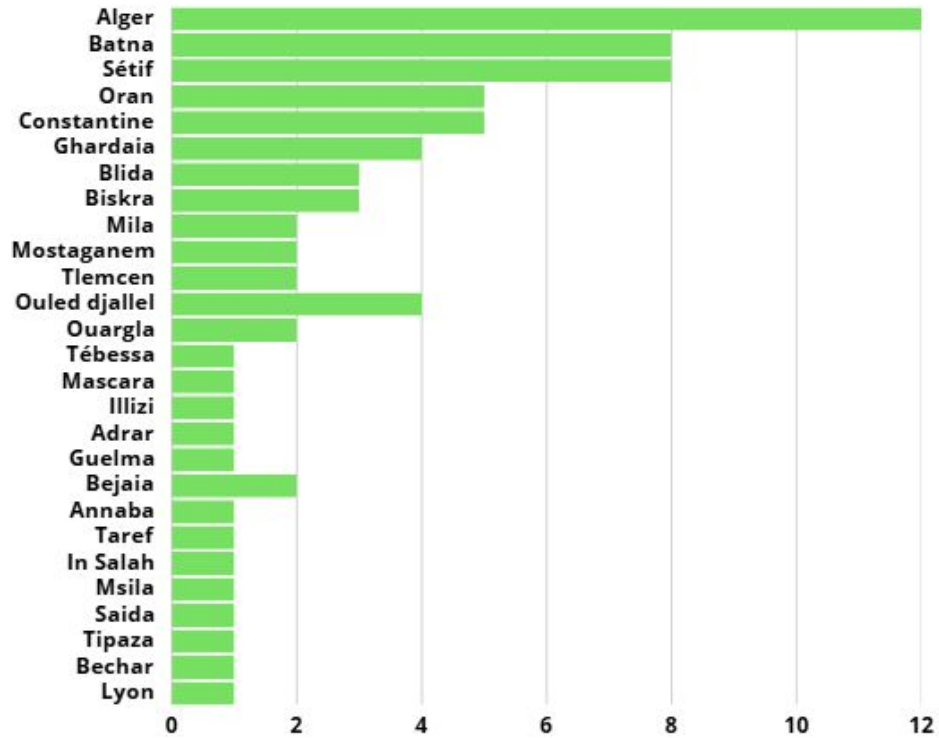


Figure 25 : Graphique montre les différents Wilayas des différentes régions de participants en Algérie (MW).

II.2. Etude des variables

II.2.1. Le sexe de patients

Les résultats de l'étude montrent que la proportion des hommes atteints de la maladie de Wilson représente la majorité des cas avec 57,3 %, tandis que les femmes constituent 42,7%.

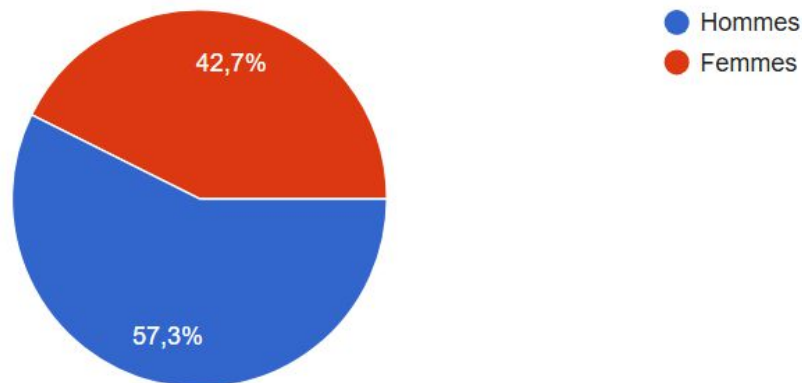


Figure 26 : Graphique montre le sexe ratio de la Maladie de Wilson.

Selon (Guillaud, 2023), ses études ont révélé que les hommes sont plus nombreux que les femmes à participer aux études de recherche, tandis que les femmes peuvent être confrontées à des responsabilités familiales ou sociales qui limitent leur implication.

II.2.2. L'âge de diagnostic

Dans cette étude, et selon l'âge de diagnostic, les patients de la maladie de Wilson sont répartis en plusieurs tranches d'âge, dont la tranche d'âge de (19 à 30 ans) est la plus diagnostiquée avec une proportion de 44 %. Elle est suivie par celle de (31 à 45 ans) avec 24 %, puis par les enfants âgés de (2 à 18 ans) avec 22,7 %. En revanche, les malades âgés plus de 45 ans représentent 6,7 %, tandis que la proportion la plus faible a été enregistrée chez les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de deux ans.

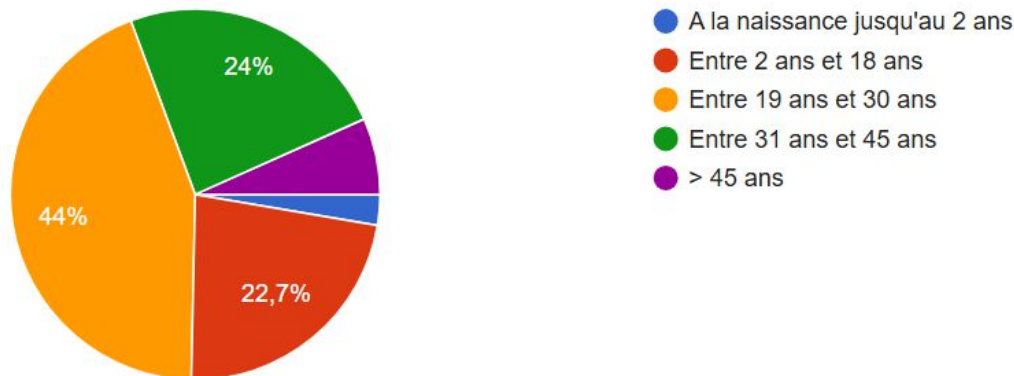


Figure 27 : Graphique montre les différentes tranches d'âge au moment de diagnostic de la Maladie de Wilson.

Cette disparité dans les résultats est attribuée à plusieurs raisons, notamment au fait que les symptômes de la maladie peuvent rester flous dans l'enfance, ce qui retarde le diagnostic jusqu'à des stades ultérieurs. Certains cas ne sont découverts que lorsque des complications avancées apparaissent à un âge plus avancé.

II.2.3. Antécédents familiaux

Concernant la présence ou non d'antécédents familiaux, 53,3% des malades exprime l'absence de la maladie chez les membres de leurs familles, alors que le reste signalent la présence d'antécédents familiaux avec une proportion de 46,7%.

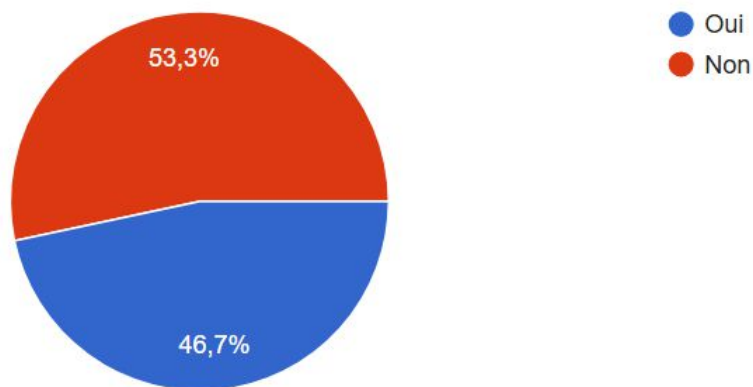


Figure 28 : Graphique montre la proportion de présence/absence d'antécédents familiaux de la Maladie de Wilson.

Ces résultats ont montré que près de la moitié des patients (46,7%) ont des antécédents familiaux pour la maladie étudiée, ce qui confirme le rôle important des facteurs génétiques dans certains cas. Cependant, les 53,3 % qui n'ont pas signalé de tels antécédents suggèrent que la maladie peut également survenir chez des individus sans antécédents familiaux clairs, soit en raison de nouvelles mutations génétiques, soit en raison de facteurs environnementaux qui influencent l'apparition de la maladie. Cette distribution souligne l'importance de ne pas se fier uniquement aux antécédents familiaux dans le diagnostic, mais plutôt la nécessité de prendre en compte d'autres facteurs qui peuvent contribuer à l'apparition de la maladie.

Selon **(Guillaud, 2023)**, le dépistage familial est une étape essentielle lorsqu'un nouveau cas de maladie de Wilson (MW) est diagnostiqué, et un test génétique des frères et sœurs atteints est recommandé, car chaque frère ou sœur a 25 % de chances d'être atteint, qu'il soit homozygote ou hétérozygote composé. Il est également recommandé de tester les parents pour s'assurer de la présence des mêmes mutations génétiques qui causent la maladie, ce qui a été confirmé par l'étude de **(Rais et al., 2023)**.

La maladie de Wilson étant transmise selon un mode autosomique récessif, le dépistage familial ne se limite pas à l'analyse génétique, mais inclut également la vérification de l'existence d'un lien de sang entre les parents, car cela joue un rôle dans l'augmentation de la probabilité de transmission de mutations génétiques.

II.2.4. Habitudes alimentaires des patients

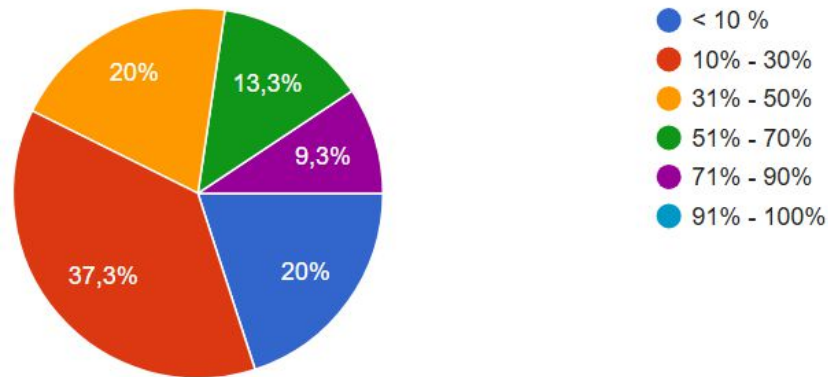


Figure 29 : Graphique montre la proportion de présence d'alimentation riche en cuivre chez les patients atteints de la Maladie de Wilson.

L'étude a montré que 37,3 % des personnes atteints de la maladie de Wilson sont classés comme ayant entre 10 % et 30 % d'habitudes alimentaire riche en cuivre, ce qui constitue le groupe le plus important. Cela indique que la plupart des patients ne sont pas fortement engagés dans un mode de vie favorable pour le développement de la maladie.

II.2.5. Les symptômes

La répartition des symptômes parmi les participants à cette étude a montré une diversité significative, les symptômes hépatiques tels que la cirrhose représentant la plus grande proportion, 69,3 %, viennent ensuite les symptômes neurologiques tels que les tremblements à 58,7 %, puis les symptômes ophtalmiques tels que l'anneau de Kayser Fleischer à 50,7 %. Des symptômes psychologiques tels qu'une dépression ont également été enregistrés par 42,7 % des participants. En revanche, de rares cas de splénomégalie ont été enregistrés à un taux de 1,3 %.

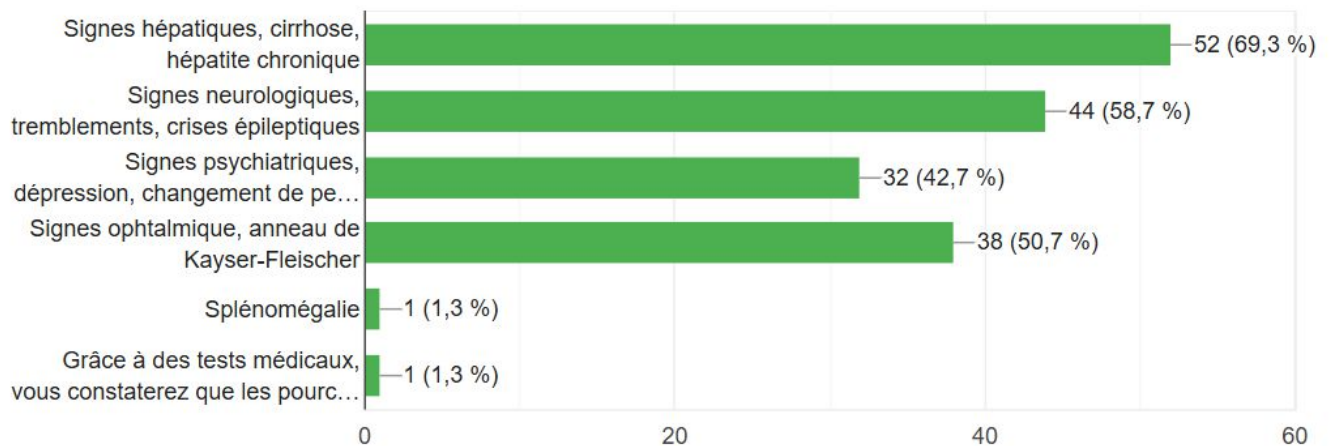


Figure 30 : Graphique montre la proportion des symptômes les plus observés au moment de diagnostic de la Maladie de Wilson.

Les résultats de cette étude et de celles de **(Ramdane et al.,2018)** ont montré que les symptômes hépatiques étaient les plus courants chez les patients de la Maladie de Wilson, qui sont similaires à notre résultat qui montre que les signes hépatiques sont évidemment en premier lieu respectivement (69,3 %).

Viennent ensuite les symptômes neurologiques, représentant respectivement 58,7 % et 35 %, indiquant la progression de la maladie et son impact sur le système nerveux si le diagnostic est retardé. Des symptômes psychologiques ont également été enregistrés à 42,7 % et 10 %, respectivement. Ces symptômes sont attribués à l'accumulation de cuivre dans certaines zones du cerveau, comme les noyaux gris centraux et le système limbique, entraînant des troubles de l'humeur et du comportement tels que la dépression ou l'irritabilité.

Comme l'a expliqué **(Chan et Tran,2024)**, la maladie de Wilson se caractérise par un large spectre de manifestations hépatiques qui peuvent apparaître tôt dans la maladie, allant de troubles biochimiques légers à des affections avancées telles que la cirrhose ou même une insuffisance hépatique aiguë. Sur le plan neurologique, les symptômes courants comprennent la dystonie, les tremblements. Sur le plan psychologique, des troubles tels que la dépression, la paranoïa, voire des symptômes psychotiques proches de la schizophrénie peuvent apparaître. Une autre caractéristique clinique de la maladie est la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer, qui représente une accumulation de cuivre dans la cornée et constitue un indicateur visuel important qui contribue au diagnostic de la maladie.

II.2.6. Les moyens les plus utilisés au diagnostic

L'étude a montré que le diagnostic reposait principalement sur les mesures du cuivre sérique et de la céruloplasmine, représentant respectivement (81,3 % et 74,7%) des cas, et sur l'analyse du cuivre urinaire pour 60 %. Alors que d'autres méthodes telles que l'IRM et l'examen ophtalmique étaient rarement utilisées 1,3%.

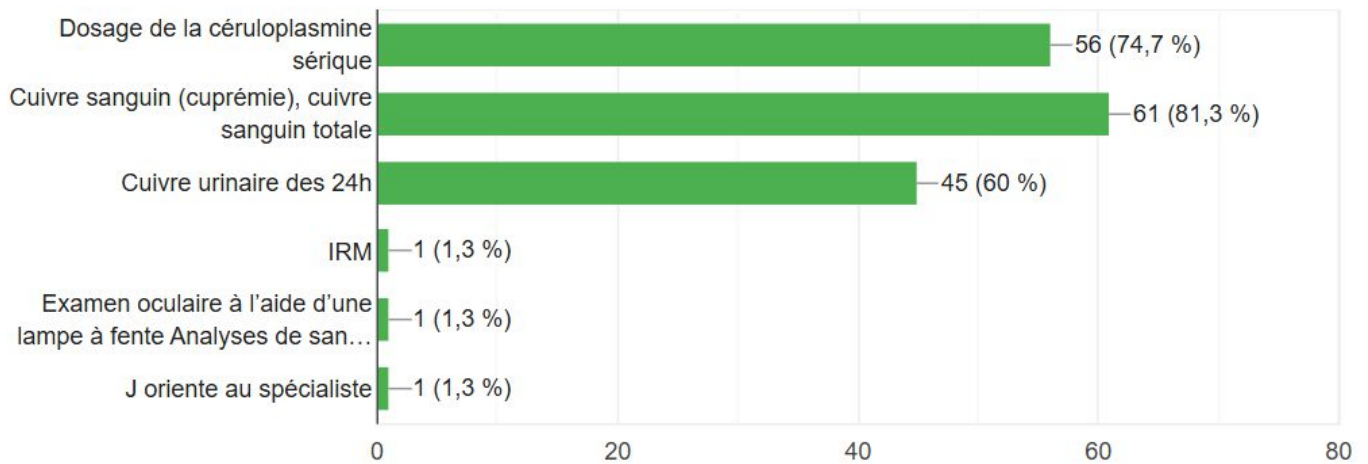


Figure 31 : Graphique montre la proportion des moyens de diagnostic les plus utilisés pour détecter la Maladie de Wilson.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de **(Guillaud, 2023)**, qui a indiqué que si la maladie de Wilson (MW) est suspectée. Les investigations biochimiques de base comprennent la mesure du cuivre échangeable (non lié aux protéines), de la céruloplasmine et du cuivre sérique total, en plus d'une mesure du cuivre urinaire sur 24 heures. Ces tests sont nécessaires pour évaluer l'ampleur du déséquilibre du cuivre dans l'organisme, car le cuivre échangeable représente la forme toxique qui peut s'accumuler dans les tissus, tandis que la céruloplasmine est souvent faible dans ces cas. L'excrétion de cuivre dans l'urine est également un signe clair d'accumulation de cuivre dans le corps. De plus, l'IRM cérébrale peut aider à diagnostiquer avant même l'apparition des symptômes neurologiques, notamment dans les formes hépatiques de la maladie, en détectant des changements précoces dans certaines régions du cerveau associées à l'accumulation de cuivre.

II.2.7. Etude génétique

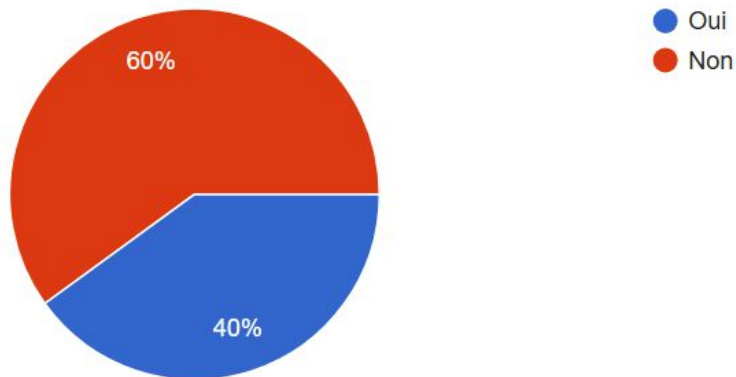


Figure 32 : Graphique montre la proportion de confirmation / non confirmation de la mutation du gène ATP7B.

Dans cette étude, (40 %) des cas de la maladie de Wilson avaient réalisé un test génétique, tandis que la majorité (60 %), l'avaient pas fait.

Cela peut être dû au manque d'installations de laboratoire dans certains établissements de santé et au coût élevé des tests génétiques.

II.2.8. Complications

Les complications les plus fréquentes selon les réponses des participants étaient la dépression majeure 56 %, suivies des troubles de la fertilité et des troubles hormonaux 50,7 % et de l'encéphalopathie hépatique 49,3 %. Une insuffisance hépatique chronique a également été enregistrée à un taux de 45,3 %, et une insuffisance rénale à un taux inférieur 24 %. Le pourcentage de malades n'ayant pas connu de complications n'était que de 1,3 %.

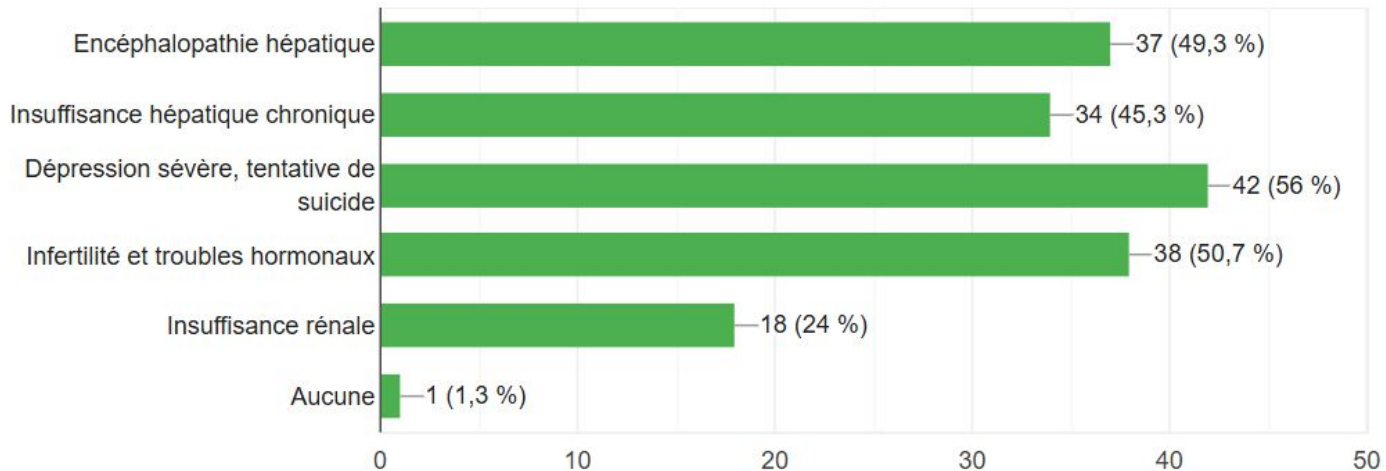


Figure 33 : Graphique montre la proportion de complications les plus fréquentes au cours de la Maladie de Wilson.

Les résultats de notre étude ont révélé une variété de complications associées à la maladie de Wilson, dont les plus importantes étaient la dépression, la fertilité et les troubles hormonaux, en plus de l'encéphalopathie, de l'insuffisance hépatique et rénale. Ces résultats concordent avec ceux de **(Ramdane et al.,2018)**, qui a noté l'apparition de diverses complications chez les patients, telles qu'une pâleur de la peau et des muqueuses, hépatomégalie et une cirrhose du foie. Dans certains cas, un syndrome extrapyramidal associé à des symptômes psychiatriques tels que la manie et la dépression a également été signalé. Cette convergence entre les deux études reflète la nature multiforme de la maladie, tant en termes d'effets physiques que psychologiques, et souligne l'importance d'un diagnostic précoce pour éviter des complications avancées et complexes.

II.2.9. Mortalité

L'estimation moyenne de la mortalité perçue par les répondants est de 21 %, un chiffre bien significatif.

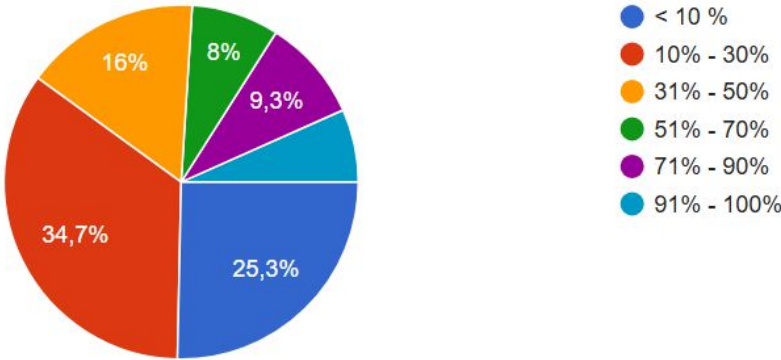


Figure 34 : Graphique montre la proportion des malades qui décède suite à la Maladie de Wilson.

Selon une étude suédoise publiée en 2023, la mortalité cumulée sur 10 ans chez les patients atteints de la maladie de Wilson est de 9,3 % (Åberg et al., 2023). Comparée à 2,4 % dans la population générale appariée. Cette étude souligne l'importance d'un diagnostic précoce et d'un traitement approprié pour améliorer le pronostic des patients.

II.2.10. Etude de l'évolution des cas

Le graphique ci-après montre l'évolution du nombre de cas de la maladie de Wilson en Algérie entre 2000 et 2025 avec une progression qui devient plus marquée entre 2020 et 2025, atteignant environ 200 de personnes atteints.

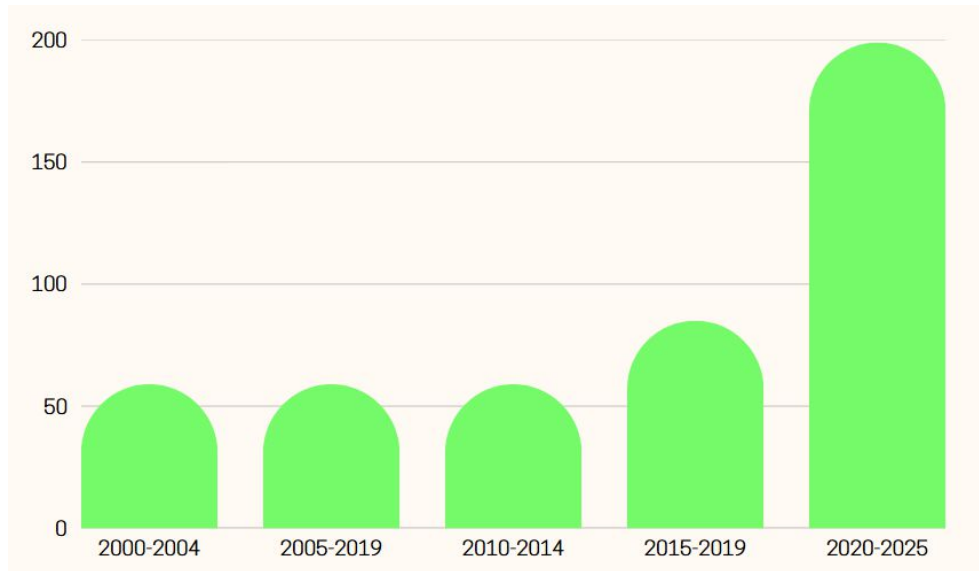


Figure 35 : Graphique montre la proportion des cas diagnostiqués da la Maladie de Wilson entre les années 2000-2025.

Les données montrent que le nombre des patients a considérablement augmenté au fil du temps. Entre (2000-2014), la plupart des participants n'avaient aucun patient, ce qui peut indiquer un manque de sensibilisation à la maladie ou des capacités médicales et de recherche limitées à cette époque.

Mais après 2015 jusqu'au ces derniers années, cette progression peut être liée à une meilleure détection de la maladie grâce à l'amélioration des examens disponibles (dosage de la céruloplasmine, cuivre urinaire, examens génétiques), à une meilleure formation des professionnels de santé, et à un intérêt croissant pour les maladies héréditaires rares.

Conclusion

Dans cette étude menée en Algérie dans ces différentes régions principales (Est, Ouest, Centre et le Sud), une tendance croissante au diagnostic de l'hémochromatose a été observée, en particulier après 2015, traduisant une amélioration de la détection. Les symptômes les plus fréquents étaient la fatigue et les atteintes hépatiques, et les complications comprenaient principalement des atteintes cardiaques et endocriniennes. Toutefois, l'accès aux tests génétiques et aux examens spécialisés reste encore limité.

Selon les résultats obtenus, les cas diagnostiqués d'hémochromatose héréditaire (HH) et de maladie de Wilson (MW) ont connu une nette augmentation dans plusieurs régions du monde, notamment en Europe, plus récemment, dans certaines régions d'Afrique du Nord, dont l'Algérie.

L'hémochromatose héréditaire, touche majoritairement les adultes entre 31 et 45 ans, avec une prédominance masculine. Les symptômes cliniques les plus fréquents sont une asthénie chronique, des douleurs articulaires, une hépatomégalie, et dans les cas avancés, une cirrhose hépatique ou un diabète sucré secondaire.

La maladie de Wilson, maladie héréditaire rare mais grave qui atteint en particulier le foie et le cerveau. Elle se manifeste généralement entre 19 et 30 ans. Les signes cliniques varient selon les formes : troubles hépatiques (hépatite chronique, cirrhose), troubles neurologiques notamment.

Ces deux maladies soulignent la nécessité de renforcer les efforts de dépistage en Algérie, en particulier pour les pathologies génétiques à révélation hépatique. Une meilleure formation des professionnels de santé, un accès élargi aux examens génétiques, et une sensibilisation accrue du public sont essentiels pour améliorer la prise en charge et prévenir les complications évitables.

Au terme de cette étude sur les erreurs innées du métabolisme, en précisant l'Hémochromatose Héréditaire et la Maladie de Wilson il serait intéressant d'élargir les pistes de recherche sur les différentes variables déjà étudiées pour mieux comprendre ce résultat obtenu surtout sur les facteurs de risques, les moyens de dépistage pour mieux comprendre les mécanismes favorisants pour ces deux maladies.

Annexes

Annexes

Annexe 1: Questionnaire de l'hémochromatose héréditaire.

Entête du questionnaire :

Formulaire de collecte de données statistiques liées à l'Hémochromatose Héréditaire chez l'adulte

Ce formulaire est destiné au personnels de santé de façon générale à fin de recueillir des informations quantitatives et qualitatives sur l'impact, et les caractéristiques statistiques des patients atteints d'Hémochromatose Héréditaires.

Question 1 :

Choisissez votre spécialité : *

- Médecin généraliste
- Médecine interne
- Endocrinologue
- Biologiste
- Etudiant en Médecine
- Rhumatologue
- Gastrologue
- Autre : _____

Question 2 :

Quelle région géographique exercez vous: *

- Est d'Algérie
 - Centre d'Algérie
 - Ouste d'Algérie
 - Sud d'Algérie
-

Question 3 :

Quelle wilaya travaillez vous: *

Votre réponse

Question 4 :

A votre avis quel sexe de vos patients est beaucoup plus atteints d'Hémochromatose :

*

- Hommes
 - Femmes
-

Question 5 :

A votre avis quelle est la tranche d'âge la plus observée au moment de diagnostic :

*

- A la naissance jusqu'au 2 ans
 - Entre 2 ans et 18 ans
 - Entre 19 ans et 30 ans
 - Entre 31 ans et 45 ans
 - > 45 ans
-

Question 6 :

De façon générale trouvez Vous d'antécédents familiaux d'Hémochromatose chez vos patients :

*

- Oui
 - Non
-

Question 7 :

De façon générale quel est le pourcentage de vos patients ayant une alimentation riche en fer (foie, viande rouge, etc.):

*

- < 10 %
 - 10% - 30%
 - 31% - 50%
 - 51% - 70%
 - 71% - 90%
 - 91% - 100%
-

Question 8 :

Quelles sont les principaux symptômes observés au moment de diagnostic: *

- Fatigue
 - Douleurs articulaires
 - Troubles cardiaques
 - Problèmes hépatiques
 - Signes cutané (peau bronze)
 - Autre : _____
-

Question 9 :

Quelles moyennes biologiques vous utilisez au diagnostic de la l'Hémochromatose Hériditaire ? *

- Taux de ferritine sérique
 - Saturation de la transferrine
 - Coefficient de saturation de la transferrine
 - Autre : _____
-

Question 10 :

Est ce que vous confirmer le diagnostic avec les testes de mutation génétique du gène HFE? *

- Oui
 - Non
-

Question 11 :

Quelles complications liées à l'Hémochromatose observées chez les patients (proportion ou nombre de cas) : *

- Diabète
 - Insuffisance cardiaque
 - Troubles endocriniens
 - Cirrhose
 - Carcinome hépatocellulaire
 - Autre : _____
-

Question 12 :

Quel est le pourcentage a votre avis de vos patients décède a cause de l'Hémochromatose Héréditaire?

*

- < 10 %
 - 10% - 30%
 - 31% - 50%
 - 51% - 70%
 - 71% - 90%
 - 91% - 100%
-

Question 13 :

Combien de patients a votre avis atteints d'Hémochromatose avez-vous déjà vus entre les années (2000-2014) ? *

- Aucun patient
 - Un seul patient (01)
 - Deux patients (02)
 - Trois patients (03)
 - Quatre patients (04)
 - (5-10) patients
 - (10-14) patients
 - (15-20) patients
 - (21-50) patients
 - (51-100) patients
 - >100 patients
-

Question 14 :

Combien de patients a votre avis atteints d'Hémochromatose avez-vous déjà vus entre les années (2015-2019) ? *

- Aucun patient
 - Un seul patient (01)
 - Deux patients (02)
 - Trois patients (03)
 - Quatre patients (04)
 - (5-10) patients
 - (10-14) patients
 - (15-20) patients
 - (21-50) patients
 - (51-100) patients
 - >100 patients
-

Question 15 :

Combien de patients a votre avis atteints d'Hémochromatose avez-vous déjà vus entre les années (2020-2025) ? *

- Aucun patient
 - Un seul patient (01)
 - Deux patients (02)
 - Trois patients (03)
 - Quatre patients (04)
 - (5-10) patients
 - (10-14) patients
 - (15-20) patients
 - (21-50) patients
 - (51-100) patients
 - >100 patients
-

La globalité du questionnaire de la Maladie de Wilson est former par 15 questions bien présenter en ci-dessous :

Questionnaire de la Maladie de Wilson : 75 réponses au total.

Annexe 2 : Questionnaire de la Maladie de Wilson.

Entête du questionnaire :

Formulaire de collecte de données statistiques liées à la Maladie de Wilson chez l'adulte

Ce formulaire est destiné au personnels de santé de façon générale à fin de recueillir des informations quantitatives et qualitatives sur l'impact, et les caractéristiques statistiques des patients atteints de la Maladie de Wilson.

Question 1 :

Choisissez votre spécialité : *

Médecin généraliste

Médecine interne

Endocrinologue

Ophtalmologue

Biologiste

Etudiant en Médecine

Rhumatologue

Autre : _____

Question 2 :

Quelle région géographique exercez vous: *

- Est d'Algérie
 - Centre d'Algérie
 - Ouste d'Algérie
 - Sud d'Algérie
-

Question 3 :

Quelle wilaya travaillez vous: *

Votre réponse _____

Question 4 :

A votre avis quel sexe de vos patients est beaucoup plus atteints de la Maladie de Wilson : *

- Hommes
 - Femmes
-

Question 5 :

A votre avis quelle est la tranche d'âge la plus observée au moment de diagnostic :

*

- A la naissance jusqu'au 2 ans
 - Entre 2 ans et 18 ans
 - Entre 19 ans et 30 ans
 - Entre 31 ans et 45 ans
 - > 45 ans
-

Question 6 :

De façon générale trouvez Vous d'antécédents familiaux de la Maladie de Wilson *
chez vos patients :

- Oui
 - Non
-

Question 7 :

De façon générale quel est le pourcentage de vos patients ayant une alimentation riche en cuivre (foie, viande rouge, etc.):

*

- < 10 %
 - 10% - 30%
 - 31% - 50%
 - 51% - 70%
 - 71% - 90%
 - 91% - 100%
-

Question 8 :

Quelles sont les principaux symptômes observés au moment de diagnostic de la Maladie de Wilson :

*

- Signes hépatiques, cirrhose, hépatite chronique
 - Signes neurologiques, tremblements, crises épileptiques
 - Signes psychiatriques, dépression, changement de personnalité
 - Signes ophtalmique, anneau de Kayser-Fleischer
 - Autre : _____
-

Question 9 :

Quelles moyennes biologiques vous utilisez au diagnostic de la Maladie de Wilson ? *

- Dosage de la céruloplasmine sérique
 - Cuivre sanguin (cuprémie), cuivre sanguin totale
 - Cuivre urinaire des 24h
 - Autre : _____
-

Question 10 :

Est ce que vous confirmer le diagnostic avec les testes de mutations du gène ATP7B ? *

- Oui
 - Non
-

Question 11 :

Quelles complications liées à la Maladie de Wilson observées chez les patients (proportion ou nombre de cas) : *

- Encéphalopathie hépatique
 - Insuffisance hépatique chronique
 - Dépression sévère, tentative de suicide
 - Infertilité et troubles hormonaux
 - Insuffisance rénale
 - Autre : _____
-

Question 12 :

Quel est le pourcentage a votre avis de vos patients décède a cause de la Maladie de Wilson?

*

- < 10 %
 - 10% - 30%
 - 31% - 50%
 - 51% - 70%
 - 71% - 90%
 - 91% - 100%
-

Question 13 :

**Combien de patients a votre avis atteints de la Maladie de Wilson avez-vous déjà *
vus entre les années (2000-2014) ?**

- Aucun patient
 - Un seul patient (01)
 - Deux patients (02)
 - Trois patients (03)
 - Quatre patients (04)
 - (5-10) patients
 - (10-14) patients
 - (15-20) patients
 - (21-50) patients
 - (51-100) patients
 - >100 patients
-

Question 14 :

**Combien de patients a votre avis atteints de la Maladie de Wilson avez-vous déjà *
vus entre les années (2015-2019) ?**

- Aucun patient
 - Un seul patient (01)
 - Deux patients (02)
 - Trois patients (03)
 - Quatre patients (04)
 - (5-10) patients
 - (10-14) patients
 - (15-20) patients
 - (21-50) patients
 - (51-100) patients
 - (51-100) patients
 - >100 patients
-

Question 15 :

**Combien de patients a votre avis atteints de la Maladie de Wilson avez-vous déjà *
vus entre les années (2020-2025) ?**

- Aucun patient
 - Un seul patient (01)
 - Deux patients (02)
 - Trois patients (03)
 - Quatre patients (04)
 - (5-10) patients
 - (10-14) patients
 - (15-20) patients
 - (21-50) patients
 - (51-100) patients
 - >100 patients
-



C'est quoi les maladies métaboliques héréditaires?

Les **maladies métaboliques héréditaires** ou les **erreurs innées** sont des affections génétiques dues à un trouble du métabolisme, causant une **accumulation** ou un **déficit** de certaines substances dans l'organisme.

Classification

L'intoxications endogènes

Par carence énergétique

Troubles du métabolisme des molécules complexes

Facteurs de risque

ATCD familiaux et origine ethnique

Le mariage consanguin

Les aptitudes de vie et facteurs de l'environnement

Physiopathologie

Mutation génétique

Déficit enzymatique

Le blocage et l'arrêt de la cascade biochimique

Défaillance d'organe

Dépistage / Diagnostic

- **Anamnèse** recherche d'**antécédent familiaux**.
- **L'examen clinique**.
- **Les examens complémentaires**, les bilan biologiques, l'imagerie.
- Le **dépistage néonatal** et **prénatal** +++.



Mutation d'ADN

Prise En Charge

- **Multidisciplinaire**.
- **A vie et complexe**.
- Le suivi est **primordial**.



FICHE

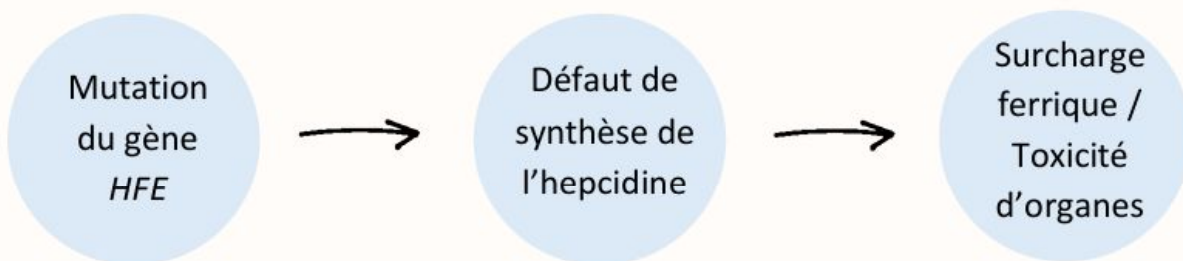


Hémochromatose Héritaire

C'est quoi ?

Maladie génétique héréditaire a transmission autosomique récessive.
il existe **4 types** dans le plus fréquent est le **type 1**. manifestation a tout âge mais surtout a partir de **19 ans**.

Physiopathologie



Dépistage et diagnostic Tests Biologiques & Tests génétiques

- Taux de ferritine sérique / Saturation de la transferrine / Coefficient de saturation de la transferrine.
- **Suspicion** d'hémochromatose en cas de **TS + SF élevée**.
- **Focaliser et identifié les mutations** sur les **deux allèles** de gène **HFE**.

Clinique / Signes les plus fréquents

- Problèmes hépatiques, **fibrose et cirrhose**.
- **Fatigue et douleurs articulaires** / Signes cutané (**peau bronze**).

Complications

- **Carcinome** / **Insuffisance cardiaque** / **Troubles endocriniens** & Diabète.

Traitement

Le traitement de référence est la **phlébotomie thérapeutique** et en cas de contre-indications l'Érythrophérèse ou les chélateurs de fer.

FICHE



Maladie de Wilson

C'est quoi ?

Maladie génétique héréditaire a transmission autosomique récessive. **accumulation toxique de cuivre** dans l'organisme manifestation a tout âge mais surtout à partir de **19 ans**.

Physiopathologie



Dépistage et diagnostic

Tests Biologiques & Tests génétiques

- Dosage de la céruloplasminesérique / Cuivre sanguin (cuprémie), cuivre sanguin totale / Cuivre urinaire des 24h .
- **Suspicion** d'hémochromatose en cas de **céruloplasminesérique Bas / Cu urinaire des 24H élevée**.
- **Focaliser et identifié les mutations** sur les **deux allèles** de **gène ATP7B**.
- **Examen ophtalmologique** à l'aide d'une **lampe a fente**.

Clinique / Signes les plus fréquents

- **Anneau de Kayser-Fleischer** caractéristique de la maladie de Wilson.
- Signes hépatiques, **cirrhose, hépatite chronique**.
- Signes neuropsychiques, **trouble de l'humeur**, dépression, crise d'épilepsie.

Complications

- **Infertilité & troubles hormonaux** / Encéphalopathie hépatique / Dépression & Tentative de suicide.

Traitement

Le traitement de référence est **les chélateurs de cuivre (Le D-pénicillamine en 1er intention / La Trientine c'est un traitement de 2ème intention)**.
Transplantation Hépatique en dernier recours (score *New Wilson Index*).

Références bibliographies

- Abergel, A., 2022.** Hyperferritinémie : “Que fer ?”,p139-149.
- Adams, P.J.I.j.o.l.h., 2015.** Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. 37, 25-30.
- Aguilar-Martinez, P., Bismuth, M., Blanc, F., Blanc, P., Cunat, S., Dereure, O., Dujols, P., Giansily-Blaizot, M., Jorgensen, C., Konate, A.J.H., 2010.** The Southern French registry of genetic hemochromatosis: a tool for determining clinical prevalence of the disorder and genotype penetrance. 95, 551.
- Alkhouri, N., Gonzalez-Peralta, R.P., Medici, V.J.H.C., 2023.** Wilson disease: a summary of the updated AASLD practice guidance. 7, e0150.
- Bardou-Jacquet, É., 2022.** . Prise en charge de l’hémochromatose : recommandations européennes (EASL). FMC-HGE. Journal Article,(France),p31-39.
- Benoist, J.-F., Garnotel, R., Bourdain, C.A., 2020.** Diagnostic biochimique des maladies héréditaires du métabolisme: profils métaboliques et difficultés de validation de méthode, Annales de Biologie Clinique, JLE Editions, pp. 469-470.
- BOUDEHANE, A., HADDOUCHE, T., DELLOUL, S., KOUCEM, K., 2020.** Validation d’une méthode analytique de dosage du cuivre urinaire par Spectrométrie d’Absorption Atomique Flamme.
- Chabrol, B., de Lonlay, P., 2011.** Maladies métaboliques héréditaires. Elsevier Masson Doin,paris,p7.
- Chan, S.E., Tran, A.M.J.C., 2024.** Maladie de Wilson chez une femme de 19 ans. 196, E421-E424.
- Debray, F.-G., WEEKERS, L., Dadoumont, C., Grandjean, C., DEBERG, M., Boemer, F., Bours, V.J.R.M.d.L., 2020.** Actualités thérapeutiques dans les erreurs innées du métabolisme. 75.
- Dev, S., Kruse, R.L., Hamilton, J.P., Lutsenko, S.J.F.i.c., biology, d., 2022.** Wilson disease: update on pathophysiology and treatment. 10, 871877.
- Duclos-Vallée, J.-C., Ichai, P., Chapuis, P., Misrahi, M., Woimant, F.J.R.P., 2006.** La maladie de Wilson. 56, 469-474.
- Ferreira, C.R., Rahman, S., Keller, M., Zschocke, J., Group, I.A., Abdenur, J., Ali, H., Artuch, R., Ballabio, A., Barshop, B.J.J.o.i.m.d., 2021.** An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). 44, 164-177.

- Gagaoua, M., 2016.** Manuel de travaux pratiques d'enzymologie générale et génie enzymatique. Algérie. Book, pp.25.
- Guillaud, O., 2023.** Maladie de Wilson. 13(2), 237-246.
- Häberle, J., Nuoffer, J.-M., Schläpfer, T.R., 2021.** Notions utiles pour le diagnostic de maladies métaboliques en pédiatrie pratique. Pädiatrie Schweiz Vol. 32, 2–6.
- Habes, D., Lachaux, A., Guillaud, O., Ory-Magne, F., Oussedik-Djebrani, N., Poujois, A., Sobesky, R., Vanlemmens, C., Woimant, F.J.P.e.P., 2020.** Maladie de Wilson: les 10 essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en pédiatrie. 3, 229-235.
- Huet, F., Karrer, M., Lasserre, A., & Ria, É, 2021.** Documents d'information sur le dépistage néonatal par examens biologiques. Rapport d'élaboration, Haute Autorité de Santé, Paris, p27.
- Huys, V., 2021.** Le rôle de l'anamnèse dans la co-construction du diagnostic. Espaces Linguistiques (1).
- Kadioğlu Yılmaz, B., Akgül, A.H.J.C., 2023.** Inherited metabolic diseases from past to present: a bibliometric analysis (1968–2023). 10, 1205.
- Kowdley, K.V., Brown, K.E., Ahn, J., Sundaram, V.J.O.j.o.t.A.C.o.G., ACG, 2019.** ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis. 114, 1202-1218.
- Kumachev, A., Frost, D.W.J.C., 2021.** Hyperferritinémie. 193, E1860-E1861.
- Lefrère, F.J.L.R.d.p., 2007.** Hémochromatose. 57, 2291-2296.
- Loeber, J.G., Platis, D., Zetterström, R.H., Schielen, P.J.J.m.s., 2021.** Dépistage néonatal en Europe-Évolution au cours de la dernière décennie et analyse de la situation actuelle par la Société internationale de dépistage néonatal. 37, 441-456.
- Loréal, O., Ropert, M., Mosser, A., Déhais, V., Deugnier, Y., David, V., Brissot, P., Jouanolle, A.-M.J.L.P.M., 2007.** Physiopathologie et génétique de l'hémochromatose HFE de type 1. 36, 1271-1277.
- Nalbone, G., Cicolella, A., Laot-Cabon, S.J.S.p., 2013.** Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques: un défi majeur en santé publique. 25, 45-49.
- Nicolas, G., Vaultont, S.J.m.s., 2005.** Le mécanisme d'action de l'hepcidine déchiffré. 21, 7-9.
- Orphanet, C., 2018.** Vivre avec une maladie rare en France: Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches (aidants familiaux/aidants proches), Décembre, paris, p 89.
- Abergel, A., 2022.** Hyperferritinémie : "Que fer ?", p139-149.

Adams, P.J.I.j.o.l.h., 2015. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. 37, 25-30.

Aguilar-Martinez, P., Bismuth, M., Blanc, F., Blanc, P., Cunat, S., Dereure, O., Dujols, P., Giansily-Blaizot, M., Jorgensen, C., Konate, A.J.H., 2010. The Southern French registry of genetic hemochromatosis: a tool for determining clinical prevalence of the disorder and genotype penetrance. 95, 551.

Alkhoury, N., Gonzalez-Peralta, R.P., Medici, V.J.H.C., 2023. Wilson disease: a summary of the updated AASLD practice guidance. 7, e0150.

Bardou-Jacquet, É., 2022. . Prise en charge de l'hémochromatose : recommandations européennes (EASL). FMC-HGE. Journal Article,(France),p31-39.

Benoist, J.-F., Garnotel, R., Bourdain, C.A., 2020. Diagnostic biochimique des maladies héréditaires du métabolisme: profils métaboliques et difficultés de validation de méthode, Annales de Biologie Clinique, JLE Editions, pp. 469-470.

BOUDEHANE, A., HADDOUCHE, T., DELLOUL, S., KOUCEM, K., 2020. Validation d'une méthode analytique de dosage du cuivre urinaire par Spectrométrie d'Absorption Atomique Flamme.

Chabrol, B., de Lonlay, P., 2011. Maladies métaboliques héréditaires. Elsevier Masson Doin,paris,p7.

Chan, S.E., Tran, A.M.J.C., 2024. Maladie de Wilson chez une femme de 19 ans. 196, E421-E424.

Debray, F.-G., WEEKERS, L., Dadoumont, C., Grandjean, C., DEBERG, M., Boemer, F., Bours, V.J.R.M.d.L., 2020. Actualités thérapeutiques dans les erreurs innées du métabolisme. 75.

Dev, S., Kruse, R.L., Hamilton, J.P., Lutsenko, S.J.F.i.c., biology, d., 2022. Wilson disease: update on pathophysiology and treatment. 10, 871877.

Duclos-Vallée, J.-C., Ichaï, P., Chapuis, P., Misrahi, M., Woimant, F.J.R.P., 2006. La maladie de Wilson. 56, 469-474.

Ferreira, C.R., Rahman, S., Keller, M., Zschocke, J., Group, I.A., Abdenur, J., Ali, H., Artuch, R., Ballabio, A., Barshop, B.J.J.o.i.m.d., 2021. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). 44, 164-177.

Gagaoua, M., 2016. Manuel de travaux pratiques d'enzymologie générale et génie enzymatique.Algérie. Book, pp.25.

- Guillaud, O., 2023.** Maladie de Wilson. 13(2), 237-246.
- Häberle, J., Nuoffer, J.-M., Schläpfer, T.R., 2021.** Notions utiles pour le diagnostic de maladies métaboliques en pédiatrie pratique. *Pädiatrie Schweiz* Vol. 32, 2–6.
- Habes, D., Lachaux, A., Guillaud, O., Ory-Magne, F., Oussedik-Djebrani, N., Poujois, A., Sobesky, R., Vanlemmens, C., Woimant, F.J.P.e.P., 2020.** Maladie de Wilson: les 10 essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en pédiatrie. 3, 229-235.
- Huet, F., Karrer, M., Lasserre, A., & Ria, É, 2021.** Documents d’information sur le dépistage néonatal par examens biologiques. Rapport d’élaboration ,Haute Autorité de Santé , Paris,p27.
- Huys, V., 2021.** Le rôle de l’anamnèse dans la co-construction du diagnostic. *Espaces Linguistiques* (1).
- Kadioğlu Yılmaz, B., Akgül, A.H.J.C., 2023.** Inherited metabolic diseases from past to present: a bibliometric analysis (1968–2023). 10, 1205.
- Kowdley, K.V., Brown, K.E., Ahn, J., Sundaram, V.J.O.j.o.t.A.C.o.G., ACG, 2019.** ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis. 114, 1202-1218.
- Kumachev, A., Frost, D.W.J.C., 2021.** Hyperferritinémie. 193, E1860-E1861.
- Lefrère, F.J.L.R.d.p., 2007.** Hémochromatose. 57, 2291-2296.
- Loeber, J.G., Platis, D., Zetterström, R.H., Schielen, P.J.J.m.s., 2021.** Dépistage néonatal en Europe-Évolution au cours de la dernière décennie et analyse de la situation actuelle par la Société internationale de dépistage néonatal. 37, 441-456.
- Loréal, O., Ropert, M., Mosser, A., Déhais, V., Deugnier, Y., David, V., Brissot, P., Jouanolle, A.-M.J.L.P.M., 2007.** Physiopathologie et génétique de l'hémochromatose HFE de type 1. 36, 1271-1277.
- Nalbone, G., Cicolella, A., Laot-Cabon, S.J.S.p., 2013.** Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques: un défi majeur en santé publique. 25, 45-49.
- Nicolas, G., Vaultont, S.J.m.s., 2005.** Le mécanisme d’action de l’hepcidine déchiffré. 21, 7-9.
- Orphanet, C., 2018.** Vivre avec une maladie rare en France: Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches (aidants familiaux/aidants proches), Décembre , paris,p 89.
- Ramdane, A., Guesmia, A., Cheloufi, R., Chikhi, Y., Cheraitia, S., Fadila, L., Zemmouchi, C., Kouihal, W., Ouldgougam, R., Lahcene, M.J.j.a.d.m., 2018.** Maladie de Wilson: à propos de 3 observations. 26, 38-42.

- Rais, K., Dedane, E., Chahi, K., Koulali, H., Zazour, A., Khannoussi, W., Kharrasse, G., Ismaili, Z.J.P.C.M., 2023.** La maladie de Wilson chez l'adulte: à propos de 4 cas. 12.
- Saudubray, J.-M.J.P.E.P., 2024.** Brève histoire des maladies métaboliques héréditaires. 7, 75-83.
- Schrauwen-Hinderling, V.B., Schols, A.M.J.J.o.A.P., 2018.** Imaging in metabolic research: challenges and opportunities. 124, 160-161.
- Scotet, V., Le Gac, G., Mérour, M.-C., Mercier, A.-Y., Chanu, B., Ka, C., Mura, C., Nousbaum, J.-B., Férec, C.J.B.M.G., 2005.** Impact of HFE genetic testing on clinical presentation of hereditary hemochromatosis: new epidemiological data. 6, 1-9.
- Szczerbinska, A., Kasztelan-Szczerbinska, B., Rycyk-Bojarzynska, A., Kocki, J., Cichoż-Lach, H.J.J.o.C.M., 2024.** Hemochromatosis—How Not to Overlook and Properly Manage “Iron People”—A Review. 13, 3660.
- Touati, G., Gorce, M., Oliver-Petit, I., Broué, P., Ausseil, J.J.m.s., 2021.** Les nouvelles maladies héréditaires du métabolisme du programme français de dépistage néonatal. 37, 507-518.
- Tran, C., Superti-Furga, A., Hochuli, M., 2021.** Maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte: quelle situation en Suisse?., 32,p23.
- Verstraete, G.J.L.m., 2022.** Que faire devant une hyperferritinémie? 141, 14.
- Woimant, F., Trocello, J.-M., Girardot-Tinant, N., Chaine, P., Sobesky, J., Duclos-Vallée, J., Chappuis, P., El Balkhi, S., Poupon, J.J.E.-N., 2013.** Maladie de Wilson. 10, 1-14.
- Zoller, H., Schaefer, B., Vanclooster, A., Griffiths, B., Bardou-Jacquet, E., Corradini, E., Porto, G., Ryan, J., Cornberg, M.J.J.o.h., 2022.** EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. 77, 479-502.
- Gulani A, Weiler T.** *Genetics, Autosomal Recessive*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Mis à jour le 1er mai 2023.



Déclaration de correction de mémoire de master 2025

Référence du mémoire N°: / 2025	PV de soutenance N°: / 2025
---------------------------------------	-----------------------------------

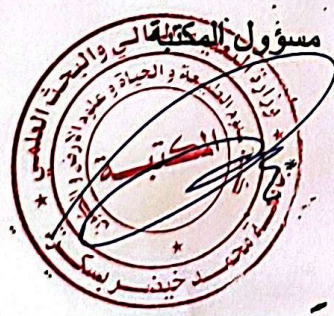
Nom et prénom(en majuscule) de l'étudiant (e) :	لقب و اسم الطالب (ت) :
Messaoui Anis	المرابط أنيس

La mention التقدير	Note(./20) العلامة	L'intitulé de mémoire المذكرة عنوان
Très bien	16,66	Les Maladies Métaboliques chez l'Adulte (l'hémochromatose héréditaire et la maladie de Wilson)

تصريح وقرار الأستاذ المشرف : Déclaration et décision de l'enseignant promoteur :

<p>Déclaration :</p> <p>Je soussigné (e), (grade) à l'université de....., avoir examiné intégralement ce nemoire après les modifications apportées par l'étudiant.</p> <p>J'atteste que :</p> <p>le document à été corrigé et il est conforme au model de forme du département SNV toutes les corrections ont été faites strictement aux commandations du jury. d'autres anomalies ont été corrigées</p>	<p style="text-align: center;">تصريح:</p> <p>أنا الممضي (ة) أسفله الأستاذ المشرف عليه بالجامعة (الرتبة) ، أصرح بأنني راجعت محتوى هذه المذكرة كليا مراجعة دقيقة وهذا بعد التصحيحات التي أجراها الطالب بعد المناقشة، وعليه أشهد بان : * المذكرة تتوافق بشكلها الحالي مع النموذج المعتمد لقسم علوم الطبيعة والحياة. * المذكرة صححت وفقا لكل توصيات لجنة المناقشة * تم تدارك الكثير من الإختلالات المكتشفة بعد المناقشة</p>
---	---

<p>Décision :</p> <p>Sur la base du contenu scientifique, de degré de conformité de pourcentage des fautes linguistiques, Je décide que ce mémoire doit être classé sous la catégorie</p>	<p style="text-align: center;">قرار:</p> <p>اعتمادا على درجة مطابقتها للنموذج، على نسبة الأخطاء اللغوية وعلى المحتوى العلمي أقرر أن تصنف هذه المذكرة في الدرجة</p>						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 16.6%;">مقبول E</td> <td style="width: 16.6%;">عادي D</td> <td style="width: 16.6%;">حسن C</td> <td style="width: 16.6%;">جيد جدا B</td> <td style="width: 16.6%;">ممتاز A</td> <td style="width: 16.6%;">متميز A+</td> </tr> </table>	مقبول E	عادي D	حسن C	جيد جدا B	ممتاز A	متميز A+	<p style="font-size: 2em; font-weight: bold;">B</p>
مقبول E	عادي D	حسن C	جيد جدا B	ممتاز A	متميز A+		



الأستاذ المشرف

التاريخ
 2025 / 06 / 09