

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1666

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement  
par  
**Marie-Céline FRANÇOIS-HEUDE**

Le 15 octobre 2020

**MOUVEMENTS ANORMAUX**  
**DANS LES PATHOLOGIES DU CATABOLISME DE LA VALINE**  
**(HIBCH ET ECHS1)**

Directrice de thèse : Pr Agathe ROUBERTIE

**JURY**

Monsieur le Professeur Yves CHAIX	Président
Madame le Professeur Agathe ROUBERTIE	Assesseur
Docteur Christine BREFEL-COURBON	Assesseur
Docteur Claude CANCES	Assesseur
Docteur Guy TOUATI	Suppléant



**TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2019**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RIMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHEMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

**37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE**

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe**

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDA Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**Doyen : Didier CARRIE**

**P.U. - P.H.**

**2<sup>ème</sup> classe**

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. QLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSER-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**Professeur Associé Médecine générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
M. POUTRAIN Jean-Christophe

**Professeur Associé en Neurologie**

Mme PAVY-LE TRAON Anne

**Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière**

Mme MALAUDA Sandra

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

**Doyen : Elie SERRANO**

**P.U. - P.H.**

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

2<sup>ème</sup> classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**P.U. Médecine générale**

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme CORRE Jill	Hématologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie'	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VALLET Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
<b>M.C.U. Médecine générale</b>		<b>M.C.U. Médecine générale</b>	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr CHICOULAA Bruno  
Dr FREYENS Anne  
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Leila  
Dr. BOUSSIER Nathalie

## RESUME :

Les gènes *HIBCH* et *ECHS1* codent pour des enzymes clés du catabolisme de la valine, respectivement pour 3-hydroxyisobutyryl-coenzyme A (CoA) hydrolase et short-chain enoyl-CoA hydratase. L'altération de l'une de ces enzymes engendre des pathologies héréditaires du métabolisme rares, pouvant se révéler par un syndrome de Leigh et dans lesquelles des mouvements anormaux sont parfois présents. Les mouvements anormaux affectent particulièrement la qualité de vie des patients. A travers une cohorte de 18 patients (*HIBCH* : 5 ; et *ECHS1* : 13) et une revue systématique des patients de la littérature, nous avons analysé le phénotype des patients avec altération des gènes *HIBCH* (38 patients) et *ECHS1* (85 patients) en nous intéressant particulièrement à l'analyse des mouvements anormaux. Ces deux pathologies neurologiques sont très semblables sur le plan phénotypique et de début précoce avant l'âge de 10 ans. Environ 60-70% des patients atteints présentent des mouvements anormaux, permanents ou paroxystiques. En dehors des formes de type dyskinésies paroxystiques, les patients présentent des mouvements anormaux, isolés ou combinés, avec une composante dystonique prédominante mais pouvant se manifester par d'autres types de mouvements anormaux (chorée, hypokinésie, athétose, myoclonies, tremblements), souvent associés à d'autres signes neurologiques. Les patients atteints d'une forme de type dyskinésies paroxystiques ont généralement une dystonie paroxystique pure avec examen clinique normal et une absence d'altération majeure de leur développement psychomoteur.

MOTS-CLÉS : *HIBCH*, *ECHS1*, mouvements anormaux, pathologies héréditaires du métabolisme.

## ABSTRACT:

*HIBCH* and *ECHS1* genes encode two enzymes implicated in critical step valine catabolism, respectively 3-hydroxyisobutyryl-coenzyme A (CoA) hydrolase and short-chain enoyl-CoA hydratase. *HIBCH* deficiency (HIBCHD) or *ECHS1* deficiency (ECSH1D) generate rare error in metabolism diseases, possibly revealed by Leigh syndrom with sometimes movements disorders. Movement disorders particularly affect health-related quality of life. Using a cohort of 18 patients (HIBCHD: 5; ECSH1D: 13) and literature patients, we analysed HIBCHD (38 patients) and ECSH1D (85 patients) phenotypes focusing on movement disorders. These two neurologic diseases have very similar phenotype and an early onset before 10 years old. About 60-70% of patients presented permanent ou paroxysmal movement disorders. With the exception of paroxysmal dyskinesias forms, patients present abnormal movements, isolated or combined, with a predominant dystonic component but which may manifeste by other types of abnormal movements (chorea, hypokinesia, athetosis, myoclonus, tremors), often associated with other neurological signs. Patients with paroxysmal dyskinesias forms usually have pur paroxysmal dystonia with normal clinical examination and no major impairment in their psychomotor development.

KEYWORDS: *HIBCH*, *ECHS1*, movement disorders, error of metabolism diseases

## REMERCIEMENTS

---

*Aux membres de mon Jury de thèse*

**A Monsieur le Professeur Yves Chaix,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie dans le service de neuropédiatrie de l'hôpital des enfants de Purpan et d'avoir mis à ma disposition les connaissances théoriques et pratiques afin que ma formation à la discipline soit la plus complète et intéressante possible.

**A Madame le Professeur Agathe Roubertie,**

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet si intéressant et de m'avoir guidée tout au long de ce travail avec bienveillance, disponibilité et attention. Tu as toujours été là pour moi et tu m'as permis d'explorer librement ce sujet tout en me dirigeant activement. Je te suis très reconnaissante d'avoir pu m'enrichir de tes connaissances et de tes conseils. C'est un plaisir de travailler à tes côtés et j'espère que cette collaboration se poursuivra dans ces prochaines années.

**A Madame le Docteur Christine Brefel-Courbon,**

Je vous remercie de siéger à mon jury de thèse et de m'apporter votre regard expert de neurologue spécialisée dans les mouvements anormaux.

**A Monsieur le Docteur Claude Cances,**

Je te suis profondément reconnaissante de m'avoir accompagnée tout au long de ma formation de neuropédiatrie depuis mon premier semestre jusqu'à la fin de mon internat. Tu as su m'apporter le soutien et la pédagogie nécessaires à chacune des étapes de mon apprentissage, aussi bien dans la pratique clinique que par ton encadrement scientifique. Travailler à ton contact m'a confortée dans mon souhait de m'engager dans cette belle spécialité qu'est la neuropédiatrie. Par ton aide et ta compréhension, tu m'as permis d'y parvenir et j'espère que cette collaboration se poursuivra encore pendant de nombreuses années. Je te remercie donc d'avoir accepté de juger ma thèse, ultime étape de ma formation initiale.

**A Monsieur le Docteur Guy Touati,**

Je vous remercie de participer à mon jury de thèse. Votre avis en tant que pédiatre spécialisé dans les maladies héréditaires du métabolisme compte beaucoup pour moi.

*A ceux qui ont participé activement à ce travail,*

**A Madame le Docteur Elise Lebigot,**

Je vous suis reconnaissante de m'avoir transmis les noms des médecins référents et les données génétiques des patients porteurs des variants pathogènes dans les gènes *HIBCH* et *ECHS1*. Je vous remercie de m'avoir aidée à analyser les variants et à tenter d'établir une corrélation génotype-phénotype.

**A Monsieur le Docteur Nicolas Leboucq,**

Je vous remercie pour votre gentillesse et le temps passé à relire les IRM cérébrales de nos patients. Vos compétences et vos conseils m'ont été très précieux dans ce travail.

**A Madame le Docteur Marie-Thérèse Abi Warde, à Monsieur le Dr Claude Cances, à Madame le Dr Léna Damaj, à Madame le Dr Diane Doummar, à Madame le Dr Caroline Espils-Taris, à Monsieur le Dr Emmanuel Flamand-Roze, à Monsieur le Dr Joel Fluss, à Madame le Dr Ilse Kern, à Madame le Dr Pascale De Lonlay, à Monsieur le Professeur Arnold Munnich, à Madame le Dr Marie-Aude Spitz, à Madame le Dr Stéphanie Torre, à Monsieur le Docteur Guy Touati,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'inclure vos patients dans mon étude et de m'avoir transmis les nombreuses données et les vidéos des patients les concernant. Sans votre collaboration, je n'aurais pu mener à bien ce travail.

**Aux patients et à leur famille,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cette étude. Sans vous, ce travail n'aurait jamais pu exister.

**Aux infirmières de l'EEG de Toulouse, à Pauline et aux secrétaires de Montpellier et de Toulouse,**

Je vous remercie de votre gentillesse et de m'avoir facilité la vie.

*A ceux qui m'ont accompagnée au cours de mon internat,*

**A Monsieur le Professeur François Rivier,**

Au sein de votre service de Neuropédiatrie de Montpellier, vous m'avez d'abord communiqué la passion de la neuropédiatrie au cours de mon externat, puis vous m'avez permis d'acquérir l'expérience et les connaissances au cours d'un semestre d'interCHU tout aussi plaisant. J'espère avoir la chance de poursuivre dans cette voie en tant que membre de votre équipe. Vos compétences tant professionnelles qu'humaines sont un exemple pour moi et j'espère pouvoir acquérir un jour ces qualités.

**A Madame le Docteur Sarai Urtiaga Valle,**

Je te remercie de ta gentillesse et de tout ce que tu m'as appris en tant que chef de clinique au cours de mon interCHU sur Montpellier. C'est toujours un plaisir d'évoluer à tes côtés.

**A Madame le Docteur Lydia Abou Haidar,**

Je te remercie de m'avoir formée tout au long de mon parcours en tant qu'interne lors de mon externat puis en tant qu'assistante lors de mon internat.

**A Madame le Professeur Agathe Roubertie, A Monsieur le Docteur Pierre Meyer, à Madame le Docteur Julie Leydet, à Madame le Docteur Pauline Comet Didierjean, à Madame le Docteur Danielle Cuntz, à Madame le Docteur Ulrike Walther Louvier, à Madame le Docteur Blanca Mercedes Alavarez, à Madame le Docteur Oriane Lopez,**

Je vous remercie de votre bienveillance, de vos conseils et de votre enseignement au cours de mon trimestre d'externat et de mon semestre d'internat à Montpellier.

**A Sylvie,**

Je te remercie de m'avoir apporté ton aide tout au long de ces années autant morale que technique. Ton soutien m'a été précieux et je t'en serai toujours profondément reconnaissante.

**A Madame le Dr Marine Michelet,**

Je te remercie de m'avoir guidée au cours de ma première année d'internat. Ta bienveillance, tes connaissances et ton enseignement au cours de ces dernières années ont rendu ces années plus douces.

**A Madame le Dr Carole Chilou,**

C'est un plaisir d'avoir passé ces quelques mois en ta présence dans le service de réanimation pédiatrique. Tes compétences médicales, tes capacités relationnelles, ta gentillesse et ta sincérité font de toi le genre de médecin que j'aimerais être plus tard.

**A Madame le Dr Mireille Cossee,**

Je vous remercie de m'avoir apporté des connaissances génétiques et de m'avoir guidée au cours de travaux scientifiques.

**Aux membres du service de Neuropédiatrie de l'hôpital des enfants de Toulouse,**

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et d'avoir partagé avec moi vos compétences dans un domaine qui me plaît tant.

**Aux membres du service de Réanimation pédiatrique de l'hôpital des enfants de Toulouse,**

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre service. Votre humour, votre bonne humeur et votre sens de la pédagogie ont rendu ce stage vraiment très plaisant. C'est toujours avec grand plaisir que je vous retrouve en garde.

**Aux membres du centre de rééducation Paul Dottin,**

Je vous remercie de m'avoir soutenue au cours de la finalisation de ma thèse, de votre bienveillance et de votre patience.

**Aux membres du service de pédiatrie du centre hospitalier de Auch, du service de néonatalogie, de pneumopédiatrie et d'hémato-oncologie pédiatrique de l'hôpital des enfants de Toulouse,**

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et de votre gentillesse.

**A Adéla, ma cointerne devenue ma chef,**

Je te remercie de m'avoir supportée et fait rire au cours de stages pas tous les jours drôles.

**A mes cointernes, à tous les médecins, infirmières, puéricultrices, aides-soignants, auxiliaires de puériculture, cadres, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, éducateurs, secrétaires,**

Je vous remercie de m'avoir épaulée et supportée tout au long de mon internat.

*A mes proches,*

**A mes parents Evelyne et Alain,**

Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements pendant toutes ces années. Vous étiez présents à chaque étape de cette longue aventure et vos conseils avisés m'ont toujours aidée à prendre les bonnes décisions, alors qu'elles n'étaient pas toujours évidentes pour moi. Je suis heureuse d'en être arrivée là aujourd'hui et c'est grâce à vous.

**A mon chéri, Antoine,**

Tu étais à mes côtés, chaque jour, malgré la distance, pendant toutes ces années. Tu m'as toujours soutenue, encouragée, poussée, pour que je parvienne à faire ce que j'aime. A chaque obstacle, je pouvais compter sur toi pour surmonter mes doutes et mes difficultés. Tu as relu ma thèse avec attention et minutie. Je te remercie pour toute l'aide et l'amour que tu m'as apportés.

**A mes frères Marc et Alexandre,**

Je vous remercie de l'aide et de l'affection que vous m'avez apportées tout au long de mon cursus.

**A mes amis, Clara, Adam, Nicolas, Audrey, Chrys,**

Je vous remercie d'avoir été à mes côtés dans les moments durs comme dans les moments agréables pendant toutes ces années.

## TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS .....	15
INTRODUCTION.....	18
1 ETAT DE L'ART .....	19
1.1 Pathologies associées aux gènes <i>HIBCH</i> et <i>ECHS1</i> .....	19
1.1.1 Déficit en 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCHD).....	19
1.1.2 Déficit en short-chain enoyl-CoA hydratase 1 (ECHS1D) .....	22
1.2 Physiopathologie .....	27
1.2.1 Physiopathologie commune à HIBCHD et ECHS1D : altération du catabolisme de la valine et du propionyl-CoA.....	27
1.2.2 Spécificité du déficit en <i>ECHS1</i> .....	31
1.3 Les mouvements anormaux .....	34
1.3.1 Anatomie cérébrale et Physiologie du mouvement.....	34
1.3.2 Sémiologie des mouvements anormaux.....	39
1.3.3 Mouvements anormaux dans les maladies héréditaires du métabolisme.....	49
1.4 Problématiques et Objectifs.....	54
2 METHODES.....	55
2.1 Patients.....	55
2.2 Critères de jugement.....	55
2.3 Paramètres évalués .....	55
2.3.1 Evaluation des mouvements anormaux.....	55
2.3.2 Evolution de la pathologie et caractéristiques cliniques .....	55
2.3.3 Investigations paracliniques .....	57
2.4 Analyse des données.....	60
2.5 Ethique.....	60
3 RESULTATS.....	61
3.1 <i>HIBCH</i> .....	61
3.1.1 Clinique.....	62
3.1.2 Prise en charge et évolution .....	66
3.1.3 Paraclinique.....	68
3.1.4 Imagerie cérébrale (IRM cérébrale).....	69
3.1.5 Mouvements anormaux .....	73
3.1.6 Génétique et corrélation génotype-phénotype.....	76
3.2 <i>ECHS1</i> .....	78
3.2.1 Clinique.....	78
3.2.2 Prise en charge et évolution .....	84

3.2.3	Paraclinique .....	86
3.2.4	Imagerie cérébrale (IRM cérébrales).....	87
3.2.5	Mouvements anormaux .....	95
3.2.6	Génétique et corrélation génotype-phénotype.....	99
3.3	Comparaison des gènes <i>HIBCH</i> et <i>ECHS1</i> .....	100
3.3.1	Clinique et évolution .....	101
3.3.2	Paraclinique et IRM cérébrale.....	103
3.3.3	Mouvements anormaux .....	105
4	DISCUSSION .....	107
4.1	Protocole de prise en charge de HIBCHD et ECHS1D.....	107
4.2	Limites et perspectives .....	110
5	CONCLUSION.....	112
	BIBLIOGRAPHIE .....	113
	FIGURES ET TABLEAUX.....	121
5.1	Figures .....	121
5.2	Tableaux .....	122
	ANNEXES .....	123

# ABRÉVIATIONS

---

- 23DH2MB : 2,3-dihydroxy-2-méthylbutyrate
- AC : acétyl-CoA carboxylase
- ADP : adénosine diphosphate
- AG1 : acidémie glutarique de type 1
- ATP : adenosine triphosphate
- BCAA : acides aminés à chaîne ramifiée (Leucine, Isoleucine, Valine)
- BCAT : branched chain amino acid aminotransferase
- BCKDH : branched chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase
- CAA : chromatographie des acides aminés
- CAAcr : chromatographie des acides aminés du liquide céphalo-rachidien.
- CAAp : chromatographie des acides aminés plasmatiques
- CAAu : chromatographie des acides aminés urinaires
- CAO : chromatographie des acides organiques urinaires
- CoA : Coenzyme A
- D1 : neurones de projection striataux exprimant le récepteur D1
- D2 : neurones de projection striataux exprimant le récepteur D2
- DS : déviation standard
- DWI : diffusion weighted imaging
- ECG : électrocardiogramme
- EEG : électroencéphalogramme
- ECHS1D : Déficit en short-chain enoyl-CoA hydratase 1
- FLAIR : fluid attenuated inversion recovery
- GMFCS – E & R : Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised
- GPe : globus pallidus externe
- GPi : globus pallidus interne
- HADH : hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
- HIBCHD : déficit en 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase ou acidurie méthacrylique
- HIBCH : Enzyme 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase
- HIBDH : 3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase
- HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
- IBDH : Isobutyryl-CoA dehydrogenase

IBDHD : déficit en Isobutyryl-CoA dehydrogenase  
IVA : acidémie isovalérique  
IVD : Isovaleryl CoA dehydrogenase  
KAT : 3-ketoacyl-CoA thiolase ;  
LCEH : long-chain 2 enoyl-CoA hydratase ;  
LCHAD : long-chain L3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase  
MCAD : Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase  
MCC : 3- methylcrotonyl-CoA carboxylase  
MCCD : déficit en 3- methylcrotonyl-CoA carboxylase  
MD : malonyl-CoA décarboxylase  
MDD : déficit en malonyl-CoA décarboxylase.  
MGH : 3-methylglutaconic-CoA hydratase  
MHBD : 2-methyl-3-hydroxyisobutyric dehydrogenase  
MHBDD : déficit en 2-methyl-3-hydroxyisobutyric dehydrogenase  
MMA : acidurie methylmalonique  
MMSDH : methylmalonic semialdehyde dehydrogenase  
MSUD : maladie du sirop d'érable  
MTP : mitochondrial trifunctional proteine  
MUT : methylmalonyl-CoA mutase  
NAcSCPC : N-acétyl-S-(2-carboxypropyl)cystéine  
NCBI : National Center for Biotechnology Information  
NST : noyau subthalamique  
OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man  
OXPHOS : phosphorylation oxydative  
PA : acidémie propionique  
PCC : Propionyl-CoA carboxylase  
PDHc : complexe pyruvate déshydrogénase  
PEA : potentiels évoqués auditifs  
PED (Paroxysmal exertion-induced dyskinesia) : Les dyskinésies induites par l'exercice  
PEV : potentiels évoqués visuels  
PKD (paroxysmal kinesigenic dyskinesia) : dyskinésies kinésigéniques paroxystiques  
PNKD (paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia) : Les dyskinésies non kinésigéniques paroxystiques  
SBCA : Methylbutyryl CoA dehydrogenase

SBCAD : déficit en Methylbutyryl CoA dehydrogenase  
SCAD : Short-chain acyl-CoA dehydrogenase  
SCEC : S-(2-carboxyethyl)cystéine  
SCECM : S-(2-caboxyethyl)cystéamine  
SCEH : Enzyme short-chain-énoyl-CoA hydratase ou crotonase  
SCEHD : déficit en short chain enoyl CoA hydratase  
SCPC : S-(2-carboxypropyl)cystéine  
SCPCM : S-(2-caboxypropyl)cystéamine  
SNc : Substantia nigra pars compacta  
SNr : substantia nigra pars reticulata  
TCA : cycle tricarboxylique ou cycle de Krebs  
VLCAD : Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase

## INTRODUCTION

Les maladies héréditaires du métabolisme constituent un groupe de pathologies rares impliquant l'altération d'une enzyme spécifique ou d'une voie biochimique responsable du mécanisme physiopathologique<sup>1,2</sup>. Environ un tiers d'entre elles engendre des mouvements anormaux<sup>3</sup>. Les troubles du mouvement chez l'enfant dans le cadre des maladies héréditaires du métabolisme, même avec un traitement, ne sont que rarement résolus complètement et peuvent entraîner une invalidité à vie. Ainsi, l'augmentation de la sévérité des mouvements anormaux serait corrélée avec la baisse des scores de qualité de vie. En effet, les mouvements anormaux auraient plus d'impact sur la qualité de vie que les autres troubles chroniques de l'enfant alors que les maladies héréditaires du métabolisme affectent déjà en elles-mêmes la qualité de vie des patients<sup>4</sup>. Les maladies associées aux variants pathogènes des gènes *HIBCH* et *ECHSI* appartiennent au groupe des maladies héréditaires du métabolisme et semblent présenter un phénotype proche. Elles affectent plusieurs fonctions métaboliques : le catabolisme des acides aminés (notamment celui de la valine), la bêta-oxydation des acides gras, le fonctionnement mitochondrial. Ces pathologies entraînent une symptomatologie neurologique pouvant s'exprimer par des mouvements anormaux, parfois dans le cadre d'un syndrome de Leigh. On retrouve dans la littérature quelques rapports de cas décrivant des mouvements anormaux en relation avec des variants pathogènes des gènes *HIBCH* ou *ECHSI* mais il existe encore peu de données sur ce sujet. Or, l'étude des mouvements anormaux dans ces deux pathologies rares pourrait aider à réaliser leur diagnostic et à adapter leur prise en charge pour améliorer la qualité de vie de ces patients. L'objectif de cette étude est d'une part de décrire les mouvements anormaux présents en cas de variant pathogène des gènes *HIBCH* et *ECHSI* ; d'autre part de réaliser les profils phénotypique et génétique de ces deux pathologies, de les comparer entre elles et avec d'autres maladies héréditaires du métabolisme ayant une histoire de la maladie semblable.

# 1 ETAT DE L'ART

## 1.1 Pathologies associées aux gènes *HIBCH* et *ECHS1*

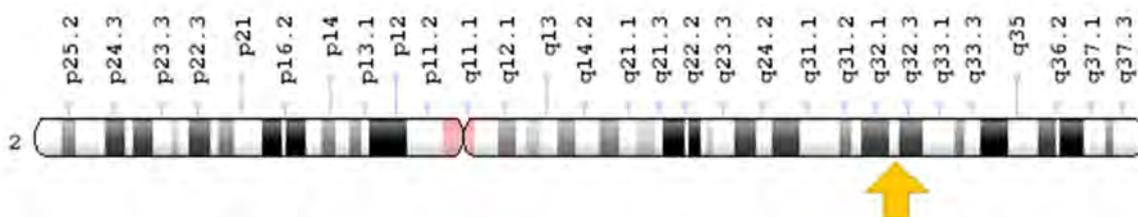
### 1.1.1 Déficit en 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCHD)

#### 1.1.1.1 Epidémiologie

Le déficit en 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCHD) ou acidurie méthacrylique<sup>5</sup> a été décrit pour la première fois en 1982<sup>6</sup>. Il correspond à une perte de fonction du gène *HIBCH*, ce qui engendre une défaillance de la protéine 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH). L'incidence estimée de HIBCHD dans la population générale varie de 1/127 939 chez les Asiatiques de l'Est à 1/551 545 chez les Européens, alors qu'il n'existe pas encore de données sur l'incidence en Amérique du Sud<sup>7</sup>.

#### 1.1.1.2 Génétique

Le gène *HIBCH* est un gène nucléaire de 115,200 kb<sup>8</sup> situé sur le chromosome 2, en position 2q32.2 (figure 1).



**Figure 1 : position du gène *HIBCH* sur le chromosome 2 (issu de Genetics Home Reference<sup>9</sup>)**

La référence OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) de *HIBCH* est 610690. Il existe 2 variants dont les NCBI (National Center for Biotechnology Information) Reference Sequence sont respectivement : NM\_014362.3 (variant 1) et NM\_198047.2 (variant 2). Le variant 1 est composé de 14 exons et le variant 2 de 13 exons.

#### 1.1.1.3 L'enzyme *HIBCH*

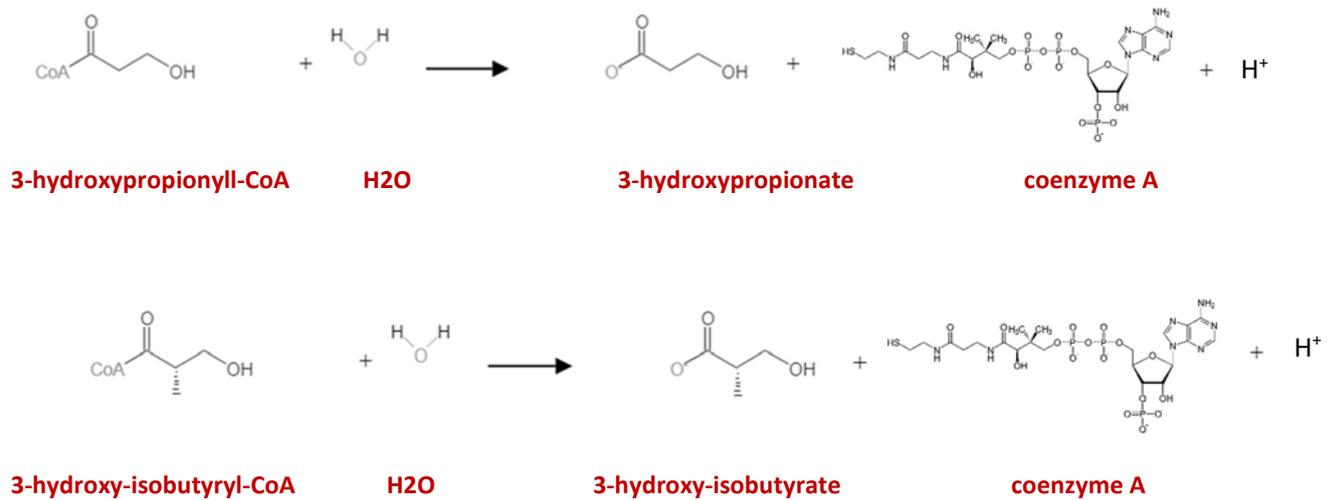
La 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (*HIBCH*) est une enzyme humaine mitochondriale constituée de 352 acides aminés avec une séquence principale mitochondriale de 28 acides aminés.

*HIBCH* joue un rôle dans le catabolisme de la valine en catalysant sa cinquième étape par la conversion du 3-hydroxyisobutyryl – CoA en 3-hydroxyisobutyrate. Elle joue également un

rôle secondaire dans le métabolisme du propionate en transformant le 3-hydroxypropionyl-CoA en 3-hydroxypropionate<sup>10</sup>.

Les réactions réalisées sont les suivantes (figure 2) :

- 3-hydroxypropionyl-CoA + H<sub>2</sub>O → 3-hydroxypropionate + coenzyme A + H<sup>+</sup>
- 3-hydroxy-isobutyryl-CoA + H<sub>2</sub>O → 3-hydroxy-isobutyrate + coenzyme A + H<sup>+</sup>



**Figure 2 : Réactions enzymatiques réalisées par l'enzyme 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH)**

#### 1.1.1.4 Clinique

HIBCHD est une pathologie neurodégénérative avec trois présentations possibles : une présentation avec retard de développement, une présentation néonatale avec acidose lactique et une présentation avec dyskinésies paroxystiques. L'atteinte neurologique est le plus souvent au premier plan et comprend un retard de développement psychomoteur et des signes cliniques à type d'hypotonie, d'hypertonie, de spasticité, d'ataxie, de mouvements anormaux, d'atteinte cognitive... C'est une pathologie systémique affectant de nombreux organes. On retrouve notamment des atteintes cardiaques, des atteintes ophtalmologiques, des mouvements oculaires anormaux, des atteintes auditives neurosensorielles, un retard staturopondéral, des atteintes osseuses, des dysmorphies faciales, des atteintes hépatiques, des hernies inguinales. Les signes peuvent aussi être présents en anténatal avec retard de croissance intra-utérin.

#### 1.1.1.5 *Paraclinique*

Sur le plan biochimique, la caractéristique la plus constante est l'hyperlactatémie et/ou hyperlactatorachie avec parfois une acidémie. La pyruvatémie peut être légèrement élevée ou normale.

La chromatographie des acides organiques urinaires (CAO) peut être parfois perturbée et notamment on peut retrouver une élévation du 2,3-dihydroxy-2-méthylbutyrate (23DH2MB). 23DH2MB est un acide organique aussi retrouvé dans l'acidurie propionique (par déficit en propionyl-CoA carboxylase, cofacteur B8) et le déficit en méthylmalonyl-CoA mutase (cofacteur B12)<sup>11</sup> mais son rôle dans ces pathologies est mal connu.

Dans la chromatographie des acides aminés (CAA) plasmatiques, on peut retrouver une hyperalaninémie et des élévations des acides aminés à chaîne ramifiée. Le profil des acylcarnitines est souvent normal mais il peut retrouver une augmentation de C4-carnitine. La présence de S-3-hydroxyisobutyryl-L-carnitine, issue du blocage de la catalysation du 3-hydroxyisobutyryl-CoA est très évocatrice de HIBCHD<sup>11</sup>.

Il peut exister une perturbation du fonctionnement mitochondrial avec une atteinte de la chaîne respiratoire et un déficit secondaire en complexe pyruvate déshydrogénase (PDHc).

Par une recherche spécifique, on peut retrouver la présence dans les urines des composés chimiques associant cystéine/cystéamine et métabolites du catabolisme de la valine (acryloyl-CoA et méthacrylyl-CoA). Cependant même si la présence de cystéine oriente fortement le diagnostic, elle est souvent masquée par la présence de glycine, alanine, citrulline<sup>12</sup>.

#### 1.1.1.6 *Imagerie cérébrale*

On peut retrouver à l'IRM cérébrale les éléments suivants :

- Un hypersignal T2 dans les noyaux gris centraux
- Une atrophie cérébrale
- Une agénésie ou une anomalie du corps calleux
- Une atrophie du cervelet
- Un pic de lactate à la spectroscopie.

### 1.1.1.7 *Evolution*

Le pronostic de l'HIBCHD néonatale est péjoratif avec environ 75% de décès dans la première année de vie, dus principalement à une acidose lactique très sévère ou à des dysfonctions du tronc cérébral à type d'apnée ou de bradycardie. En cas d'apparition plus tardive, environ un quart des patients sont décédés, tous dans l'enfance.

### 1.1.1.8 *Prise en charge*

Il n'existe pas de traitement curatif dans cette pathologie mais un régime d'éviction, une supplémentation vitaminique et un traitement symptomatique peuvent améliorer la qualité de vie et la survie des patients. En effet, un régime pauvre en valine peut partiellement améliorer l'état neurologique<sup>13,14</sup>. A l'opposé, le régime cétogène apparaît comme néfaste. L'administration de toxines mitochondriales, telles que l'acide valproïque et les perfusions prolongées de propofol, doivent être évitées. Un traitement par cocktail vitaminique (thiamine, riboflavine, carnitine, coenzyme Q, vitamine B6 et vitamine C) semble efficace mais peu utilisé.

Un traitement des manifestations symptomatiques est nécessaire. L'acidose métabolique sévère peut être traitée par des thérapies au bicarbonate, voir l'hémodialyse. Les autres manifestations nécessitant un traitement symptomatique sont les mouvements anormaux, les dysfonctions cardiaques, l'atrophie optique, la perte auditive et le retard de développement. HIBCHD, en cas de pathologie autosomique récessive grave, nécessite un conseil génétique. En ce sens, le dépistage des proches à risque, le diagnostic anténatal de grossesse à risque ou le diagnostic pré-implantatoire peuvent être proposés.

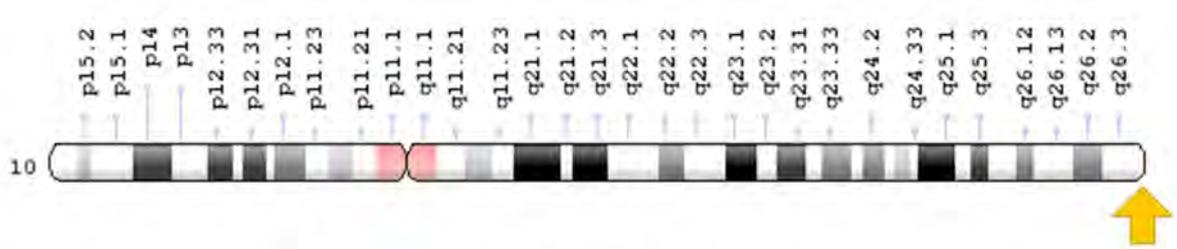
## 1.1.2 Déficit en short-chain enoyl-CoA hydratase 1 (ECHS1D)

### 1.1.2.1 *Epidémiologie*

Le déficit en short-chain enoyl-CoA hydratase 1 (ECHS1D) a été décrit pour la première fois en 1997<sup>15</sup>. Elle correspond à une perte de fonction du gène *ECHS1*, ce qui engendre une défaillance de la protéine short-chain enoyl-CoA hydratase (SCEH). La prévalence et l'incidence exactes sont inconnues. D'après Ganetzky et al. 2019<sup>16</sup>, Il y aurait 40 personnes de 31 familles affectées de différentes origines y compris l'Europe, l'Asie de l'Est, le Canada français et le Moyen-Orient<sup>16,17</sup>.

### 1.1.2.2 Génétique

Le gène *ECHS1* est un gène nucléaire de 11 kb situé sur le chromosome 10, en position 10q26.2 et 10q26.3 (figure 3).



**Figure 3 : position du gène *ECHS1* sur le chromosome 10 (issu de Genetics Home Reference<sup>18</sup>)**

Son identification OMIM est 602292 et son numéro d'accès GenBank est NM\_004092.3<sup>19</sup>.

Il est composé de huit exons<sup>16</sup>.

*ECHS1* code pour une protéine mitochondriale, la short-chain enoyl-CoA hydratase (SCEH).

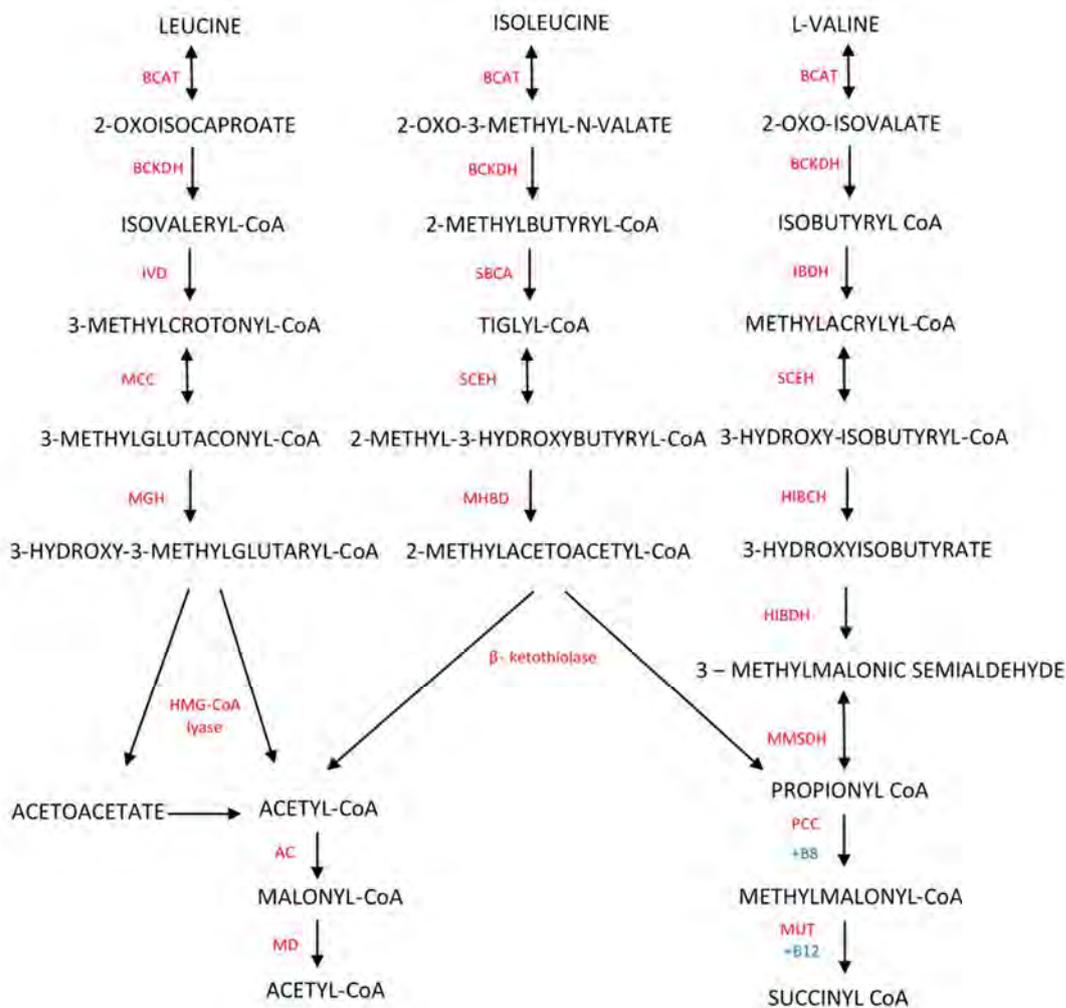
### 1.1.2.3 Fonction de l'enzyme SCEH

La short-chain enoyl-CoA hydratase (SCEH) ou crotonase est une enzyme humaine homohexamérique de 160 kD située dans la matrice mitochondriale<sup>20,21</sup>. Elle est constituée de 290 acides aminés avec une séquence principale mitochondriale de 27 acides aminés.

SCEH joue un rôle dans le catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée et en particulier le catabolisme de la valine, dans le catabolisme du propionate, dans le catabolisme de la lysine et du tryptophane et dans la bêta-oxydation des acides gras. En effet, SCEH intervient dans le catabolisme de la valine lors de sa quatrième étape en catalysant le méthacrylyl-CoA en 3-hydroxyisobutyryl-CoA (Figure 4).

La réaction est réversible : (S)-3-hydroxy-isobutyryl-CoA  $\leftrightarrow$  methacrylyl-CoA + H<sub>2</sub>O.

SCEH est aussi impliqué dans le catabolisme de l'isoleucine et de la leucine lors de leur quatrième étape (figure 4)<sup>22</sup>. Cependant, la perte de fonction de la protéine SCEH n'a que peu de conséquence sur l'homéostasie de la leucine et de l'isoleucine<sup>20,23</sup>. En effet, le tiglyl-CoA et le 3-methylcrotonyl-CoA peuvent être métabolisés en tant qu'ester-CoA<sup>11,24</sup> et donc il est possible de sursoir au déficit en SCEH.

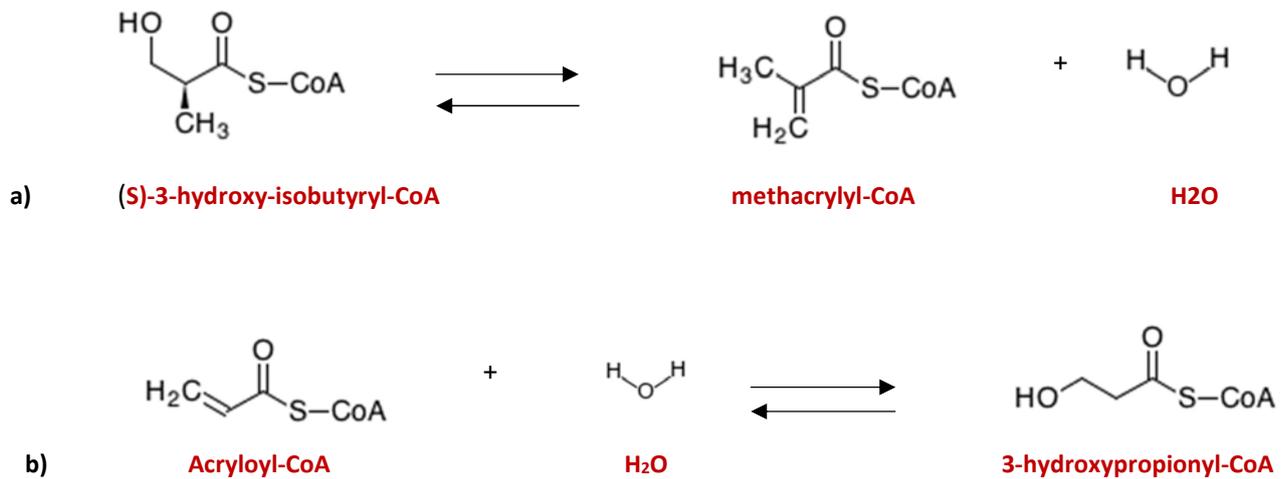


**Figure 4 : catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée**

BCAT : branched chain amino acid aminotransférase ; BCKDH : branched chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase ; IVD : Isovaleryl CoA dehydrogenase ; SBCA : Methylbutyryl CoA dehydrogenase ; IBDH : Isobutyryl-CoA dehydrogenase ; MCC : 3- methylcrotonyl-CoA carboxylase ; SCEH : Short chain Enoyl-CoA hydratase ; MGH : 3-methylglutaconic-CoA hydratase ; MHBD : 2-methyl-3-hydroxyisobutyric dehydrogenase ; HIBCH : 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase ; HIBDH : 3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase ; MMSDH : methylmalonic semialdehyde dehydrogenase ; PCC : Propionyl-CoA carboxylase ; MUT : methylmalonyl-CoA mutase ; AC : acétyl-CoA carboxylase ; MD : malonyl-CoA décarboxylase.

D'autre part, SCEH joue un rôle dans le métabolisme du propionate en catalysant l'acryloyl CoA en 3-hydroxypropionyl-CoA (figure 5).

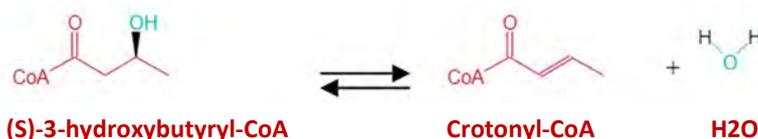
Cette réaction est réversible : Acryloyl-CoA + H<sub>2</sub>O  $\leftrightarrow$  3-hydroxypropionyl-CoA



**Figure 5 : réactions enzymatiques catalysées par SCEH dans le catabolisme de la valine (a) et du catabolisme du propionate (b)**

Enfin, SCEH intervient dans la bêta-oxydation des acides gras à chaîne courte lors de sa deuxième étape. Elle catalyse la conversion des thioesters trans- $\Delta^2$ -énoyl-CoA en thioesters 3-L-hydroxyacyl-CoA par hydratation stéréospécifique de la double liaison trans entre les carbones deux et trois. SCEH a une large spécificité de substrat pour des acyl-CoA avec des longueurs de chaîne jusqu'à 10 carbones. Cependant, elle présente une plus grande affinité pour le crotonyl-CoA composé de 4 carbones<sup>21,24,25</sup> au cours d'une réaction réversible : (S)-3-hydroxybutanoyl-CoA  $\leftrightarrow$  crotonyl-CoA + H<sub>2</sub>O. Cependant, la présence d'une acidose lactique, l'absence d'hypoglycémie et la présence variable de cétose suggèrent un rôle limité d'un trouble de la bêta-oxydation des acides gras dans ECHS1D<sup>24</sup>.

Le crotonyl-CoA est un métabolite retrouvé dans le catabolisme de la lysine et du tryptophane. SCEH serait donc aussi impliquée dans cette voie catabolique en catalysant le crotonyl-CoA en 3-hydroxybutyryl-CoA lors de la 8<sup>ème</sup> étape du catabolisme de la lysine et du tryptophane (figure 6).



**Figure 6 : Réaction enzymatique catalysée par SCEH dans la bêta-oxydation des acides gras et le catabolisme de la lysine et du tryptophane.**

#### 1.1.2.4 Clinique

ECHS1D est, tout comme HIBCHD, une pathologie neurodégénérative avec plusieurs présentations possibles : une encéphalopathie sévère en période néonatale, un trouble du développement, des dyskinésies paroxystiques<sup>16</sup>. C'est une pathologie systémique avec des caractéristiques neurologiques prédominantes à type de retard de développement, d'hypotonie, de spasticité, d'épilepsie, et de mouvements anormaux. On retrouve aussi des atteintes cardiaques avec cardiomyopathie (hypertrophique ou dilatée), des atteintes ophtalmologiques, des atteintes auditives, des dysmorphies faciales, un trouble de la croissance staturo-pondérale...

#### 1.1.2.5 Paraclinique

Le profil paraclinique est semblable au HIBCHD avec la présence fréquente mais non constante de l'hyperlactatémie et/ou hyperlactatorachie avec parfois acidose lactique, d'une hyperalaninémie à la CAA plasmatique, d'une augmentation du 23DH2MB à la CAO urinaire. Par une recherche spécifique, on peut retrouver la présence dans les urines des mêmes métabolites toxiques que dans HIBCHD, dérivés du blocage enzymatique du catabolisme de la valine tel que l'acryloyl-cystéamine, acryloyl-l-cystéamine, N-acétyl-acryloyl-cystéine, méthacryl-cystéamine, méthacryl-cystéamine ou N-acétyl-méthacryl-l-cystéamine. L'étude de la chaîne respiratoire musculaire ou fibroblastique est souvent normale mais on peut retrouver des altérations des complexes I, III, IV, V. L'activité du complexe pyruvate déshydrogénase (PDHc) dans les fibroblastes peut être altérée dans 40% des cas<sup>16</sup>. Cependant, on ne retrouve pas de S-3-hydroxyisobutyryl-L-carnitine spécifique du HIBCHD.

#### 1.1.2.6 Imagerie

On peut retrouver à l'IRM cérébrale les éléments suivants :

- Un hypersignal T2 dans les noyaux gris centraux (en particulier le pallidum et le putamen)
- Une atrophie cérébrale
- Une agénésie ou une anomalie du corps calleux
- Taux élevé de lactate sur la spectroscopie<sup>16</sup>

#### 1.1.2.7 Evolution

Le pronostic du ECHS1D néonatale est péjoratif avec environ 90% de décès dans la première année de vie, dus principalement à une acidose lactique très sévère ou des dysfonctions du tronc cérébral à type d'apnée ou de bradycardie. En cas d'apparition plus tardive, environ 38% des patients sont décédés, tous dans la petite enfance.

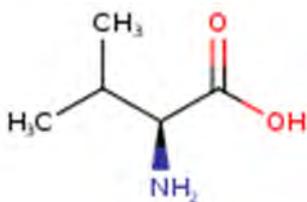
### 1.1.2.8 *Prise ne charge*

Les prises en charges thérapeutiques, étiologique et symptomatique, sont similaires à celles de HIBCHD<sup>20,21,26,27</sup>. Un conseil génétique est tout aussi indispensable<sup>16</sup>. Par ailleurs, l'apport de glutathion par l'administration de N-acetylcystéine est parfois reliée à des améliorations partielles<sup>21,28</sup>.

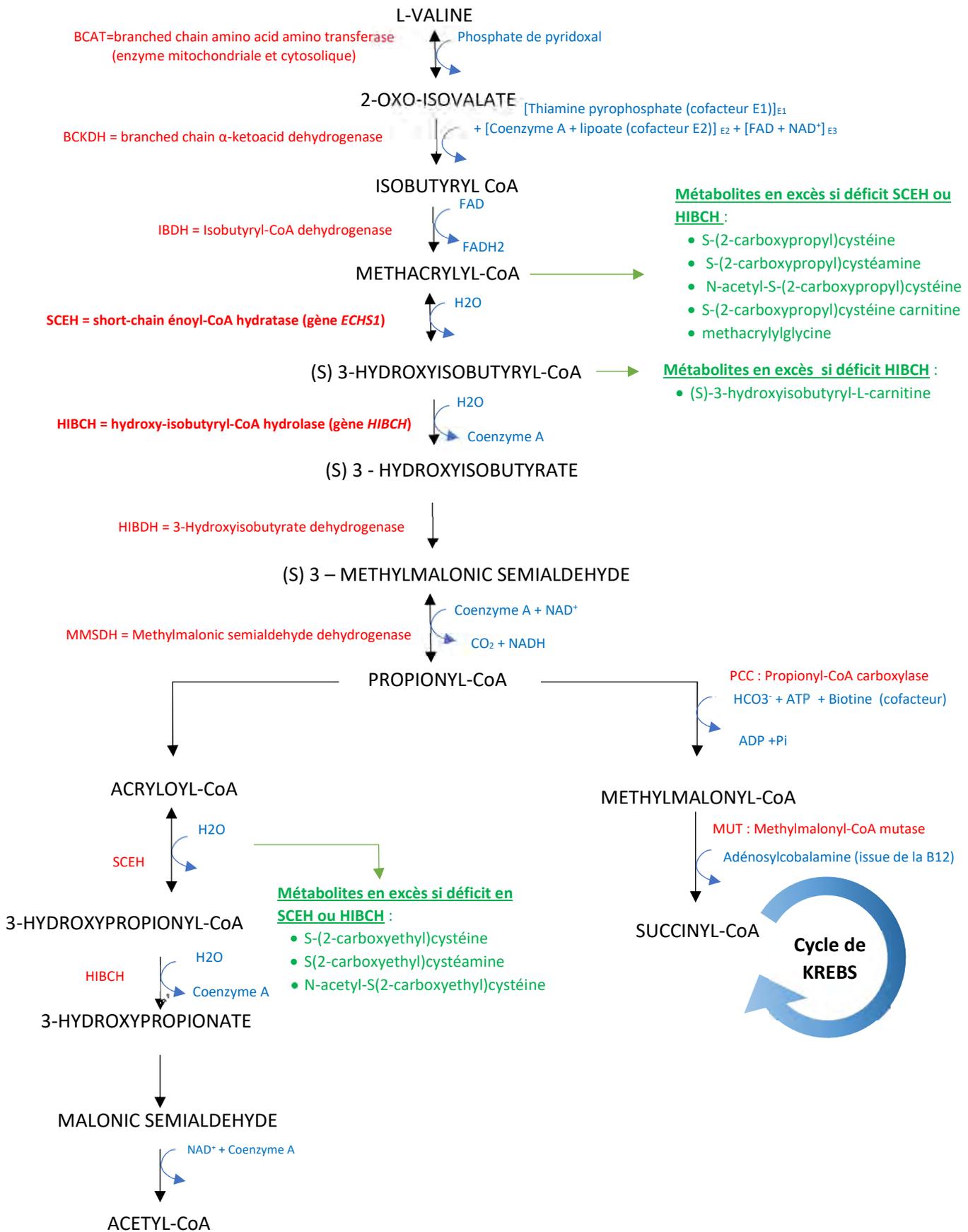
## 1.2 Physiopathologie

### 1.2.1 Physiopathologie commune à HIBCHD et ECHS1D : altération du catabolisme de la valine et du propionyl-CoA

La valine (Val ou V), contenant cinq atomes de carbone de formule  $C_5H_{11}NO_2$  (Figure 7), est un des trois acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA) avec l'isoleucine et la leucine. Le radical de la valine est un hydrocarbure saturé, branché, symétrique, hydrophobe. Elle représente environ 5% des acides aminés des protéines de notre organisme. Elle est présente dans tous les aliments contenant des protéines mais en quantité plus importante dans les produits laitiers, les œufs et la viande rouge<sup>10,25</sup>. Elle interviendrait dans la production énergétique notamment musculaire (en améliorant la récupération après l'effort et la coordination musculaire), la réparation des tissus, la stimulation du système nerveux et le maintien de son bon fonctionnement. La valine est un des neuf acides aminés essentiels avec l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine la thréonine, l'histidine et le tryptophane. Le corps humain est donc dans l'incapacité de la synthétiser et elle doit être apportée par l'alimentation. Le métabolisme de la valine, ne possédant pas de synthèse *de novo*, dépend donc uniquement de l'équilibre entre l'apport alimentaire et sa dégradation. La valine est un acide aminé glucoformateur, c'est dire que sa dégradation produit en majorité du succinyl-CoA impliqué dans le cycle de Krebs. La valine peut être dégradée et donc utilisée comme source d'énergie dans les mitochondries de plusieurs tissus (muscle squelettique, foie, reins, cœur, cerveau, tissus adipeux)<sup>10</sup>. Le catabolisme de la valine est présenté dans la figure 8.

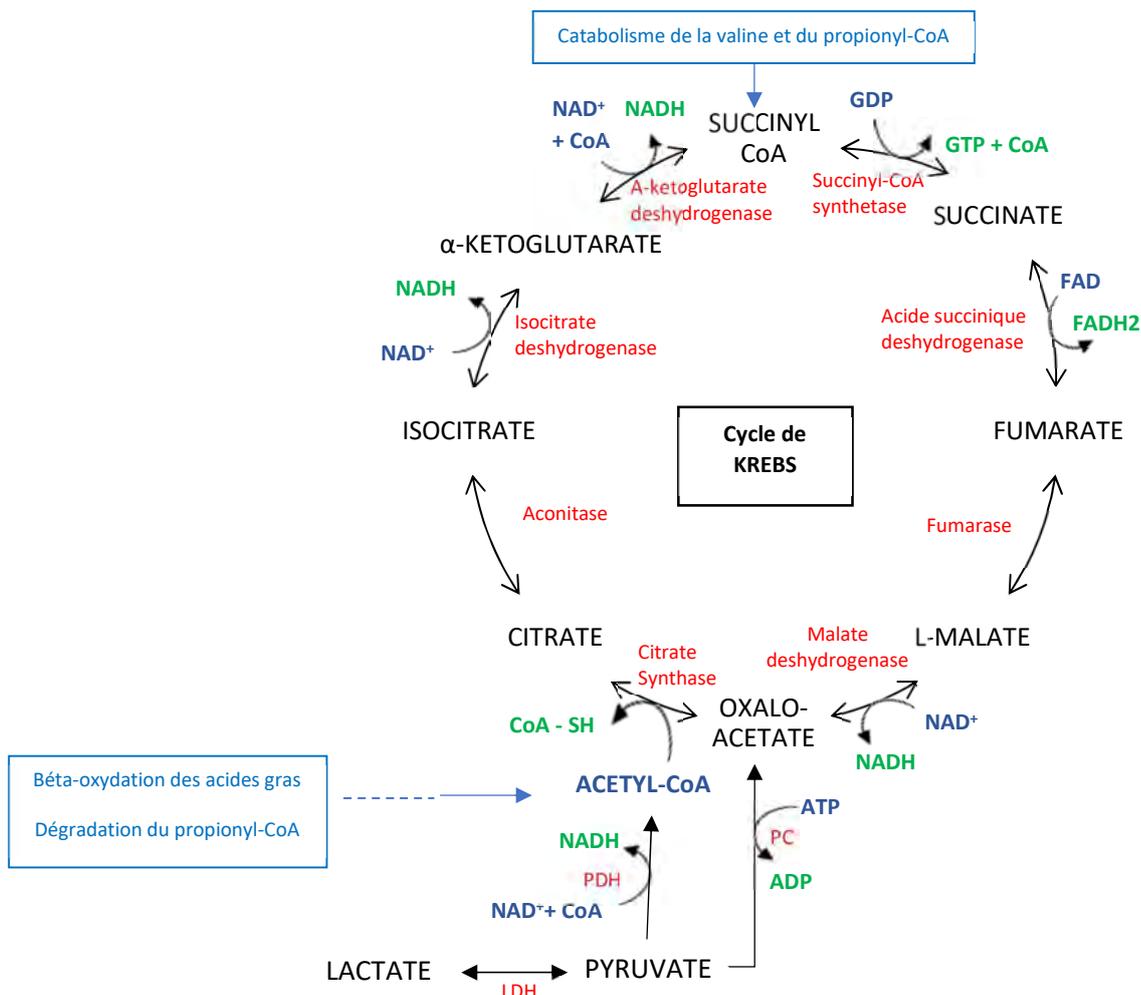


**Figure 7 : Structure biochimique de la valine (issu de Human Metabolome DataBase<sup>29</sup>)**



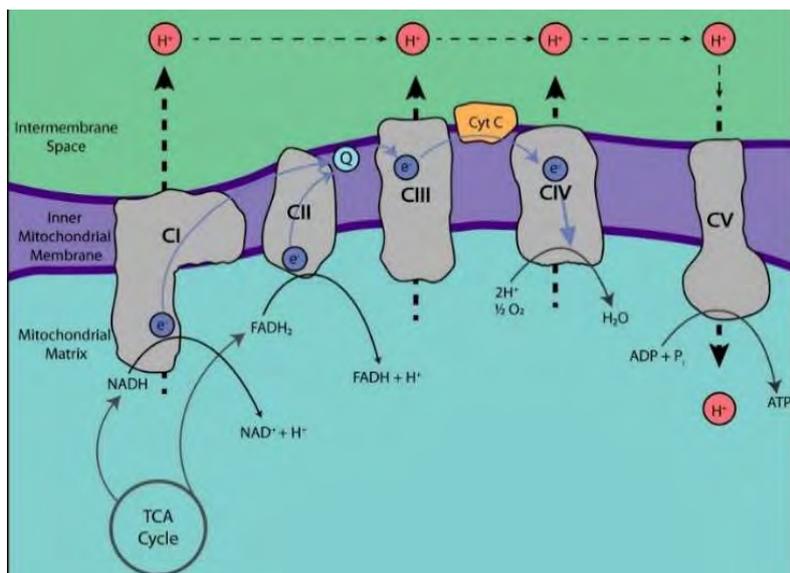
**Figure 8 : Etapes enzymatiques du catabolisme de la valine et du propionyl-CoA**

SCEH et HIBCH sont deux enzymes respectivement impliquées dans la quatrième et la cinquième étapes du catabolisme de la valine (figure 8). La réaction enzymatique réalisée par SCEH est réversible. Le déficit fonctionnel de HIBCH ou de SCEH engendre donc une accumulation de méthacrylyl-CoA. Le méthacrylyl-CoA possède une double liaison hautement réactive avec de nombreux substrats, notamment avec les dérivés des groupes sulphydryl (groupe thiol : -SH). Ils s'allient alors à la cystéine ou à la cystéamine des mitochondries et s'accumulent dans les cellules de divers tissus, notamment le foie, le rein et le système nerveux central<sup>6</sup>. En effet, le méthacrylyl-CoA peut interagir avec de nombreuses enzymes avec résidus cystéine notamment le complexe pyruvate déshydrogénase (PDHc) et les enzymes de la chaîne respiratoire (figures 9 et 10), altérant ainsi leur bon fonctionnement<sup>11,25</sup>. Concernant le PDHc, le méthacrylyl-CoA réagit avec le domaine lipoyle de sa sous unité E2 et inhibe ainsi sa fonction. La liaison entre le complexe I de la chaîne respiratoire et le complexe PDHc lésé peut alors déstabiliser le complexe I et l'activité de la NADH deshydrogénase (figure 9). Cela peut expliquer une réduction de l'activité du PDHc et les symptômes d'acidose lactique évoquant un déficit secondaire en PDH chez de nombreux patients atteints d'un déficit en HIBCH<sup>11,25</sup>.



**Figure 9 : Le cycle de Krebs**

PC : pyruvate carboxylase ; LDH : lactate deshydrogenase ; PDH : pyruvate deshydrogenase



**Figure 10 : La phosphorylation oxydative (issue de burgin et al. 2020).**

CI : complexe I ; CII : complexe II ; CIII : complexe III ; CIV : complexe IV ; CV : complexe V ; TCA cycle : cycle de Krebs ; ADP : adenosine diphosphate, ATP : adenosine diphosphate. Cyt C : Cytochrome C.

De plus, la consommation de cystéine et de cystéamine au sein de ces métabolites épuise le pool de cystéine. Or, cet acide aminé joue un rôle antioxydant essentiel dans la physiologie cellulaire et notamment mitochondriale. En effet, les mitochondries sont des agents majeurs de l'homéostasie rédox par la production d'espèces réactives avec l'oxygène (reactive oxygen species : ROS) notamment au cours de la phosphorylation oxydative (figure 10). Cela conduit à la production de radicaux libres qui endommagent les cellules. La cystéamine, produite à partir de la cystéine, aurait des fonctions d'immunomodulation, de cardioprotection (via son effet sur le complexe I), de radioprotection, de neuroprotection, augmenterait la survie et diminuerait les mouvements anormaux<sup>30</sup>.

Enfin, la coenzyme A (CoA) est produite à partir de la cystéine et du pantothénate (vitamine B5). Sa séquestration par le 3-hydroxyisobutyryl-CoA, le méthacrylyl-CoA et l'acryloyl-CoA limiterait les réactions mitochondriales et les autres réactions de l'organisme qui la nécessiteraient.

D'autres part, le propionyl-CoA, huitième métabolite du catabolisme de la valine est un acyl-CoA qui provient à 40% du catabolisme protéique (valine, isoleucine, méthionine, thréonine, lysine), à 26% de la sécrétion bactérienne endogène du tube digestif (flore propiogène) et à 30% de la lipolyse (bêta-oxydation des acides gras à nombre impair)<sup>31</sup>. Les voies principale et alternative de dégradation du propionyl-CoA aboutissent respectivement au succinyl-CoA et à l'acétyl-CoA (figure 8), tous deux impliqués dans le cycle de Krebs (figure

9). SCEH et HIBCH catalysent les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> étapes de la voie alternative de dégradation du propionyl-CoA (figure 8). Le dysfonctionnement de l'une de ces enzymes engendre l'accumulation de l'acryloyl-CoA, homologue du méthacrylyl-CoA avec la même double liaison hautement réactive et conduisant à des conséquences similaires. En effet, l'acryloyl-CoA se lie à la cystéine et cystéamine engendrant les mêmes conséquences causées par la déplétion en cystéine et les interactions avec les enzymes mitochondriales. HIBCHD et ECHS1D freinent donc la production énergétique par l'intermédiaire du cycle de Krebs à deux niveaux : lors du catabolisme de la valine et du propionyl-CoA.

Ainsi, la présence dans les urines de S-(2-carboxypropyl)cystéine (SCPC) et son ester carnitine, de S-(2-carboxypropyl)cystéamine (SCPCM), de N-acétyl-S-(2-carboxypropyl)cystéine (NAcSCPC), de S-(2-carboxyethyl)cystéine (SCEC), de S-(2-carboxyethyl)cystéamine (SCECM) et de N-acétyl-S-(2-carboxyethyl)cystéine (NAcSCEC) témoigne de cette association néfaste. Les NAcSCEC et NAcSCPC sont des acides mercapturiques témoignant de l'intervention du glutathion, puissant antioxydant, dans la tentative de détoxification par l'organisme de l'acryloyl-CoA et du méthacrylyl-CoA<sup>11</sup>. En effet, la réaction du glutathion avec des espèces électrophiles créent des acides mercapturiques facilement excrétés par le rein<sup>32</sup>. La N-acétylcystéine est un précurseur du glutathion déjà connu en cas d'intoxication au paracétamol et pouvant intervenir dans la détoxification d'autres composés faisant intervenir la voie du glutathion. Le traitement par N-acétylcystéine, connu comme anti-oxydant et anti-inflammatoire, est déjà utilisé en tant qu'adjuvant dans certaines maladies psychiatriques, neurologiques et neurodégénératives<sup>33</sup>. Par son mécanisme physiopathologique de détoxification du méthacrylyl-CoA et de l'acryloyl-CoA, de son maintien des fonctions physiologiques et de sa neuroprotection, un apport en N-acétylcystéine pourrait en théorie être bénéfique pour nos patients.

## 1.2.2 Spécificité du déficit en *ECHS1*

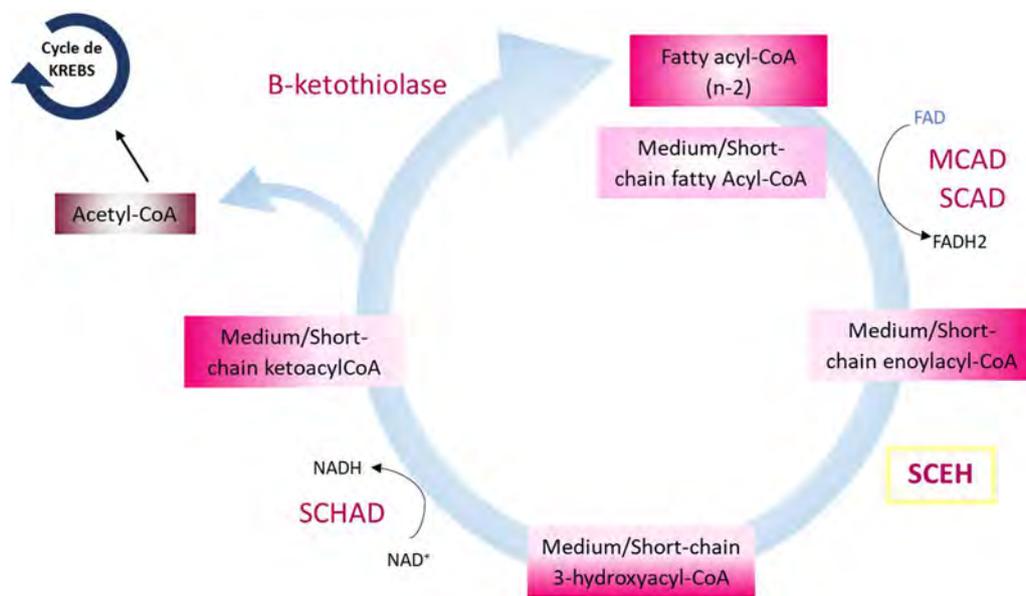
### 1.2.2.1 *Implication dans la bêta-oxydation des acides gras*

SCEH est impliqué dans la seconde étape de la bêta-oxydation des acyl-CoA à chaînes courte et moyenne (Figure 11). Une altération de la bêta-oxydation des acides gras diminue la formation d'acétyl-CoA. La diminution d'acétyl-CoA entraîne une susceptibilité accrue aux carences énergétiques pendant les états cataboliques et aux dysfonctionnements des organes dépendants des acides gras et des corps cétoniques pour leur source d'énergie (par exemple, le

tissu cardiaque). De plus, une diminution de la formation d'acétate entrave la myélinisation par défaut de biosynthèse du cholestérol<sup>19</sup>.

La bêta-oxydation des acides gras intervient dans la phosphorylation oxydative par, d'une part, la production de NADH et de FADH<sub>2</sub> ; et, d'autre part, son lien avec les supercomplexes de la phosphorylation oxydative. En effet, certaines enzymes impliquées dans la bêta-oxydation des acides gras peuvent aussi être associées aux supercomplexes qui facilitent le transfert d'électrons entre les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale<sup>22</sup>.

Habituellement, les pathologies de la bêta-oxydation des acides gras comprennent des anomalies hépatiques, des hypoglycémies, des anomalies cardiaques et des myopathies induites par l'exercice. Ces pathologies peuvent rester asymptomatiques jusqu'à un épisode de crise métabolique comme le jeûne, l'exercice, ou un régime riche en graisse. Chez les nourrissons, la bêta-oxydation est la voie de génération d'ATP principale car les taux de glycogène stockés sont faibles. Ainsi, les défauts de la bêta-oxydation des acides gras sont souvent plus graves chez les jeunes enfants, provoquant une accumulation de métabolites toxiques<sup>22</sup>. De plus, les acides aminés à chaîne ramifiée sont un mécanisme de compensation bien connu pendant la cétose. On peut donc supposer qu'une augmentation du flux catabolique de la valine a lieu pendant la cétose. Ainsi, le taux de métabolites toxiques par défaut de dégradation de la valine serait alors majoré<sup>11</sup>.



**Figure 11 : Bêta-oxydation des acides gras à chaînes moyennes et courtes (≤ 10 carbones).**

MCAD : medium-chain acyl CoA dehydrogenase ; SCAD : Short-chain acyl-CoA dehydrogenase ; SCEH : short chain enoyl-CoA hydratase ; SCHAD : short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase

### 1.2.2.2 Implication dans le catabolisme de la lysine et le tryptophane

SCEH réalise la huitième étape du catabolisme de la valine et du tryptophane par la métabolisation du crotonyl-CoA, acyl-CoA possédant la plus grande affinité pour SCEH (Figure 12). La lysine et le tryptophane sont des acides aminés essentiels impliqués dans la structure tertiaire et quaternaire des protéines. La lysine et le tryptophane aboutissent, *in fine*, en acétoacétyl-CoA, ce sont donc des acides aminés cétogènes.

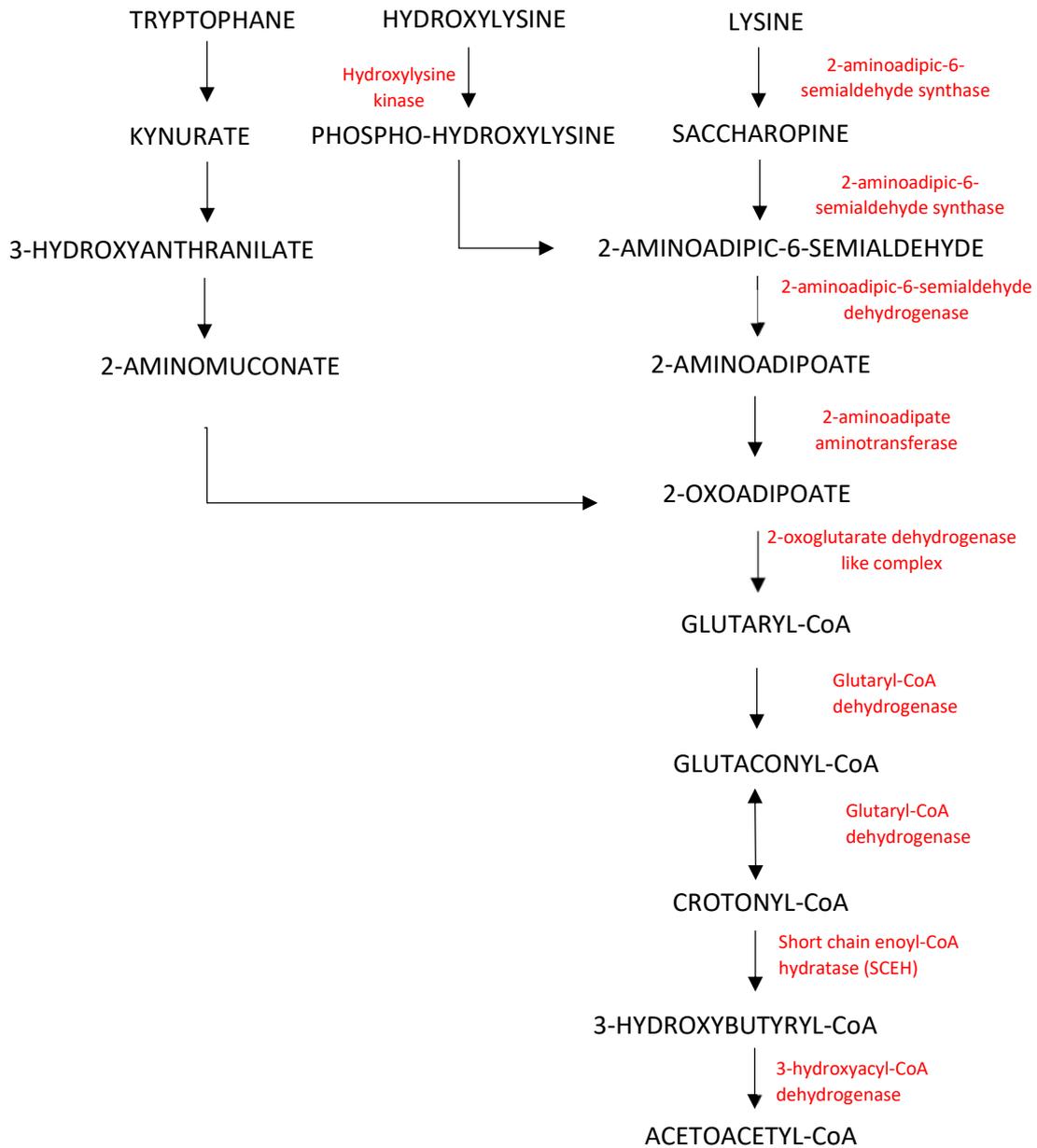


Figure 12 : Catabolisme de la lysine et du tryptophane

## 1.3 Les mouvements anormaux

### 1.3.1 Anatomie cérébrale et Physiologie du mouvement

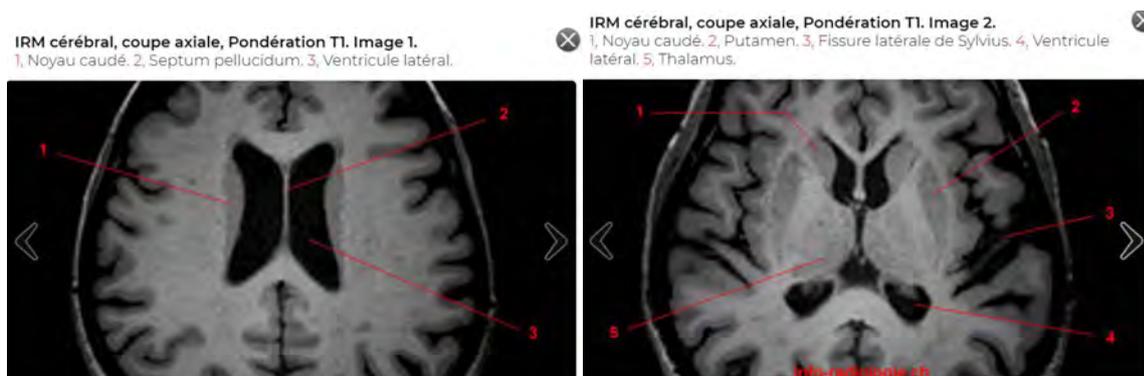
La génération du mouvement fait intervenir plusieurs structures cérébrales telles que les noyaux gris centraux, le cortex, la moelle épinière, le cervelet, le tronc cérébral et le thalamus. Les noyaux gris centraux sont des structures sous-corticales impliquées dans le contrôle moteur et l'apprentissage moteur. Ils sont composés principalement du striatum (noyaux caudé et putamen) et du pallidum (ou globes pâles se composant du globus pallidus interne et du globus pallidus externe). Le noyau lenticulaire associe le pallidum et le putamen. Le noyau accumbens et le tubercule olfactif sont considérés comme des extensions du striatum. Les noyaux apparentés aux noyaux gris centraux sont le noyau subthalamique dans le diencéphale, la substantia nigra et le noyau pedonculopontique dans le mésencéphale<sup>34,35</sup> (figure 13).

Les noyaux gris centraux et les noyaux apparentés peuvent être fonctionnellement classés en trois groupes : les noyaux d'entrée, les noyaux de sortie et les noyaux intrinsèques.

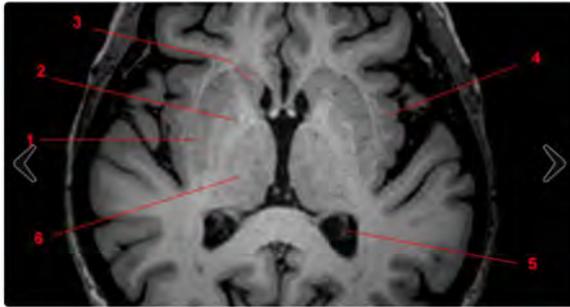
- Les noyaux d'entrée sont les structures qui reçoivent des informations entrantes de différentes sources, principalement d'origine corticale, thalamique et nigrale. Ce sont le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens (le striatum).
- Les noyaux de sortie sont les structures qui envoient des informations des noyaux gris centraux au thalamus (noyau ventral) et se composent du segment interne du globus pallidus (GPi) et de la substantia nigra pars reticulata (SNr). Le thalamus se projettera ensuite vers le cortex cérébral (principalement le lobe frontal).
- Les noyaux intrinsèques tels que le segment externe du globus pallidus (GPe), le noyau subthalamique et la substantia nigra pars compacta (SNc) sont situés entre les noyaux d'entrée et de sortie dans le relais d'information.

**Figure 13 : Localisation à l'IRM cérébrale des structures cérébrales impliquées dans le mouvement**

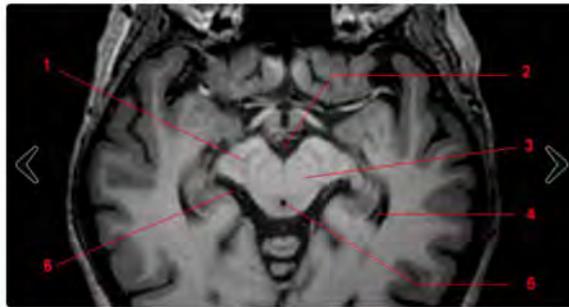
**a) Noyaux gris centraux (issu de [www.info-radiologie.ch](http://www.info-radiologie.ch))<sup>36</sup>**



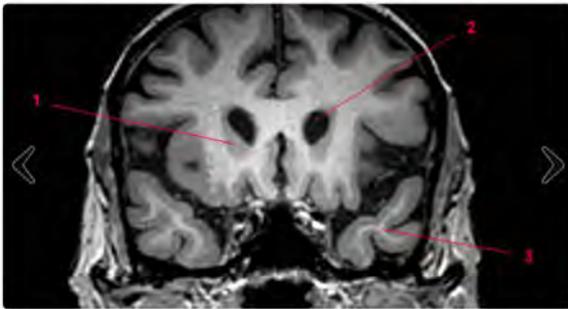
**IRM cérébral, coupe axiale, Pondération T1. Image 3.**  
 1, Putamen. 2, Pallidum. 3, Noyau caudé. 4, Insula. 5, Ventricule latéral. 6, Thalamus.



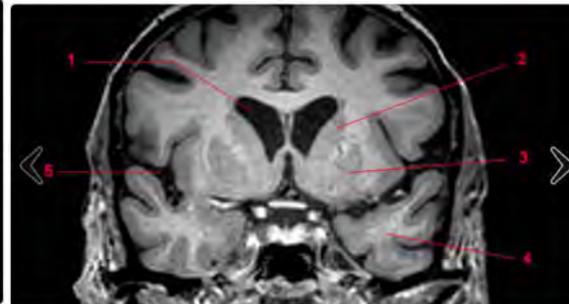
**IRM cérébral, coupe axiale, Pondération T1. Image 4.**  
 1, Substance noire (locus Niger). 2, Citerne interpedonculaire. 3, Mésencéphale. 4, Corne temporale du ventricule latéral. 5, Acqueduc de Sylvius. 6, Citerne ambiante.



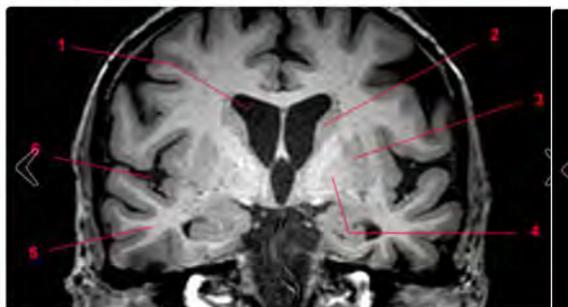
**IRM cérébral, coupe coronale, Pondération T1. Image 5.**  
 1, Noyau caudé. 2, Ventricule latéral. 3, Lobe temporal gauche.



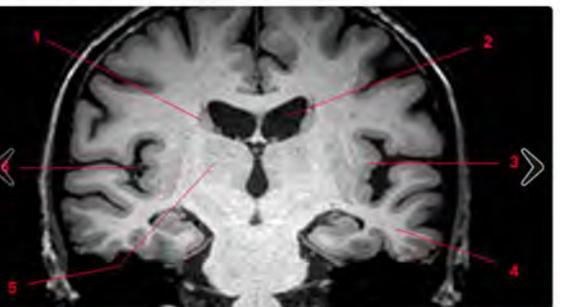
**IRM cérébral, coupe coronale, Pondération T1. Image 6.**  
 1, Ventricule latéral. 2, Noyau caudé. 3, Putamen. 4, Lobe temporal gauche. 5, Fissure de Sylvius.



**IRM cérébral, coupe coronale, Pondération T1. Image 7.**  
 1, Ventricule latéral. 2, Noyau caudé. 3, Putamen. 4, Pallidum. 5, Lobe temporal droit. 6, Fissure de Sylvius.



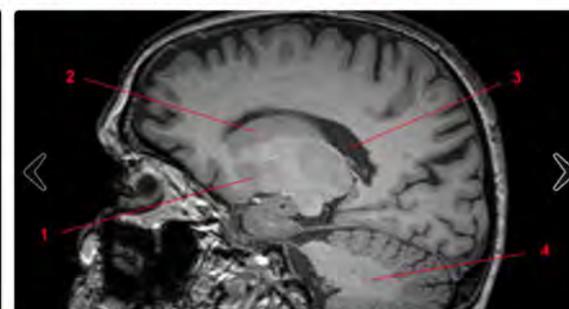
**IRM cérébral, coupe coronale, Pondération T1. Image 8.**  
 1, Noyau caudé. 2, Ventricule latéral. 3, Insula. 4, Lobe temporal gauche. 5, Thalamus. 6, Fissure de Sylvius.



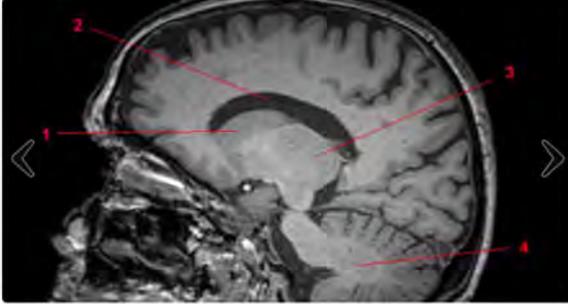
**IRM cérébral, coupe sagittale, Pondération T1. Image 9.**  
 1, Putamen. 2, Noyau caudé. 3, Ventricule latéral. 4, Cervelet.



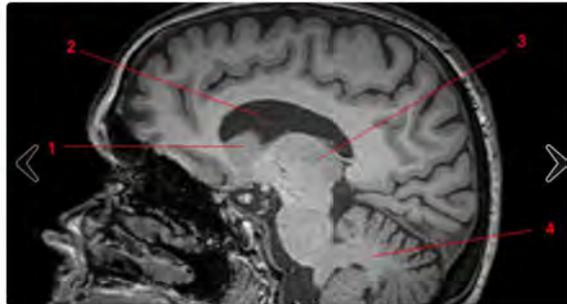
**IRM cérébral, coupe sagittale, Pondération T1. Image 10.**  
 1, Putamen. 2, Noyau caudé. 3, Ventricule latéral. 4, Cervelet.



IRM cérébral, coupe sagittale, Pondération T1. Image 11.  
1, Noyau caudé. 2, Ventricule latéral. 3, Thalamus. 4, Cervelet.



IRM cérébral, coupe sagittale, Pondération T1. Image 12.  
1, Noyau caudé. 2, Ventricule latéral. 3, Thalamus. 4, Cervelet.



## b) Tronc cérébral (issu de [www.info-radiologie.ch](http://www.info-radiologie.ch))<sup>36</sup>

Image 1. IRM 3T, coupe sagittale, pondération T1.

1, Mésencéphale. 2, Pont (Protubérance annulaire). 3, Bulbe rachidien (ou moelle allongée). 4, Grande citerne (Cisterna magna). 5, IV<sup>e</sup> ventricule. 6, Cervelet. 7, Tente du cervelet. 8, Aqueduc de Sylvius.

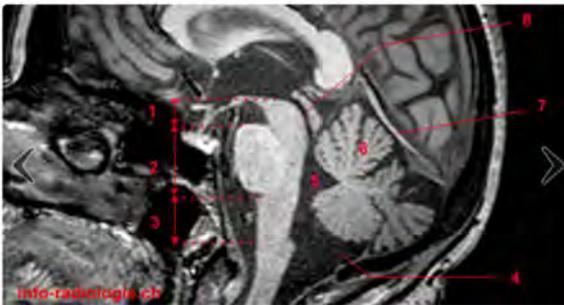


Image 2. IRM 3T, coupe coronale, pondération T1.

1, Mésencéphale. 2, Pont (Protubérance annulaire). 3, Bulbe rachidien (ou moelle allongée). 4, Ventricule latéral. 5, III<sup>e</sup> ventricule. 6, Citerne inter-pédonculaire. 7, Lobe temporal. 8, Moelle épinière.

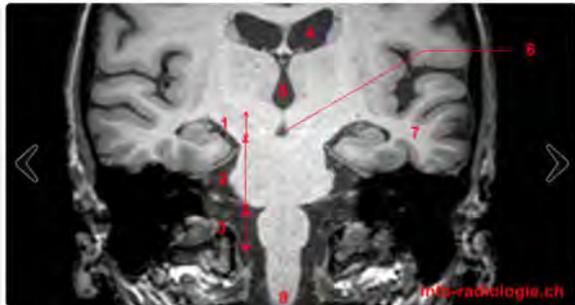


Image 3. IRM 3T, coupe axiale, pondération T1. Bulbe rachidien supérieur (jonction avec le Pont)

1, Clivus. 2, Citerne prébulbaire. 3, Bulbe rachidien (ou moelle allongée). 4, Cervelet. 5, Conduit auditif externe.

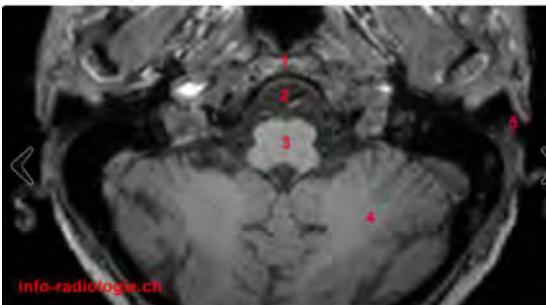


Image 4. IRM 3T, coupe axiale, pondération T1. Pont (partie moyenne)

1, Citerne prépontique. 2, Pont (partie moyenne). 3, IV<sup>e</sup> ventricule. 4, Cervelet.

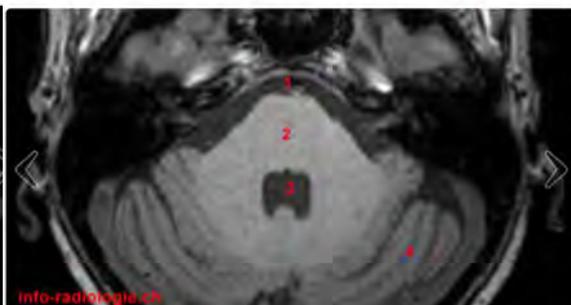


Image 5. IRM 3T, coupe axiale, pondération T1. Pont (partie supérieure).

1, Lobe temporal (côté droit). 2, Pont. 3, Vermis. 4, IV<sup>e</sup> ventricule. 5, Lobe temporal (côté gauche).

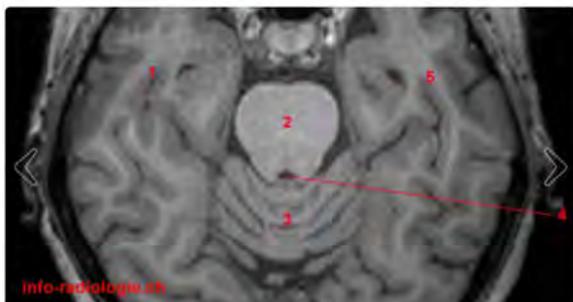
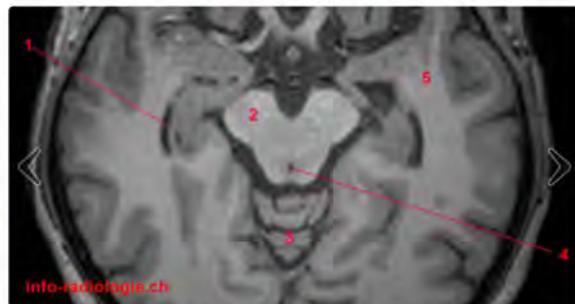


Image 6 de 6. IRM 3T, coupe axiale, pondération T1. Mésencéphale.

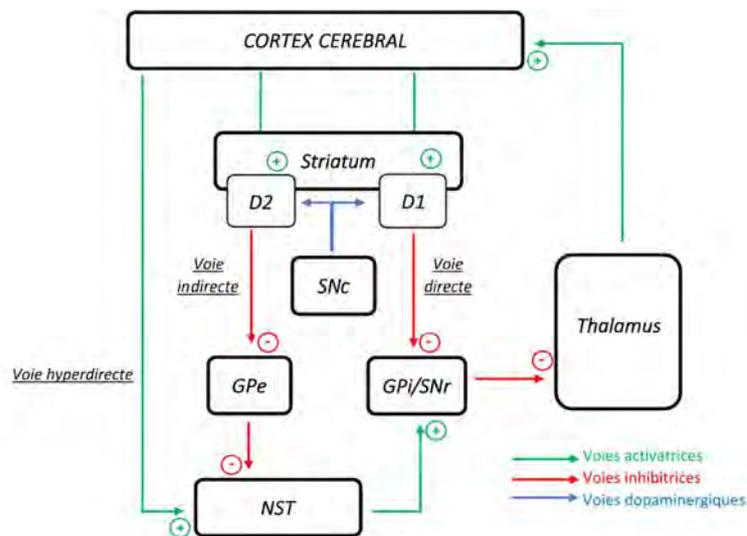
1, Corne temporale du ventricule latéral (côté droit). 2, Pédoncule cérébral. 3, Vermis. 4, Aqueduc de Sylvius. 5, Lobe temporal (côté gauche).



c) les noyaux dentelés ou noyaux latérale du cervelet en coupe frontale, sagittale et axiale (www-imaios-com<sup>37</sup>)



Le bon fonctionnement du système des noyaux gris centraux nécessite la libération de dopamine au niveau des noyaux d'entrée. Le dysfonctionnement de la dopamine est associé à plusieurs troubles du mouvement des noyaux gris centraux tels que le syndrome parkinsonien, la dystonie, la chorée et les tics.



**Figure 14 : fonctionnement des noyaux gris centraux dans le contrôle du mouvement**  
D1 : neurones de projection striataux exprimant le récepteur D1 ; D2 : neurones de projection striataux exprimant le récepteur D2 ; SNC :Substantia nigra pars compacta ; SNr ; substantia nigra pars reticulata ; GPe : Globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau subthalamique

Selon un modèle simplifié, il existe trois voies de contrôle du mouvement : la voie directe, la voie indirecte et la voie hyperdirecte (figure 14).

La voie directe se compose des neurones de projection striataux exprimant le récepteur D1, du globus pallidus interne (GPi), de la substantia nigra per reticulata (SNr). Les neurones de projection striataux inhibent le GPi et la SNr, libérant ainsi la boucle thalamocorticale de l'inhibition habituelle exercée par le GPi et la SNr. L'activation de la voie directe conduit à la désinhibition de la boucle thalamocorticale et provoque donc le mouvement. La modulation dopaminergique de SNc facilite cette même désinhibition par l'activation excitatrice des neurones de projection striataux exprimant le récepteur D1 de la voie directe.

La voie indirecte se compose des neurones de projection striataux exprimant le récepteur D2, du globus pallidus externe, du noyau subthalamique, du globus pallidus interne et de la SNr. Les informations corticales activent les neurones de projection striataux exprimant le récepteur D2. Ces derniers inhibent le globus pallidus externe (GPe). Le GPe ne peut ainsi plus inhiber le noyau subthalamique (STN) qui active le GPi et la SNr. Le GPi inhibe la boucle thalamocorticale et diminue le mouvement. La dopamine inhibe les neurones striataux de la voie indirecte via les récepteurs de type D2, diminuant ainsi l'effet inhibiteur total de la voie indirecte sur les actions.

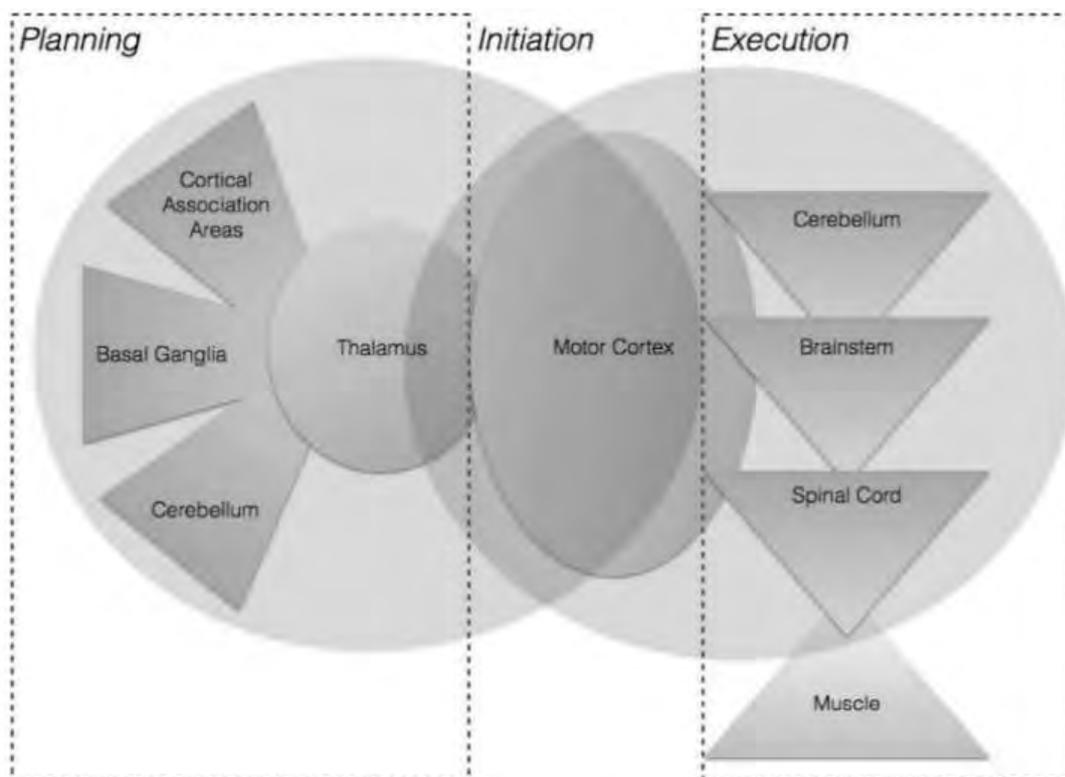
La voie hyperdirecte est une voie directe entre le cortex cérébral et le noyau subthalamique, activant le GPi et inhibant la boucle thalamocorticale de manière plus rapide que via le striatum et sa voie indirecte.

Cependant, les circuits cortico-baso-thalamo-corticaux ne doivent pas être considérés isolément des autres structures cruciales impliquées dans le contrôle moteur :

Classiquement, il a été suggéré que le cortex, les noyaux gris centraux et le cervelet servent respectivement trois types d'apprentissage moteur et comportemental, respectivement : l'apprentissage non supervisé, l'apprentissage par renforcement et l'apprentissage supervisé. Les fonctions des noyaux gris centraux et du cervelet sont considérées comme indépendantes et complémentaires. Le cervelet intervient aussi via les noyaux dentelés cérébelleux à la réalisation des tâches motrices fines. L'influence cérébelleuse affecte également l'apprentissage dans les boucles cortico-striatales, ce qui pourrait s'avérer être à l'origine de la dystonie. Cette voie transmet également l'activité cérébelleuse pathologique aux noyaux gris centraux, comme suggéré, par exemple, dans le tremblement parkinsonien classique. Le noyau subthalamique est connecté via des noyaux pontiques aux régions motrices et non motrices du cervelet, fournissant une connexion rapide entre cervelet et noyaux gris centraux.

D'autre part, des connexions des noyaux gris centraux au tronc cérébral (colliculi supérieurs et inférieurs, noyau pédonculopontin et noyaux réticulaires) sont utiles dans la planification d'action et l'apprentissage moteur<sup>34,35</sup>.

La figure 15 décrit l'implication des différentes structures cérébrales dans le contrôle du mouvement.



**Figure 15 : Contrôle du mouvement (issu de O'Malley et al. 2018<sup>38</sup>)**

### 1.3.2 Sémiologie des mouvements anormaux

Les mouvements anormaux représentent soit un excès de mouvements indésirables (hyperkinésie), soit un manque de mouvement volontaire ou involontaire (hypokinésie) sans lien avec la spasticité ou la faiblesse<sup>39</sup>.

Nous ne considérons pas ici l'hypertonie, l'ataxie et la dyspraxie comme des mouvements anormaux.

### 1.3.2.1 Mouvements hyperkinétiques

	Dystonie	Chorée	Athétose	Myoclonie	Tremblements	Tics	Stéréotypies
<b>Distractibilité</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
<b>Suppressibilité</b>	Partiellement	Non	Non	Non	Brièvement	Habituellement	Oui
<b>Durée</b>	Variable	Continue	Continue	Eclaire	Continue	Variable	Variable
<b>Vitesse</b>	Variable	Moyenne- rapide	Moyenne- lente	Très rapide (<1s)	2-14 Hz	Variable	2-6 Hz
<b>Brusque</b>	Parfois	Parfois	Non	Très brusque	Parfois	Parfois	Rarement
<b>Stéréotypé</b>	Souvent	Non	Non	Habituellement	Oui	Oui	Oui
<b>Rythmique</b>	Parfois	Non	Non	Parfois	Oui	Habituellement non	Oui
<b>Intermittent</b>	Parfois	Parfois	Non	Parfois	Parfois	Oui	Oui
<b>Continu</b>	Parfois	Oui	Oui	Parfois	Oui	Non	Oui
<b>Fluide</b>	Non	Oui	Oui	Non	Non	Parfois	Parfois
<b>Mouvement en dessous</b>	Non	Oui	Peut-être	Non	Non	Parfois	Non
<b>Contexte</b>	Mouvement > repos	Mouvement > repos	Repos > mouvement	Repos et mouvement	Variable	Repos	Repos
<b>Prévisible</b>	Parfois	Non	Non	Non	Non	Oui	Habituellement non
<b>Reproductible</b>	Parfois	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui

**Tableau 1 : Caractéristiques de mouvements hyperkinétiques<sup>40</sup>.**

*Distractibilité* : le mouvement peut être altéré par des tâches ou stimuli superflus.

*Supressibilité* : capacité à supprimer le mouvement à la demande.

*Durée* : durée de chaque mouvement individuel.

*Vitesse* : Vitesse de chaque mouvement individuel.

*Brusque* : Présence de démarrages, d'arrêts ou de changements de vitesse soudains dans les mouvements.

*Stéréotypé* : les mouvements ou postures sont répétés et identifiables.

*Rythmique* : une fréquence est identifiable entre la répétition des mouvements.

*Intermittent* : les mouvements sont séparés par des intervalles libres de mouvement anormal.

*Continus* : absence de pause entre les mouvements anormaux.

*Fluide* : les mouvements sont fluides, c'est-à-dire qu'ils se déroulent en douceur, sans à coup.

*Mouvements situés en dessous* : le mouvement anormal inclut de brefs éléments de mouvements volontaires identifiables.

*Contexte* : le mouvement anormal a-t-il lieu au repos ou au mouvement volontaire.

*Prévisible* : l'enfant ou l'examineur peut prédire la nature ou le moment du mouvement au moins peu de temps avant le début ou le changement de mouvement.

*Reproductible* : le mouvement peut être reproduit volontairement avec précision.

#### 1.3.2.1.1 La dystonie

La dystonie est caractérisée par la contraction simultanée des muscles agonistes et antagonistes. Elle est un syndrome de contractions musculaires prolongées ou intermittentes, répétitives, provoquant souvent des mouvements de torsion ou de posture anormale. Elle est plus lente que la myoclonie, sa localisation n'est pas aléatoire comme dans la chorée. Elle est rarement rythmique comme le tremblement et n'est pas précédée d'une envie prémonitoire

comme dans les tics. Chez l'enfant, la dystonie est fréquemment associée à la bradykinésie (lenteur du mouvement).

La dystonie peut être soit spontanée, soit aggravée ou initiée par une action volontaire, ou une tentative de maintien de posture. Elle est augmentée par le stress, la douleur, la fatigue, le sursaut. Elle diminue ou disparaît au sommeil ou à la distraction. Une des caractéristiques de la dystonie est l'existence de geste antagoniste (proprioceptif ou tactile) pouvant améliorer le mouvement dystonique. La dystonie de fonction est une dystonie associée à une seule tâche : la crampe de l'écrivain, la dystonie du musicien... La dystonie peut être létale lorsqu'elle devient extrême, c'est *le status dystonicus*, en provoquant une lyse musculaire et une insuffisance rénale<sup>39,41,42</sup>.

#### Classification clinique :

- Âge de début : petite enfance ( $\leq 2$  ans) ; enfance (3-12 ans) ; adolescence (13-20 ans) ; adulte jeune (21-40 ans), adulte ( $> 40$  ans).
- Distribution corporelle : focale (une partie du corps isolée), segmentaire (deux régions contiguës ou plus), multifocale (deux régions ou plus non contiguës), hémidystonique (la moitié du corps) et généralisée (tronc + deux autres sites)

#### 1.3.2.1.2 Les tics

Un tic est un mouvement soudain, brusque, involontaire, fluctuant, répétitif, rapide, aléatoire, sans but, prévisible, très stéréotypé, suggestible, suppressible. Bien que les tics soient stéréotypés et répétés en une période donnée, ils ont tendance à évoluer au fur à mesure des mois ou des années.

Ils peuvent être déclenchés par la suggestion, le stress, l'ennui, la fatigue, la concentration, l'excitation et sont partiellement suppressibles par la volonté. Le caractère prévisible se définit par l'inconfort ou l'envie croissante qui sont soulagés par le tic. La suppression du tic est généralement suivie d'une tension intérieure croissante et entraînant souvent un effet rebond. Ils peuvent être moteurs et/ou vocaux. Les tics moteurs peuvent être simples (un seul mouvement, un clignement des yeux...) ou complexes (implication de plusieurs groupes musculaires, toucher une chose). Un tic moteur commençant par un début brusque, suivi d'un mouvement ou d'une posture subséquente, lent ou prolongé, est appelé tic dystonique. Son caractère suppressible ou sa nature stéréotypée permettront de le différencier de la dystonie<sup>41,43</sup>.

#### 1.3.2.1.3 Les stéréotypies

Les stéréotypies sont des mouvements intermittents, stéréotypés, souvent rythmiques, répétitifs, sans but. Elles touchent principalement le haut du corps ; les membres inférieurs sont rarement atteints. Elles peuvent être uni- ou bilatérales. Il n'y a probablement aucune envie prémonitoire. Elles se produisent généralement au stress, à l'excitation, à la concentration. Elles peuvent être stoppées par la distraction ou au lancement d'une autre activité. Elles n'interfèrent pas avec la capacité de réaliser une tâche. Elles n'attirent pas l'attention de l'enfant et ont souvent lieu pendant la réalisation d'une autre activité<sup>41,42</sup>.

#### 1.3.2.1.4 Les myoclonies

Les mouvements myocloniques sont des mouvements involontaires, soudains, brefs, en éclair, qui peuvent être positifs le plus souvent (causés par la contraction musculaire) ou parfois négatifs (brève perte ou inhibition du tonus musculaire). Les myoclonies peuvent se produire spontanément au repos et être aggravées par le mouvement, par des stimuli tactiles ou acoustiques. La myoclonie palatine est une contraction régulière, rythmique unilatérale ou bilatérale du palais mou, à une fréquence de 2-3 Hz. Elle peut persister pendant le sommeil. En raison de la rythmicité, il semble plus approprié d'appeler cela un tremblement palatin. La myoclonie palatine peut s'étendre à d'autres muscles, y compris ceux du visage, de la langue, de la gorge et du diaphragme. Il existe deux formes de myoclonie palatine : essentielle et symptomatique<sup>41,42</sup>.

#### 1.3.2.1.5 Les tremblements

Le tremblement est un mouvement oscillatoire sinusoïdal autour d'un point central, involontaire et rythmique d'une ou plusieurs parties du corps (membre, tête, tronc, menton, palais mou). On distingue plusieurs types de tremblements<sup>39,41,42,44</sup> :

- Le **tremblement de repos** a lieu lorsque la partie du corps affectée est au repos avec suppression de l'effet de gravité. Il disparaît généralement lors d'une action volontaire. La fermeture des yeux ou la distraction peuvent influencer sur ce tremblement en l'améliorant ou le provoquant. Il a une fréquence de 4-5 Hz. C'est une caractéristique de la maladie de Parkinson, rare chez l'enfant.
- Le **tremblement d'action** se produit pendant le mouvement volontaire.
- Le **tremblement postural** se produit lorsque le membre est statique et maintenu contre gravité. Il a une fréquence de 6-12 Hz.

- Le **tremblement d'intention** est caractérisé par une aggravation du tremblement à l'approche d'une cible. On l'observe dans le syndrome cérébelleux.
- Le **tremblement dystonique** est un tremblement associé à un mouvement dystonique

#### 1.3.2.1.6 La chorée

Les mouvements choréiques (en grec, chorée signifie « danse »)<sup>39,41,44,44</sup> sont des mouvements plutôt gracieux, fluides, involontaires, imprévisibles, rapides, non répétitifs, non rythmiques, entraînant un flux aléatoire continu de contractions musculaires avec une fréquence et une intensité variable. Il existe une hypotonie de fond constante. La chorée est un trouble du mouvement plutôt rapide, environ 200 à 400 ms. La chorée peut parfois présenter, comme dans la maladie de Huntington, des secousses musculaires brèves et rapides (< 100ms) qui sont myocloniques et/ou des spasmes musculaires co-contractants plus long (> 50ms) dystoniques. La chorée peut être aggravée par l'action volontaire, le stress, les émotions. Certains signes peuvent survenir au cours de la chorée :

- Le « milkmaid's grip » est l'incapacité à maintenir une contraction musculaire tétanique, lorsqu'on demande au patient de serrer la main de l'examineur, il le fait par un mouvement de traite et de relaxation.
- Le « hung-up reflexes » est la lenteur de relaxation musculaire et la survenue de mouvements choréiques après le réflexe rotulien.
- Le « pronator sign » est une hyperpronation des mains avec les paumes tournées vers l'extérieur quand les bras sont levés.
- La « 'Jack-in-the-box' tongue » est un état d'incapacité de tirer la langue de manière constante et où la langue rentre et sort.

#### 1.3.2.1.7 Le ballisme

C'est un mouvement violent, involontaire, lancinant, de grande amplitude, des muscles proximaux des extrémités. Il est considéré comme une forme sévère de chorée. Lorsqu'il est unilatéral, on parle d'hémiballisme<sup>39,41</sup>.

#### 1.3.2.1.8 L'athétose

L'athétose est un mouvement de torsion lent, continu, involontaire, reptatoire, empêchant le maintien d'une posture stable. Elle peut s'aggraver au mouvement, en maintenant une certaine posture, ou se produire au repos. Elle implique généralement les extrémités distales (mains et pieds) mais peut également impliquer les extrémités proximales, le cou, le tronc, la face. L'athétose diffère de la dystonie par l'absence de posture soutenue. Elle se distingue de la

chorée par l'absence de partie de mouvement identifiable, son caractère plus lent et moins brusque. L'athétose est souvent associée à la dystonie ou à la chorée (choréoathétose), ce qui rend la distinction difficile en pratique clinique. Elle se distingue des tremblements et de la stéréotypie par le manque de rythmicité et de caractère stéréotypé, et de la myoclonie par le caractère fluide, sinueux. Elle est aggravée par le stress et absente au sommeil<sup>39,41</sup>.

#### 1.3.2.1.9 Les mouvements anormaux paroxystiques

Les mouvements anormaux paroxystiques sont des mouvements intermittents sans altération de la conscience avec examen clinique normal ou quasi normal entre les épisodes. On différencie l'ataxie épisodique et les dyskinésies paroxystiques<sup>45-48</sup>.

L'ataxie épisodique est définie par des épisodes avec signes cérébelleux incluant déséquilibre, dysarthrie, nystagmus, trouble de la coordination du tronc et des extrémités. Elle débute dans l'enfance ou l'adolescence. Les épisodes peuvent durer de quelques secondes à plusieurs jours. Il peut exister une réponse à l'acétazolamide chez certains sous-types. Les causes génétiques les plus fréquentes sont *KCNA1* pour le sous-type 1, *CACNA1A* pour le sous-type 2, *CACNB4* pour le sous-type 5, *SLC1A3* pour le sous-type 6... Il existe aussi des causes secondaires telles que les accidents vasculaires cérébraux et le syndrome de Moya-Moya, les maladies systémiques (lupus, syndrome des anti-phospholipides, maladie de Behcet), les encéphalites paranéoplasiques limbiques, les maladies démyélinisantes...<sup>47,48</sup>

Les dyskinésies paroxystiques sont des mouvements anormaux avec composantes dystonique, choreique et/ou athétosique (+/- ballisme). On les classe arbitrairement en plusieurs catégories en fonction de leur facteur déclenchant<sup>45-48</sup> :

- Les dyskinésies kinésigéniques paroxystiques (paroxysmal kinesigenic dyskinesia : PKD) sont déclenchées par un mouvement soudain, une accélération du mouvement, un changement de direction du mouvement ou un sursaut. Elles durent en général de quelques secondes à quelques minutes (habituellement inférieures à une minute), de 100 fois par jour à 1x/mois, débutant entre l'âge de 1 et 20 ans. Une aura prémonitrice est fréquemment rapportée à type de paresthésies des membres. La cause primaire la plus fréquente est une mutation autosomique dominante dans le gène *PRRT2*<sup>45-48</sup>.
- Les dyskinésies non kinésigéniques paroxystiques (paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia : PNKD) ne sont pas déclenchées par un mouvement mais par des perturbateurs tels que la caféine, le thé, l'alcool, la privation de sommeil ou le stress. Elles débutent tôt dans l'enfance, durent habituellement de 10 min à 1h (jusqu'à 12h), à une fréquence de quelques fois par jour et peuvent inclure des crises oculogyres ou

des myokimies (frémissement vermiculaire intermittent de la surface d'un muscle, battement répétitif d'une ou plusieurs unités motrices). Elles peuvent être létales en cas de dyskinésies non kinésigéniques laryngées. Elles sont souvent associées au gène *MRI*<sup>45-48</sup>.

- Les dyskinésies induites par l'exercice (Paroxysmal exertion-induced dyskinesia : PED) sont déclenchées par un effort soutenu et parfois par le froid, les vibrations, la stimulation nerveuse électrique... Elles débutent tôt dans l'enfance, durent généralement de 5 à 30 minutes, à une fréquence d'environ une fois par jour et touchent majoritairement les membres inférieurs de manière uni ou bilatérale. Le gène le plus systématiquement associé à ce phénotype est *SLC2A1*, qui code pour GLUT-1, le principal transporteur de glucose dans le cerveau. Elles répondent partiellement à l'acétazolamide et au régime cétogène<sup>47-49</sup>.

### 1.3.2.2 *Mouvements hypokinétiques : le syndrome de rigidité hypokinétique ou syndrome parkinsonien*

Le syndrome de rigidité hypokinétique comprend les principales caractéristiques motrices de la maladie de Parkinson, c'est à dire la bradykinésie (lenteur du mouvement), hypokinésie (pauvreté du mouvement), l'akinésie (absence de mouvement), la rigidité, l'instabilité posturale. Le tremblement de repos est possible mais rare chez l'enfant. Chez l'enfant, il est souvent associé à d'autres troubles du mouvement tels que la dystonie (dystonie-parkinsonisme), la chorée et la myoclonie<sup>39,41,44</sup>.

### 1.3.2.3 *Mouvements oculaires anormaux*

Les mouvements oculaires anormaux, de cause ophtalmique ou neurologique, sont une classe particulière de mouvements anormaux pouvant être associés ou non aux autres types de mouvements anormaux. Nous les différencierons arbitrairement des mouvements anormaux par souci de clarté. Il en existe plusieurs types :

- Le nystagmus

Le nystagmus est une oscillation rythmique anormale d'un ou des deux yeux. Le nystagmus se caractérise par sa direction, son intensité, son amplitude et sa fréquence, la modification du nystagmus selon la position du regard, la morphologie du nystagmus en mono ou binoculaire, l'existence d'un torticolis. L'amplitude, l'intensité, le rythme du nystagmus peuvent varier selon la direction du regard. Il peut alors évoluer vers un

torticolis car l'enfant adopte naturellement la position de moindre nystagmus ou de blocage<sup>50</sup>. Selon sa direction, le nystagmus peut être simple : soit autour d'un axe situé dans le plan frontal (horizontal, vertical, oblique), soit autour d'un axe antéro-postérieur (rotatoire) ; ou mixte (associant une composante rotatoire à une composant horizontale ou verticale) ; le nystagmus retractorius est un nystagmus dans lequel le globe est animé de mouvements d'avant en arrière. Selon sa fréquence et son amplitude, il peut être pendulaire, à ressort ou mixte. Le nystagmus à ressort comprend une phase lente de dérive et une phase rapide de recentrage. Le sens vers lequel se dirige l'œil pendant la séquence rapide définit le sens du nystagmus. Dans le nystagmus pendulaire, il n'existe pas de phase lente et rapide, les secousses sont de même amplitude et de même vitesse dans les deux sens. Le nystagmus peut être unidirectionnel (battant toujours dans la même direction quels que soient l'œil fixateur et la direction du regard) ou bidirectionnel (battant à droite dans le regard à droite, à gauche dans le regard à gauche). L'amplitude est représentée par l'étendue du mouvement des globes oculaires. Un nystagmus est de faible amplitude lorsque son excursion est inférieure ou égale à 5°, de moyenne amplitude lorsque son excursion est comprise entre 5 et 15°, et forte amplitude lorsque son excursion est supérieure à 15°. La fréquence correspond au nombre d'oscillations par seconde. Par convention, on parle de basse fréquence (inférieur à 2 Hz), de fréquence moyenne (2 à 5 Hz), de haute fréquence (> 5 Hz). La plupart du temps, le nystagmus est binoculaire, conjugué (même direction), congruent (associé : même amplitude) et de même fréquence. Il est disjoint ou disconjugué quand les deux yeux ne battent pas dans la même direction. Il existe aussi des nystagmus à bascule (*see-saw nystagmus* : quand un œil s'élève, l'autre s'abaisse) et des nystagmus asymétriques (un nystagmus horizontal sur un œil et vertical sur l'autre). Le nystagmus peut aussi être monoculaire unilatéral. Il est incongruent ou dissocié quand l'amplitude des mouvements des deux yeux est inégale.

➤ Le strabisme

Le strabisme de l'enfant est un défaut de parallélisme des axes visuels. Il est principalement la conséquence d'une altération de la fusion (intégration corticale visant à réunir les images perçues par chaque œil en une image unique permettant ainsi la vision dans l'espace). Si le strabisme est aigu, l'enfant peut percevoir deux images d'un même objet, c'est la diplopie. En cas de strabisme chronique, l'image double est neutralisée par le cortex, ce qui engendre un défaut de vision dans l'espace et à terme une amblyopie. Le strabisme peut être permanent (-tropie) ou intermittent (-phorie). Il peut être vertical ou

horizontal. Les strabismes horizontaux peuvent être convergent (ésotropie/eéophorie) ou divergent (exotropie/exophorie)<sup>51</sup>.

➤ Les mouvements d'errance oculaire :

Dans le cas de malvoyance bilatérale, les mouvements d'errance oculaire désignent un nystagmus bilatéral caractérisé par des mouvements amples et multidirectionnels (searching nystagmus). Chez un patient comateux, les mouvements d'errance oculaire désignent des mouvements horizontaux, lents et conjugués des globes oculaires d'un côté à l'autre.

➤ La déviation alternante périodique du regard

La déviation alternante périodique du regard correspond à un mouvement des yeux se portant d'un côté pendant 1,5 à 2 minutes, puis vers l'autre côté pendant 1,5 à 2 minutes, selon un cycle régulier. Elle doit faire rechercher des malformations ou des tumeurs de fosse postérieure, notamment malformation d'Arnold-Chiari, syndrome de Joubert, atrophies vermiennes, médulloblastomes.

➤ Le ping pong gaze

Le ping pong gaze correspond à un mouvement des yeux se portant d'un côté pendant quelques secondes puis vers l'autre côté pendant quelques secondes. Cela ressemble à la déviation alternante périodique du regard en beaucoup plus rapide.

➤ Le flutter oculaire

Le flutter oculaire représente des salves irrégulières de mouvements oculaires conjugués involontaires de faible amplitude, rapides, brèves, séparées par des périodes d'immobilité oculaire. Le flutter oculaire est évocateur d'une lésion du cervelet mais peut être inaugural d'opsoclonie<sup>52</sup>.

➤ Les opsoclonies

Les opsoclonies sont des mouvements brusques, irréguliers, anarchiques des deux yeux dans toutes les directions pouvant varier en amplitude et fréquence. Elles peuvent faire évoquer maladie infectieuse ou inflammatoire, un syndrome de Kinsbourne (syndrome d'ataxie-opso-myoclonus) dont l'étiologie la plus fréquente est le neuroblastome.

➤ Les myorhythmies oculaires

Ce sont des secousses oculaires conjuguées (myoclonie des muscles oculomoteurs), qui peuvent être rotatoires, horizontales, verticales ou mixtes (de type pendulaire), de rythme assez rapide et de fréquence variable. Elles sont souvent associées à des myoclonies (voile du palais, larynx, visage, diaphragme)<sup>52</sup>.

➤ Le bobbing oculaire

Le bobbing oculaire est un mouvement oculaire rapide vers le bas suivi d'un retour lent vers le haut. On le retrouve dans les comas et il doit faire évoquer une lésion protubérantielle ou encore une encéphalopathie métabolique.

➤ Les crises oculogyres

Ce sont des déviations paroxystiques, involontaires, brutales et conjuguées du regard, le plus souvent vers le haut. Ce sont des spasmes oculomoteurs pouvant cependant fixer le globe oculaire dans n'importe quelle direction. La crise oculo-céphalogyre associe une crise oculogyre à une déviation homolatérale de la tête.

➤ L'apraxie oculo-motrice

La fixation d'un objet entraîne un grand mouvement horizontal de la tête avec contre-rotation des yeux dépassant la cible. L'enfant ajuste son regard en tournant lentement la tête en sens inverse. Elle est présente sous forme isolée dans le syndrome de Cogan ou associée dans le syndrome d'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Joubert, l'ataxie-apraxie oculomotrice, la maladie de Gaucher.

➤ L'ophtalmoplégie internucléaire

C'est une paralysie de l'adduction de l'œil lors des tentatives des mouvements latéraux. L'œil abducteur présente un nystagmus. En revanche, l'adduction est possible lors des tentatives de convergence. Il s'agit d'une atteinte de la bandelette longitudinale postérieure.

Remarques : Les paralysies de l'horizontalité, de la verticalité, de la convergence ou d'un des nerfs oculomoteurs (III, IV, VI), le syndrome de rétraction, les troubles de la poursuite oculaire et les troubles des saccades oculaires ne seront pas développés.

### 1.3.3 Mouvements anormaux dans les maladies héréditaires du métabolisme

On retrouve des mouvements anormaux dans HIBCHD et ECHS1D. Nous nous sommes intéressés aux mouvements anormaux dans les autres maladies héréditaires du métabolisme et, en particulier, dans celles impliquées dans les voies métaboliques perturbées dans HIBCHD et ECHS1D : le catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée (valine, isoleucine, leucine), le catabolisme de la lysine et du tryptophane, les mitochondriopathies et le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase.

#### 1.3.3.1 Généralités

Les mouvements anormaux sont présents dans environ un tiers des maladies héréditaires du métabolisme.<sup>3</sup> Les maladies héréditaires du métabolisme impliquant des mouvements anormaux peuvent être classifiées en plusieurs groupes : les troubles du métabolisme des acides aminés dont les aciduries/acidémies organiques, les pathologies mitochondriales, les troubles du métabolisme de la créatine, les troubles du métabolisme et du transport des métaux, les anomalies du métabolisme des purines, les maladies lysosomales, les troubles des neurotransmetteurs, les troubles liés aux vitamines et les autres troubles métaboliques<sup>4</sup>.

On retrouve plusieurs types de mouvements anormaux : mouvements hyperkinétiques (dystonie, chorée, athétose, tremblement, stéréotypies) ; mouvements hypokinétiques (syndrome parkinsonien ou syndrome de rigidité hypokinétique) et des combinaisons de chacun de ces types de mouvements anormaux. Les tics et le ballisme sont peu ou pas représentés dans les maladies héréditaires du métabolisme<sup>3,4</sup>.

Le tableau supplémentaire 1 « mouvements anormaux et maladies héréditaires du métabolisme » décrit les mouvements anormaux dans les différentes maladies héréditaires du métabolisme<sup>2-4,46,53-57</sup>.

La dystonie est le mouvement anormal le plus fréquemment retrouvé dans plus de 80% des maladies héréditaires du métabolisme avec mouvements anormaux. Elle est présente dans chaque catégorie de maladie héréditaire du métabolisme sauf les troubles du cycle de l'urée. Les causes les plus fréquentes de dystonie isolée focale et lentement progressive sont les déficits dopaminergiques (déficit en guanosine triphosphate, déficit en cyclohydrolase 1, déficit en tyrosine hydroxylase, déficit dopa sensible tel que *DYT5*) ; les causes les plus fréquentes de dystonie généralisée sont les aciduries organiques et notamment l'acidémie glutarique de type 1, le syndrome de Leigh, les mitochondriopathies et le déficit en GLUT1<sup>4</sup>.

La chorée est retrouvée dans près de la moitié des maladies héréditaires du métabolisme. Elle est fréquemment retrouvée dans les troubles du métabolisme et du transport des métaux

(maladie de Wilson et neurodégénérescence avec accumulation cérébrale en fer), la maladie de Lesh-Nyhan, les troubles du métabolisme des acides aminés notamment l'acidémie glutarique de type 1, le déficit en GLUT1, les troubles des neurotransmetteurs<sup>4</sup>.

L'athétose est présente dans environ 10% des maladies héréditaires du métabolisme avec mouvements anormaux. On la retrouve rarement dans les maladies héréditaires du métabolisme mais on peut la rencontrer dans les aciduries organiques et notamment l'acidémie glutarique de type 1, les troubles biotine-dépendants, et certaines mitochondriopathies.

Les myoclonies sont présentes dans un peu moins de la moitié des maladies héréditaires du métabolisme avec mouvements anormaux. Elles sont fréquemment retrouvées dans les mitochondriopathies, les troubles du métabolisme de la créatine, les maladies lysosomales et les troubles des neurotransmetteurs.

Les tremblements sont présents dans environ un tiers des maladies héréditaires du métabolisme avec mouvements anormaux. Bien qu'ils soient rares chez l'enfant, on peut les retrouver dans certaines aciduries organiques, les troubles des neurotransmetteurs, les troubles du métabolisme et du transport des métaux lourds et notamment la maladie de Wilson<sup>4</sup>.

Les stéréotypies sont rares dans les maladies héréditaires du métabolisme. On les rencontre dans la phénylcétonurie et les troubles des ganglions de la base biotine-dépendants<sup>3</sup>.

Le syndrome parkinsonien ou le syndrome de rigidité hypokinétique est présent dans environ 60% des maladies héréditaires du métabolisme avec mouvements anormaux. Il est souvent présent dans les troubles des neurotransmetteurs, les maladies lysosomales, les mitochondriopathies, les troubles du métabolisme et du transport des métaux et les acidures organiques<sup>41</sup>.

Les dyskinésies paroxystiques sont présentes dans 10% des maladies héréditaires du métabolisme avec mouvements anormaux. On les retrouve entre autres dans la maladie de Wilson, la leucinose, le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase, certaines pathologies des neurotransmetteurs, le déficit en GLUT 1, le déficit en *ADCY5*, les mitochondriopathies...<sup>46</sup>

### 1.3.3.2 *Quelques exemples de maladies héréditaires du métabolisme*

#### 1.3.3.2.1 Syndrome de Leigh

Le syndrome de Leigh est une encéphalopathie subaiguë nécrosante. Il peut avoir de nombreuses étiologies génétiques avec plus de 50 gènes nucléaires et 11 gènes mitochondriaux responsables de ce syndrome. Ces gènes sont pour la plupart impliqués dans le métabolisme

énergétique et les tissus avec besoins élevés en oxygène sont plus atteints (le cerveau, le cœur, le foie). Les principales causes impliquent un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (notamment les complexes I, II, IV, V), un déficit en PDHc, un déficit en coenzyme Q10<sup>4,58</sup>.

Le syndrome de Leigh débute le plus souvent avant 2 ans, la plupart du temps après un épisode de décompensation métabolique au cours d'une maladie aiguë. Cependant un épisode de dystonie aiguë spontanée sans facteur déclenchant est possible. Il entraîne souvent une régression ou un retard de développement, une hypotonie, une spasticité, des mouvements anormaux, une rigidité extrapyramidale, une ataxie, des polyneuropathies, des myopathies, une épilepsie... On peut aussi retrouver une cardiomyopathie, une tubulopathie rénale, une dysfonction hépatique, des myopathies, des ptosis, des nystagmus, des ophthalmoparésies, une atrophie optique, une dysfonction auditive un retard de croissance, un diabète, une anémie, des symptômes digestifs à type de vomissements ou diarrhées. Les insuffisances respiratoire et/ou cardiaque sont des complications possibles.

Sur le plan des mouvements anormaux, on retrouve fréquemment des dystonies. Il peut aussi exister des tremblements d'intention, une akinésie, des mouvements choréoathétosiques<sup>4,58</sup>.

Sur le plan de l'imagerie on retrouve fréquemment une atteinte des noyaux gris centraux, du tronc cérébral, des thalami, de la substantia nigra, des noyaux rouges, du cervelet, de la substance blanche cérébrale, de la moelle épinière avec présence d'un pic de lactate en spectrométrie ; l'atrophie cérébelleuse ou cérébrale est possible.

Il présente une définition avec des critères stricts<sup>4</sup> :

- Maladie neurologique progressive
  - Retard moteur ou intellectuel
  - élévation des lactates dans le sang ou le LCR (ce critère n'est plus obligatoire)
  - Atteinte des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral
- Au moins 1 critère parmi :
- Neuroimagerie :
    - TDM cérébrale : hypodensité symétrique bilatérale des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral
    - IRM cérébrale : Hypersignal symétrique bilatéral en séquence T2 des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral.

- Neuropathologie : multiples lésions nécrotiques symétriques des noyaux gris centraux, des thalami, du tronc cérébral, des noyaux dentelés ou des nerfs optiques. A l'histologie, on retrouve un aspect spongiforme avec démyélinisation et gliose ainsi qu'un profil vasculaire avec épargne neuronale relative.

Lorsque tous les critères ne sont pas remplis mais que le syndrome évoque fortement un syndrome de Leigh, on parle de syndrome Leigh-like.

Sur le plan thérapeutique, certains syndromes de Leigh sont curables : le syndrome *SLC19A3* est thiamine sensible, le déficit en biotinidase est supplémente par biotine, les carences en coenzyme Q10, les atteintes de noyaux gris centraux biotine-thiamine dépendants. Le traitement associe donc des suppléments en B1, B8, L-carnitine.

#### 1.3.3.2.2 Maladies mitochondriales et Déficit en complexe de la pyruvate dehydrogenase (PDHc)

Les mitochondriopathies, en particulier le déficit en PDHc, peuvent présenter un phénotype avec mouvements anormaux proches de HIBCHD et ECHS1D.

Les mitochondriopathies sont des pathologies systémiques. Les mouvements anormaux les plus fréquents sont les myoclonies mais on retrouve également des chorées, des athétoses, des dystonies, un syndrome parkinsonien, des tics, des tremblements de repos, des tremblements palatins, un syndrome des jambes sans repos<sup>59,60</sup>.

Le PDHc est un complexe multienzymatique catalysant le pyruvate en acétyl-CoA (Figure 9) pour s'intégrer au cycle de Krebs. Sur le plan des mouvements anormaux, on retrouve chez certains patients des dystonies, des choréoathétoses, des tremblements, des myoclonies (*PDHAI*). La dystonie peut être spontanée ou paroxystique. En particulier, on retrouve des patients avec dyskinésies induites par l'exercice qui présentent un examen clinique normal entre les épisodes<sup>59,61-65</sup>. Sur le plan de l'imagerie cérébrale, on rencontre des anomalies du corps calleux, des hypersignaux T2 des noyaux gris centraux, des thalami, et du tronc cérébral, des anomalies de gyration, des kystes ventriculaires, une leucoencéphalopathie multikystique, avec ou sans microcéphalie, une atrophie corticale, une ventriculomégalie. L'IRM cérébrale n'est pas corrélée à la symptomatologie clinique et peut être normale<sup>63,66,67</sup>.

#### 1.3.3.2.3 Aciduries organiques :

L'acidémie propionique (déficit en Propionyl-CoA carboxylase) et l'acidémie méthylmalonique (déficit en méthylmalonyl-CoA mutase) sont deux pathologies impliquées dans le catabolisme du propionyl CoA et donc dans le catabolisme de la valine. En dehors de la présence de mouvements anormaux comme la dystonie, la chorée et les myoclonies, ces pathologies ressemblent au HIBCHD et ECHS1D par leur mode de présentation, l'atteinte systémique et le traitement par régime avec éviction des protéines<sup>31,68</sup>. En effet, on retrouve plusieurs présentations souvent avant 3 ans : une forme néonatale sévère avec décompensation métabolique et des formes plus tardives avec retard de développement psychomoteur ou décompensation métabolique.

L'acidémie glutarique de type 1 (AG1) débute généralement par une encéphalopathie aiguë (hypotonie, perte de la motricité, difficulté d'alimentation et parfois des convulsions), au cours des 24 premiers mois de vie. Cette encéphalopathie est provoquée par un facteur de décompensation métabolique intercurrent (infection, fièvre, jeûne, stress physiologique). Des lésions irréversibles des noyaux gris centraux notamment des lésions bilatérales striatales surviennent alors accompagnées de mouvements anormaux. Le mouvement anormal le plus fréquent est la dystonie et notamment la dystonie généralisée mais les autres types de mouvements anormaux (syndrome parkinsonien, chorée, athétose, tremblements) sont également possible.<sup>3,4,54,69</sup> Cependant, on retrouve des particularités absentes dans HIBCHD et ECHS1D, comme par exemple une macrocéphalie retrouvée dans 75% des cas.

## 1.4 Problématiques et Objectifs

HIBCHD et ECHS1D sont deux pathologies rares de phénotype proche. A travers les cas décrits dans la littérature, on observe que plusieurs patients atteints présentent des mouvements anormaux mais il existe peu d'études s'intéressant aux mouvements anormaux dans ces pathologies. L'objectif principal de cette étude est de décrire les mouvements anormaux présents chez les patients porteurs de variants pathogènes des gènes *HIBCH* et *ECHS1* à partir des patients décrits dans la littérature, de nouveaux patients issus de notre cohorte, et de vidéos de ces patients.

Les objectifs secondaires visent tout d'abord à établir un profil phénotypique et génétique de ces deux pathologies. Pour cela, nous étudierons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biochimiques (notamment métaboliques), radiologiques, génétiques et thérapeutiques. Ensuite, nous rechercherons un lien entre la sévérité du profil phénotypique et le profil génétique de chaque pathologie. Enfin, nous comparerons les profils phénotypiques de *HIBCH* et *ECHS1*.

## **2 METHODES**

### **2.1 Patients**

Tous les patients avec expression clinique de variants pathogènes des gènes *HIBCH* ou *ECHS1* étaient incluables dans notre étude. Notre cohorte comprenait deux composantes : une cohorte majoritairement française et les patients retrouvés dans la littérature porteur des variants pathogènes de *HIBCH* ou *ECHS1*. Notre étude de cohorte est multicentrique (Toulouse, Rennes, Bordeaux, Paris, Montpellier, Strasbourg, Rouen, Genève), observationnelle et rétrospective.

### **2.2 Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la présence et l'identification du type de mouvements anormaux dans HIBCHD et ECHS1D.

Les critères de jugement secondaires étaient la description d'un profil phénotypique et l'existence d'une corrélation phénotype-génotype pour HIBCHD et ECHS1D et la comparaison entre ces deux pathologies.

### **2.3 Paramètres évalués**

#### **2.3.1 Evaluation des mouvements anormaux**

Concernant les mouvements anormaux, nous avons, en premier lieu, regardé la fréquence de leur apparition tous types confondus dans notre population, puis la fréquence de chaque type de mouvement anormal (chorée, athétose, tremblement, dystonie, myoclonie, tics, stéréotypies, syndrome parkinsonien) au cours du suivi des patients. Nous avons ensuite décrit à partir des dossiers médicaux, des informations disponibles dans les articles et des vidéos des patients, un profil plus précis sur la temporalité, la sémiologie, et l'évolution des mouvements anormaux.

Les mouvements oculaires anormaux sont décrits d'après les informations disponibles dans les articles et les dossiers médicaux des patients. Ils sont classés en nystagmus, strabisme, opsoclonie et autres mouvements oculaires anormaux.

#### **2.3.2 Evolution de la pathologie et caractéristiques cliniques**

Nous avons étudié plusieurs paramètres dans notre population portant sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, neurologiques et extraneurologiques, les antécédents, et l'évolution naturelle de la maladie.

Concernant l'épidémiologie de notre population, nous avons étudié le genre et l'ethnie.

Concernant les antécédents, nous avons étudié les antécédents familiaux, la consanguinité, les antécédents néonataux. Un enfant était considéré à terme s'il était né  $\geq 37$  semaines d'aménorrhée.

Concernant l'histoire naturelle de la pathologie, l'âge et le mode de début correspondent au moment et aux symptômes ayant fait suspecter une pathologie neurologique, métabolique ou génétique et ayant entraîné des investigations. Nous avons également étudié l'aspect développemental par l'existence d'un retard psychomoteur ou d'une régression avant et/ou après le début des symptômes) et les décompensations neurologiques en lien avec des épisodes infectieux.

Concernant les signes neurologiques, nous avons, entre autres, étudié l'aspect moteur (hypotonie, hypertonie périphérique/spasticité, ataxie/syndrome cérébelleux, dysarthrie) l'aspect cognitif (irritabilité, trouble cognitif à type de trouble du langage ou des interactions), l'épilepsie, la microcéphalie.

Concernant les signes cliniques extra-neurologiques, nous avons décrit l'ensemble des signes cliniques décrit dans la littérature et chez nos patients de manière systématique concernant la croissance staturo-pondérale, les troubles de l'alimentation, les troubles sensorielles (trouble de l'audition et de la vision), les troubles cardio-respiratoires (apnée, cardiopathie), la dysmorphie et nous avons ensuite répertorié l'ensemble des autres signes cliniques plus occasionnels pouvant comprendre plusieurs catégories telles que l'aspect osseux, gynécologique, pariétal (hernie inguinale)...

Sur le plan de l'évolution de nos patients, nous avons étudié la survenue et l'âge de décès, l'âge de survie des patients au dernier examen connu et notamment la proportion de patient atteignant l'âge adulte ( $\geq 18$  ans). Pour évaluer l'évolution psychomotrice des patients en vie, nous avons utilisé une échelle motrice adaptée à la pédiatrie, la GMFCS – E&R (Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised<sup>70</sup>), 2007, valable entre 0 et 18 ans. Le schéma général de la classification est le suivant :

- Niveau I : Marche sans restriction de mouvements
- Niveau II : Marche avec restriction de mouvements
- Niveau III : Marche avec aide technique
- Niveau IV : Mobilité autonome avec restriction des mouvements ; peut utiliser une aide motorisée
- Niveau V : Déplacement en fauteuil roulant manuel, poussé par un adulte.

La classification est adaptée à l'âge de l'enfant selon 5 classes : < 2<sup>ème</sup> anniversaire ; entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> anniversaire ; entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> anniversaire ; entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> anniversaire ; entre le 12<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> anniversaire.

Pour les patients de la littérature pour lesquels la classification GMFCS n'était pas clairement exprimée, nous avons, à titre indicatif, coté les patients en se basant sur les informations explicitées dans les articles concernant l'évolution du développement psychomoteur. Il peut donc exister des erreurs de classification chez ces patients.

Pour différencier la sévérité de nos patients, nous avons créé deux catégories en fonction de l'acquisition de la marche. Les patients classés avec une sévérité légère à modérée, notés 0 possèdent la marche (GMFCS I à III). Les patients dits sévères, notés 1, ne possèdent pas la marche (GMFCS IV à V) ou sont décédés.

D'autre part, nous avons étudié la prise en charge en regardant l'efficacité et l'innocuité des traitements administrés chez nos patients.

### 2.3.3 Investigations paracliniques

Les rendements des examens complémentaires ont été réalisés par rapport au nombre de patients pour lesquels l'information était explicite.

#### 2.3.3.1 *Tests métaboliques*

Sur le plan de la biologie, on a étudié la lactatémie, la pyruvatémie, les acidoses métaboliques, l'ammoniémie, la créatine kinase sanguine, la lactatorachie et la pyruvatorachie.

##### 2.3.3.1.1 Chromatographie des acides organiques urinaires et autres analyses métaboliques urinaires

Les acides organiques sont des produits de dégradation des acides aminés, des acides gras et des sucres. Leur accumulation résulte d'un dysfonctionnement enzymatique sur l'une des voies du catabolisme et peut parfois révéler une acidurie organique. Les urines sont un milieu propice à leur étude car les acides organiques s'y concentrent.

Les métabolites dérivés de l'association entre méthacrylyl-CoA/acryloyl-CoA et la cystéine/cystéamine ont parfois été dosés dans les urines. Ces métabolites sont fortement évocateurs d'une perturbation du métabolisme de la valine.

Acyl-carnitine (butyl-esters)	Chain length
Free carnitine	—
Acetyl-	C2
Acrylyl-	C3:1
Propionyl-	C3
Formiminoglutamate (FIGLU)	—
Isobutyryl-/butyryl-	C4
Tiglyl-	C5:1
Isovaleryl-/2-methylbutyryl- (*)	C5
3-hydroxybutyryl-	C4-OH
Hexanoyl-	C6
3-hydroxyisovaleryl- 2-methyl-3-hydroxybutyryl-	C5-OH
Benzoyl-	—
Dextrose (fragment)	—
Heptanoyl-	C7
3-hydroxyhexanoyl-	C6-OH
Phenylacetyl-	—
Salicylyl- (*)	—
Octenoyl- (*)	C8:1
Octanoyl-	C8
Malonyl-	C3-DC
Decadienoyl-	C10:2
Decenoyl-	C10:1
Decanoyl-	C10
Methylmalonyl-/succinyl-	C4-DC
3-hydroxydecanoyl-	C10:1-OH
Glutaryl-/3-hydroxydecanoyl-	C5-DC/C10-OH
Dodecenoyl-	C12:1
Dextrose (fragment)	—
Dodecanoyl-	C12
3-hydroxydodecanoyl-	C12:1-OH
3-hydroxydodecanoyl-	C12-OH
Tetradecadienoyl-	C14:2
Tetradecenoyl-	C14:1
Tetradecanoyl- (myristoyl-)	C14
3-hydroxytetradecenoyl-	C14:1-OH
3-hydroxytetradecenoyl-	C14-OH
Hexadecenoyl-	C16:1
Hexadecanoyl- (palmitoyl-)	C16
3-hydroxyhexadecenoyl- <sup>a</sup>	C16:1-OH
3-hydroxyhexadecanoyl-	C16-OH
Dextrose (fragment)	—
Octadecadienoyl-	C18:2
Octadecenoyl-	C18:1
Octadecanoyl- (stearyl-)	C18
3-hydroxyoctadecadienoyl-	C18:2-OH
3-hydroxyoctadecenoyl-	C18:1-OH
3-hydroxyoctadecanoyl-	C18-OH

**Tableau 2 : Acylcarnitines  
(Issu de Rinaldo et al. 2008)**

### 2.3.3.1.2 Chromatographies des acides aminés plasmatiques, urinaires et du liquide céphalo-rachidien

Les acides aminés sont les éléments fondamentaux formant les protéines. Une anomalie de la chromatographie des acides aminés qu'elle soit plasmatique, urinaire ou dans le liquide céphalorachidien fait suspecter un trouble du métabolisme, du catabolisme ou de l'homéostasie des protéines de l'organisme et permet de détecter des pathologies métaboliques. Ainsi, une hyperalaninémie est évocatrice d'une pathologie mitochondriale.

### 2.3.3.1.3 Profil des acylcarnitines

Le profil des acylcarnitines sur papier buvard ou sur plasma est un outil de diagnostic des maladies métaboliques. La plupart des acylcarnitines sont dérivés de la bêta-oxydation des acides gras à partir de presque tous les esters-CoA. Il existe d'autres intermédiaires produisant des acylcarnitines : ce sont les corps cétoniques (C4-OH-carnitine, les produits de dégradation de la lysine, du tryptophane, de la valine, de la leucine et de l'isoleucine (C3- et C5-carnitine...) et des atomes de carbone du glucose (acétylcarnitine). Certaines analyses standards des acylcarnitines ne peuvent pas faire la distinction entre les stéréoisomères et d'autres composés isomères de constitution, qui ont la même masse nominale mais une structure moléculaire différente. Par exemple, la C4-OH-carnitine peut être dérivée de l'ester CoA du corps cétonique D-3-hydroxybutyrate (D-C4-OH-carnitine), de l'intermédiaire de la bêta-oxydation des acides gras L-3-hydroxybutyryl-CoA (L-C4-OH-carnitine)

et d'un intermédiaire dans la dégradation de la valine L-3-hydroxyisobutyryl-CoA (L-isoC4-OH-carnitine)<sup>71</sup>. Une diminution de la carnitine totale peut masquer des anomalies du profil des acylcarnitines, il est donc important de s'assurer de la normalité de ce dosage. Le tableau 2 (issu de Rinaldo et al. 2008<sup>72</sup>) décrit la liste des acylcarnitines.

#### 2.3.3.1.4 Activité des protéines du complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale

Les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale ont été dosés dans le muscle, les fibroblastes ou le foie.

#### 2.3.3.1.5 Activité du complexe de la pyruvate deshydrogénase (PDHc)

L'activité du complexe de la pyruvate déshydrogénase a été réalisé sur fibroblastes ou lymphocytes.

#### 2.3.3.1.6 Activité des enzymes HIBCH et SCEH

Les activités des enzymes HIBCH et SCEH ont été dosées principalement sur fibroblastes mais aussi sur lymphocyte pour peu de patients. L'activité relative des patients à été calculée en fonction de la valeur la plus basse de référence des témoins quand elle n'était pas explicite.

#### 2.3.3.1.7 IRM cérébrales

Nous avons analysé les IRM cérébrales des patients de notre cohorte puis de l'ensemble des patients (notre cohorte et patients de la littérature) d'après les comptes rendus d'IRM cérébrales et les données disponibles dans les articles de la littérature.

Pour certains patients de notre cohorte, nous disposions des images des IRM cérébrales que nous avons relues et analysées avec l'aide du neuroradiologue pédiatrique de Montpellier.

### 2.3.3.2 *Données génétiques*

Les variants pathogènes de chaque gène ont été décrits en spécifiant le type de variant et la ségrégation familiale. Ils ont ensuite été comparés à certains paramètres phénotypiques tels que l'âge et le mode de début, la sévérité, l'imagerie cérébrale et le type de mouvement anormal. Les variants pathogène de *HIBCH* seront décrits à partir du variant NM\_014362.3 et les variants de *ECHS1* seront décrits à partir du variant NM\_004092.3.

### 2.3.3.3 *Autres analyses*

Nous avons également récupéré les examens musculaires biopsie musculaire et électroneuromyogramme (ENMG) ainsi que les électroencéphalogrammes (EEG). Cependant ces examens ont été réalisés chez très peu de patients.

## 2.4 **Analyse des données**

### 2.4.1.1 *Recueil des données et analyse*

Pour créer notre cohorte, nous avons contacté les laboratoires de génétique français, les neuropédiatres, les métaboliciens des différents centres de référence et de compétence de ces pathologies selon Orphanet. Nous avons ensuite recueilli, auprès des médecins référents de ces patients, leur dossiers médicaux, leur imageries cérébrales notamment leur IRM cérébrales et les vidéos de mouvements anormaux réalisées par le passé.

Nous avons ensuite recueilli l'ensemble des patients retrouvés dans la littérature à partir de base de données de type Pubmed et Cochrane.

Enfin, nous avons étudié les patients de la littérature et ceux de notre cohorte ensemble afin de réaliser une analyse globale de ces maladies rares.

### 2.4.1.2 *Statistiques*

Les variables quantitatives sont exprimées avec la moyenne (moy), la médiane (med), l'écart-type ( $\sigma$ ) et les valeurs extrêmes maximales et minimales sous la forme moy  $\pm$   $\sigma$ , med, [min,max]. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage (%).

La comparaison des variables quantitatives est faite à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann Whitney. La comparaison des variables qualitatives est faite selon un test du Chi2 ou un test exact de Fisher selon la taille de l'échantillon.

Les analyses de survie ont été réalisées à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier et la comparaison des deux courbes a été faite avec un test de Log-Rank.

La corrélation entre la sévérité et l'âge de début est réalisée à partir de la procédure ANOVA.

## 2.5 **Ethique**

L'étude a été approuvée par le comité « Institutional Review Board » (IRB) de Montpellier. Le numéro assigné à cette étude par l'IRB est 2019\_IRB-MTP\_11-23. Elle rentre dans le cadre des études hors loi Jardée MR004. Des lettres de non refus de participation ont été transmises aux patients majeurs de notre cohorte et aux tuteurs légaux des patients mineurs.

### 3 RESULTATS

Notre cohorte était composée de 18 patients issus de 15 familles différentes. 105 patients ont été retrouvés dans la littérature. Nous avons donc analysé 123 patients (38 patients avec HIBCHD et 85 patients avec ECHS1D).

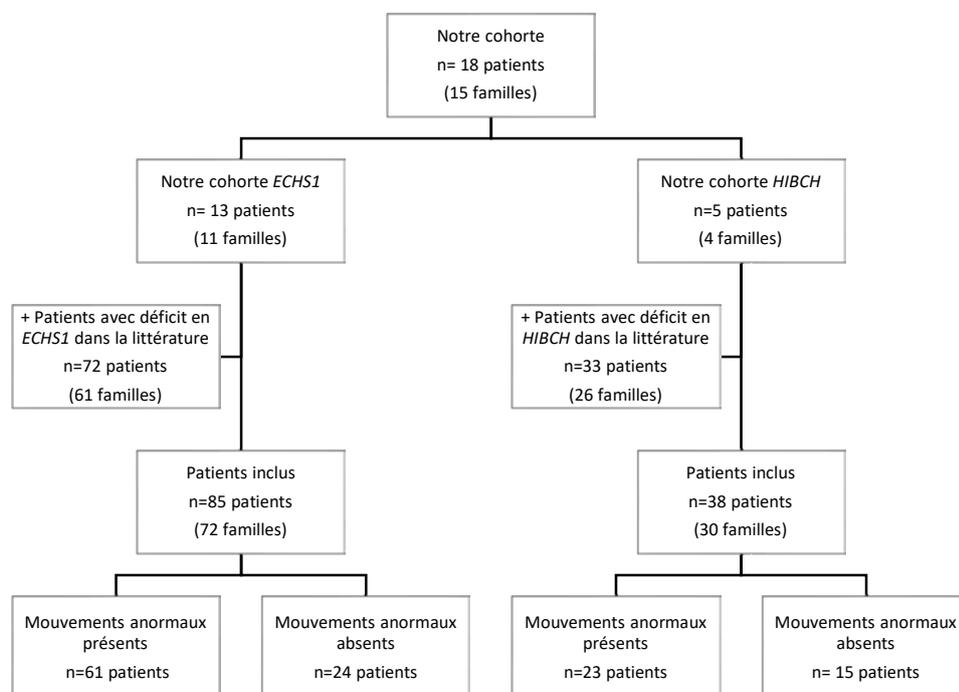


Figure 16 : Flow chart

#### 3.1 HIBCH

Nous avons inclus 5 patients issus de 4 familles différentes dans notre cohorte. Dans la littérature, il existait 33 patients issus de 26 familles différentes porteurs d'un variant pathogène sur le gène *HIBCH* retrouvés dans 21 articles<sup>6,7,11-14,73-87</sup>. Au total, nous avons donc analysé 38 patients issus de 30 familles différentes. Nous manquons de nombreuses données concernant cinq patients retrouvés dans la littérature : deux patients sont cités dans des articles non anglophones (chinois : yang et al. 2018<sup>88</sup> et Zhu et al. 2020<sup>78</sup>) ; trois patients appartenaient à de grandes cohortes incluant de nombreux gènes (Wirth et al. 2020<sup>84</sup>, Hu et al. 2020<sup>87</sup>, Charng et al. 2016<sup>86</sup>). De plus, certaines données étaient manquantes pour de nombreux patients. Les données sémiologiques ont tout de même été calculées sur la cohorte totale soit 38 patients.

### 3.1.1 Clinique

Le tableau 6 décrit le phénotype clinique de notre cohorte et de l'ensemble des patients avec HIBCHD. (Comprenant les patients de notre cohorte et ceux de la littérature).

#### Concernant l'épidémiologie :

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin à 68% (25/38 patients) parmi l'ensemble des patients connus. La consanguinité était présente chez 50% des patients (15/30 patients) et 39% des familles (9/23 patients).

Leur origine ethnique était principalement asiatique pour 59% d'entre eux (Pakistan ; Japon, Liban, Turquie, Iran, Chine) mais elle pouvait aussi être africaine pour 6% d'entre eux (Tunisie et Egypte), européenne pour 25% (Italie, Royaume-Uni, Grèce, Espagne), d'Amérique du sud pour 6% (Colombie). On ne retrouve pas dans la littérature de patient originaire d'Océanie ou d'Amérique du nord.

#### Concernant les antécédents :

Les antécédents familiaux étaient rares. On pouvait retrouver chez six patients issus de trois familles avec consanguinité des antécédents familiaux : une fatigabilité chez le père (patient 1 et 2 de la cohorte) ; une sœur décédée à J6 de vie sur hypoplasie du ventricule gauche<sup>79</sup> ; une tante et un oncle maternels avec pathologie neurologique motrice<sup>82</sup>.

29% des patients ont présenté un trouble néonatal variable. Il existait des troubles de l'alimentation chez sept patients<sup>6,11,12,73,74,82,83</sup> dont un présentant des vomissements<sup>82</sup> ; Trois patients avaient un retard de croissance intra-utérin (RCIU)<sup>11,80</sup> dont un patient vasculaire (patient 5) ; Un patient avait une hypoglycémie néonatale jusqu'à J6 de vie (patient 5) ; Un patient avait une hernie diaphragmatique et canal atrio-ventriculaire<sup>77</sup> ; Un patient avait un cordon ombilical court et un hoquet fœtal<sup>73</sup> ; Un patient avait des anomalies vertébrales et une dysmorphie<sup>6</sup>.

Les patients naissaient pour la plupart à terme (17/20 patients), trois patients étaient prématurés entre 35 et 36 semaines d'aménorrhée.

### Concernant le mode de présentation de la pathologie :

Tous les patients ont débuté la pathologie dans l'enfance entre la naissance et l'âge de 7 ans. La moyenne d'âge réalisée sur 37 patients était de 16 mois avec une médiane à 7 mois et un écart type de 20 mois.

Parmi ces patients, le mode de début peut être regroupé en 3 groupes.

- 5/37 enfants soit 14% avaient une présentation néonatale (<1mois) : trois patients présentaient des troubles de l'alimentation<sup>11,12,82</sup> dont un avec hypotonie néonatale<sup>12</sup>, un patient présentait une dysmorphie<sup>6</sup>, un patient présentait une hypotonie néonatale avec dyskinésies<sup>85</sup>.
- 28/37 patients soit 76% des patients avaient une présentation de type syndrome de Leigh avec une découverte ou aggravation d'un trouble du développement.
  - o 15/28 patients ont présenté une décompensation aiguë ou subaiguë à l'initiation de leur pathologie dont 11 patients dans les suites d'un épisode infectieux ou fébrile. Ils étaient tous âgés entre 2 mois et 3 ans (âgés de moins d'un an pour six d'entre eux. Parmi eux, six patients ont révélé leur pathologie par une régression (Patient 2 et 5)<sup>76,85,88</sup>.
  - o La pathologie s'est révélée par un retard de développement progressif chez 13/28 patients, âgés de 3 mois à 16 ans (âgés de moins d'un an pour 12 patients).
- 4/37 patients soit 11% ont débuté par des mouvements anormaux isolés, tous à type de dystonies paroxystiques entre l'âge de 16 mois et 3 ans<sup>75,84</sup>.

Au total, au moins huit patients ont présenté des mouvements anormaux ou des mouvements oculaires anormaux à l'initiation de leur pathologie.

**Remarque :** Le mode d'entrée dans la maladie ne permet pas toujours d'évoquer en premier lieu une pathologie métabolique. Par exemple, la patiente 2 a présenté un mode d'entrée dans la maladie s'apparentant à une méningoencéphalite. En effet, à l'âge de 29 mois, elle a présenté dans un contexte de toux quinteuse fébrile et d'asthénie importante depuis quatre jours, un torticolis gauche à J4, un malaise sans perte de connaissance à J6 puis une impotence fonctionnelle totale du membre supérieur droit avec déviation du regard à droite à J7. L'examen clinique à J7 retrouvait un syndrome pyramidal de l'hémicorps droit, un syndrome méningé, une déviation du regard vers la droite avec une probable amputation du champ visuel gauche puis rapidement une absence totale de suivi oculaire, une rhinopharyngite, des adénopathies cervicales et une hypotension transitoire. Les examens biologiques pouvaient alors être compatibles avec une origine infectieuse : CRP à 37 mg/l, procalcitonine à 5 ng/ml, leucocytes

à 20,970 G/L, une ponction lombaire retrouvant une méningite avec 30/mm<sup>3</sup> éléments nucléés, 10/mm<sup>3</sup> hématies, un rapport glycorachie/glycémie à 1, une protéinorachie à 0,15g/l et une lactatorachie à 1,9mmol/l. La lactatémie était à 2,2 mmol/l et l'ammoniémie était normale. Elle avait alors été initialement traitée par antibiothérapie large spectre, corticothérapie et aciclovir. Seule l'IRM cérébrale avec atteinte bilatérale des globes pâles aurait pu faire évoquer une pathologie métabolique initialement.

#### Concernant le développement psychomoteur :

Les cinq patients avec présentation néonatale, ont présenté un retard de développement. Parmi les 15 patients ayant présenté une décompensation aiguë ou subaiguë dans le cadre d'un syndrome de Leigh, au moins six patients avaient un développement normal avant leur décompensation et cinq patients avaient un retard de développement préexistant.

Parmi les patients avec dyskinésies paroxystiques, un patient avait un retard de langage isolé stable et deux patients ont gardé un développement psychomoteur normal.

Au total, au moins 32 patients ont présenté un retard de développement au cours de leur pathologie.

Il manque les données sur le développement psychomoteur chez trois patients<sup>84,86,87</sup>.

17/38 patients ont régressé sans récupération complète, entre J22 de vie et 4 ans (médiane à 12 mois, moyenne à 15,6 mois,  $\sigma$  14,2 mois).

19/38 patients ont présenté au moins une décompensation neurologique en contexte infectieux au cours de l'histoire naturelle de leur maladie. 9/38 patients ont présenté plusieurs décompensations. Au cours de ces épisodes, l'enfant pouvait présenter des symptômes sévères à type de somnolence, d'irritabilité, d'acidose métabolique, de détérioration de la fonction motrice globale, une altération des interactions avec perte du contact oculaire, des mouvements anormaux à type de dystonie ou de tremblement et de l'ataxie. La récupération de l'état neurologique antérieur était rare avec un risque léthal mais il existait dans de nombreux cas une amélioration partielle après l'épisode infectieux.

#### Concernant la sémiologie neurologique :

Les patients présentaient principalement une atteinte motrice avec de l'hypotonie dans 68% des cas (n=26), de l'hypertonie périphérique ou spasticité dans 47% des cas (n=18), avec une double composante pyramidale et extrapyramidale, une ataxie ou un syndrome cérébelleux des membres supérieurs dans 26% des cas (n=10), une dysarthrie dans 13% des cas (n=5), une

irritabilité marquée dans 29% des cas (n=11). Toutefois, une atteinte cognitive, à type de trouble du langage ou trouble des interactions, était possible dans 63% des cas (n=24). Une microcéphalie était également possible dans 26% des cas (n=10). Dans notre cohorte, les réflexes ostéotendineux étaient toujours présents, plutôt vifs mais pouvaient être normaux. Une épilepsie pouvait également survenir dans 24% des cas (n=9).

#### Concernant la sémiologie extra-neurologique :

Des troubles de l'alimentation à type d'anorexie, de trouble de la succion, de trouble de la déglutition, de vomissements étaient présents dans 39% des cas (n=15). Parmi eux, sept patients ont présenté des troubles alimentaires néonataux avec une amélioration au cours du temps pour la plupart des enfants. Des vomissements étaient présents pour quatre patients dont un patient dès la naissance. Des chirurgies à type de fundoplicature et/ou de mise en place de gastrostomie étaient indiquées lorsque la croissance pondérale n'était plus satisfaisante. En effet, on note aussi des retards de croissance staturopondérale dans 37% des cas (n=14). Quatre patients avec troubles de la croissance staturo-pondérale n'avaient pas de trouble alimentaire avéré.

Concernant les troubles sensoriels, 24% des patients (n=9/38) avaient des troubles de la vision avec altération des potentiels visuels évoqués pour deux d'entre eux et atrophie optique pour quatre d'entre eux. Un ptosis était également présent chez deux patients. Il existait des troubles auditifs pour trois patients soit 8% des cas.

Concernant la fonction cardio-respiratoire, il existait des troubles respiratoires à type d'apnées et/ou de désaturation chez 13% des patients (n=5). 13% des patients (n=5) ont présenté une cardiopathie : tétralogie de Fallot, canal atrio-ventriculaire, hypertrabéculatation ventriculaire septale, bicuspidie aortique et insuffisance aortique, hypertrophie ventriculaire gauche avec prolifération aortique myxoïde. Un patient a également présenté des troubles tensionnels.

Une dysmorphie faciale était présente dans 13% des cas (n=5). On pouvait retrouver un faciès rond, un front court ou bombé, des oreilles basses implantées ou larges, des fissures palpébrales larges ou descendantes, un épicanthus bilatéral, un ptosis bilatéral, un synophris, une hypoplasie des os du nez, un philtrum proéminent ou une petite bouche en arc de cupidon.

D'autres caractéristiques cliniques étaient présentes de manière plus occasionnelle : des anomalies des extrémités pour 11% des patients (n=4 : hyperlaxité articulaire, pli palmaire transverse, malposition des doigts avec chevauchement du deuxième doigt sur le 3ème et 4ème doigts, syndactylie bilatérale des 2ème et 3ème orteils), des anomalies du rachis chez 11% des patients (n=4 : anomalie vertébrale, scoliose pouvant nécessiter une chirurgie), une ostéopénie chez 3% des patients (n=1), une anomalie hépatique chez 5% des patients (n=2) à type d'hépatomégalie ou de stéatose hépatique, une hernie inguinale unilatérale chez 5% des patients (n=2), une hernie ovarienne chez 3% des patients (n=1), une cryptorchidie bilatérale chez 3% des patients (n=1), une puberté précoce chez 3% des patients (n=1), une hypothyroïdie chez 3% des patients (n=1).

### 3.1.2 Prise en charge et évolution

#### Concernant l'évolution :

8/37 patients étaient décédés soit 22% des patients, tous entre 27 jours de vie et 8 ans avec une moyenne à 34,5 mois, une médiane à 34 mois et un écart type à 30,8 mois, dont quatre patients avec début néonatal. Deux patients étaient décédés avant 1 an, tous les deux avaient une forme à début néonatal.

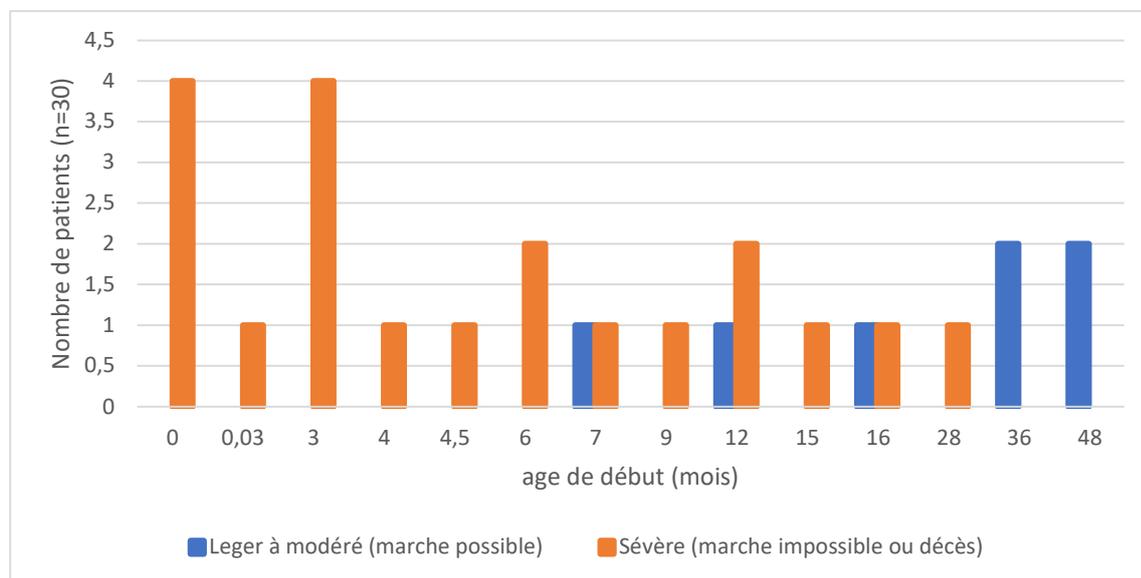
29/37 patients étaient encore en vie au moment du dernier examen à un âge entre 1 an et 43 ans, une médiane à 8 ans, une moyenne à 10,5 ans, un écart type à 9,9 ans. 24 patients avaient moins de 18 ans et cinq patients avaient 18 ans ou plus.

L'évaluation motrice selon la GMFCS – E&R, 2007, possible pour 23/29 patients, est la suivante :

- GMFCS I : n=3
- GMFCS II : n=1
- GMFCS III : n=4
- GMFCS IV : n=7
- GMFCS V : n=8

Un mode de début par mouvements anormaux paroxystiques semblait de meilleur pronostic avec un stade GMFCS à I. Un début néonatal était associé à un mauvais pronostic avec l'ensemble des patients connus décédés. Tous les patients ayant débuté la pathologie avant 7 mois, avaient un pronostic sévère avec décès ou incapacité à la marche. La sévérité (non

acquisition de la marche ou décès) était corrélée très significativement à la précocité des premiers symptômes (figure 17 : p-value < 0,00005). La présence et le type de mouvement anormal ne semblaient pas influencer sur le pronostic psychomoteur.



**Figure 17 : Sévérité des patients avec HIBCHD en fonction de l'âge de début de la maladie.**

#### Concernant la prise en charge :

Il n'existait pas de traitement curatif de cette pathologie ni de prise en charge consensuelle.

Sur le plan du traitement étiologique, des régimes alimentaires et des suppléments en diverses vitamines ont été testés. Concernant les régimes alimentaires, le régime cétogène était mal toléré et aggravait l'état des patients en détériorant leur motricité, leur tonus et en provoquant des décompensations neurologiques à répétition avec acidose métabolique (patient 4). *A contrario*, un régime pauvre en protéine et notamment pauvre en valine améliorait les patients<sup>12-14,75,76,85</sup>. On pouvait noter des améliorations sur le plan de la croissance, du développement psychomoteur, de la fréquence et de la sévérité des mouvements anormaux, de l'irritabilité. Un régime hyperglucidique semblait bénéfique pour les patients<sup>80</sup>. Concernant la vitaminothérapie, elle montrait une efficacité variable en fonction des patients. Elle pouvait être inefficace chez certains patients<sup>83</sup> (patient 2, patient 5) et montrer une amélioration chez d'autres patients<sup>13,76,78,80,85</sup> (patient 1, 3 et 4). Une supplémentation en vitamine B1 et en levocarnyl était la plus courante. On retrouvait aussi des suppléments en vitamines B2, B6, B8, B9, C, E, ubiquinone pouvant aller jusqu'à des cocktails vitaminiques semblant efficaces<sup>13,78</sup>.

Les épilepsies étaient rares et leur traitement n'était pas toujours explicité mais dans un cas, les crises convulsives ont été traitées efficacement par phenobarbital<sup>73</sup> et dans un autre cas les spasmes avec hypsarythmie ont extrêmement bien répondu à la prednisolone<sup>82</sup>.

### 3.1.3 Paraclinique

Les résultats des examens biologiques sont présentés dans le tableau 3.

	Notre cohorte <i>HIBCH</i> (n=5)	Cohorte totale <i>HIBCH</i> (n=38)
Anomalies du profil des acylcarnitine	25% (1/4)	55% (16/29)
Anomalies des CAO urinaires	50% (2/4)	61% (11/18)
23DH2MB urinaires	0	44% (4/9)
Hyperalaninémie	40% (2/5)	26% (6/23)
Hyperlactatémie	60% (3/5)	42% (14/33)
Hyperlactatorachie	60% (3/5)	35% (6/17)
Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale	0% (0/2)	47% (7/15)
Diminution de l'activité PDHc	100% (2/2)	50% (5/10)
Diminution de l'activité HIBCH	100% (1/1)	100% (15/15)

**Tableau 3 : Examens biologiques chez les patients avec HIBCHD**

CAO : chromatographie des acides organiques ; 23DH2MB : 2,3-dihydroxy-2-méthylbutyrate.

Parmi les 29 patients ayant bénéficié d'un profil des acylcarnitines, au moins un des profils des acylcarnitines est revenu altéré chez 16/29 patients soit 55%. Un patient avec profil des acylcarnitines normale avait une hypocarnitinémie pouvant créer un faux négatif sur le profil des acylcarnitines. Parmi les résultats anormaux, on a retrouvé 14 patients avec augmentation du 3-hydroxybutyryl-/3-hydroxyisobutyryl-carnitine (C4-OH-carnitine), cependant ce résultat est non spécifique de HIBCHD. Ces prélèvements pouvaient être précédés d'un profil classique des acylcarnitines normal. D'autres anomalies plus occasionnelles pouvaient être présentes telles qu'une augmentation de l'acétyl-carnitine (C2-carnitine), de l'isobutyryl-carnitine (C4-carnitine), de l'hexanoyl-carnitine (C6-carnitine) et de la 3-OH-oleyl-carnitine (C18-OH-carnitine) transitoire, du propionyl-carnitine (C3-carnitine). Les résultats des acylcarnitines peuvent donc être fluctuants dans le temps et doivent être répétés avec des analyses spécifiques de la C4-OH-carnitine.

18 patients ont bénéficié d'une chromatographie des acides organiques urinaires. 61% (n=11/18) ont eu, au moins, une chromatographie des acides organiques présentant des anomalies, notamment en période de décompensation acidocétosique montrant principalement des stigmates de maladies mitochondriales. La chromatographie était normale la majorité du temps, notamment lorsque l'enfant allait bien mais pouvait s'altérer notamment en période de

cétose. Le 23DH2MB urinaire, signe le plus évocateur d'un HIBCHD, a été dosé chez 9 patients et est revenue positive chez 4 patients. Par ailleurs, on retrouvait des anomalies aspécifiques telles qu'une augmentation de l'acide 3-OH-isovalérique, de l'acide 3-OH-butyrique, de l'acide 3-CH<sub>3</sub>-glutaconique, de l'acide lactique, de l'acide pyruvique, de l'acétoacetate...

Les métabolites urinaires dérivés de l'association entre méthacrylyl-CoA/acryloyl-CoA et la cystéine/cystéamine ont été dosés chez seulement quatre patients, tous positifs, avec la détection de S-(2-carboxypropyl)cystéine, de S-(2-carboxypropyl)cystéamine, de N-acétyl-S-(2-carboxypropyl)cystéine, de S-(2-carboxypropyl)cystéine carnitine, de S-(2-carboxypropyl)cystéamine, de S-(2-carboxyethyl)cystéine et de S-(2-carboxyethyl)cystéamine.

Des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale ont été détectées chez 47% des patients (n=7/15), avec une diminution du complexe V chez un patient, une diminution du complexe I chez six patients, une diminution du complexe IV chez trois patients, une diminution du complexe I+III chez deux patients, une diminution du complexe II+III chez un patient, une diminution du complexe II et III chez un patient.

L'activité de l'enzyme HIBCH, a été altérée chez l'ensemble des patients testés soit 15 patients. Au total, on retrouvait des activités réduites avec une protéine parfois indétectable et des taux maximums d'activité à 53%.

### 3.1.4 Imagerie cérébrale (IRM cérébrale)

#### 3.1.4.1 *Relecture des IRM cérébrales de notre cohorte*

Parmi les cinq patients porteurs d'un variant pathogène sur le gène *HIBCH*, les IRM cérébrales de quatre patients ont été relues. Une atteinte des noyaux gris centraux était présente chez les quatre patients sous la forme d'hypersignaux T2 bilatéraux homogènes avec restriction de diffusion des globes pâles sans atteinte des striatums ou des thalami (patients 1, 2, 3, et 5). Une atteinte de la fosse postérieure avec atrophie vermienne était présente chez deux patients (Patient 1 et patient 2). Chez un patient (patient 2), il existait également un hypersignal FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) avec restriction de diffusion des pédoncules cérébraux au niveau des faisceaux corticospinaux postérieurs de manière transitoire et un discret hypersignal T2 de la substance blanche postérieure. Nous n'avons pas noté d'anomalie du corps calleux.

A la spectrométrie, un pic de lactate était présent chez deux patients (patient 2 sur toutes les IRM cérébrales et patient 3). Un patient avait aussi une diminution du NAA (N-acétylaspartate),

reflet d'une souffrance neuronale (patient 2, première IRM cérébrale). Les deux autres patients n'avaient pas bénéficié de spectrométrie.

Nous possédions plusieurs IRM cérébrale chez les patients 1 et 2, frère et sœur, qui présentaient le même variant pathogène mais avec des expressions cliniques et un stade de sévérité très différents. Le patient 1 exprimait uniquement des dyskinésies paroxystiques alors que le patient 2 présentait une forme plus sévère avec régression au cours d'un épisode de décompensation neurologique fébrile et retard de développement au décours. Le patient 2 a réalisé quatre IRM cérébrales à 0 jour (J0), 15 jours (J15), 2 mois (M2) et 1 an (A1) du début des symptômes. Les anomalies ont évolué au cours du temps : les hypersignaux T2 des globes pâles ont évolué vers la nécrose à M2. Un hypersignal FLAIR avec restriction de diffusion est apparu au niveau des pédoncules cérébraux à J15 et a disparu à A1. De discrets hypersignaux de la substance blanche postérieure sont apparus à M2. L'atrophie vermienne est apparue à A1 alors que le cervelet était normal sur les trois premières IRM cérébrales. Une atrophie optique est également évoquée à A1. Chez le patient 1, les hypersignaux T2 des globes pâles ont persisté avec une légère diminution de leur intensité. Il n'y a pas eu d'évolution vers la nécrose un an après la première IRM cérébrale réalisée, soit 2 ans après le début des symptômes.

### Figure 18 : IRM cérébrales des patients avec HIBCHD

FLAIR : fluid attenuated inversion recovery ; ADC : apparent diffusion coefficient

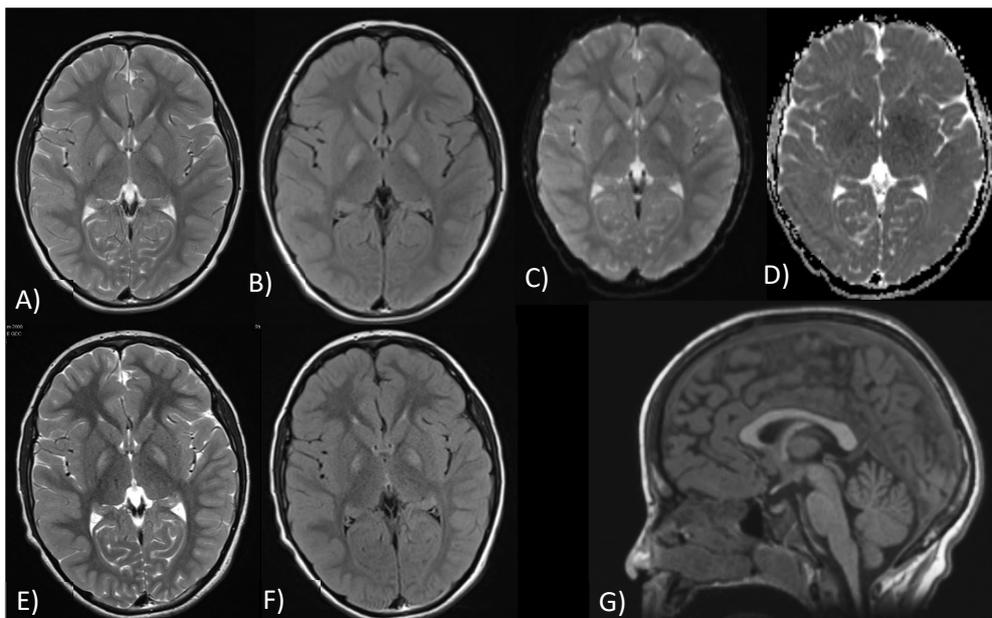
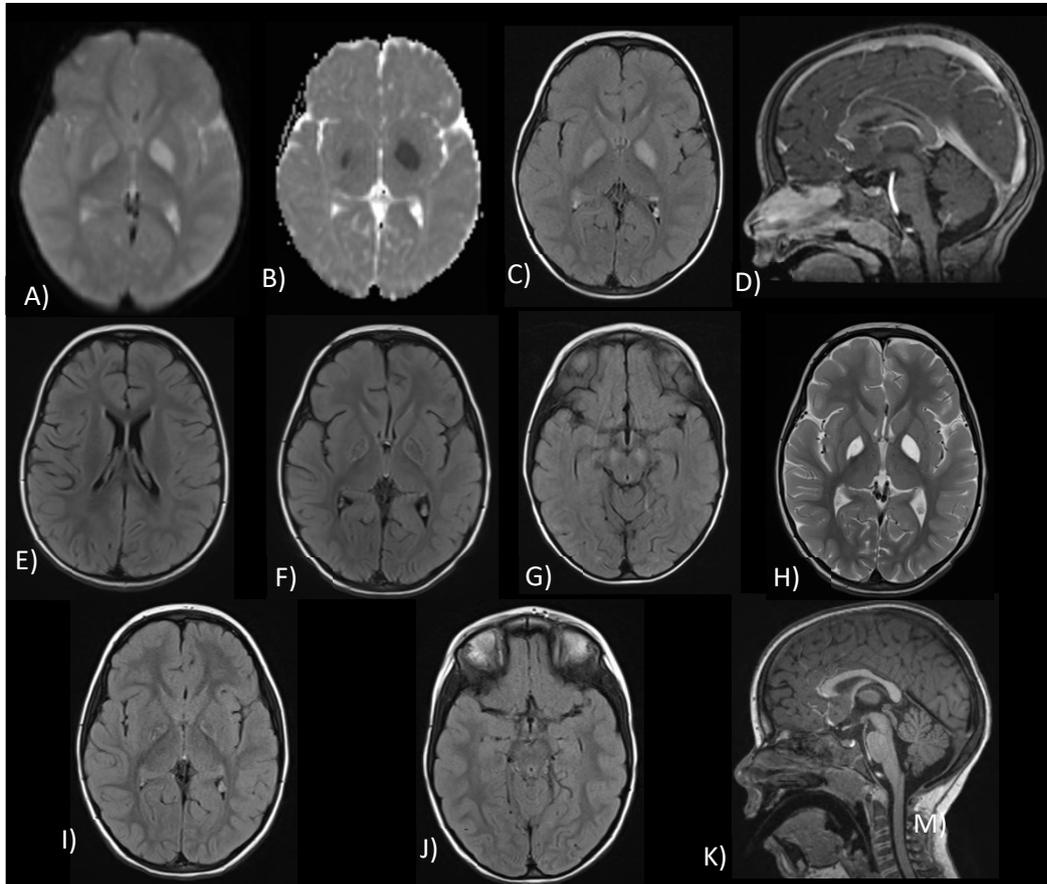


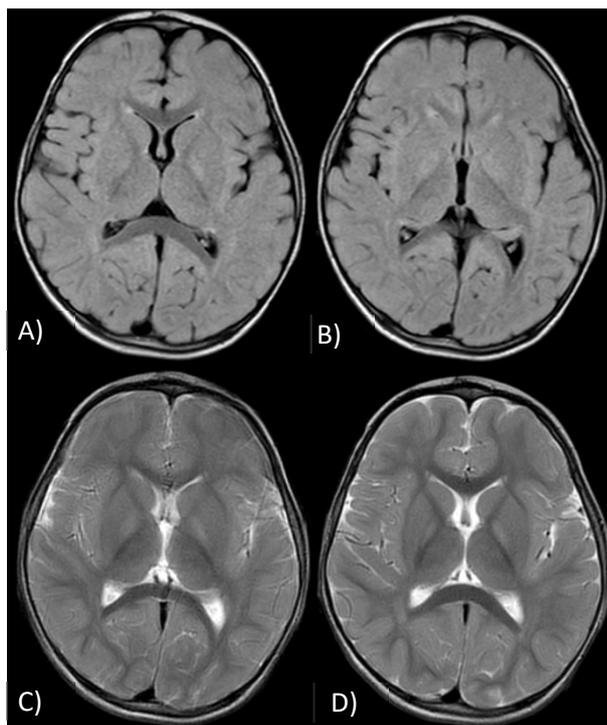
Figure 18 a) : IRM cérébrale du patient 1 à l'âge de 6 ans (A-D, G) et 7 ans ½ (E et F).

Lésions bilatérales des globes pâles en hypersignal T2 et FLAIR stables entre l'âge de 6 ans (coupe axiale T2 A et FLAIR B) et l'âge de 7ans1/2 (coupe axiale T2 E et FLAIR F) avec restriction de diffusion (coupe axial diffusion C et ADC D). Hypotrophie vermienne avec respect du corps calleux et du tronc cérébral (coupe sagittale T1 G).



**Figure 18 b) : IRM cérébrale de la patiente 2 à l'âge de 2 ans, six jours après le début des symptômes (A-D), 1 mois (E-H) et 6 mois (I-K).**

A J6 : Lésions bilatérales des globes pâles en hypersignal FLAIR (coupes axiales FLAIR C) avec restriction de diffusion (coupe axiale diffusion A et ADC B) avec respect du striatum et de la fosse postérieure (coupe sagittale T1 D). A M1 : Apparition d'un hypersignal FLAIR transitoire des faisceaux corticospinaux postérieurs dans les pédoncules cérébraux (coupes axiales FLAIR G) absente à M6 (coupe axiale FLAIR J). Nécrose et cavitation des globes pâles en séquence FLAIR (coupes axiales E et F) et T2 (coupe axiale H). A M6 : Persistance des lésions des globes pâles en séquence FLAIR (coupe axiale FLAIR I). Disparition des lésions des pédoncules cérébraux présentes à J15 et M1. Atrophie du cervelet (coupe sagittale T1 K).



**Figure 18 c) : IRM cérébrale du patient 3**

Lésions bilatérales des globes pâles en hypersignal T2 (coupes axiales T2 C et D) et hypersignal FLAIR (coupes axiales FLAIR A et B)

#### 3.1.4.2 Analyse globale des IRM cérébrales

	Notre cohorte <i>HIBCH</i> (n=5)	Cohorte totale <i>HIBCH</i> (n=38)
Noyaux gris centraux	100% (5/5)	94% (33/35)
- Globes pâles	100% (5/5)	88% (29/33)
- Striatum	0% (0/5)	15% (5/33)
Substance blanche	20% (1/5)	26% (9/35)
Atrophie cérébelleuse	40% (2/5)	23% (8/35)
Atrophie cérébrale	20% (1/5)	40% (14/35)
Corps calleux	0% (0/5)	14% (5/35)
Mésencéphale (tronc cérébral)	20% (1/5)	26% (9/35)
Pic de lactate à la spectrométrie	66% (2/3)	78% (7/9)

**Tableau 4 : Lésions à l'IRM cérébrale chez les patients *HIBCHD***

Sur les 38 patients porteurs d'un variant pathogène du gène *HIBCH*, nous disposons d'information sur les IRM cérébrales pour 35 patients. Le tableau 4 décrit les anomalies retrouvées à l'IRM cérébrale.

Tous les patients présentaient des anomalies à l'IRM cérébrale. Un patient avait une IRM cérébrale normale à l'initiation de sa pathologie mais présentait des anomalies des noyaux gris centraux au contrôle 3 mois plus tard<sup>180</sup>. Les IRM cérébrales étaient souvent évolutives

avec l'aggravation des lésions évoluant vers la nécrose et l'atrophie des noyaux gris centraux, et l'atrophie cérébrale secondaire. Certains hypersignaux notamment au niveau du mésencéphale pouvaient disparaître. Un épisode clinique n'était pas toujours présent entre deux IRM cérébrales malgré l'évolution radiologique des lésions.

94% des patients présentaient les critères d'imagerie du syndrome de Leigh (n=33). Parmi eux, trois patients avec développement psychomoteur stable ne remplissaient pas les critères cliniques et sont donc considérés comme des syndromes leigh-like. Nous avons donc au total 30 syndromes de Leigh soit 79% de la cohorte.

Les lésions étaient le plus souvent bilatérales en hypersignal T2 et hypo/iso-signal T1 avec parfois une restriction de diffusion (hyperB1000, hypoADC). On retrouvait pour 94% des patients une atteinte des noyaux gris centraux (globes pâles 88% /striatum 15% dont quatre patients avec atteinte des globes pâles et du striatum) asymétriques chez seulement 3 patients ; une atrophie cérébrale chez un peu moins de la moitié des patients, une atteinte de la substance blanche pour un quart des patients. En dehors de l'atrophie cérébelleuse, on pouvait retrouver d'autres anomalies du cervelet telles que des anomalies de la substance blanche cérébelleuse ou des hypersignaux T2. On retrouvait également une atteinte du noyau dentelé (n=5). Concernant les thalami, l'atteinte était rare mais possible (n=3).

### 3.1.5 Mouvements anormaux

#### 3.1.5.1 *Notre cohorte*

Dans notre cohorte, les 5 patients présentaient des mouvements anormaux et 2 patients des mouvements anormaux oculaires. L'âge d'apparition était de  $23,2 \pm 9,5$  mois, médiane à 24 mois, [12 mois ; 36 mois] pour les mouvements anormaux et de  $9,5 \pm 3,5$  mois, médiane à 9,5 mois [7 mois ; 12 mois] pour les mouvements oculaires anormaux. L'âge d'apparition des mouvements anormaux était le même que l'âge d'apparition des premiers symptômes pour 4/5 patients et d'apparition plus tardive, environ un an après l'apparition des premiers symptômes, pour 1/5 patient. Chez les deux patients présentant des mouvements anormaux oculaires, ces derniers faisaient partie des symptômes initiaux. Les mouvements anormaux chez nos patients ont évolué au cours du temps de manière spontanée ou induits par des traitements.

Patient 1 : Depuis l'âge de 3 ans, il présentait des dyskinésies induites par l'exercice à type de dystonie avec pieds en équin unilatéral, à bascule. Ces épisodes duraient 1 à 4 heures, à une fréquence maximale de 3 fois/ semaine, faisant suite à un effort (course, monter les

escaliers), non déclenchés par les mouvements brutaux, prédominant à droite mais pouvant être à droite ou bilatéral avec parfois une légère atteinte du membre supérieur droit en pronation. L'IRM montrait une atteinte isolée des globes pâles. L'évolution des mouvements anormaux a été favorable avec une disparition des dystonies induites par l'exercice sous carbamazépine à 5,6 mg/kg/j, maintenu un an après l'arrêt du traitement avec relais seul par vitaminothérapie par thiamine (Spitz et al, sous presse).

Patiente 2, sœur du patient 1 : Quinze jours après une décompensation neurologique fébrile sous forme de méningoencéphalite sans cause identifiée, la patiente 2 a développé un syndrome dystonospastique sévère débutant par des crises dystoniques douloureuses des membres supérieurs (droite > gauche), déclenchées par les soins et la mobilisation, s'étendant progressivement en six mois aux quatre membres. Sa dystonie s'exprimait le plus souvent par une rétropulsion du membre supérieur droit et un équin du pied droit. Environ six mois après sa décompensation neurologique fébrile, à l'âge de 3 ans 1/2, elle a développé des mouvements parasites incoordonnés à type de choréo-athétose du membre supérieur droit. A l'âge de 8 ans, ses mouvements anormaux ont évolué vers un syndrome akinétique (Spitz et al, sous presse). L'IRM concordait avec un syndrome de Leigh.

Patient 3 : Entre l'âge de 16 et 20 mois, le patient 3 a développé une dystonie paroxystique de l'hémicorps droit avec le membre supérieur en flexion et le membre inférieur en extension. Ces épisodes duraient environ 30 minutes, plutôt le soir vers 18h, environ 1 à 2 fois par semaine. Il a par la suite eu des récurrences avec des épisodes de crampe des membres inférieurs à partir de l'âge de 2 ans 10 mois, et des épisodes de dystonie induite par l'exercice à partir de l'âge de 3 ans. En cas de stress ou de syndrome infectieux, il pouvait développer des épisodes de dysarthrie, de crampe des membres inférieurs et de dystonie de la main gauche. Il a par la suite développé des fins tremblements s'exprimant principalement en motricité fine. Une supplémentation vitaminique par thiamine et acylcarnitine a permis la disparition des épisodes dystoniques et une nette amélioration de la motricité (Spitz et al, sous presse).

Patient 4 : A l'âge de 6-7 mois, le patient 4 a présenté une régression motrice avec hypotonie et présence de mouvements anormaux à type de nystagmus et de strabisme convergent de l'œil droit. A l'âge de 2 ans, devant la suspicion d'un déficit en complexe pyruvate déshydrogénase et l'apparition de mouvements dystoniques des membres inférieurs, un régime cétogène 1 :1 a été introduit puis stoppé au bout d'un mois devant une intolérance marquée avec dégradation neurologique (augmentation de la spasticité et de la dystonie, diminution du tonus axial et de l'éveil) et coma acido-cétosique. Par la suite, une vitaminothérapie par thiamine/acylcarnitine et un régime d'urgence en cas de décompensation

métabolique avec éviction des protéines ont été mis en place. Une amélioration partielle avec des progrès sur le plan moteur a été notée mais il persistait un décalage des acquisitions et des mouvements dystoniques.

Patient 5 : Vers l'âge de 12 mois, il a présenté des mouvements anormaux à type de dystonie du membre supérieur droit en rétropulsion avec mouvement d'enroulement. De manière concomitante ou peu de temps avant, des mouvements anormaux oculaires ont été remarqués avec nystagmus horizontal dans le regard latéral, une opsoclonie bilatérale et strabisme convergent de l'œil gauche.

### 3.1.5.2 *L'ensemble des patients*

Au total, 61% des patients ont présenté au cours de leur évolution des mouvements anormaux (n=23). Ils pouvaient être permanents (n=20) ou paroxystiques (n=3).

Concernant les mouvements anormaux permanents, la dystonie était le mouvement anormal le plus fréquemment retrouvé (n=17) mais on rencontrait aussi des myoclonies (n=3), un tremblement d'intention (n=2), une choréo-athétose (n=1), des dyskinésies non précisées (n=1<sup>85</sup>) et une hypokinésie (n=2). On ne retrouvait pas de stéréotypie ou de tics. La dystonie pouvait être localisée à un membre, un hémicorps, une partie du corps ou généralisée. Elle pouvait toucher principalement les membres inférieurs ou les membres supérieurs. Au niveau des membres supérieurs, on pouvait retrouver une rétropulsion avec un mouvement d'enroulement ou en flexion- supination du coude et du poignet.

Concernant les trois patients avec dyskinésies paroxystiques (patients 1 et 3, Xu et al. 2017<sup>75</sup>), ils présentaient tous une dystonie induite par l'exercice après un effort d'une durée de 30 minutes à 4 heures, résolutive avec le repos). Elle pouvait toucher un ou plusieurs membres chez un même patient. Elle était isolée chez 2 patients et associée à des tremblements en motricité fine chez un patient (patient 3). En dehors des épisodes de dyskinésies paroxystiques, ces patients avaient un examen neurologique normal avec un bon développement psychomoteur. A l'IRM cérébrale, les lésions se limitaient principalement aux globes pâles ; Le patient 1 présentait une atrophie cérébelleuse comme seule autre atteinte.

37% des patients (n=14) présentaient des mouvements oculaires anormaux. Un nystagmus était présent dans 34% des cas (n=13), plutôt unilatéral. Il était plutôt horizontal mais il pouvait être rotatoire ou vertical. Un strabisme était présent dans 18% des cas (n=7), majoritairement convergent. Il pouvait être unilatéral. On retrouvait d'autres types de mouvements anormaux à type d'opsoclonus (patient 5) et mouvements oculaires intermittents.

L'origine étiologique des mouvements oculaires anormaux n'était pas établie chez nos patients : elle pouvait être d'origine neurologique ou visuelle.

21% (n=8) des patients avaient à la fois des mouvements anormaux et des mouvements oculaires anormaux, tous avec retard de développement et mode de début de type Leigh-like.

Sur le plan thérapeutique, les mouvements anormaux ont été traités par diverses molécules. La carbamazépine a montré une efficacité variable sur des dystonies paroxystiques : elle pouvait être efficace à la dose de 5,6mg/kg/j (patient 1) ou totalement inefficace<sup>75</sup>. La gabapentine était efficace sur des dyskinésies paroxystiques à la dose de 10 à 20 mg/kg/j<sup>75</sup>. Le clonazepam et le baclofène étaient parfois partiellement efficaces<sup>79</sup> sur les dystonies mais pouvaient ne montrer aucune efficacité<sup>75,77</sup>. La Lévodopa était inefficace. Le dichloroacétate, traitement du déficit en pyruvate déshydrogénase, n'a pas montré de franche amélioration (patient 5). Le trihexyphénidyle a montré une efficacité partielle en association au clonazepam et au baclofène (patient 2). Des douleurs mixtes ont été traitées par gabapentine, morphine et amitriptyline avec une efficacité partielle (patient 2). Les toxines botuliques pouvaient également aider à la prise en charge des dystonies notamment douloureuses<sup>77</sup>.

### 3.1.6 Génétique et corrélation génotype-phénotype

#### 3.1.6.1 Génétique

Nous avons mis en évidence trois nouveaux variants pathogènes :

- c.536G>A (p.Gly179Asp) dans l'exon 8, à l'état hétérozygote chez le patient 5
- c.775T>C (p.Phe29Leu) dans l'exon 10, à l'état hétérozygote chez le patient 4
- c.468C>T (p.Arg157\*) dans l'exon 7, à l'état hétérozygote chez le patient 4

Parmi les 32 variants pathogènes, on retrouvait 28 substitutions, une duplication, deux délétions, une insertion. Cela se traduisait par 20 mutations faux-sens, trois mutations non-sens, trois décalages du cadre de lecture (frameshift) et six mutations d'épissage (splicing).

Tous les variants étaient présents à l'état homozygote ou hétérozygote composite. La ségrégation allélique par étude parentale était vérifiée chez 35 familles. A noter chez une famille, deux enfants et leur père, également malade, étaient porteurs à l'état homozygote d'un variant. La mère en était également porteuse à l'état hétérozygote. Aucun variant *de novo* n'a été identifié.

Le variant le plus fréquent c.913A>G (p.Thr305Ala) était présent chez 11 patients, principalement à l'état homozygote mais pouvait être présent à l'état hétérozygote composite<sup>76</sup>.

### 3.1.6.2 *Corrélation génotype-phénotype*

Le tableau supplémentaire 4 relie les variants pathogènes et le phénotype des patients.

Concernant les mouvements anormaux, il n'existait pas de profil phénotypique qui puissent être relié à un variant pathogène. Par exemple, c.913A>G à l'état homozygote pouvait donner soit un tableau léger avec dystonie induite par l'exercice et développement moteur normal (patients 1 et 3), soit un tableau sévère avec régression motrice sans récupération complète (pas d'acquisition de la marche et communication altérée), dystonie spontanée et choréoathétose (patient 3) ou encore myoclonies<sup>76</sup>, soit une absence de mouvement anormal<sup>77</sup>. On remarque cependant que c.913A>G était plus fréquent lors des phénotypes légers à type de dyskinésies paroxystiques. En effet, les quatre patients avec dyskinésies paroxystiques étaient porteurs des variants c.383T>A/ c.1027C>G<sup>75</sup> et c.913A>G/ c.913A>G<sup>84</sup> (Patients 1 et 3) ; Trois étaient GMFCS E&R à I, l'information étant manquante pour un patient<sup>84</sup>.

Nous n'avons pu mettre en évidence de corrélation du génotype avec l'âge de début, la sévérité, la topographie des lésions sur l'IRM cérébrale. En dehors de c.913A>G, les variants étaient rarement présents chez plusieurs patients. Cependant, on remarque que les patients porteurs de variants faux sens pouvaient présenter des évolutions avec acquisition de la marche alors que les patients porteurs de variants splicing et frameshift présentaient des phénotypes toujours sévères sans acquisition de la marche ou évoluant vers un décès. Concernant les variants faux sens, on retrouve quelques différences : c.913A>G pouvait avoir une sévérité avec une GMFCS E&R entre I et IV, mais on ne retrouve pas, *à priori*, de patients avec une GMFCS E&R à V ou décédés contrairement à c.287C>A, c.196C>T, c.173A>G, c.353T>C, c.777T>A, c.808A>G, c.536G>A, c.1033G>A, ou c. 950A>G où les patients sont soit décédés soit avec une GMFCS E&R à V.

Contrairement à ce qui a pu être montré dans l'article de Marti-Sanchez et al. en 2020<sup>85</sup>, il a été difficile pour nous de montrer une corrélation entre la localisation de l'anomalie sur la protéine et la sévérité du phénotype. D'une part car même au sein d'un même variant pathogène, les phénotypes pouvaient présenter une gravité bien différente et d'autre part parce que nous ne connaissions pas le repli de la protéine dans la cellule.

## 3.2 *ECHS1*

Nous avons inclus 13 patients issus de 11 familles différentes dans notre cohorte. Dans la littérature, il existait 72 patients issus de 61 familles différentes porteurs d'un variant pathogène sur le gène *ECHS1* retrouvé dans 28 articles<sup>14,17,20,21,23,24,26-28,80,85,89-105</sup>. Au total, nous avons donc analysé 85 patients issus de 72 familles différentes. Deux articles contenaient des données restreintes, l'un était un abstract de congrès<sup>104</sup> et l'autre était un case report pour lequel nous ne disposons pas du détail sur le variant pathogène<sup>26</sup>. Tout comme pour les patients porteurs d'un variant pathogène de *HIBCH*, des données étaient manquantes ; nous avons donc étudié les données épidémiologiques et paracliniques en fonction des patients pour qui l'information était disponible ; le total n'est donc pas toujours égal à 85 patients. Les données sémiologiques ont quant à elles été calculées sur la cohorte totale soit 85 patients.

### 3.2.1 Clinique

Le tableau 6 décrit le phénotype clinique de notre cohorte et de l'ensemble des patients porteurs d'un variant pathogène du gène *ECHS1* (comprenant les patients de notre cohorte et de la littérature).

#### Concernant l'épidémiologie :

La répartition garçon/fille était globalement équitable, légèrement en faveur du genre masculin avec 56% (n=47/84 patients) de l'ensemble des patients. La consanguinité était présente chez 17 % des patients (n=11/64) et 14% des familles (n=7/51).

Leur origine ethnique était principalement européenne pour un peu moins de la moitié d'entre eux (n=26) mais elle pouvait aussi être africaine pour 10% d'entre eux (n=6), asiatique pour un quart d'entre eux (n= 15), d'Amérique du nord pour 8 % environ (n=5), samoane pour 3% (n=2) et d'Amérique du sud ou central pour 5% d'entre eux (n=3). Quatre patients étaient décrits comme caucasiens. L'origine ethnique était une donnée manquante dans notre cohorte française pour 11 patients et dans la littérature pour 13 patients.

#### Concernant les antécédents :

Les antécédents familiaux étaient peu nombreux et concernaient principalement la fratrie. On pouvait en retrouver chez 21 patients issus de 17 familles ; dont six patients avec consanguinité. Dans la fratrie des patients, on retrouvait soit une symptomatologie similaire (n=5), soit des décès (n=9), soit un méga-uretère et une ichtiose. Des fausses couches

spontanées pouvaient survenir (n=3). Les ascendants plus éloignés pouvaient présenter une sclérose en plaque (n=4), des antécédents de maladie neuromusculaire, un retard psychomoteur, des antécédents d'épilepsie.

31% des patients (n=26) ont présenté un trouble néonatal variable. Il existait des troubles de l'alimentation chez huit patients à type de trouble de la succion, de la déglutition, lenteur, fausses routes ; deux patients présentaient des troubles gastro-intestinaux à type de gastroschisis et de diarrhées dyspeptiques. 11 % des patients (n=9) avaient un retard de croissance intra-utérin, plutôt harmonieux, et un patient présentait une croissance fœtale normale mais une microcéphalie néonatale. Trois patients présentaient une hydronéphrose. 12% des patients (n=10) présentaient une hypotonie néonatale dont deux patients avec akinésie fœtale. Des troubles respiratoires à type d'apnée ou de désaturation étaient présents chez 12% des patients (n=10). Quatre patients présentaient un oligohydramnios en anténatal. Trois patients ont présenté un ictère néonatal. Un patient présentait une hypoglycémie, hypocoagulation et hypophosphatémie, un patient présentait un geignement et des trémulations sans hypoglycémie, deux patients présentaient une hypothermie, un patient présentait un glaucome néonatal bilatéral, un patient présentait une agénésie totale du corps calleux, un patient présentait une hémorragie intraventriculaire et un patient présentait une irritabilité néonatale. Un patient a bénéficié d'un dépistage néonatal des maladies métaboliques positif.

Les patients naissaient pour la plupart à terme (n=41/47) ; six patients étaient prématurés : quatre patients autour de 34 semaines d'aménorrhée, un patient à 36 semaines d'aménorrhée et un patient à 29 semaines d'aménorrhée.

#### Concernant le mode de présentation de la pathologie :

Tous les patients ont débuté la pathologie dans l'enfance entre la naissance et l'âge de 8 ans. La moyenne d'âge réalisée sur 84 patients était de  $11,7 \pm 16,2$  mois, médiane à 6,5 mois [0 jours ; 8 ans]. Un patient avait un début non daté précisément dans les premiers mois de vie.

Parmi ces patients, le mode de début peut être regroupé en 3 groupes.

- 23/85 enfants soit 27 % avaient une présentation néonatale (<1 mois de vie). Plusieurs symptômes cliniques pouvaient être associés au moment de la révélation de la pathologie. On retrouvait une hypotonie néonatale axiale ou globale (n=7), un retard de développement (n=2), des convulsions néonatales (n=4), des difficultés alimentaires (n=4), des troubles respiratoires à type de détresse respiratoire, d'apnée ou de désaturation (n=7) parfois associés à une insuffisance cardiaque. Des dyskinésies

paroxystiques étaient le mode d'entrée dans la maladie pour un patient. Une acidose lactique ou métabolique pouvait être en elle-même révélatrice de la pathologie isolée ou associée à d'autre symptôme (n=10). Un patient a bénéficié d'un dépistage néonatal évoquant une pathologie métabolique mais les premiers symptômes sont apparus à 4 mois, il n'est donc pas comptabilisé comme découverte néonatale<sup>99</sup>.

- 48/ 85 patients soit 56 % des patients avaient une présentation de type syndrome Leigh-like avec une découverte ou aggravation d'un trouble du développement. Parmi eux, huit patients ont présenté des mouvements anormaux, associés au trouble du développement, révélateurs de leur pathologie, à type de dystonie ou de mouvements choréothétosiques. Seul un patient, présentant une décompensation neurologique aiguë à type d'ataxie, a récupéré un développement psychomoteur normal suite à l'épisode. En fonction du mode de début aigu ou progressif, on différencie deux sous-groupes :
  - 23/48 patients ont présenté une décompensation aiguë ou subaiguë à l'initiation de leur pathologie, tous âgés entre 4 mois et 3ans1/2 (neuf patients avaient moins d'un an). 17 patients ont débuté par une régression (dont deux en contexte infectieux et un au cours d'un syndrome de West) ; deux patients ont débuté par des mouvements anormaux provoquant des troubles de la marche en contexte infectieux ; un patient a présenté des signes neurologiques après une chirurgie de néphrectomie ; Deux patients ont présenté une acidose métabolique ; un patient a présenté une décompensation aiguë mal étiquetée avec trouble de conscience. Au total, un épisode infectieux était élément déclencheur pour cinq patients. Cinq patients ont présenté des mouvements anormaux à l'initiation de leur pathologie.
  - 25/48 patients ont présenté un retard de développement progressif entre l'âge de 2 mois et de 28 mois (19 patients étaient âgés de moins d'un an). Parmi eux, un patient a débuté par un syndrome de West et un patient par des spasmes infantiles. Quatre patients ont présenté des mouvements anormaux à l'initiation de leur pathologie.
- 7/85 patients soit 8% ont débuté par des dyskinésies paroxystiques sans apparition ou aggravation d'un trouble du développement initialement, tous âgés de 17 mois à 8 ans. Quatre patients présentaient une dystonie induite par l'exercice.
- Sept patients ne sont classifiés dans aucune catégorie : 5/85 soit 6% des patients ont débuté par des mouvements oculaires anormaux avec nystagmus entre l'âge de 6 semaines et 5 ans. Parmi eux, un patient a présenté une spasticité et un patient a présenté des épisodes moteurs à type de serrement des poings, grincement des dents et altération

du contact sans que le caractère épileptique soit clairement établi. Le premier signe révélateur a été des troubles de l'audition chez un patient avec apparition d'un retard de développement psychomoteur 3 mois plus tard. Un patient a été dépisté en systématique après le décès d'un membre de la fratrie avec découverte d'une hypertonie des membres inférieurs et des anomalies à l'IRM cérébrale.

#### Concernant le développement psychomoteur :

Parmi les 23 patients avec présentation néonatale, 17 ont présenté un retard de développement dont deux avec détérioration secondaire. Nous manquons des données de développement pour six patients.

Parmi les 23 patients avec présentation de type syndrome de Leigh ayant débuté de manière aiguë ou subaiguë, 15 patients avaient un développement psychomoteur normal avant le début de la pathologie et 3 patients avaient un retard de développement préexistant. Nous manquons des données de développement primaire pour 5/23 patients.

Parmi les sept patients avec dyskinésies paroxystiques, cinq ont maintenu un développement psychomoteur stable dont un avec trouble de l'attention-hyperactivité (TDAH) et un avec retard de langage isolé ; un patient a présenté un retard du développement psychomoteur ; nous manquons de données pour un patient.

Parmi les cinq patients ayant débuté par des mouvements oculaires anormaux, deux patients avec développement psychomoteur primaire normal ont développé un retard psychomoteur secondaire, un patient a gardé un développement psychomoteur normal. Au total, 68 patients ont présenté un retard de développement au cours de leur pathologie, six patients avaient un développement moteur normal (un patient avait un retard de langage léger isolé et un patient avait un TDAH) dont cinq patients avec dyskinésies paroxystiques et un patient ayant débuté par des mouvements oculaires anormaux. Nous manquons des données de développement pour 11 patients.

Au cours de l'histoire de leur maladie, 34/85 patients ont régressé sans récupération complète, en moyenne à  $17 \pm 19,9$  mois, médiane à 12 mois [ $<1$ mois ; 9,5ans]. Dans notre cohorte 9/13 patients ont régressé à un âge de  $12,3 \pm 7,7$  mois, médiane à 13 mois [ $<1$ mois ; 24 ans].

17/85 patients ont présenté au moins une décompensation neurologique en contexte infectieux au cours de l'histoire naturelle de leur maladie, 3/17 patients ont présenté plusieurs

décompensations (patients 8, 15 et 17). Au cours de ces épisodes, l'enfant pouvait présenter des symptômes sévères à type de somnolence, d'irritabilité, d'acidose métabolique, de détérioration de la fonction motrice globale, une augmentation de l'hypotonie et de la spasticité, une altération des interactions avec perte du contact oculaire, des mouvements anormaux à type de dystonie, de chorée, de tremblement, une ataxie, des convulsions, des signes digestifs avec trouble de la déglutition et vomissement, une hypoglycémie, une tachycardie ou bradycardie... sans récupération totale de l'état neurologique antérieur. Deux patients ont présenté une décompensation neurologique à la suite d'une chirurgie après une pose de gastrostomie (patient 10) et après une néphrectomie (olgiati2016).

#### Concernant la sémiologie neurologique :

Les patients ont présenté principalement une atteinte motrice avec de l'hypotonie dans 51% des cas (n=43), de l'hypertonie périphérique ou spasticité dans 36% des cas (n=31) avec une composante pyramidale souvent présente même en présence d'une composante extrapyramidale, les réflexes étant majoritairement vifs mais pouvant être normaux ou faibles. Une ataxie ou un syndrome cérébelleux des membres supérieurs était présent dans 19% des cas (n=16). Une dysarthrie était possible dans 15% des cas (n=13) avec plusieurs origines possibles notamment dystonique ou cérébelleuse. Une irritabilité était marquée dans 12% des cas (n=10). Une atteinte cognitive, à type de trouble du langage ou trouble de la communication avec une sévérité variable, était possible dans 53% des cas (n=45). Une microcéphalie était également possible dans 29% des cas (n=25) dont trois enfants avec microcéphalie néonatale (périmètre crânien de naissance < 10<sup>ème</sup> percentile).

Une épilepsie pouvait également survenir dans 33% des cas (n=28) à un âge de 29,7± 55 mois, médiane à 7,5 mois [2 jours, 20 ans]. Les crises pouvaient être focales ou généralisées. On retrouvait des crises tonico-cloniques entre l'âge de 20 jours et 6 ans, médiane à 3 mois, des crises végétatives à l'âge de 20 ans, des crises toniques l'âge de 7 mois, des crises myocloniques entre 3 et 9 ans, médiane à 6 ans, des spasmes infantiles ou syndrome de West entre 3 et 9 mois, et des ruptures de contact pluriquotidienne à l'âge de 6 ans. Il existait des états de mal épileptiques entre les âges de 5 mois et 9 ans, médiane à 4 ans. Des épisodes de stroke-like pouvaient survenir. Deux patients ont eu une hémiparésie.

### Concernant la sémiologie extra-neurologique :

Des troubles alimentaires avec dysphagie, anorexie, inconfort digestif marqué étaient présents dans 51% des cas (n=43) pouvant conduire à la mise en place d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie au long cours. De plus, on retrouvait des vomissements (n=10), des troubles de déglutition (n=10), une hypersalivation (n=7), un reflux gastro-oesophagien (n=5), des troubles du transit avec constipation (n=4) ou diarrhées (n=4). On retrouvait aussi une perte du réflexe nauséux ou une mauvaise qualité de la succion. On retrouvait un retard de croissance staturo-pondéral, dans 26% des cas (n=22). Le patient 17 avait un retard de croissance staturo-pondérale avec un poids et une taille à -2 DS (déviation standard) malgré une alimentation correcte.

Concernant les troubles sensoriels, 31% des patients (n=26) avaient des troubles de la vision majoritairement à type d'atrophie optique mais avec possibilité d'un glaucome bilatéral ou d'une atteinte des voies maculaires rétrobulbaires. Il existait des troubles auditifs pour 34% des cas (n=29) depuis une perte d'audition moyenne jusqu'à une surdité profonde bilatérale. Les déficits sensoriels visuels et auditifs étaient acquis le plus souvent et non présents à la naissance.

Sur le plan pulmonaire, des troubles respiratoires principalement à type d'apnée centrale ou obstructive, de désaturation, d'hypoventilation mais aussi d'infection respiratoire, d'insuffisance respiratoire, ou de stridor sont présents dans 29% des cas (n=25). On retrouvait une malformation pulmonaire chez une patiente à type de séparation incomplète des lobes supérieurs et moyen droit (n=1)

Des troubles cardio-vasculaires étaient présents dans 25% des cas (n=21). On retrouvait des cardiopathies (n=16) à type de cardiomyopathies hypertrophiques (n=12), cardiomyopathie dilatée (n=3), de bicuspidie aortique (n=1); Un patient a présenté une hypertrophie ventriculaire gauche néonatale transitoire non considérée comme cardiopathie ; On pouvait aussi rencontrer des troubles de la fonction cardiaque avec hypertension artérielle pulmonaire (n=2), une insuffisance cardiaque (n=3), un malaises à l'effort (n=1), une hypotension artérielle sévère avec bradycardie (n=3) et des troubles du rythme avec tachycardie sinusale (n=1) ou tachycardie ventriculaire (n=1).

Une dysmorphie faciale était présente dans 7% des cas (n=6). On pouvait retrouver un faciès oval, un front haut, des oreilles basses implantées, un épicanthus bilatéral, une large bouche, un menton fuyant, un philtrum long, un pont nasal plat.

D'autres caractéristiques cliniques étaient présentes de manière plus occasionnelle : des anomalies osseuses à type d'anomalies du rachis (n=5 : cyphose et scoliose), de luxation de hanche (n=4) et de luxation acromioclaviculaire (n=1), d'arthropathie neurogène avec ostéite et fracture (n=1) ; des anomalies des extrémités (n=6 : hyperlaxité articulaire et cutis laxa, doigts longs et pied gauche en grappe, pieds plats, contracture et rétraction articulaire, genou et pied en valgus) ; des anomalies hépatiques (n=9) à type d'hépatomégalie (n=7), de stéatose hépatique (n=2), de cholestase (n=1) ; une atteinte rénale à type d'hydronéphrose (n=3), de signes tubulaires (n=1), d'hyperuricémie (n=1), d'anurie (n=1) ou de syndrome d'Alport (n=1) ; une hypertrichose (n=1) ; une hypersudation (n=1).

### 3.2.2 Prise en charge et évolution

#### Concernant l'évolution :

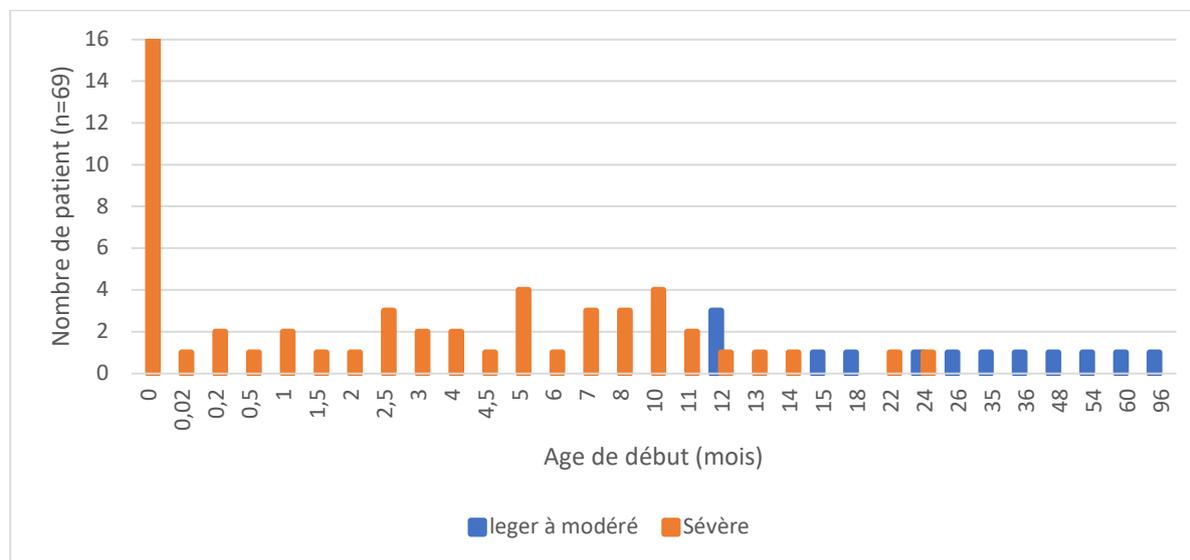
33/85 patients étaient décédés soit 39% des patients. Leur âge de décès était en moyenne de 35,9±51 mois, médiane à 13 mois, extrêmes [8 heures ; 16 ans].

52/85 patients étaient encore en vie au moment du dernier examen à un âge en moyenne de 104,4 mois ± 90,6 mois, médiane à 80,5 mois, extrêmes [8 mois ; 32 ans]. Parmi eux, un patient avait moins de 12 mois, 45 patients avaient entre 12 mois et 18 ans, six patients avaient 18 ans ou plus.

L'évaluation motrice, réalisée chez les patients vivants, a été possible pour 35/52 patients selon la GMFCS – E&R, 2007 est la suivante :

- GMFCS I : n=5
- GMFCS II : n=1
- GMFCS III : n=7
- GMFCS IV : n=2
- GMFCS V : n=20

Tous les enfants ayant débuté la pathologie avant 12 mois avaient un pronostic plus sévère avec incapacité à la marche contrairement aux patients avec début plus tardif ayant un meilleur pronostic. La sévérité (non acquisition de la marche ou décès) était corrélée très significativement à la précocité des premiers symptômes ( $p\text{-value} < 1,2.10^{-11}$ ).



**Figure 19 : Sévérité chez les patients avec ECHS1D en fonction de l'âge de début**

#### Concernant la prise en charge :

Il n'existait pas de traitement curatif de cette pathologie ni de prise en charge consensuelle. Plusieurs traitements ont été essayés.

Sur le plan du traitement étiologique, des régimes alimentaires et des suppléments en diverses vitamines ont été testés. Les régimes alimentaires avaient une influence sur l'état neurologique et général des patients. Le régime cétogène était néfaste ou au mieux inefficace chez 7/8 patients<sup>20,24,26,91</sup> (patient 6, 7, 14) avec des effets indésirables à type de régression sur les interactions et les capacités motrices, hypertension artérielle pulmonaire, hypoxie, diarrhées diffuses, convulsions, refus alimentaire, acidosecétose, hyperlactémie. Il a été noté une amélioration des dyskinésies sous régime cétogène chez un patient<sup>104</sup>. Le régime restreint en protéine et notamment en valine semblait bénéfique chez six patients notamment, joint à un traitement par acylcystéine<sup>14,85,105</sup> (Patient 8 et 15), avec une amélioration sur la croissance, le développement psychomoteur, les symptômes digestifs et les mouvements anormaux. Cependant, il a été inefficace chez 7 patients<sup>85</sup>. Un régime hyperglucidique notamment en période de décompensation neurologique aiguë semblait améliorer l'état des patients<sup>24,26,92</sup>).

Concernant la vitaminothérapie, l'efficacité était partielle. Elle paraissait inutile chez de nombreux patients mais pouvait indiquer une efficacité<sup>28</sup> (patients 6 et 15). La supplémentation en vitamine B1, B8, carnitine était la plus retrouvée.

Concernant les traitements anti-épileptiques, le lévétiracétam a été efficace en cas d'état de mal épileptique focal et le phénobarbital a été efficace chez les nouveau-nés.

### 3.2.3 Paraclinique

Les résultats des examens biologiques sont présentés dans le tableau 5.

	Notre cohorte <i>ECHS1</i> (n=13)	Cohorte totale <i>ECHS1</i> (n=85)
Anomalies du profil des acylcarnitine	0% (0/7)	27% (13/48)
Anomalies des CAO urinaires	64% (7/11)	66% (49/74)
23DH2MB urinaire	18% (2/11)	43% (32/74)
Hyperalaninémie	46% (6/13)	40% (20/50)
Hyperlactatémie	77% (10/13)	78% (62/80)
Hyperlactatorachie	38% (5/13)	47% (15/32)
Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale	75% (6/8)	59% (17/29)
Diminution de l'activité PDHc	60% (6/10)	50% (18/36)
Diminution de l'activité HIBCH	100% (9/9)	100% (39/39)

**Tableau 5 : Examens biologiques chez les patients avec *ECHS1D***

CAO : chromatographie des acides organiques ; 23DH2MB : 2,3-dihydroxy-2-méthylbutyrate.

Parmi les 48 patients ayant réalisé un profil des acylcarnitines, on retrouvait des altérations chez 13/48 patients soit 27%. Un patient avec profil des acylcarnitines normal avait une hypocarnitinémie pouvant créer un faux négatif sur le profil des acylcarnitines. Parmi les résultats anormaux, tous étaient aspécifiques : on retrouvait une augmentation de C4-carnitine (n=7), de C4-OH-carnitine (n=5), de C3-carnitine (n=2), de C3-DC-carnitine (n=2), de C5-carnitine (n=3), de C5DC-carnitine (n=1), de C6-carnitine (n=1) et de C2-carnitine (n=1).

73 patients ont bénéficié d'une chromatographie des acides organiques urinaires ou d'un dosage de 23DH2MB urinaire. 67% des patients (n=49/73) ont eu au moins une chromatographie des acides organiques présentant des anomalies, notamment en période de décompensation acidocétosique. 23DH2MB a été détectée dans les urinaires chez 32 patients. Les autres troubles de la chromatographie des acides organiques urinaires étaient aspécifiques avec des élévations de l'acide lactique, des corps cétoniques, de l'acide 3-méthylglutaconique, de l'acide 3-hydroxyisovalérique, de l'acide méthylmalonique et de l'acide éthylmalonique.

Une chromatographie des acides aminés plasmatiques a été perturbée dans 44% des cas (n=22/50) dont 20 patients avec hyperalaninémie.

Les métabolites urinaires dérivés de l'association entre méthacrylyl-CoA/acryloyl-CoA et la cystéine/cystéamine sont revenus positifs chez 15 patients avec la détection de S-(2-carboxypropyl)cystéine, de S-(2-carboxypropyl)cystéamine, de S-(2-carboxyethyl)cystéine, de S-(2-carboxyethyl)cystéamine, de N-acétyl-S-(2-carboxypropyl)cystéine, d'acryloyl-cystéamine, de N-acétyl acryloyl-cystéine, de methacryl-L-cystéine, de N-acétyl-methacryl-cystéine et de S-(2-carboxypropyl)cystéine carnitine.

Des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale ont été détectées chez 59% des patients (n=17/29), avec une diminution du complexe I chez 9 patients ; une diminution du complexe II chez 3 patients, une diminution du complexe I+III chez 3 patients, une diminution du complexe II+III chez deux patients, une diminution du complexe III chez 5 patients ; une diminution du complexe IV chez 6 patients, une diminution du complexe V chez 3 patients.

Un déficit secondaire en complexe pyruvate déhydrogénase (PDHc) était présent chez 50% des patients (n=18/36). Dans notre cohorte, le déficit se situait entre 20 et 50%, il pouvait être sévère dans les lymphocytes et absent dans les fibroblastes (patients 6 et 13). Aucun de nos patients n'avait un déficit primaire en PDHc, notamment l'étude génétique de PDHA1 était normale.

L'activité de l'enzyme SCEH a été retrouvée altérée d'au moins 50% chez l'ensemble des patients testés (n=39).

### 3.2.4 Imagerie cérébrale (IRM cérébrales)

#### 3.2.4.1 Relecture des IRM cérébrales de notre cohorte

Parmi les 13 patients porteurs d'un variant pathogène dans le gène *ECHS1* dans notre cohorte, les IRM cérébrales de neuf patients ont été relues. On notait des anomalies de plusieurs structures cérébrales : noyaux gris centraux (n= 7), substance blanche (n=6), corps calleux (n=4), tronc cérébral (n=2), thalamus (n=1), kyste (n=2), mégagrande citerne (n=2), atrophie des nerfs optiques (n=2), atrophie cérébrale (n=4 : patients 6, 8, 11 et 16) et atrophie cérébelleuse (n=4).

L'atteinte des noyaux gris centraux était toujours bilatérale, en hypersignal T2 ou FLAIR (patients 7, 8, 11, 12, 13, 15), iso ou hyposignal T1, avec restriction de diffusion (patients 6 et 13). Un œdème vasogénique à la DWI sans restriction de diffusion était possible (patient 15). Les globes pâles étaient atteints chez les sept patients et le striatum était atteint

chez six patients. Le patient 13, seul patient avec phénotype de dyskinésies paroxystiques, avait une atteinte unique des globes pâles. Chez trois patients, on retrouvait un aspect hétérogène, floconeux, des noyaux gris centraux (patients 7, 11 et 15). Les lésions des noyaux gris centraux évoluaient au cours du temps : elles pouvaient régresser avec restriction de diffusion transitoire des globes pâles et du striatum en 1 mois (patient 6), être stable à 1 an (patient 13) ou s'aggraver avec atrophie ou cavitation des noyaux gris centraux (patients 7, 8, 11, 12). Le patient 12 a présenté à l'âge de 2 ans, un hypersignal T2 majeur des globes pâles et léger du striatum, évoluant vers une accentuation du signal du striatum avec diminution de l'hypersignal des globes pâles à l'âge de 15 ans puis une atteinte pallidale légère avec atrophie des striatums à 17 ans.

Concernant la substance blanche, on retrouvait une atteinte diffuse, notamment de la substance blanche profonde, en hyposignal T1 et hypersignal T2, chez deux patients avec présentation néonatale (patients 6 et 18). Ces patients pouvaient présenter un tableau clinique et IRM d'anoxoischémie sans contexte néonatal (patient 6). Les patients avec atteintes plus tardives présentaient des hypersignaux T2 de la substance blanche périventriculaire, plutôt postérieure, le long des radiations optiques ou de la corona radiata (patients 7, 8, 11, 15).

Il existait une atrophie cérébelleuse à type d'hypotrophie du vermis < 3<sup>ème</sup> percentile avec élargissement des sillons (patients 7, 12, 16), diminution du volume cérébelleux avec une hauteur à la limite basse de la normale, élargissement des sillons moyens supérieurs et hypotrophie des hémisphères cérébelleux (patient 15).

Le corps calleux avait des anomalies de trophicité chez quatre patients. Le patient 6 a présenté des hypersignaux T2 du corps calleux puis à M1 des anomalies de trophicité. Il pouvait être court au 3<sup>ème</sup> percentile (patient 15) ou aminci (patients 16 et 18).

Concernant le tronc cérébral, le patient 8 a présenté des hypersignaux FLAIR transitoires du mésencéphale (présents à 2 ans et absents à 4 ans). Le patient 16 avait une atrophie du tronc cérébral au niveau du mésencéphale et du pont au 3<sup>ème</sup> percentile.

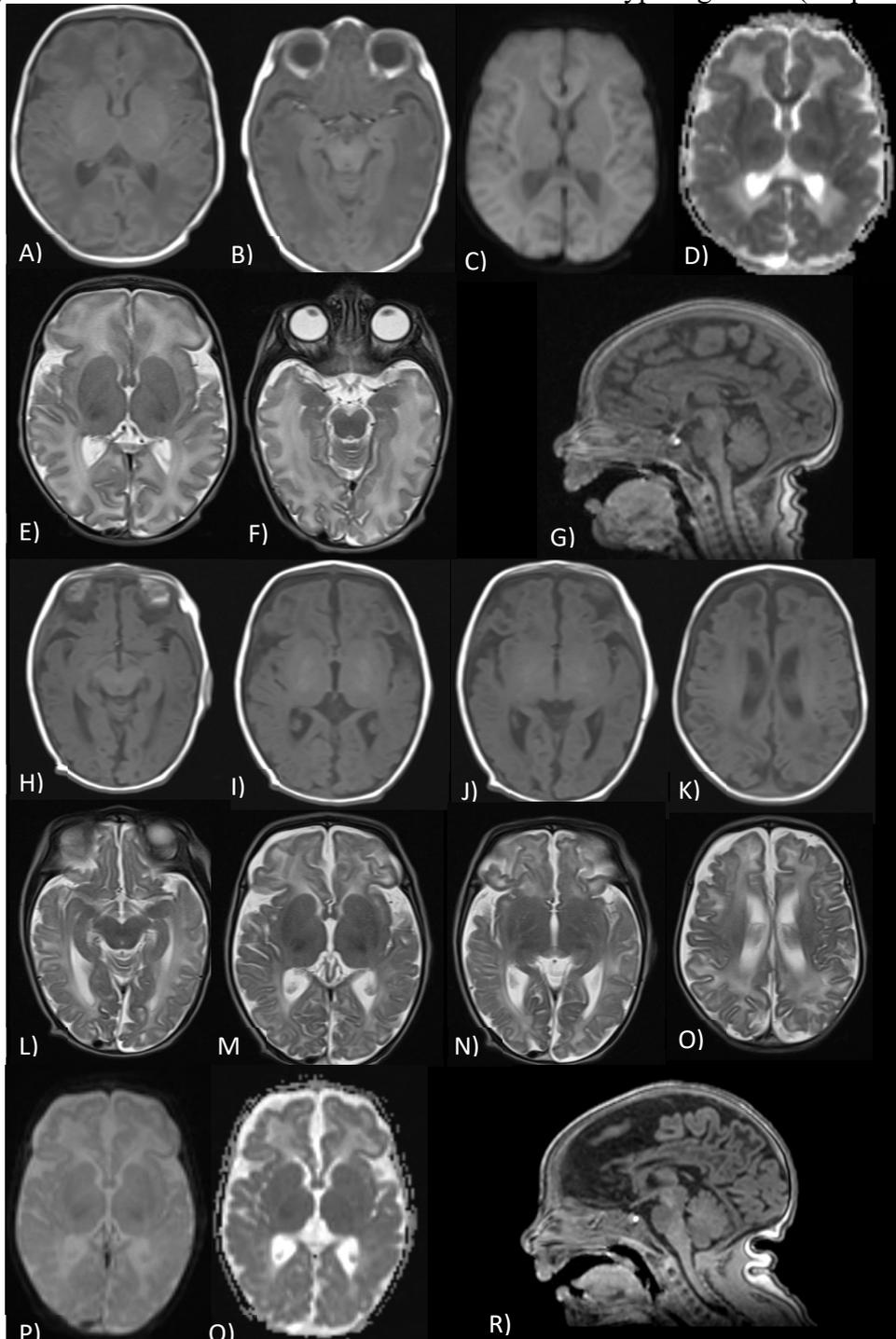
D'autres structures pouvaient être atteintes de manière moins fréquente : les patients 6 et 7 ont présenté des hypersignaux T2 des thalami. Les patients 7 et 8 avaient une atrophie des nerfs optiques à l'IRM cérébrale. Le patient 8 a présenté un kyste du septum pellucidum et une citerne interpositum. Les patients 11 et 15 avaient une mégagrande citerne. Le patient 18 avait des kystes paraventriculaires et une cavité syringomyélique au niveau de la moelle cervicale.

Sur le plan de la spectrométrie, quatre patients avaient un pic de lactate, deux patients avaient une diminution du NAA et deux patients avaient une spectrométrie normale.

**Figure 20 : IRM cérébrale des patients avec ECHS1D**

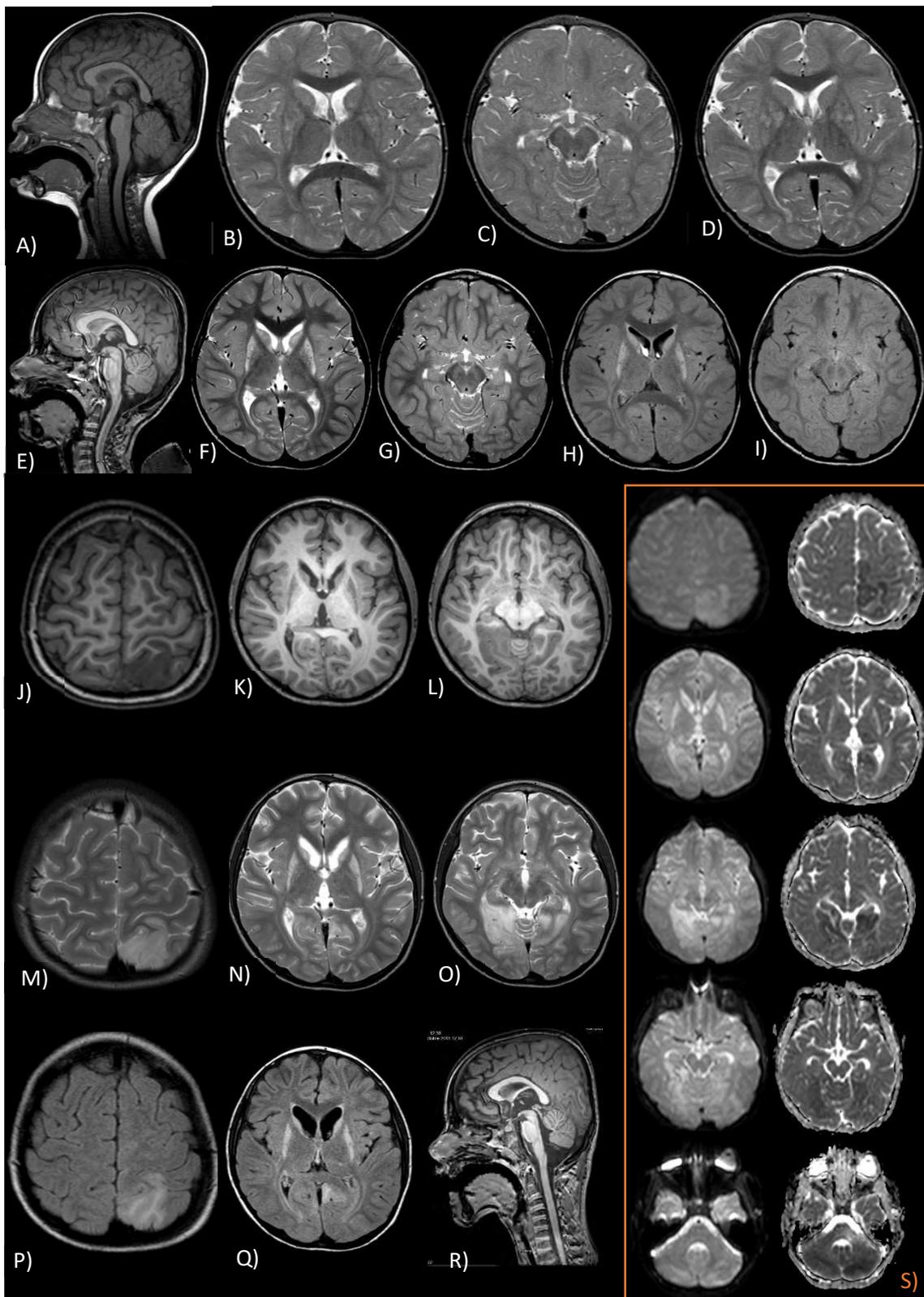
**a) IRM cérébrale du patient 6 à l'âge de 7 jours (A-G) et de 1 mois 7 jours (H-R)**

A 7 jours : Lésions diffuses de la substance blanche en hypersignal T2 (coupes axiales T2 E et



F) et hyposignal T1 (coupes axiales T1 A et B) profonde et périphérique bihémisphérique au niveau des régions périrolandique et insulaire. Lésions des noyaux gris centraux transitoire (striatum et globes pâles) et des thalami (coupes axiales diffusion C et ADC D). A 1 mois 7 jours : Lésions diffuses de la substance blanche en hyposignal T1(coupes axiales T1 H-K) et hypersignal T2 (coupes axiales T2 L-O) avec atrophie cérébrale diffuse et atrophie du corps

callex (coupe sagittale R). Disparition des anomalies des noyaux gris centraux en restriction de diffusion (coupes axiales diffusion P et ADC Q)

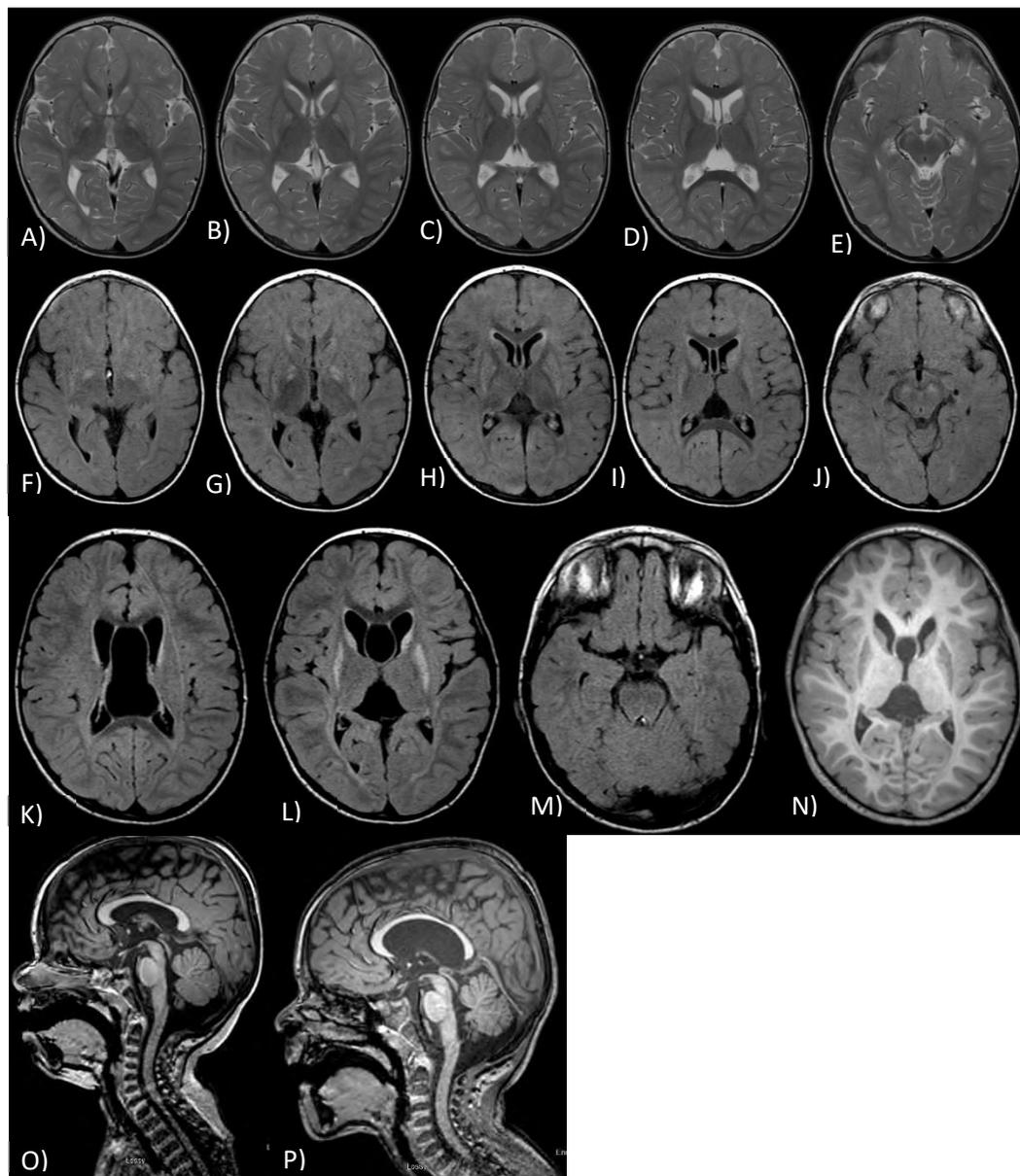


**b) IRM cérébrales du patient 7 à l'âge de 12 mois (A-D), de 6 ans (E-I) et de 9 ans (J-S)**  
A 12 mois, lésions bilatérales hétérogènes des noyaux gris centraux (striatum et globes pâles) et de la substance blanche postérieure en hypersignal T2 (coupes axiales T2 B-D).

A l'âge de 6 ans, persistance des lésions bilatérales des noyaux gris centraux avec atrophie des globes pâles et du putamen (coupes axiales T2 F et G ; coupes axiales FLAIR H et I). L'atteinte de la substance blanche postérieure s'est confirmée.

A l'âge de 9 ans, état de mal épileptique hémicorporel droit. Lésions en hyposignal T1 (coupes axiales T1 J-L), en hypersignal T2 (coupes axiales T2 M-O) et FLAIR (coupes axiales FLAIR P-Q), avec restriction de la diffusion (coupes axiales S avec diffusion à gauche et ADC à droite), intéressant le cortex fronto-pariétal médial gauche, occipito-temporal médial, notamment à droite, les deux hémisphères cérébelleux et les régions thalamiques postérieures.

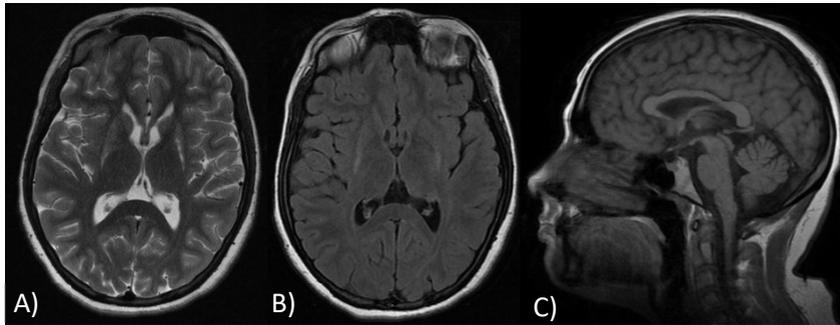
Pas d'atteinte de la fosse postérieure à 12 mois et à 6 ans (coupes sagittales A, E).



### c) IRM cérébrales du patient 8 à l'âge de 15 mois et 5 ans

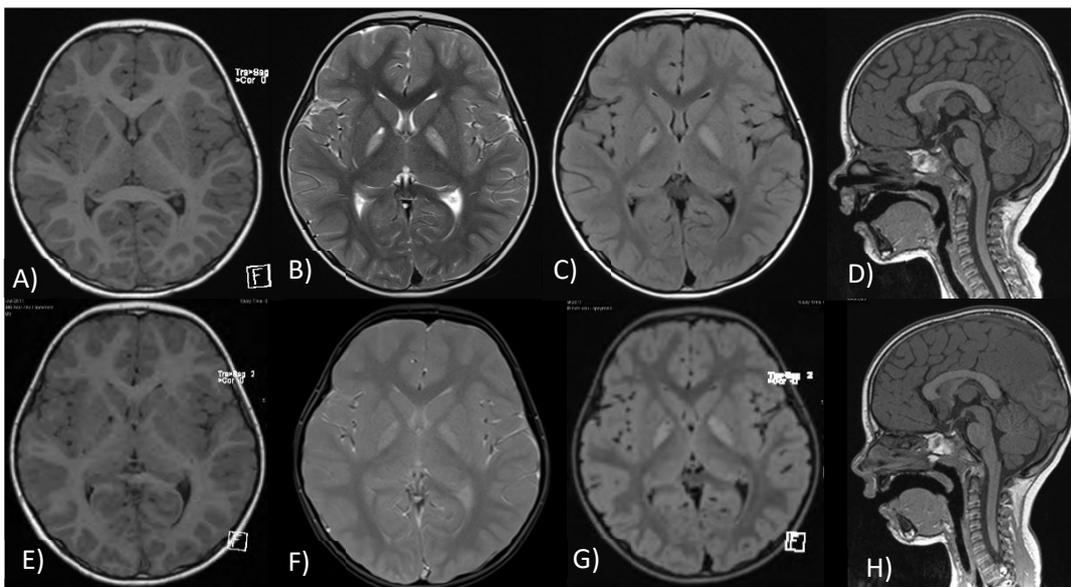
A 15 mois, lésions bilatérales des noyaux gris centraux (globes pâles et striatums) et des pédoncules cérébraux en hypersignal T2 (coupes axiales T2 A-E) et FLAIR (coupes axiales FLAIR F-J). A 6 ans, atténuation de l'hypersignal FLAIR des globes pâles avec accentuation du signal au niveau du striatum (coupes axiales FLAIR K et L). Atrophie des noyaux gris centraux. Disparition de l'hypersignal FLAIR des pédoncules cérébraux (coupe axiale FLAIR

M). Hypersignal FLAIR de la substance blanche périventriculaire postérieure (coupes axiales FLAIR K et L). Hypotrophie harmonieuse du vermis au 3<sup>ème</sup> percentile sans élargissement des sillons ; kyste du septum pellucidum et cavum veli interpositi (coupe axiale T1 O et P).



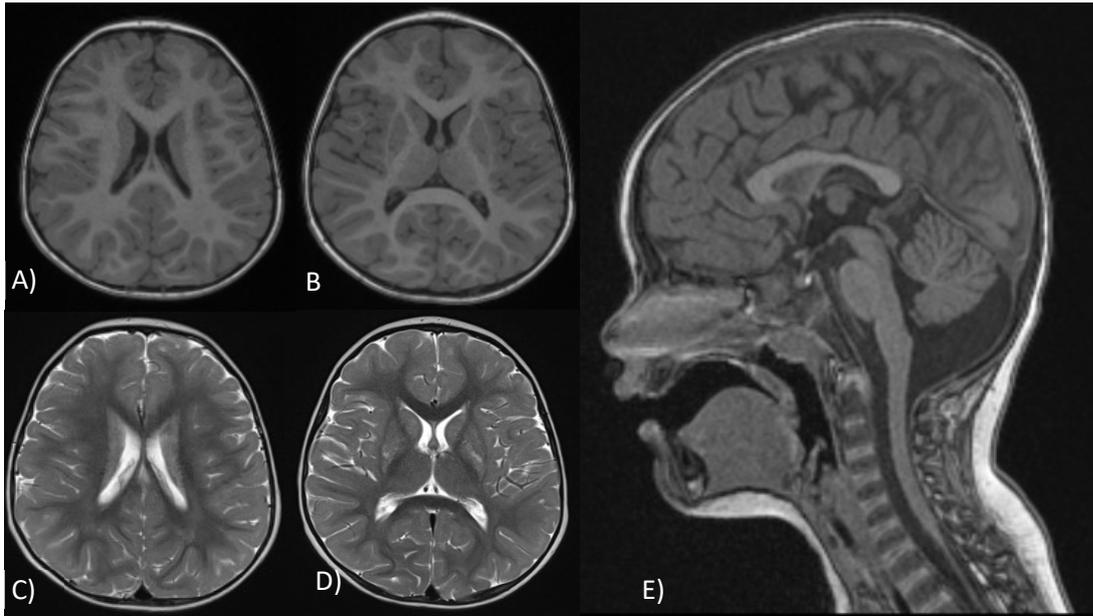
**d) IRM cérébrale du patient 12 à l'âge de 15 ans.**

Lésions bilatérales des striatums en hypersignal T2 (coupe axiale T2 A) et FLAIR (coupe axiale FLAIR B) avec élargissement des cornes frontales et atrophie des noyaux caudés. Hypoplasie vermienne (coupe sagittale T1 : C)



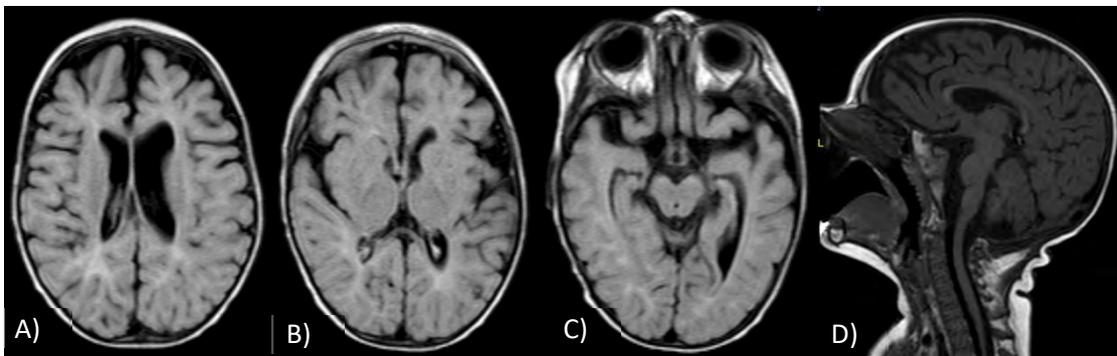
**e) IRM cérébrale du patient 13 à l'âge de 3 ans 1/2 (A-D) et 4 ans (E-H)**

Stabilité des lésions entre 3ans 1/2 et 4 ans. Lésions des globes pâles en hypersignal T2 (coupes axiales T2 B et F), hypersignal FLAIR (coupes axiales FLAIR C et D) et hyposignal T1 (coupes axiales T1 A et E) avec restriction de diffusion (coupes axiales I et J). Pas d'atteinte de la fosse postérieure et du corps calleux (Coupes sagittales T1 D et H).



**f) IRM cérébrale du patient 15**

Lésions bilatérales hétérogènes des noyaux gris centraux (striatums et globes pâles) et de la substance blanche postérieure en hypersignal T2 (coupes axiales T2 C et D) et isosignal T1 (coupes axiales T1 A et B). Corps calleux court au 3<sup>ème</sup> percentile et hypotrophie vermiennne avec mégagrande citerne (coupe sagittale T1 E).



**g) IRM cérébrale du patient 16**

Atrophie cérébrale diffuse (coupes axiales FLAIR A-C), atrophie cérébelleuse avec hypotrophie vermiennne inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile et corps calleux fin (Coupe sagittale T1 D). Hypotrophie pontique et mésencéphalique au 3<sup>ème</sup> percentile (Coupe axiale C et coupe sagittale D).

### 3.2.4.2 Analyse globale des IRM cérébrales

Les résultats des IRM cérébrales sont présentés dans le tableau 6.

	Notre cohorte <i>ECHS1</i> (n=13)	Cohorte totale <i>ECHS1</i> (n=85)
Noyaux gris centraux	77% (10/13)	87% (69/79)
- Globes pâles	77% (10/13)	56% (44/79)
- Striatum	69% (9/13)	56% (44/79)
Substance blanche	69% (9/13)	47% (37/79)
Atrophie cérébelleuse	46% (6/13)	22% (17/79)
Atrophie cérébrale	46% (6/13)	39% (31/79)
Corps calleux	46% (6/13)	19% (15/79)
Mésencéphale (tronc cérébral)	23% (3/13)	18% (14/79)
Pic de lactate à la spectrométrie	75% (6/8)	67% (22/33)

**Tableau 6 : Lésions à l'IRM cérébrale chez les patients ECHS1D**

Sur les 85 patients porteurs d'un variant pathogène du gène *ECHS1*, nous disposons d'information sur les IRM cérébrales pour 79 patients (tableau 6). Aucun des patients n'avait une IRM cérébrale normale.

Comme pour HIBCHD, les lésions étaient principalement bilatérales en hypersignal T2 et hypo/iso-signal T1 avec parfois une restriction de diffusion (hyperB1000, hypoADC). On retrouvait chez 87% des patients, une atteinte des noyaux gris centraux (globes pâles 56% /striatum 56% dont 52% (n=41) avec atteinte mixte des globes pâles et du striatum) ; une atrophie cérébrale chez un peu moins de la moitié des patients, une atteinte de la substance blanche chez la moitié des patients. L'atteinte du thalamus (n=8), des noyaux dentelés (n=2) et de la substantia nigra (n=6) était rare.

L'atteinte des noyaux gris centraux pouvait évoluer au cours du temps avec une atteinte des globes pâles importante initialement qui diminuait avec le temps alors que l'atteinte du striatum apparaissait et s'intensifiait<sup>85</sup>. Elle pouvait aussi tendre vers la nécrose, l'atrophie et l'apparition de kyste.

Concernant le tronc cérébral, on retrouvait principalement une atteinte des pédoncules cérébraux à type d'hypersignaux T2 ou d'atrophie (n= 14) et des atteintes du pont (n=2). Cette atteinte pouvait être transitoire ou encore unilatérale.

Concernant le corps calleux, il pouvait être aminci (n=14) ou présenter des hypersignaux (n=2).

La spectrométrie réalisée chez 33 patients retrouvait un pic de lactate chez 22 patients et une diminution du NAA chez sept patients. Elle était normale chez neuf patients. On retrouvait une syringomyélie chez trois patients<sup>27,94</sup>.

82% des patients présentaient les critères d'imagerie (n=68) du syndrome de Leigh ou les critères anathomopathologiques (n=2). Parmi eux, cinq enfants ne présentaient pas les critères cliniques, tous avec dyskinésies paroxystiques isolées et développement moteur normal ou retard de langage isolé.

### 3.2.5 Mouvements anormaux

#### 3.2.5.1 *Notre cohorte*

Dans notre cohorte, 12/13 patients présentaient des mouvements anormaux et 8/13 patients présentaient des mouvements anormaux oculaires. L'âge d'apparition des mouvements anormaux était en moyenne de  $14,3 \pm 11,1$  mois, médiane à 14 mois [1 mois ; 36 mois] et l'âge d'apparition des mouvements oculaires anormaux étaient en moyenne de  $60,1 \pm 78,3$  mois, médiane à 10 mois [2 mois ; 204 mois]. L'apparition des mouvements anormaux était concomitante à l'âge de début de la maladie pour 6/12 patients et environ 3 semaines à 9 mois après le début des symptômes pour les six patients restants. L'âge d'apparition des mouvements oculaires anormaux était concomitant à l'âge de début des autres symptômes pour un patient, antérieur au début des autres symptômes de 2 et 4 mois pour deux patients et postérieur au début des symptômes de 2 mois à 10 ans pour 4 patients. Les mouvements anormaux chez nos patients ont évolué au cours du temps avec la combinaison et la succession de plusieurs types de mouvements anormaux. Ils étaient permanents pour 11 patients et paroxystiques pour un patient.

Patient 6 : A l'âge d'un mois, il a présenté des accès d'hypertonie de quelques secondes et des trémulations aux changements de position répondant partiellement à une vitaminothérapie par B6, B8, B9. Puis il a développé un nystagmus horizontal bilatéral intermittent à 2 mois et des myoclonies à 10 mois. Par la suite, il a développé une hypokinésie avec très peu de mouvements spontanés.

Patient 7 : Il a d'abord présenté des mouvements anormaux oculaires avec un strabisme divergent et une amblyopie de l'œil gauche à 10 mois, un nystagmus horizontal à 12 mois, des opsoclonies à 17 mois, un astigmatisme à 3 ans. En parallèle, il a présenté des mouvements anormaux à partir de l'âge de 15 mois avec des mouvements parasites, continus en journée, dystoniques, choréodystoniques et choréoathétosique des membres, du tronc et de la tête. Il

pouvait avoir des accès dystoniques en opisthotonos, des dyskinésies bucofaciales, un grincement des dents. Ces mouvements permanents se déroulaient sans douleur, sans prodrome sur un fond d'hypotonie axiale avec hyperlaxité périphérique et hypokinésie. A l'âge de 9 ans, il a présenté des myoclonies abdominales suivies d'un état de mal épileptique hémicorporel droit conduisant à son décès. Aucun traitement (vitamines B1, B8 et C, levocarnyl, L-dopa, trihexyphénidyle, tétrabénazine, Clonazépam) n'a amélioré les mouvements anormaux.

Patient 8, frère du patient 7 : Il a eu la même présentation que son frère aîné avec des mouvements anormaux oculaires apparus à l'âge de 10 mois avec nystagmus horizontal bilatéral plus important à droite, un strabisme et une amblyopie puis une myopie à 3 ans et des mouvements de bobing oculaire à 5 ans. Les mouvements anormaux sont apparus à l'âge de 17 mois par des mouvements choréo-dystoniques et choréo-athétosiques des membres supérieurs hypermobiles prédominant à gauche. A 3 ans, la dystonie était présente aux quatre membres à prédominance hémicorporelle gauche et au niveau facial avec notamment des dystonies buccales et linguales fréquentes. Il présentait une hypotonie axiale de fond avec spasticité bilatérale prédominant à droite, appauvrissement des mouvements volontaires et hypokinésie. Ses accès dystoniques à 4 ans sont décrits comme des postures asymétriques, 3 à 4 fois par jour, d'une durée de quelques minutes, sans facteur déclenchant, en chevalier servant, déviation de la tête à gauche, crispation du visage, tremblement de l'hémiface gauche. A 5 ans, les accès dystoniques ont évolué vers un syndrome choréo-dystonique asymétrique, se composant d'une rotation de la tête et du tronc vers la droite, avec légère hyperextension de type opisthotonos réductible, et pronation forcée du membre supérieur gauche. Le traitement par trithérapie (Clonazépam, trihexyphénidyle, et tétrabénazine) a été inefficace mais le régime restreint en protéine et en valine en association à acétylcystéine a permis une amélioration neurologique avec persistance tout de même des mouvements anormaux. A l'âge de 6 ans, il a présenté des myoclonies abdominales, identiques à son frère avec bonne réponse à un traitement par clonazépam et levetiracetam. A l'âge de 7 ans, il présentait un syndrome dystono-choréo-athétosique hypomobile avec dyskinésies faciales et nystagmus.

Patient 9 : A partir de l'âge de 2 mois, il présenta des accès dystoniques généralisés très douloureux. La vitaminothérapie était inefficace (B1, B6, Q10, B2, levocarnyl) mais l'amitriptyline était efficace sur les douleurs.

Patient 10 : Il a présenté un strabisme convergent avec des anomalies des mouvements oculaires suivi à partir de l'âge de 16 mois par des mouvements dystoniques des quatre membres.

Patient 11 : Vers l'âge de 22 mois, il a présenté des mouvements anormaux brusques de grande amplitude des racines des membres, disparaissant au sommeil, de type choréo-athétosiques avec dyskinésies faciales. Il est apparu une dystonie à l'âge de 6 ans prédominant au membre supérieur droit avec mouvement de pronation et d'enroulement. A l'âge de 8 ans, la dystonie est devenue oro-mandibulaire, hémicorporelle gauche et des membres inférieurs avec attitude dystonique en griffe des orteils. La dystonie s'est aggravée progressivement au cours des années avec multiples échecs thérapeutiques (levocarnyl, trihexyphénidyle, B1, B6, baclofène), amélioration très partielle sous tétrabénazine et tiapride motivant la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde bipallidale efficace transitoirement sur la dystonie oromandibulaire, les douleurs, la dysphagie et le tonus musculaire puis échappement au long cours. Sur le plan oculaire, on note un nystagmus horizontal bilatéral à partir de l'âge de 12 ans.

Patient 12 : Elle a présenté, à l'âge de 12 mois, des dystonies des membres inférieurs prédominantes à droite qui se sont étendues progressivement en quelques années aux membres supérieurs. A l'âge de 8 ans, on notait des mouvements choréiques des quatre membres et athétosiques des mains. Une dystonie oromandibulaire avec dysarthrie est apparue à l'âge de 9 ans et a été améliorée sous tétrabénazine. A l'âge de 16 ans, les mouvements des mains étaient reptatoires et dystonoathétosiques. A l'âge de 17 ans, la dystonie touchait l'axe et les quatre membres avec pieds en équin bilatéral prédominant à droite, antécolis, flexion des membres supérieurs, dystonie oromandibulaire, et existait à la marche. On notait aussi quelques brèves myoclonies stimulo-sensibles et audio-sensibles, prédominantes à gauche, proximales à la manoeuvre de bretteur. L'ensemble de ces mouvements anormaux étaient présents sur un fond hypokinétique. Au même âge, on notait la présence de mouvements oculaires anormaux avec un enregistrement retrouvant un score d'erreur élevé au test des anti-saccades.

Patient 13, Il a présenté des mouvements paroxystiques quotidiens des membres inférieurs (gauche > droite) à l'âge de 3 ans plutôt en fin de journée déclenchés par l'effort et aggravés par la fatigue, jamais au repos, sans atteinte des membres supérieurs ni douleur, d'une durée de deux minutes à une heure évoquant des dyskinésies induites par l'exercice, avec amélioration voire quasi disparition des accès dystoniques sous tétrabénazine malgré une activité physique sans restriction.

Patient 14 : A l'âge de 5 mois, il a présenté un torticolis gauche suivi, à l'âge de 11 mois, par des accès dystoniques.

Patient 15 : A partir de 26 mois, il a développé des dyskinésies athétosiques des extrémités et des postures dystoniques des membres prédominant au membre inférieur droit et

membre supérieur gauche, augmentées par l'activité. La dystonie était aussi oromandibulaire. Un régime cétogène n'a pas amélioré les mouvements anormaux et a été mal toléré avec crises convulsives et acidocétose.

Patient 16 : Il a présenté à partir de 8 mois des mouvements oculaires erratiques et un nystagmus horizontal transitoire sans apparition de mouvement anormal.

Patient 17 : Il a présenté des mouvements dystoniques sur fond d'hypotonie globale à partir de l'âge de 3 ans. A l'âge de 7 ans, des myoclonies nombreuses sont apparues à type de dystonie myoclonique mais avec des myoclonies au premier plan. Une dystonie laryngée et oropharyngée était aussi présente. De manière concomitante, un nystagmus permanent dans toutes les directions du regard est apparu avec un strabisme divergent de l'œil gauche.

Patient 18 : Il a présenté des trémulations dès la naissance puis à partir de l'âge de 1 mois des tremblements des membres supérieurs sans efficacité d'une vitaminothérapie par B1 et B8 et un traitement par tétrabénazine.

### 3.2.5.2 *L'ensemble des patients*

72% des patients ont présenté au cours de leur évolution des mouvements anormaux (n=61 patients). Ils pouvaient être permanents (n= 52) ou paroxystiques (n=9).

Concernant les mouvements anormaux permanents, la dystonie était la composante principale (n=43) puis on retrouvait de la chorée (n=10), de l'athétose (n=11), des myoclonies (n=7), des tremblements (n=2), de l'hypokinésie ou une franche diminution des mouvements volontaires (n=10). On ne retrouvait pas de stéréotypie ou de tic. Les mouvements anormaux pouvaient concerner n'importe quelle partie du corps (membres, tronc, cou, tête, face, larynx...), être unilatéraux, bilatéraux ou généralisés. Ils pouvaient être associés entre eux sous forme de choréodystonie, de choréoathétose, de dystonoathétose, de dystonie myoclonique ou à d'autres symptômes moteurs sous forme d'hémiplégie spastique dystonique ou encore de dystono-ataxie.

Concernant les dyskinésies paroxystiques (n=9), elles étaient toujours isolées et se présentaient sous la forme de dystonie paroxystique (n=8) ou de dyskinésies paroxystiques néonatales (n=1).

Les mouvements anormaux des patients avec dystonie paroxystique isolée ont débuté en moyenne à l'âge de 38,2mois  $\pm$  26,4 mois, médiane à 32,5 mois [17 mois - 8 ans]. Cinq patients présentaient une dystonie induite par l'exercice. Tous les patients présentaient uniquement des

lésions des globes pâles à l'IRM cérébrale. Un patient a présenté un épisode stroke-like, seul patient avec développement moteur anormal. Les autres patients avaient un développement psychomoteur normal (n=6) ou un retard de langage isolé (n=1).

Le patient avec dyskinésies paroxystiques néonatales avait un phénotype différent des autres patients avec dyskinésies paroxystiques. Il présentait un retard de développement psychomoteur sévère avec une absence de tenue de tête à un an. Les lésions à l'IRM cérébrale étaient multiples avec atteinte des globes pâles, du striatum, du thalamus et des pédoncules cérébraux.

41% des patients (n=35) présentaient des mouvements oculaires anormaux. Un nystagmus était présent dans 28% des cas (n=24/85) uni ou bilatéral, horizontal, rotatoire ou pendulaire. Un strabisme était présent dans 6% des cas (n=5), divergent ou convergent. On retrouvait aussi d'autres mouvements anormaux à type d'opsoclonies, d'errance oculaire, de mouvements oculaires erratiques et de flutter oculaire. Tout comme pour HIBCHD, l'origine étiologique des mouvements oculaires anormaux n'était pas clairement établie, elle pouvait être d'origine ophtalmologique ou neurologique.

34% (n=29/85) des patients avaient des mouvements anormaux et des mouvements oculaires anormaux.

Sur le plan du traitement symptomatique, les mouvements anormaux ont été traités par diverses molécules. La trihexyphénidyle (Artane), le baclofène oral, la lévodopa, les myorelaxants semblaient inefficaces. La tétrabénazine semblait montrer une amélioration partielle voire totale (patients 8, patient 12, patient 13, patient 17) sur la dysarthrie et les mouvements anormaux. La stimulation cérébrale profonde bipalidale testée chez un patient (patient 11) a été inefficace à long terme. La pompe à baclofène intrathécale a été implantée chez un patient<sup>98</sup> sans réelle indication sur son efficacité.

Des douleurs mixtes ont été traitées par amitriptyline avec une efficacité partielle.

### 3.2.6 Génétique et corrélation génotype-phénotype

#### 3.2.6.1 Génétique :

La corrélation phénotype-génotype a été réalisée sur 84 patients. Un patient n'avait pas de description génétique du variant pathogène.

Nous avons mis en évidence six nouveaux variants pathogènes :

- c.184T>C (p.Cys62Arg) dans l'exon 2, à l'état hétérozygote chez les patients 11 et 12

- c.235G>T (p.Asp79Tyr) dans l'exon 2, à l'état hétérozygote chez le patient 2
- c.(514+1\_515-1)\_(\*406\_?)del (p.?), à l'état hétérozygote chez le patient 15
- c.619G>A (p.Gly207Ser), à l'état homozygote chez le patient 9
- c.814C>T (p.Arg272Trp) dans l'exon 8, à l'état hétérozygote chez le patient 10
- c.871T>A (p.(\*291Argext\*21)) dans l'exon 8 à l'état hétérozygote chez le patient 14

Parmi les 62 variants pathogènes existants, on retrouvait 55 substitutions, une duplication, cinq délétions, une délétion-insertion. Cela se traduisait par 47 mutations faux-sens, une mutation non-sens, quatre mutations avec décalages du cadre de lecture (frameshift) et quatre mutations d'épissage (splicing).

Tous les variants étaient présents à l'état homozygote ou hétérozygote composite. La ségrégation allélique par étude parentale confirmait la transmission autosomique récessive.

Deux patients avaient probablement au moins un de leurs variants pathogènes *de novo*.

Le variant le plus fréquent c.476A>G (p.Gln159Arg) était présent chez 16 patients, à l'état homozygote chez 6 patients et hétérozygote composite chez 10 patients.

### 3.2.6.2 *Corrélation génotype-phénotype*

Concernant les mouvements anormaux, il n'existait pas de profil phénotypique relié à un variant pathogène. Les patients atteints d'un même variant pathogène pouvaient présenter différents types de mouvement anormal. Des phénotypes à type de dyskinésies paroxystiques ou plus sévère avec dystonie et absence de tenue assise pouvaient coexister au sein d'une même famille<sup>94</sup>. Toutefois, il semblerait que 2 variants soient associés plus souvent à des dyskinésies paroxystiques et donc de meilleur pronostic (c.518C>T et c.817A>G), toujours à l'état hétérozygote.

Concernant la sévérité, deux variants semblaient de meilleur pronostic avec l'acquisition de la marche chez les trois patients porteurs du variant c.830C>T et pour deux tiers des patients porteurs du variant c.244G>A.

## 3.3 **Comparaison des gènes *HIBCH* et *ECHS1***

HIBCHD et ECHS1D sont similaires sur le plan clinique et paraclinique. Il existe très peu de différences entre les deux pathologies et cette différence n'est que très rarement statistiquement significative.

### 3.3.1 Clinique et évolution

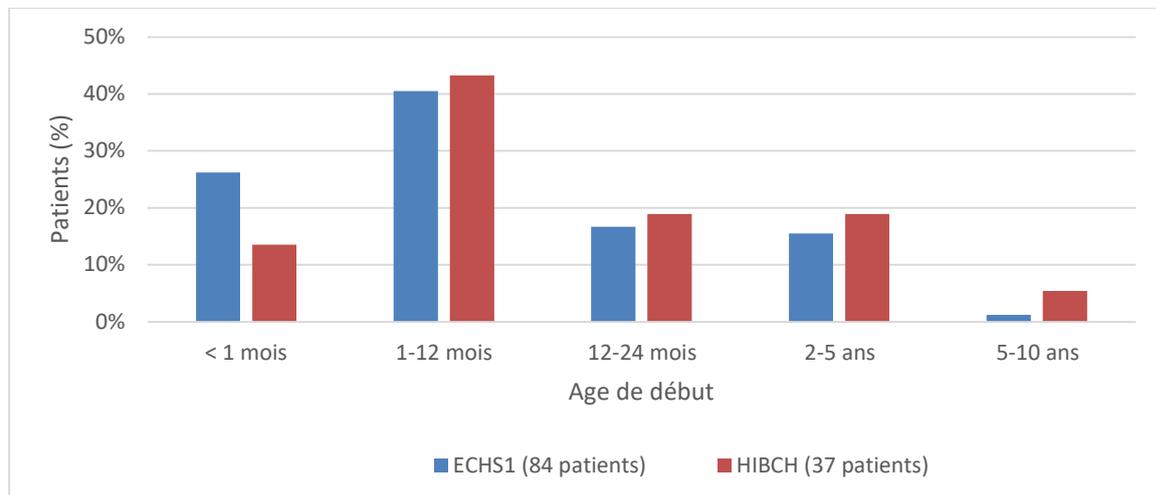
Les phénotypes liés aux variants pathogènes dans les gènes *HIBCH* et *ECHS1* présentent des tableaux cliniques très semblables. Le tableau 7 compare les groupe ECHS1D et HIBCHD sur un plan épidémiologique et clinique.

	Notre cohorte <i>HIBCH</i> (n=5)	Cohorte totale <i>HIBCH</i> (n=38)	Notre cohorte <i>ECHS1</i> (n=13)	Cohorte totale <i>ECHS1</i> (n=85)	Comparaison de nos cohortes (p-value)	Comparaison des cohortes totales (p-value)
<b>Sexe (%)</b>						
- Garçon (%)	80 % (4/5)	68% (25/37)	77% (10/13)	56% (47/84)	1	0,230
- Fille (%)	20% (1/5)	32% (12/37)	23% (3/13)	44% (37/84)	1	0,230
Consanguinité (%)	40% (2/5)	50% (15/30)	8% (1/12)	17% (11/64)	0,19	0,0009
Troubles néonataux (%)	20% (1/5)	29% (11/38)	31% (4/13)	31% (26/85)	1	0,85
- Troubles alimentaires	0% (0/5)	16% (6/38)	15% (2/13)	9% (8/85)	1	0,30
- RCIU	20% (1/5)	8% (3/38)	0% (0/13)	11% (9/85)	0,28	0,64
Prématurité	20% (1/5)	15% (3/20)	0% (0/11)	13% (6/47)	0,31	0,8
Age de début (Moy± σ, med, [min,max])	20± 12m, 16m [1a ; 3a]	16±20m, 7m [0j ; 7a]	12± 12m, 12m [0j, 3a]	11,7±16,2m, 6,5m [0j, 8a]	0,20	2,39
<b>Mode de début</b>						
Néonatal	0% (0/5)	14% (5/37)	38% (5/13)	27% (23/85)	0,24	0,10
Syndrome de Leigh-like	60% (3/5)	76% (28/37)	54% (7/13)	56% (48/85)	1	0,64
- aiguë ou subaiguë	40% (2/5)	41% (15/37)	46% (6/13)	27% (23/85)	0,54	0.0029
- chronique	20% (1/5)	35% (13/37)	8 % (1/13)	29% (25/85)	0,54	0.0029
- Dyskinésies paroxystiques	20% (1/5)	11% (4/37)	8% (1/13)	8% (7/85)	0,49	0.175750
- Autres	0% (0/5)	0% (0/37)	0% (0/13)	8% (7/85)		
Retard psychomoteur primaire hors début néonatal	50% (2/4)	53% (10/19)	8% (1/13)	17% (6/35)	0,02	0,007
Retard psychomoteur	80 % (4/5)	91% (32/35)	92% (12/13)	93% (79/85)	0,49	0,77
Régression	60 % (3/5)	45% (17/38)	69% (9/13)	40% (34/85)	1	0,62
Décompensation neurologique en contexte infectieux	75% (3/4)	50% (19/38)	54% (7/13)	20% (17/85)	0,60	0,0007
Décès (%)	20% (1/5)	22% (8/37)	54% (7/13)	39% (33/85)	0,31	0,064
Décès (Moy± σ, med, [min,max])	14 mois	34,5±30,8m [27] ; 8a]	63,0 ± 65,7m, 60,8m [3m, 15a)	35,8 ± 50,7m, 13m [0j, 32a)		
Patients en vie	80% (4/5)	78% (29/37)	46% (6/13)	61% (52/85)	Global : 0,89	Global : 0,14
GMFCS I	50% (2/4)	10% (3/29)	17% (1/6)	10% (5/52)	0,5	1
GMFCS II	0% (0/4)	3% (1/29)	17% (1/6)	2% (1/52)	1	1
GMFCS III	25% (1/4)	14% (4/29)	17% (1/6)	13% (7/52)	1	1
GMFCS IV	25% (1/4)	24% (7/29)	17% (1/6)	4% (2/52)	1	0,009
GMFCS V	0% (0/4)	28% (8/29)	33% (2/6)	38% (20/52)	0,47	0,46
<b>Autres symptômes neurologiques</b>						
Microcéphalie	20% (1/5)	26% (10/38)	62% (8/13)	29% (25/85)	0,29	0,72
Hypotonie	80% (4/5)	68% (26/38)	85% (11/13)	51% (43/85)	1	0,66
Spasticité/hypertonie périphérique	80% (4/5)	47% (18/38)	77% (10/13)	36% (31/85)	1	0,25
Ataxie/Syndrome cérébelleux	20% (1/5)	26% (10/38)	38% (5/13)	19% (16/85)	0,61	0,35
Dysarthrie	20% (1/5)	13% (5/38)	23% (3/13)	15% (13/85)	1	0,76
Irritabilité	40% (2/5)	29% (11/38)	15% (2/13)	12% (10/85)	0,53	0,019
Trouble cognitif (Trouble du langage et/ou des interactions)	80% (4/5)	75% (24/32)	69% (9/13)	53% (45/85)	1	0,031

Epilepsie	20% (1/5)	24% (9/38)	54% (7/13)	33% (28/85)	0,31	0,30
<b>Symptômes extra-neurologiques</b>						
Trouble alimentaire	40% (2/5)	39% (15/38)	69% (9/13)	51% (43/85)	0,33	0,25
Retard de croissance staturopondéral	40% (2/5)	37% (14/38)	62% (8/13)	26% (22/85)	0,61	0,22
Trouble de la vision	40% (2/5)	24% (9/38)	38% (5/13)	31% (26/85)	1	0,43
Trouble de l'audition	0% (0/5)	8% (3/38)	23% (3/13)	34% (29/85)	0,52	0,0022 (fisher : 0,0017)
Cardiopathie	20% (1/5)	13% (5/38)	23% (3/13)	19% (16/85)	1	0,44 (fisher 0,60)
Trouble respiratoire	0% (0/5)	13% (5/38)	38% (5/13)	29% (25/85)	0,25	0,052 Fisher 0,069
Dysmorphie	0% (0/5)	13% (5/38)	15% (2/13)	7% (6/85)	1	0,27

**Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des patients HIBCHD et ECHS1D**

Le retard psychomoteur primaire semblerait plus fréquent dans le groupe HIBCH cependant de nombreuses données sont manquantes.

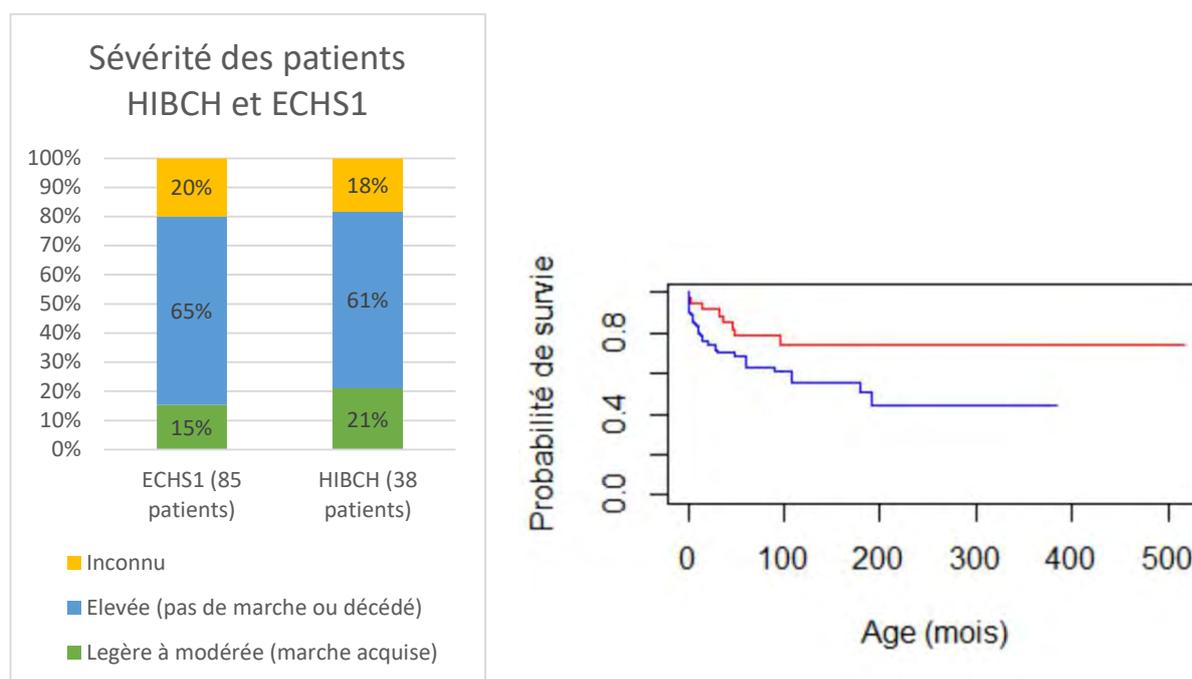


**Figure 21 : Âge de début chez les patients avec HIBCHD et ECHS1D**

Concernant les signes neurologiques, l'irritabilité et le déficit cognitif sembleraient plus fréquents dans le groupe HIBCHD que dans le groupe ECHS1D avec respectivement 29% vs 12% des patients atteints pour l'irritabilité (p-value 0,019) et 63% vs 53% des patients atteints pour les troubles cognitifs (p-value 0,031).

Concernant les signes extra neurologiques, le déficit auditif semble plus fréquent dans le groupe ECHS1D avec 34% vs 8% des patients atteints (p-value 0,002). Il est possible que l'atteinte respiratoire soit plus fréquente dans le groupe ECHS1D avec 29% vs 13% des patients atteints mais il n'existe qu'une tendance statistique (p-value 0,069).

Concernant l'évolution, la mortalité semble plus fréquente dans le groupe ECHS1D selon le graphique de Kaplan Meier avec p-value à 0,044. Cependant si on considère la sévérité des patients, Il existe très peu de différence entre les nombres de patients possédant la marche (6%) entre les groupes HIBCHD et ECHS1D. En effet, Les groupes HIBCHD et ECHS1D ont tous deux des sévérités corrélées à l'âge de début évoluant dans le même sens, les patients avec un début précoce (<12 mois) ont un risque accru de décès ou d'handicap sévère avec absence de marche.



**Figure 22 : Evolution des patients avec HIBCHD et ECHS1D**  
**a) Sévérité des patients en vie ; b) Mortalité selon une courbe de Kaplan Meier Log-Rank : p-value 0,044).**

### 3.3.2 Paraclinique et IRM cérébrale

	Notre cohorte <i>HIBCH</i> (n=5)	Cohorte totale <i>HIBCH</i> (n=38)	Notre cohorte <i>ECHS1</i> (n=13)	Cohorte totale <i>ECHS1</i> (n=85)	Comparaison de nos cohortes	Comparaison des cohortes totales
<b>Biologie</b>						
Anomalies du profil des acylcarnitines	25% (1/4)	55% (16/29)	0% (0/7)	27% (13/48)	0,36	<b>0,0137</b>
Anomalies des CAO urinaires	50% (2/4)	61% (11/18)	64% (7/11)	66% (49/74)	1	0,68
23DH2MB urinaire	0	44% (4/9)	18% (2/11)	43% (32/74)		0,94
Hyperalaninémie	40% (2/5)	26% (6/23)	46% (6/13)	40% (20/50)	1	0,25
Hyperlactatémie	60% (3/5)	42% (14/33)	77% (10/13)	78% (62/80)	0,58	<b>0,0003</b>
Hyperlactatorachie	60% (3/5)	35% (6/17)	38% (5/13)	47% (15/32)	0,61	0,43
Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale	0% (0/2)	47% (7/15)	75% (6/8)	59% (17/29)	0,13	0,45

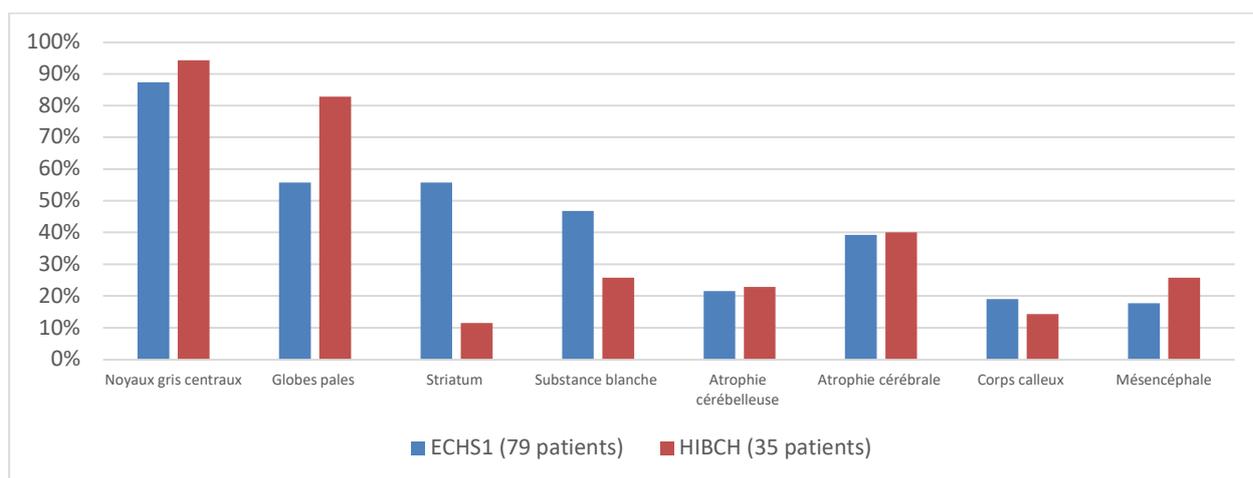
↓ activité PDHc	100% (2/2)	50% (5/10)	60% (6/10)	50% (18/36)	0,51	1
↓activité enzymatique (HIBCH/SCEH)	100% (1/1)	100% (15/15)	100% (9/9)	100% (39/39)		
<b>IRM cérébrale</b>						
Noyaux gris centraux	100% (5/5)	94% (33/35)	77% (10/13)	87% (69/79)	0,52	0,27
- Globes pâles	100% (5/5)	88% (29/33)	77% (10/13)	56% (44/79)	0,52	<b>0,0011</b>
- Striatum	0% (0/5)	15% (5/33)	69% (9/13)	56% (44/79)	<b>0,029</b>	<b>0,00008</b>
Substance blanche	20% (1/5)	26% (9/35)	69% (9/13)	47% (37/79)	0,12	<b>0,034</b>
Atrophie cérébelleuse	40% (2/5)	23% (8/35)	46% (6/13)	22% (17/79)	1	0,87
Atrophie cérébrale	20% (1/5)	40% (14/35)	46% (6/13)	39% (31/79)	0,60	0,94
Corps calleux	0% (0/5)	14% (5/35)	46% (6/13)	19% (15/79)	0,11	0,54
Mésencéphale (tronc cérébral)	20% (1/5)	26% (9/35)	23% (3/13)	18% (14/79)	1	0,33
Pic de lactate à la spectrométrie	66% (2/3)	78% (7/9)	75% (6/8)	67% (22/33)	1	0,52

**Tableau 8 : caractéristiques paracliniques et radiologiques des patients avec HIBCHD et ECHS1D**

CAO : chromatographie des acides organiques urinaires, CAA : chromatographie des acides aminés ; PDHc : complexe pyruvate déshydrogénase ; HIBCH : 3-hydroisobutyryl-CoA hydrolase

Sur le plan biologique, On retrouve des caractéristiques très similaires telles qu'une hyperlactatémie, une hyperlactorachie, une anomalie du profil des acylcarnitines, une hyperalaninémie, une altération de la chaîne respiratoire, des épisodes d'acidose métabolique, de manière inconstante et variable inter/intra-individuelle dans les deux groupes. Cependant, il semblerait que plus de patient aît eu, à un moment donné dans l'histoire de leur maladie, une hyperlactémie dans le groupe ECHS1D que dans le groupe HIBCHD avec 42% vs 78% des patients (p-value 0, 0003). De plus, le profil des acylcarnitines semblait perturbé chez plus de patients dans le groupe HIBCHD avec 55% des patients vs 27% (p-value 0,0137).

Concernant l'IRM cérébrale, l'atteinte des noyaux gris centraux est très fréquente dans les deux groupes. Toutefois, il semblerait que l'atteinte des globes pâles soit plus fréquente dans le groupe HIBCHD (88% vs 56% des patients avec p-value 0,0011) et que l'atteinte du striatum soit plus fréquente dans le groupe ECHS1 (56% vs 15% des patients avec p-value 0,00008). Il semblerait aussi que l'attente de la substance blanche soit plus fréquente dans le groupe ECHS1D (47% vs 26% des patients avec p-value 0,034).



**Figure 23 : Localisation des anomalies à l'IRM cérébrale dans les groupes HIBCHD et ECHS1D**

### 3.3.3 Mouvements anormaux

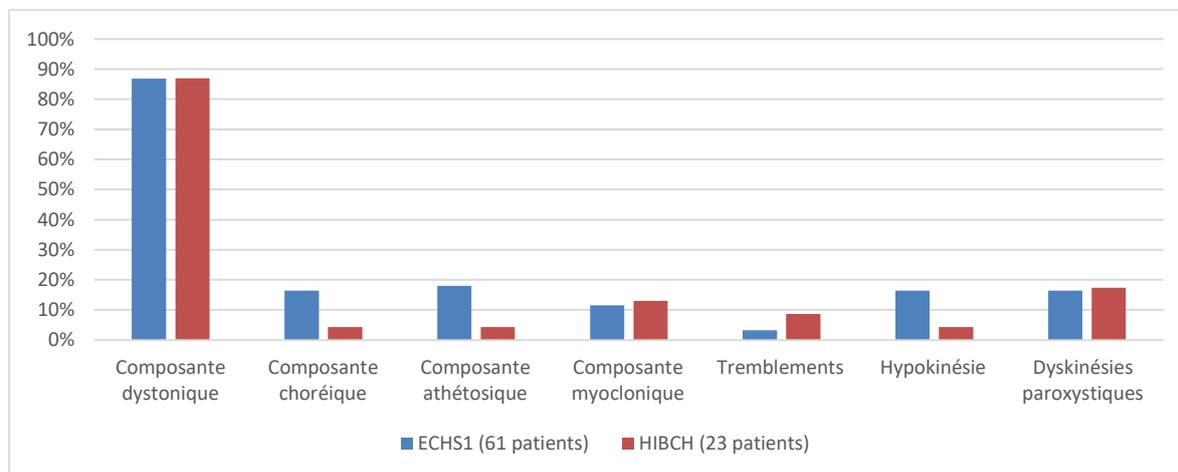
	Notre cohorte HIBCH (n=5)	Cohorte totale HIBCH (n=38)	Notre cohorte ECHS1 (n=13)	Cohorte totale ECHS1 (n=85)	Comparaison de nos cohortes	Comparaison des cohortes totales
<b>Mouvements anormaux</b>	<b>100% (5/5)</b>	<b>61% (23/38)</b>	<b>92% (12/13)</b>	<b>72% (61/85)</b>	<b>1</b>	<b>0,22</b>
Composante dystonique	60% (3/5)	74% (17/23)	75% (9/12)	87% (52/61)	1	1
Composante choréique	20% (1/5)	4% (1/23)	33% (4/12)	16% (10/61)	1	0,27
Composante athétosique	20% (1/5)	4% (1/23)	33% (4/12)	18% (11/61)	1	0,17
Composante myoclonique	0% (0/5)	13% (3/23)	33% (4/12)	11% (7/61)	0,26	1
Tremblements	20% (1/5)	9% (2/23)	17% (2/12)	3% (2/61)	1	0,30
Tics	0% (0/5)	0% (0/23)	0% (0/12)	0% (0/61)		
Stéréotypies	0% (0/5)	0% (0/23)	0% (0/12)	0% (0/61)		
Syndrome parkinsonien/hypokinésie	20% (1/5)	9% (2/23)	33% (4/12)	20% (12/61)	1	0,27
Dyskinésies paroxystiques	40% (2/5)	17% (4/23)	8% (1/12)	15% (9/61)	0,19	1
- dont Dyskinésies induite par l'exercice	40% (2/5)	13% (3/23)	8% (1/12)	8% (5/61)	0,19	0,39
<b>Mouvements oculaires anormaux</b>	<b>40% (2/5)</b>	<b>37% (14/38)</b>	<b>62% (8/13)</b>	<b>41% (35/85)</b>	<b>0,61</b>	<b>0,65</b>
Nystagmus	100% (2/2)	93% (13/14)	75% (6/8)	69% (24/35)	1	0,14
Strabisme	100% (2/2)	50% (7/14)	38% (3/8)	14% (5/35)	0,44	0,023
<b>Mouvements anormaux + mouvements oculaires anormaux</b>	<b>40% (2/5)</b>	<b>21% (8/38)</b>	<b>54% (7/13)</b>	<b>34% (29/85)</b>	<b>1</b>	<b>0,14</b>

**Tableau 9 : mouvements anormaux et mouvements oculaires anormaux dans les groupes ECHS1D et HIBCHD**

Les deux groupes présente le même type de mouvements anormaux avec une composante dystonique majoritaire environ 80% et des composantes choréiques, athétosiques, myocloniques, hypokinétiques et des tremblements plus occasionnels. Il semblerait que les mouvements choréiques et athétosiques soient plus fréquents dans le groupe ECHS1D (4% vs

16% des patients) mais sans preuve significative établie. Les dyskinésies paroxystiques paraissent aussi fréquentes dans les deux groupes (17% vs 15%).

La fréquence des mouvements oculaires anormaux semble similaire dans les deux groupes (37% vs 41%) avec une forte proportion de nystagmus. Le strabisme semble plus fréquent dans le groupe HIBCHD (50% vs 14% des patients).



**Figure 24 : Mouvements anormaux chez les patients avec HIBCHD et ECHS1D**

## 4 DISCUSSION

### 4.1 Protocole de prise en charge de HIBCHD et ECHS1D

Les altérations des gènes *HIBCH* et *ECHS1* sont responsables de phénotypes très semblables concernant la physiopathologie, le mode de début de la pathologie, les signes cliniques et paracliniques et dans la réponse aux traitements.

Au cours de leur pathologie, les enfants porteurs d'un variant pathogène dans les gènes *HIBCH* et *ECHS1* présentent des mouvements anormaux pour environ 60 à 70% d'entre eux et des mouvements oculaires anormaux pour environ 40% d'entre eux. Les mouvements anormaux peuvent être permanents ou paroxystiques accompagnés d'un phénotype neurologique très différent. Concernant les mouvements anormaux permanents, la dystonie est le mouvement anormal le plus fréquemment retrouvé mais la chorée, l'athétose, les myoclonies, les tremblements et l'hypokinésie sont également possibles sous forme isolée ou combinée. Ce spectre de mouvements anormaux, très varié, est présent dans quelques maladies héréditaires du métabolisme et notamment les aciduries organiques (l'acidurie propionique et l'acidémie glutarique de type I), les mitochondriopathies, le déficit en PDHc, et d'autres pathologies dont le contexte phénotypique est différent (maladies lysosomales, maladies avec défaut du transport des métaux lourds...). L'âge de début des mouvements anormaux permanents, très jeune dans notre cohorte de 18 patients (<3 ans) est évocateur d'une maladie héréditaire du métabolisme et notamment de présentation similaire à une acidurie organique. Concernant les dyskinésies paroxystiques, elles sont rares dans les aciduries organiques mais présentes dans les mitochondriopathies, dans le déficit en complexe pyruvate deshydrogénase (PDHc) et dans le déficit en GLUT1. Le déficit en PDHc présente notamment des dyskinésies induites par l'exercice comme chez nos patients. L'âge de début des dyskinésies paroxystiques est plus tardif (entre 17 mois et 8 ans).

Concernant l'histoire de la maladie, tous les patients ont débuté leur pathologie avant l'âge de 10 ans avec une médiane d'âge de début d'environ 7 mois pour les deux pathologies. Ces pathologies peuvent se présenter sous trois formes : la forme néonatale (<1 mois) comprend des troubles de l'alimentation, une hypotonie néonatale, des convulsions, une détresse respiratoire aiguë, et/ou une acidose lactique. La forme de type syndrome Leigh-like se présente de manière progressive avec retard de développement ou de manière aiguë avec décompensation neurologique aiguë survenant souvent après un épisode infectieux viral ou en post opératoire avec acidose métabolique. La forme avec dyskinésies paroxystiques se différencie clairement

des autres formes par son début plus tardif, son meilleur pronostic sur le plan de la survie et sur le plan développemental, normal ou subnormal, tout au long de la pathologie.

En dehors des formes avec dyskinésies paroxytiques, sur le plan clinique, les patients présentent souvent des retards de développement moteur avec de manière très fréquente une hypotonie, et souvent une spasticité, une ataxie, des mouvements anormaux, des troubles cognitifs et de la communication, une irritabilité (plus fréquente pour HIBCH), de l'épilepsie et une dysarthrie. Sur le plan extra-neurologique, on peut retrouver des troubles alimentaires, un retard de croissance staturo-pondérale, une cardiopathie, des troubles respiratoires (plus fréquents pour ECHS1), un déficit visuel, un déficit auditif (plus fréquent pour ECHS1), une dysmorphie, une hépatomégalie, une anémie. Concernant le pronostic, plus les enfants débutent leur pathologie tardivement, plus la probabilité de marche augmente. La survie est meilleure pour HIBCHD que ECHS1D.

Concernant les examens biologiques, peu sont vraiment spécifiques de ces pathologies. Seuls les métabolites de l'acryloyl-CoA et du méthacrylyl-CoA sont spécifiques mais, absents des recherches usuelles et nécessitant une recherche spécifique, ils ne sont que très rarement dosés. La présence de 23DH2MB à la chromatographie des acides organiques urinaires est aussi évocatrice mais non spécifique de HIBCHD et ECHS1D. Ce sont des pathologies autosomiques récessives avec déficit systématique de l'activité de la protéine HIBCH ou SCEH lorsqu'elle est testée. Tous les autres examens sont aspécifiques, inconstants avec une variabilité intra- et inter-individuelle importante ; ils peuvent montrer une altération de la fonction mitochondriale.

Concernant l'imagerie, tous les patients présentent des lésions à l'IRM cérébrale. Environ neuf patients sur dix présentent des lésions des noyaux gris centraux dont tous les patients avec mouvements anormaux en dehors de deux patients. La topographie des lésions n'est pas corrélée avec le type de mouvement anormal cependant il semblerait que les lésions se limitent principalement aux globes pâles dans la forme avec dyskinésies paroxystiques. On retrouve une différence de topographie entre les groupes ECHS1D et HIBCHD : les globes pâles sont lésés dans 88% des cas pour HIBCHD et 56% des cas pour ECHS1D alors que le striatum est lésé dans 15% pour HIBCHD et 56% des cas pour ECHS1D. Le tronc cérébral et le cervelet, également impliqués dans l'anatomie et la physiologie des mouvements anormaux sont également impactés dans 10 à 20 % des cas environ. Sur le plan de la spectrométrie, un pic de lactate, signe d'une maladie mitochondriale, et une diminution du NAA, stigmata d'une souffrance neuronale, peuvent être présents. La normalité des examens paracliniques et d'imagerie n'élimine pas le diagnostic.

Sur le plan génétique, les dyskinésies paroxystiques seraient possiblement en relation avec les variants c.518C>T et c.817A>G dans ECHS1D.

Sur le plan des traitements, un régime pauvre en protéine et restreint en valine +/- supplémentation en acétylcystéine serait potentiellement bénéfique pour certains patients<sup>14</sup> mais non efficace chez d'autres patients<sup>85</sup>. Des études complémentaires avec un échantillon plus grand sont nécessaires pour juger de l'efficacité de ce régime contraignant. La vitaminothérapie par thiamine peut être utilisée avec une efficacité tout de même très limitée. Il est indispensable de limiter le plus possible les facteurs de stress et notamment la fièvre et le jeûne. Le régime cétogène est totalement contre-indiqué. D'ailleurs toute suspicion de déficit génétique en PDHc avec intolérance au régime cétogène doit faire évoquer un HIBCHD ou ECHS1D. En effet, le déficit génétique en PDHc est une pathologie phénotypiquement très proche de HIBCHD et ECHS1D mais plus fréquente. De plus, la présence d'un déficit en PDHc secondaire dans HIBCHD et ECHS1D renforce cette égarement diagnostique, ce qui conduit à l'introduction d'un régime cétogène précoce, traitement délétère pour les patients avec HIBCHD et ECHS1D. Un protocole de prise en charge en attente d'une amélioration des connaissances actuelles est présenté dans le tableau 10.

Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Exome</li> <li>* Panel de gènes : (d'après orphanet, listes non exhaustives) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic des maladies mitochondriales (Necker, Bicêtre ou Nice)</li> <li>- Diagnostic des ataxies cérébelleuses héréditaires (Lille) uniquement pour HIBCH.</li> <li>- Diagnostic de l'ataxie, paraplégie spastique, maladies neurodégénératives (Montpellier) uniquement pour HIBCH</li> <li>- Diagnostic des syndromes d'agénésie ou dysgénésie du corps calleux (Necker) uniquement pour HIBCH.</li> <li>- Diagnostic des déficits de l'oxydation mitochondriale des acides gras (CHU de Lyon HCL- GH Est) uniquement pour ECHS1</li> <li>- Diagnostic des déficits métaboliques et insuffisances hépatiques (Necker) uniquement pour ECHS1.</li> <li>- Mitome (Angers)</li> </ul> </li> </ul>
Bilan d'extention	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Evaluation de la courbe staturopondérale</li> <li>* Bilan biologique : ionogramme sanguin, numération formule-sanguin, bilan hépatique, gazométrie,</li> <li>* Bilan métabolique sanguin : lactatémie, pyruvatémie, chromatographie des acides aminés plasmatiques, profil des acylcarnitines.</li> <li>* Bilan métabolique urinaire : chromatographie des acides organiques urinaires et chromatographie des acides aminés urinaires.</li> <li>* Echographie abdominale et rénale</li> <li>* Echocardiographie et ECG</li> <li>* Consultation ophtalmologique avec fond d'œil et potentiels évoqués visuels (PEV)</li> <li>* Consultation ORL avec audiométrie +/- potentiels évoqués auditifs (PEA).</li> <li>* Selon la clinique : EEG</li>   <li>* Consultation génétique</li> </ul>
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Eviction des facteurs de stress (fièvre, jeûne, traitement interfèrent avec le métabolisme énergétique)</li> <li>* Traitement étiologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Régime pauvre en protéine et restreint en valine + acétylcystéine à proposer.</li> <li>- Vitaminothérapie par thiamine et acylcarnitines</li> <li>- Contre-indication au régime cétogène</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Si trouble alimentaire : gastrostomie</li> <li>* si décompensation aiguë : réhydratation intraveineuse glucosée avec rééquilibration hydroélectrolytique +/- bicarbonate de sodium si acidose métabolique sévère.</li> <li>* Si convulsion : anti-épileptiques conventionnels</li> <li>* Si mouvements anormaux : benzodiazépine, tétrabénazine, carbamazépine</li> <li>* Rééducation : kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, orthopsie.</li> <li>* Si spasticité ou dystonie : Injection de toxines botuliques</li> </ul>
Suivi au long cours	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Consultation avec neuropédiatre /6 mois</li> <li>* Suivi de la courbe staturopondérale /6 mois +/- consultation gastropédiatre et suivi diététicienne.</li> <li>* Echocardiographie et ECG x1/an</li> <li>* Consultation ophtalmologique avec fond d'œil et PEV x1/an</li> <li>* Consultation ORL avec audiométrie +/- PEA x 1/an</li> <li>* Consultation avec médecin de rééducation 1x/an si spasticité ou retard de développement psychomoteur (à partir de 12 mois si absence de tenue assise) ou trouble de la statique rachidienne (scoliose, cyphose).</li> <li>* IRM cérébrale si modification clinique</li> <li>* Conseil génétique si désir de grossesse</li> </ul>
Bilan en cas de décompensation neurologique aiguë	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gazométrie, ionogramme sanguin, créatinémie, urémie, lactatémie, pyruvatémie, NFS.</li> <li>Chromatographie des acides aminés plasmatiques</li> <li>Chromatographie des acides aminés urinaires</li> <li>Profil des acylcarnitines</li> </ul>

**Tableau 10 : Protocole de prise en charge des patients HIBCHD et ECHS1D**

## 4.2 Limites et perspectives

L'objectif initial de ce travail était d'analyser le profil des mouvements anormaux à partir de vidéos dans les pathologies HIBCHD et ECHS1D. Nous avons récupéré des vidéos pour seulement huit patients soit moins de la moitié de notre cohorte. La difficulté pour récupérer des vidéos et la variabilité dans leurs qualités rend ce travail très délicat. Or, nous avons pu observer que les vidéos permettaient une meilleure analyse des mouvements anormaux. En effet, dans notre cohorte, nous avons repéré de l'hypokinésie non décrite initialement dans le dossier des patients. Cela confirme la difficulté d'identification et de classification des mouvements anormaux, déjà abordée par Van egmond et al.<sup>106</sup> en 2018. La réalisation de vidéo selon un protocole spécifique des mouvements anormaux permettrait une relecture fiable par des centres experts et donc homogénéiserait les diagnostics sémiologiques des mouvements anormaux. Une meilleure capacité diagnostique pourrait permettre une meilleure prise en charge, ce qui pourrait avoir un impact direct sur la qualité de vie des patients.

D'autre part, HIBCHD et ECHS1D sont des pathologies très rares. De ce fait, l'étude de ces pathologies n'est réalisée que sur des petites cohortes et rarement centrée sur les mouvements anormaux. Les mouvements anormaux peuvent alors être sous-estimés en terme de nombre de patients atteints et de diversité des mouvements anormaux. Par exemple, on observe que la chorée est plus fréquente dans notre cohorte que dans la cohorte totale (33% vs 16%). De plus, les modalités évolutives des mouvements anormaux ne sont que très rarement

décrites. Or, on repère que chez les deux patients pour lesquels nous possédons des vidéos à différents âges, les mouvements anormaux évoluent d'un choréodystonie hyperkinétique à l'âge de 3 ans vers une choréodystonie hypomobile (patients 2 et 8). On pourrait se demander si cette évolution est la conséquence à long terme des séquelles cérébrales visibles à l'imagerie cérébrale. Cependant, le délai d'évolution de l'atteinte à l'imagerie cérébrale est de quelques mois alors que celui de l'évolution des mouvements anormaux hyper/hypokinétique est de plusieurs années. L'autre hypothèse serait l'histoire naturelle de la pathologie neurodégénérative qui implique ce changement d'état, renforcée par l'existence du même type d'évolution dans d'autres pathologies génétiques neurodégénératives telles que l'hémiplégie alternante<sup>107</sup>.

## 5 CONCLUSION

*HIBCH* et *ECHS1*, gènes impliqués dans le catabolisme de la valine et dans le fonctionnement mitochondrial, sont responsables de décompensation néonatale, de syndrome de Leigh et de phénotypes plus légers à type de dyskinésies paroxystiques. *HIBCHD* et *ECHS1D* engendrent fréquemment des mouvements anormaux et des mouvements oculaires anormaux. Cette particularité peut être une porte d'entrée dans le diagnostic de ces maladies rares, essentiel à la prise en charge de ces patients. En effet, par la proximité phénotypique, une confusion diagnostique avec le déficit en PDHc est possible avec des conséquences thérapeutiques désastreuses par l'introduction d'un régime cétogène.

L'étude de ces pathologies nous montre la difficulté de caractériser et de prendre en charge les mouvements anormaux. Pourtant, les mouvements anormaux ont un impact important sur la qualité de vie des patients atteints de maladie héréditaire du métabolisme<sup>56</sup>. Il est donc important de les prendre en charge au mieux afin d'améliorer le quotidien de ces patients pour lesquels un traitement étiologique n'existe que très rarement. Un protocole vidéo avec relecture par des experts permettrait de palier à la difficulté diagnostique sémiologique et donc faciliterait les diagnostics étiologiques.

*Vu permis d'imprimer*  
*Le Doyen de la Faculté*  
*de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

*Le Président du JURY*

*Pr YVES CHAIX,*

Professeur Y. CHAIX  
NEUROLOGIE  
Hôpital des Enfants  
CHU TOULOUSE



## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases." *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(6):1003-1006. doi:10.1007/s10545-015-9893-x
2. Saudubray J-M, Mochel F, Lamari F, Garcia-Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):706-727. doi:10.1002/jimd.12086
3. Gouider-Khouja N, Kraoua I, Benrhouma H, Fraj N, Rouissi A. Movement disorders in neuro-metabolic diseases. *Eur J Paediatr Neurol EJP N Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2010;14(4):304-307. doi:10.1016/j.ejpn.2009.11.005
4. Christensen CK, Walsh L. Movement Disorders and Neurometabolic Diseases. *Semin Pediatr Neurol*. 2018;25:82-91. doi:10.1016/j.spen.2018.02.003
5. Orphanet: Methacrylic aciduria. Accessed August 18, 2020. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=11817&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=88639&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Methacrylic-aciduria&title=Methacrylic-aciduria&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11817&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=88639&Disease(s)/group%20of%20diseases=Methacrylic-aciduria&title=Methacrylic-aciduria&search=Disease_Search_Simple)
6. Brown GK, Hunt SM, Scholem R, et al. beta-hydroxyisobutyryl coenzyme A deacylase deficiency: a defect in valine metabolism associated with physical malformations. *Pediatrics*. 1982;70(4):532-538.
7. Candelo E, Cochard L, Caicedo-Herrera G, et al. Syndromic progressive neurodegenerative disease of infancy caused by novel variants in HIBCH: Report of two cases in Colombia. *Intractable Rare Dis Res*. 2019;8(3):187-193. doi:10.5582/irdr.2019.01014
8. Genatlas sheet. Accessed August 18, 2020. <http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/fiche.php?n=5472>
9. Reference GH. HIBCH gene. Genetics Home Reference. Accessed August 18, 2020. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HIBCH>
10. Wanders RJA, Duran M, Loupatty FJ. Enzymology of the branched-chain amino acid oxidation disorders: the valine pathway. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(1):5-12. doi:10.1007/s10545-010-9236-x
11. Peters H, Ferdinandusse S, Ruiters JP, Wanders RJA, Boneh A, Pitt J. Metabolite studies in HIBCH and ECHS1 defects: Implications for screening. *Mol Genet Metab*. 2015;115(4):168-173. doi:10.1016/j.ymgme.2015.06.008
12. Soler-Alfonso C, Enns GM, Koenig MK, Saavedra H, Bonfante-Mejia E, Northrup H. Identification of HIBCH gene mutations causing autosomal recessive Leigh syndrome: a gene involved in valine metabolism. *Pediatr Neurol*. 2015;52(3):361-365. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.023
13. Yang H-Y, Wu L-W, Deng X-L, Yin F, Yang L-F. [Diagnosis and treatment of 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency: a case report and literature review]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr*. 2018;20(8):647-651.

14. Abdenur JE, Sowa M, Simon M, et al. Medical nutrition therapy in patients with HIBCH and ECHS1 defects: Clinical and biochemical response to low valine diet. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;24:100617. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100617
15. Janssen U, Davis EM, Le Beau MM, Stoffel W. Human mitochondrial enoyl-CoA hydratase gene (ECHS1): structural organization and assignment to chromosome 10q26.2-q26.3. *Genomics*. 1997;40(3):470-475. doi:10.1006/geno.1996.4597
16. Ganetzky R, Stojinski C. Mitochondrial Short-Chain Enoyl-CoA Hydratase 1 Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*<sup>®</sup>. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed August 18, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542806/>
17. Nair P, Hamzeh AR, Mohamed M, Malik EM, Al-Ali MT, Bastaki F. Novel ECHS1 mutation in an Emirati neonate with severe metabolic acidosis. *Metab Brain Dis*. 2016;31(5):1189-1192. doi:10.1007/s11011-016-9842-x
18. Reference GH. ECHS1 gene. Genetics Home Reference. Accessed August 18, 2020. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ECHS1>
19. Haack TB, Jackson CB, Murayama K, et al. Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(5):492-509. doi:10.1002/acn3.189
20. Bedoyan JK, Yang SP, Ferdinandusse S, et al. Lethal neonatal case and review of primary short-chain enoyl-CoA hydratase (SCEH) deficiency associated with secondary lymphocyte pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017;120(4):342-349. doi:10.1016/j.ymgme.2017.02.002
21. Yang H, Yu D. Clinical, biochemical and metabolic characterization of patients with short-chain enoyl-CoA hydratase(ECHS1) deficiency: two case reports and the review of the literature. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):50. doi:10.1186/s12887-020-1947-z
22. Burgin HJ, McKenzie M. Understanding the role of OXPHOS dysfunction in the pathogenesis of ECHS1 deficiency. *FEBS Lett*. 2020;594(4):590-610. doi:10.1002/1873-3468.13735
23. Al Mutairi F, Shamseldin HE, Alfadhel M, Rodenburg RJ, Alkuraya FS. A lethal neonatal phenotype of mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase-1 deficiency. *Clin Genet*. 2017;91(4):629-633. doi:10.1111/cge.12891
24. Ferdinandusse S, Friederich MW, Burlina A, et al. Clinical and biochemical characterization of four patients with mutations in ECHS1. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:79. doi:10.1186/s13023-015-0290-1
25. Sharpe AJ, McKenzie M. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders Associated with Short-Chain Enoyl-CoA Hydratase (ECHS1) Deficiency. *Cells*. 2018;7(6). doi:10.3390/cells7060046
26. Nougues et al. Poor tolerance of ketogenic diet for suspicion of PDH deficiency: What about another diagnosis? - European Journal of Paediatric Neurology. Accessed August 18, 2020. [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(17\)31291-6/pdf](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(17)31291-6/pdf)
27. Carlston CM, Ferdinandusse S, Hobert JA, Mao R, Longo N. Extrapolation of Variant Phase in Mitochondrial Short-Chain Enoyl-CoA Hydratase (ECHS1) Deficiency. *JIMD Rep*. 2019;43:103-109. doi:10.1007/8904\_2018\_111

28. Mahajan A, Constantinou J, Sidiropoulos C. ECHS1 deficiency-associated paroxysmal exercise-induced dyskinesias: case presentation and initial benefit of intervention. *J Neurol*. 2017;264(1):185-187. doi:10.1007/s00415-016-8381-z
29. Human Metabolome Database. Accessed August 19, 2020. <https://hmdb.ca/>
30. Paul BD, Snyder SH. Therapeutic Applications of Cysteamine and Cystamine in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases. *Front Neurol*. 2019;10:1315. doi:10.3389/fneur.2019.01315
31. De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D. Aciduries organiques. In: de Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D, eds. *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*. Springer; 2013:127-150. doi:10.1007/978-2-8178-0046-2\_8
32. Hanna PE, Anders MW. The mercapturic acid pathway. *Crit Rev Toxicol*. 2019;49(10):819-929. doi:10.1080/10408444.2019.1692191
33. Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the Effects of N-Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases. *Mol Basel Switz*. 2018;23(12). doi:10.3390/molecules23123305
34. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. 2018;25:2-9. doi:10.1016/j.spen.2017.12.005
35. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):a009621-a009621. doi:10.1101/cshperspect.a009621
36. Accueil du site info-radiologie.ch. Accessed August 21, 2020. <https://www.info-radiologie.ch/>
37. Anatomie, imagerie médicale et e-learning pour les professionnels de santé - IMAIOS. Accessed August 21, 2020. <https://www.imaios.com/fr>
38. O'Malley JA, Gilbert DL. Clinical Approach to a Child with Movement Disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2018;25:10-18. doi:10.1016/j.spen.2017.12.001
39. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011;26(6):947-957. doi:10.1002/mds.23759
40. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010;25(11):1538-1549. doi:10.1002/mds.23088
41. Badheka R, Barad NK, Sankhla CS. Pediatric movement disorders. *Neurol India*. 2018;66(Supplement):S59-S67. doi:10.4103/0028-3886.226447
42. Ha AD, Jankovic J. An introduction to dyskinesia--the clinical spectrum. *Int Rev Neurobiol*. 2011;98:1-29. doi:10.1016/B978-0-12-381328-2.00001-8
43. Kurian MA, Dale RC. Movement Disorders Presenting in Childhood. *Contin Minneap Minn*. 2016;22(4 Movement Disorders):1159-1185. doi:10.1212/CON.0000000000000367
44. Kruer MC. Pediatric movement disorders. *Pediatr Rev*. 2015;36(3):104-115; quiz 116, 129. doi:10.1542/pir.36-3-104
45. Méneret A, Roze E. Paroxysmal movement disorders: An update. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(8-9):433-445. doi:10.1016/j.neurol.2016.07.005
46. McGuire S, Chanchani S, Khurana DS. Paroxysmal Dyskinesias. *Semin Pediatr Neurol*. 2018;25:75-81. doi:10.1016/j.spen.2017.12.007

47. McGovern EM, Roze E, Counihan TJ. The expanding spectrum of paroxysmal movement disorders: update from clinical features to therapeutics. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(4):491-497. doi:10.1097/WCO.0000000000000576
48. De Gusmao CM, Silveira-Moriyama L. Paroxysmal movement disorders - practical update on diagnosis and management. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(9):807-822. doi:10.1080/14737175.2019.1648211
49. Koy A, Lin J-P, Sanger TD, Marks WA, Mink JW, Timmermann L. Advances in management of movement disorders in children. *Lancet Neurol*. 2016;15(7):719-735. doi:10.1016/S1474-4422(16)00132-0
50. Elsevier. Nystagmus et autres mouvements anormaux. Elsevier Connect. Accessed August 21, 2020. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ophtalmologie/nystagmus-et-autres-mouvements-anormaux>
51. 2eme cycle (DFASM) – C.O.U.F. Accessed September 17, 2020. <http://couf.fr/espace-etudiants/2eme-cycle-dcem/>
52. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Accessed August 21, 2020. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php>
53. Saudubray J-M, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Springer-Verlag; 2016. doi:10.1007/978-3-662-49771-5
54. Ebrahimi-Fakhari D, Van Karnebeek C, Münchau A. Movement Disorders in Treatable Inborn Errors of Metabolism. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2019;34(5):598-613. doi:10.1002/mds.27568
55. Cordeiro D, Bullivant G, Siriwardena K, et al. Genetic landscape of pediatric movement disorders and management implications. *Neurol Genet*. 2018;4(5):e265. doi:10.1212/NXG.0000000000000265
56. Eggink H, Kuiper A, Peall KJ, et al. Rare inborn errors of metabolism with movement disorders: a case study to evaluate the impact upon quality of life and adaptive functioning. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:177. doi:10.1186/s13023-014-0177-6
57. Kuiper A, Eggink H, Tijssen M a. J, de Koning TJ. Neurometabolic disorders are treatable causes of dystonia. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(8-9):455-464. doi:10.1016/j.neurol.2016.07.011
58. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol*. 2008;39(4):223-235. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.013
59. Ghaoui R, Sue CM. Movement disorders in mitochondrial disease. *J Neurol*. 2018;265(5):1230-1240. doi:10.1007/s00415-017-8722-6
60. Tranchant C, Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(8-9):524-529. doi:10.1016/j.neurol.2016.07.003
61. Castiglioni C, Verrigni D, Okuma C, et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as isolated paroxysmal exercise induced dystonia successfully reversed with thiamine supplementation. Case report and mini-review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):497-503. doi:10.1016/j.ejpn.2015.04.008
62. Friedman J, Feigenbaum A, Chuang N, Silhavy J, Gleeson JG. Pyruvate dehydrogenase complex-E2 deficiency causes paroxysmal exercise-induced dyskinesia. *Neurology*. 2017;89(22):2297-2298. doi:10.1212/WNL.0000000000004689

63. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab*. 2012;106(3):385-394. doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.017
64. Debray F-G, Lambert M, Gagne R, et al. Pyruvate Dehydrogenase Deficiency Presenting as Intermittent Isolated Acute Ataxia. *Neuropediatrics*. 2008;39(1):20-23. doi:10.1055/s-2008-1077084
65. Head RA, de Goede CGEL, Newton RWN, et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as dystonia in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(10):710-712. doi:10.1017/s0012162204001197
66. Barnerias C, Saudubray J-M, Touati G, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(2):e1-9. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03541.x
67. Gilani A, Hove JLV, Thomas JA, Kleinschmidt-DeMasters BK. Distinguishing Encephaloclastic Lesions Resulting From Primary or Secondary Pyruvate Dehydrogenase Deficiency From Other Neonatal or Infantile Cavitory Brain Lesions. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2020;23(3):189-196. doi:10.1177/1093526619876448
68. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Cazorla AG, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(6):1041-1057. doi:10.1007/s10545-015-9839-3
69. Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, et al. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1994;9(1):22-30. doi:10.1002/mds.870090105
70. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M. Le Système de Classification de la Fonction Motrice Globale Étendu, Revu et Corrigé. :6.
71. Schooneman MG, Vaz FM, Houten SM, Soeters MR. Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance? *Diabetes*. 2013;62(1):1-8. doi:10.2337/db12-0466
72. Rinaldo P, Cowan TM, Matern D. Acylcarnitine profile analysis. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2008;10(2):151-156. doi:10.1097/GIM.0b013e3181614289
73. D'Gama AM, Brucker WJ, Zhang T, et al. A phenotypically severe, biochemically "silent" case of HIBCH deficiency in a newborn diagnosed by rapid whole exome sequencing and enzymatic testing. *Am J Med Genet A*. 2020;182(4):780-784. doi:10.1002/ajmg.a.61498
74. Tan H, Chen X, Lv W, Linpeng S, Liang D, Wu L. Truncating mutations of HIBCH tend to cause severe phenotypes in cases with HIBCH deficiency: a case report and brief literature review. *J Hum Genet*. 2018;63(7):851-855. doi:10.1038/s10038-018-0461-8
75. Xu Y, Zhang J, Yu K, et al. A therapeutic regimen for 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency with exercise-induced dystonia. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2019;23(5):755-759. doi:10.1016/j.ejpn.2017.11.004
76. Karimzadeh P, Saberi M, Sheidaee K, Nourbakhsh M, Keramatipour M. 3-Hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency in an Iranian child with novel HIBCH compound heterozygous mutations. *Clin Case Rep*. 2019;7(2):375-380. doi:10.1002/ccr3.1998
77. Schottmann G, Sarpong A, Lorenz C, et al. A movement disorder with dystonia and ataxia caused by a mutation in the HIBCH gene. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016;31(11):1733-1739. doi:10.1002/mds.26704

78. Zhu H, Bao X, Zhang Y. [3-Hydroxy-isobutyryl-CoA hydrolase deficiency in a child with Leigh-like syndrome and literature review]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* 2015;53(8):626-630.
79. Stiles AR, Ferdinandusse S, Besse A, et al. Successful diagnosis of HIBCH deficiency from exome sequencing and positive retrospective analysis of newborn screening cards in two siblings presenting with Leigh's disease. *Mol Genet Metab.* 2015;115(4):161-167. doi:10.1016/j.ymgme.2015.05.008
80. Yamada K, Naiki M, Hoshino S, et al. Clinical and biochemical characterization of 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) deficiency that causes Leigh-like disease and ketoacidosis. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:455-460. doi:10.1016/j.ymgmr.2014.10.003
81. Reuter MS, Sass JO, Leis T, et al. HIBCH deficiency in a patient with phenotypic characteristics of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(12):3162-3169. doi:10.1002/ajmg.a.36766
82. Ferdinandusse S, Waterham HR, Heales SJR, et al. HIBCH mutations can cause Leigh-like disease with combined deficiency of multiple mitochondrial respiratory chain enzymes and pyruvate dehydrogenase. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:188. doi:10.1186/1750-1172-8-188
83. Loupatty FJ, Clayton PT, Ruiter JPN, et al. Mutations in the gene encoding 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase results in progressive infantile neurodegeneration. *Am J Hum Genet.* 2007;80(1):195-199. doi:10.1086/510725
84. Wirth T, Tranchant C, Drouot N, et al. Increased diagnostic yield in complex dystonia through exome sequencing. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;74:50-56. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.04.003
85. Marti-Sanchez L, Baide-Mairena H, Marcé-Grau A, et al. Delineating the neurological phenotype in children with defects in the ECHS1 or HIBCH gene. *J Inherit Metab Dis.* Published online July 17, 2020. doi:10.1002/jimd.12288
86. Charng W-L, Karaca E, Coban Akdemir Z, et al. Exome sequencing in mostly consanguineous Arab families with neurologic disease provides a high potential molecular diagnosis rate. *BMC Med Genomics.* 2016;9(1):42. doi:10.1186/s12920-016-0208-3
87. Hu C, Li X, Zhao L, et al. Clinical and molecular characterization of pediatric mitochondrial disorders in south of China. *Eur J Med Genet.* 2020;63(8):103898. doi:10.1016/j.ejmg.2020.103898
88. Yang H-Y, Wu L-W, Deng X-L, Yin F, Yang L-F. [Diagnosis and treatment of 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency: a case report and literature review]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr.* 2018;20(8):647-651.
89. Peters H, Buck N, Wanders R, et al. ECHS1 mutations in Leigh disease: a new inborn error of metabolism affecting valine metabolism. *Brain J Neurol.* 2014;137(Pt 11):2903-2908. doi:10.1093/brain/awu216
90. Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y. ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Hum Mutat.* 2015;36(2):232-239. doi:10.1002/humu.22730
91. Haack TB, Jackson CB, Murayama K, et al. Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(5):492-509. doi:10.1002/acn3.189
92. Tetreault M, Fahiminiya S, Antonicka H, et al. Whole-exome sequencing identifies novel ECHS1 mutations in Leigh syndrome. *Hum Genet.* 2015;134(9):981-991. doi:10.1007/s00439-015-1577-y

93. Ganetzky RD, Bloom K, Ahrens-Nicklas R, et al. ECHS1 Deficiency as a Cause of Severe Neonatal Lactic Acidosis. *JIMD Rep.* 2016;30:33-37. doi:10.1007/8904\_2016\_538
94. Olgiati S, Skorvanek M, Quadri M, et al. Paroxysmal exercise-induced dystonia within the phenotypic spectrum of ECHS1 deficiency. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016;31(7):1041-1048. doi:10.1002/mds.26610
95. Balasubramaniam S, Riley LG, Bratkovic D, et al. Unique presentation of cutis laxa with Leigh-like syndrome due to ECHS1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):745-747. doi:10.1007/s10545-017-0036-4
96. Fitzsimons PE, Alston CL, Bonnen PE, et al. Clinical, biochemical, and genetic features of four patients with short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) deficiency. *Am J Med Genet A.* 2018;176(5):1115-1127. doi:10.1002/ajmg.a.38658
97. Huffnagel IC, Redeker EJW, Reneman L, Vaz FM, Ferdinandusse S, Poll-The BT. Mitochondrial Encephalopathy and Transient 3-Methylglutaconic Aciduria in ECHS1 Deficiency: Long-Term Follow-Up. *JIMD Rep.* 2018;39:83-87. doi:10.1007/8904\_2017\_48
98. Aretini P, Mazzanti CM, La Ferla M, et al. Next generation sequencing technologies for a successful diagnosis in a cold case of Leigh syndrome. *BMC Neurol.* 2018;18(1):99. doi:10.1186/s12883-018-1103-7
99. Pajares S, López RM, Gort L, et al. An incidental finding in newborn screening leading to the diagnosis of a patient with ECHS1 mutations. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;22:100553. doi:10.1016/j.ymgmr.2019.100553
100. Uchino S, Iida A, Sato A, et al. A novel compound heterozygous variant of ECHS1 identified in a Japanese patient with Leigh syndrome. *Hum Genome Var.* 2019;6:19. doi:10.1038/s41439-019-0050-1
101. Wu M, Gao W, Deng Z, et al. Two novel ECHS1 variants, affecting splicing and reducing enzyme activity, is associated with mitochondrial encephalopathy in infant: a case report. *BMC Neurol.* 2020;20(1):165. doi:10.1186/s12883-020-01735-y
102. Ronchi D, Monfrini E, Bonato S, et al. Dystonia-ataxia syndrome with permanent torsional nystagmus caused by ECHS1 deficiency. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(5):839-845. doi:10.1002/acn3.51025
103. Sun D, Liu Z, Liu Y, et al. Novel ECHS1 mutations in Leigh syndrome identified by whole-exome sequencing in five Chinese families: case report. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):149. doi:10.1186/s12881-020-01083-1
104. Korenke et al. Dyskinésie paroxystique dans un défaut ECHS1 avec des lésions de Globus pallidus. *Thieme E-Journals - Neuropediatrics / Abstract.* Accessed August 21, 2020. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1077084>
105. Shayota BJ, Soler-Alfonso C, Bekheirnia MR, et al. Case report and novel treatment of an autosomal recessive Leigh syndrome caused by short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency. *Am J Med Genet A.* 2019;179(5):803-807. doi:10.1002/ajmg.a.61074
106. van Egmond ME, Eggink H, Kuiper A, et al. Crossing barriers: a multidisciplinary approach to children and adults with young-onset movement disorders. *J Clin Mov Disord.* 2018;5:3. doi:10.1186/s40734-018-0070-x

107. Panagiotakaki E, Doummar D, Nogue E, et al. Movement disorders in patients with alternating hemiplegia: “Soft” and “stiff” at the same time. *Neurology*. 2020;94(13):e1378-e1385. doi:10.1212/WNL.00000000000009175

# FIGURES ET TABLEAUX

---

## 5.1 Figures

Figure 1 : position du gène *HIBCH* sur le chromosome 2 (issu de Genetics Home Reference<sup>9</sup>)

Figure 2 : Réactions enzymatiques réalisées par l'enzyme HIBCH

Figure 3 : position du gène *ECHS1* sur le chromosome 10 (issu de Genetics Home Reference<sup>18</sup>)

Figure 4 : catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée

Figure 5 : réactions enzymatiques catalysées par SCEH dans le catabolisme de la valine (a) et du catabolisme du propionate (b)

Figure 6 : Réaction enzymatique catalysée par SCEH dans la bêta-oxydation des acides gras et le catabolisme de la lysine et du tryptophane.

Figure 7 : Structure biochimique de la valine (*issu de Human Metabolome DataBase*<sup>29</sup>)

Figure 8 : Etapes enzymatiques du catabolisme de la valine et du propionyl-CoA

Figure 9 : Le cycle de Krebs

Figure 10 : La phosphorylation oxydative (issue de burgin et al. 2020)

Figure 11 : Bêta-oxydation des acides gras à chaînes moyennes et courtes ( $\leq 10$  carbones).

Figure 12 : Catabolisme de la lysine et du tryptophane

Figure 13

a) Noyaux gris centraux (issu de [www.info-radiologie.ch](http://www.info-radiologie.ch)<sup>36</sup>)

b) Tronc cérébral (issu de [www.info-radiologie.ch](http://www.info-radiologie.ch)<sup>36</sup>)

c) Les noyaux dentelés ou noyaux latérale du cervelet en coupe frontale, sagittale et axiale ([www-imaio.com](http://www-imaio.com)<sup>37</sup>)

Figure 14 : fonctionnement des noyaux gris centraux dans le contrôle du mouvement

Figure 15 : Contrôle du mouvement (issu de O'Malley et al. 2018<sup>38</sup>)

Figure 16 : Flow chart

Figure 17 : Sévérité des patients avec HIBCHD en fonction de l'âge de début de la maladie.

Figure 18 : IRM cérébrales des patients avec HIBCHD

a) : IRM cérébrale du patient 1 à l'âge de 6 ans (A-D, G) et 7 ans ½ (E et F).

b) : IRM cérébrale de la patiente 2 à l'âge de 2 ans à 6 jours (A-D), 1 mois (E-H) et 6 mois (I-K).

c) : IRM cérébrale du patient 3

Figure 19 : Sévérité chez les patients avec ECHS1D en fonction de l'âge de début

Figure 20 : IRM cérébrale des patients avec ECHS1D

a) : IRM cérébrale du patient 6 à l'âge de 7 jours (A-G) et de 1 mois 7 jours (H-R)

- b) : IRM cérébrales du patient 7 à l'âge de 12 mois (A-D), de 6 ans (E-H) et de 9 ans
- c) : IRM cérébrales du patient 8 à l'âge de 15 mois et 5 ans
- d) : IRM cérébrale du patient 12 à l'âge de 15 ans.
- g) : IRM cérébrale du patient 16
- e) : IRM cérébrale du patient 13 à l'âge de 3 ans1/2 (A-D) et 4 ans (E-H)
- f) : IRM cérébrale du patient 15

Figure 21 : Âge de début chez les patients avec HIBCHD et ECHS1D

Figure 22 : Evolution des patients avec HIBCHD et ECHS1D

- a) Sévérité des patients en vie
- b) Mortalité selon une courbe de Kaplan Meier Log-Rank : p-value 0,044).

Figure 23 : Localisation des anomalies à l'IRM cérébrale dans les groupes HIBCHD et ECHS1D

Figure 24 : Mouvements anormaux chez les patients avec HIBCHD et ECHS1D

## 5.2 Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de mouvements hyperkinétiques<sup>40</sup>

Tableau 2 : Acylcarnitines (issu de Rinaldo et al. 2008)

Tableau 3 : Examens biologiques chez les patients avec HIBCHD

Tableau 4 : Lésions à l'IRM cérébrale chez les patients HIBCHD

Tableau 5 : Examens biologiques chez les patients avec ECHS1D

Tableau 6 : Lésions à l'IRM cérébrale chez les patients ECHS1D

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des patients HIBCHD et ECHS1D

Tableau 8 : Caractéristiques paracliniques et radiologiques des patients avec HIBCHD et ECHS1D

Tableau 9 : mouvements anormaux et mouvements oculaires anormaux dans les groupes ECHS1D et HIBCHD

Tableau 10 : Protocole de prise en charge des patients HIBCHD et ECHS1D

## ANNEXES

---

### **Tableau supplémentaire S1**

Mouvements anormaux et maladies héréditaires du métabolisme.

### **Tableau supplémentaire S2**

Caractéristiques phénotypiques et variants pathogènes du HIBCHD

### **Tableau supplémentaire S3**

Caractéristiques phénotypiques et variants pathogènes du ECHS1D.

### **Tableau supplémentaire S4**

Variants pathogènes des patients avec HIBCHD

### **Tableau supplémentaire S5**

Variants pathogènes des patients avec ECHS1D

	Dystonie	Chorée	Athétose	Myoclonie	Stéréotypie	Tremblement	Parkinsonisme	Dyskinésies paroxystiques
Trouble du métabolisme des acides aminés								
Trouble du cycle de l'urée								
Argininémie		x						
Syndrome d'hyperornithinémie, d'hyperamoniémie et d'homocitrullinurie				x				
Aciduries et acidémies organiques								
Acidurie propionique	x	x		x				
Acidémie methylmalonique	x	x						
Déficit en acide 2- methyl-3- hydroxyisobutyrique deshydrogénase	x	x	x	x		x	x	
Leucinose (MSUD)	x	x		x		x		x
L'acidurie 3- methylglutaconique	x	x	x	x		x	x	
L'acidurie glutarique type 1	x	x	x	x		x	x	
L'acidurie 2- hydroxyglutarique	x	x					x	
Déficit multiple en carboxylas						x		
Acidurie méthacrylique	x	x	x	x		x	x	x
Déficit en Short chain enoyl CoA hydratase	x	x	x	x		x	x	x
Autres troubles du métabolisme, catabolisme et transport des acides aminés ou de leurs dérivés								
Maladie de Hartnup						x		
Homocystéinurie	x	x		x		x	x	
Phénylcétonurie		x			x	x	x	
Anomalie du métabolisme de la tétrahydrobioptérine	x							
Hyperglycémie sans cétose		x						
Tyrosinémie de type 1	x							
Pathologies avec dysfonctions mitochondriales								
Mitochondriopathies	x	x	x	x		x	x	x
Trouble du métabolisme du pyruvate et du cycle de KREBS								
Déficit en PDHc	x	x	x	x			x	x
Déficit en pyruvate carboxylase		x					x	
Trouble de la phosphorylation oxydative								

Déficit de la chaîne respiratoire	x	x		x			x	
Déficit <i>POLG</i>	x	x		x			x	
Maladie de Leigh	x	x					x	
MELAS	x			x		x		
NARP	x							
MERRF				x				
Syndrome Kearns-Sayre						x		
Syndrome de LHON-dystonie	x							
Trouble du métabolisme de la créatine								
Déficit <i>GAMT 2</i>	x	x		x				
Déficit <i>GAMT 1</i>	x							
Maladie du métabolisme et du transport des métaux								
Trouble du métabolisme du cuivre, du manganèse								
Maladie de Wilson	x	x		x		x	x	x
Maladie du métabolisme du manganèse ( <i>SLC30A10</i> )	x						x	
Trouble du métabolisme du fer								
Neurodégénération avec accumulation cérébrale en fer	x	x		x		x	x	
Neurodégénération associée aux pantothenate kinase-	x	x				x	x	
Neurodégénération associée à <i>PLA2G6</i>	x					x	x	
Neurodégénération associée aux protéines de la membrane mitochondriale	x					x	x	
BPAN	x						x	
Neurodégénération associée aux protéines <i>COASY</i>	x						x	
<i>FAHN</i>	x							
Syndrome Kufor-Rakeb	x			x		x	x	
Syndrome Woodhouse-Sakati	x							
aceruloplasminémie	x	x					x	
Trouble du métabolisme des purines et pyrimidines								
Maladie de Lesch-Nyhan	x	x					x	
Déficit en adenosine desaminase	x	x						
Déficit en <i>PNP</i>	x	x						

Déficit en Adenylsuccinate lyase					x			
maladies lysosomales								
Cystinose						x		
Niemann Pick type C	x	x		x		x	x	
Gangliosidose GM1	x	x		x			x	
Gangliosidose GM2	x	x		x			x	
Maladie de Sandhoff	x	x						
Maladie de gaucher (type 2)	x	x					x	
Maladie de gauche (type 3)	x			x			x	
Leucodystrophie métachromatique	x	x						
CLN1	x			x			x	
CLN2	x	x	x	x			x	
CLN3	x			x			x	
Galactosidose	x			x		x		
Fucosidose						x		
Troubles des neurotransmetteurs								
Déficit en 6-pyruvoyl-tetrahydropterin	x	x				x	x	x
Déficit en dihydropteridine reductase	x	x				x	x	
Déficit en GTP cyclohydrolase 1 autosomique récessif	x	x				x	x	
Déficit en GTP cyclohydrolase 1 autosomique dominant	x					x	x	
Déficit en AADC	x	x		x			x	
Déficit en tyrosine hydroxylase	x			x		x	x	
Déficit en sepiapterine reductase	x					x	x	
Sialidose type 1				x				
Trouble du transport de la dopamine	x						x	
Maladie de segawa (DYT5)	x					x	x	
Trouble du métabolisme et du transport des carbohydrate (sucres)								
Déficit en GLUT1	x	x		x		x		x
CDG syndrome	x							
Trouble des vitamines								
Déficit en vitamine E	x			x				

Déficit en biotinidase	x			x		x		
Maladie des noyaux gris centraux sensible à la biotine	x	x	x					
Maladie des noyaux gris centraux sensible à la biotine et à la thiamine	x						x	
Trouble du transporteur de la thiamine (SLC9A3)	x							
Déficit en cobalamine C	x	x		x				
Déficit intracérébral en folate	x			x			x	
Déficit primaire en coenzyme Q10	x					x	x	
<b>Autres maladies héréditaires du métabolisme</b>								
Déficit en Adenylate cyclase (ADCY5)	x	x		x			x	x
Xanthomatose cérébrotendineuse		x					x	
Maladie de Lafora	x	x	x	x				
Syndrome Aicardi-gouttière	x			x				

**Tableau S1 : mouvements anormaux et maladies héréditaires du métabolisme**

MSUD : Maple syrup urine disease ; PDHc complexe pyruvate deshydrogénase ; MELAS : mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis ans stroke-like ; NARP : neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa ; MERRF : Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers ou épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées ; GAMT : guanidinoacetate methyltransferase deficiency ; BPAN : Beta-propeller protein-associated neurodegeneration ; FAHN : Fatty Acid Hydroxylase-associated Neurodegeneration ; PNP : Purine nucleoside phosphorylase ; CLN : éroïde-lipofuscinoïse neuronale ; GTP : guanosine-triphosphate cyclohydrolase ; AADC : Aromatic l-aminoacid decarboxylase ; GLUT1 : transporteur cérébral du glucose 1 ; CDG : Congenital Disorders of Glycosylation ou Carbohydrate-Deficient Glycoprotein.

Articles	Cohorte					Brown et al. 1982	Loupatty et al. 2007	Ferdinandusse et al. 2013		Reuter et al. 2014	Yamada et al. 2014		Peters et al. 2015	
	F1, P1	F1, P2	F2, P3	F3, P4	F4, P5			P1, F1	P2, F1		II-2	II-4		
Patients	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	
Sexe	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	
Consanguinité	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	
Age de début	3a	28m	16m	7m	7m	Oj	4m	7m	Oj	7m	4m	9m	Oj	
Mode de début	DEP	DFN (meningo-encéphalite)	DEP	Régression	Hypotonie, RPM	Dysm	Régression	Régression	TA	RPM	RPM	RPM	TA	
RPM primaire	+(TL)	-	-	NF	+	+	+	+	+	-	+	+	+	
RPM/Régression (age)	+(TL)/-	+/(28m)	-/-	+/(7m)	+/(12m)	+/NF	+/(4m)	+/(7m)	+/(3m)	+/NF	+/(7m)	+/(12-18m)	+/(18m)	+/NF
DNF	-	+(28m)	+(3,5a)	NF	+(12m)	-	+(10m, 14m)	-	-	-	+(12m, 15m)	+(18m, 3a10m)	-	
Mouvements oculaires anormaux	-	-	-	Nystagmus Strabisme	Strabisme Nystagmus opsoclonies	NF	Nystagmus	NF	NF	Strabisme Nystagmus	NF	NF	NF	
Mouvements anormaux	DEP Dystonie (MI>MS)	Dystonie, hypokinésie choréoathétose	DP/DEP Dystonie (HD, MSG) Tremblements	Dystonie (MI)	Dystonie (MSD)	NF	Dystonie (HD) tremblement fasciculation langue	Myotonies Dystonie	Myotonie	NF	NF	Dystonie	NF	
↓ stature pondérale	-	-	-	+	+	+	-	NF	+	-	NF (RCIU)	+(RCIU)	+(RCIU)	
Trouble alimentaire	-	+	-	+	+	+	-	+ (Vo)	+ (Vo)	NF	NF	NF	+	
Microcéphalie	-	-	-	-	+	NF	NF	+	+	-	NF	NF	NF	
Trouble de la vision	-	+	-	+	+	NF	NF	+	+	+	NF	NF	NF	
Trouble de l'audition	-	-	-	-	-	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	
Cardiopathie	-	-	-	Bicuspidie Ao / IAo	NF	Tétralogie fallot	O	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Trouble respiratoire	-	-	-	-	-	NF	NF	Apnées	Apnées, desat	NF	NF	NF	NF	
Hypotonie	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Spasticité	-	+	+	+	+	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	
Ataxie syndrome cérébelleux	-	-	-	+	-	NF	+	-	-	NF	NF	NF	NF	
Dysarthrie	-	-	+	-	-	NF	-	-	-	NF	NF	NF	NF	
Irritabilité	-	+	-	-	+	NF	+	+	+	NF	NF	NF	+	
Epilepsie	-	+	-	-	-	NF	Absences	+	+	+	+	-	-	
Trouble cognitif	+(TL)	+(phrase à 4,5a)	-	+	+	NF	+	+	NF	+	+(ES)	+	+	
Evolution	en vie à 11a	En vie à 9a	En vie à 4a1/2	En vie à 3a	Décès 14M	Décès à 3m	En vie à 8a	Décès 3a	Décès 2a8m	En vie à 5a	Décès à 4a	Décès à 3a10m	Décès à 8a	
GMFCS E & R	I	IV	I	III	D	D	NF	D	D	V	D	D	D	
Syndrome de Leigh	-	+	-	+	+	NF	+	+	+	+	+	+	+	
NGC	GP	GP	GP	GP	GP, Put, NC	NF	GP	GP	GP	GP, striatum	GP, NC	GP	NGC	
SB	-	+	-	-	-	NF	NF	+	Déficit SB	-	NF	NF	+	
Atrophie cérébrale	-	-	-	-	+	NF	NF	+	NF	+	NF	+	+	
Cervelet	+	+	-	-	-	NF	NF	-	NF	-	NF	NF	NF	
Corps calleux	-	-	-	-	-	NF	NF	NF	NF	-	NF	NF	+	
TC	-	+	-	-	-	NF	+	NF	NF	-	NF	NF	+	
Autre atteinte	-	-	-	-	-	NF	NF	NF	Noyaux dentés	-	Hémorragie sous arachnoïdienne	-	Thalamus	
Spectrométrie	NF	↓NAA; ↑lactates	↑lactates	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	NF	NF	NF	
Profil des acylcarnitines	NF	-	-	-	hypocarnitémie	NF	↑C4-OH	NF	↑C4-OH	↑C4-OH	↑C4-OH	NF	↑C3-OH, C4-OH	
CAAP	-	↑Thr, Ala, Gly	-	-	↑Ala	NF	↑Ala, Gly, Taurine	NF	NF	-	NF	NF	-	
23DH2MB	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	
Dérivés de la cystéine	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	
Hyperlactatémie	-	+	-	+	+	NF	-	-	+	+	+	-	NF	
Hyperlactatorachie	-	+	-	1	NF	NF	-	+	+	NF	-	NF	NF	
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	NF	-	-	NF	NF	NF	↓ CI, IV	↓ CI, IV, I+III	-	↓ CI, IV, I+III, II+III	NF	NF	-	
↓ activité PDHC	NF	+	NF	+	+	NF	-	+	-	-	NF	NF	+	
↓ activité HIBCH	NF	53%	NF	NF	I	20%	I	I	I	I	22%	22%	I	
Variants pathogènes	c.913A>G (p.Thr305Ala) c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.913A>G (p.Thr305Ala) c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.913A>G (p.Thr305Ala) c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.468C>T (p.Arg157*) c.775T>C (p.Phe29Leu)	c.365A>G (p.Tyr122Cys) c.536G>A (p.Gly179Asp)	c.220-9T>G (p.Lys73Leufs*86) c.220-9T>G (p.Lys73Leufs*86)	c.79-3C>G (p.Arg275Ter50) c.365A>G (p.Tyr122Cys)	c.950G <A; (p.Gly317Glu) c.950G <A; (p.Gly317Glu)	c.950G <A; (p.Gly317Glu) c.950G <A; (p.Gly317Glu)	c.1128_1129insT (p.Lys377) c.1128_1129insT (p.Lys377)	c.287C>A, (p.Ala96Asp) c.287C>A, (p.Ala96Asp)	c.287C>A, (p.Ala96Asp) c.287C>A, (p.Ala96Asp)	c.129dupA c.1033G>A (p.Gly345Ser)	
Autres	Hernie inguinale	Hernie ovarienne Scoliose			Troubles tensionnels (14m)	Anomalies vertébrales, dysm	Hypersalivation			Dysm, cryptorchidie bilatérale				

Articles	Stiles et al. 2015		Zhu et al. 2015 (chinois)	Soler-Alfonso et al. 2015	Charng et al. 2016	Schotmann et al. 2016					Xu et al. 2017	Yang et al. 2018 (chinois)	Tan et al. 2018
	IV-2	IV-3				A.III :01	A.IV :01	A.IV :03	B.II :01	B.II :03			
Patients	F	M	F	F	F	M	F	M	M	M	F	M	M
Sexe	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Consanguinité	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Age de début	4-5m	6m	5a5m	3m	NF	4a	1a	1a	3a	4a	3a	1a6m	3m
Mode de début	Régression	RPM	DNF	RPM, TA	NF	DNF (ataxie)	DNF, RPM	DNF (ataxie)	DNF (régression)	Régression	DEP	DNF	RPM
RPM primaire	-	-	+	+	NF	+	+	+	-	-	-	-	NF
RPM/Régression (age)	+/(5m)	+/NF	+/NF	+/(13m)	NF	+/NF	+/NF	+/NF	+/(3a)	+/(4a)	-/-	+/(1a6m)	+/NF
DNF	NF	NF	+(5a5m)	+(13m)	NF	+(4a)	+(1a)	+(1a)	+(3a)	+(8a)	-	+(1a6m)	-
Mouvements oculaires anormaux	Strabisme Errance oculaire	+	NF	Nystagmus	NF	Nystagmus	NF	Nystagmus	NF	NF	-	NF	NF
Mouvements anormaux	Dystonie	Dystonie	Dystonie HG	NF	NF	-	-	-	Dystonie	Dystonie	DEP Dystonie MID	dystonie	NF
↓ statur pondérale	+	+	NF	+	NF	-	-	-	-	-	+	NF	+
Trouble alimentaire	+	+	NF	+	NF	-	-	-	-	-	-	NF	+
Microcéphalie	+	+	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	-	NF	+
Trouble de la vision	+	+	NF	NF (ptosis)	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	NF	NF
Trouble de l'audition	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-
Cardiopathie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	CAV	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Trouble respiratoire	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	apnée
Hypotonie	+	+	NF	+	NF	+	+	+	-	+	-	NF	+
Spasticité	+	+	NF	+	NF	+	-	-	+	+	-	+	NF
Ataxie	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	+	NF	NF	-	NF	NF
syndrome cérébelleux													
Dysarthrie	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	+	+	-	-	NF	NF
Irritabilité	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	+	+	-	-	+	NF
Epilepsie	-	-	NF	-	NF	-	-	-	-	-	-	NF	NF
Trouble cognitif	+ (ES)	+ (ES)	NF	+	NF	+	+	+	NF	NF	-	+	+
Evolution	En vie à 13a	En vie à 12a	En vie à 5a5m	En vie à 5a	NF	En vie à 43a	En vie à 18a	En vie à 12a	En vie à 26a	En vie à 14a	En vie à 6a	En vie 1a6m	En vie 1a4m
GMFCS E & R	V	V	NF	IV	NF	II	IV	III	III	III	I	NF	V
Syndrome de Leigh	+	+	+	+	NF	+	+	+	+	+	-	+	+
NGC	GP, NC	GP (kyste)	GP	GP, striatum	NF	GP	GP	GP	GP	GP	GP	NGC	NF
			Lésions NGC										
SB	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Atrophie cérébrale	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+
Cervelet	NF	NF	+	+	NF	-	-	-	NF	NF	NF	NF	NF
Corps calleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+
TC	+	+	+	+	NF	-	-	-	NF	NF	NF	NF	NF
Autre atteinte	Kyste	Kyste TC	NF	NF	NF	Diencephale ventral	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Spectrométrie	NF	NF	↑ lactates, choline	↑ lactates	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	NF	NF
Profil des acylcarnitines	↑ C4	↑ C4	-	↑ C4, C6, C18	NF	-	↑ C4-OH	-	↑ C4-OH	↑ C4-OH	-	NF	↑ C4-OH
CAAP	-	-	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	NF	0
23DH2MB	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Dérivés de la cystéine	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Hyperlactatémie	-	-	-	-	NF	NF	-	-	-	+	+	+	+
hyperlactatorachie	-	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	-	-	-	-	NF
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	-	NF	NF	-	NF	NF	NF	-	NF	-	↓CV	NF	NF
↓ activité PDHc	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	NF
↓activité HIBCH	20%	32%	NF	NF	NF	NF	NF	32%	NF	I	NF	NF	0%
Variants pathogènes	c.196C>T (p.Arg66Trp) c.196C>T (p.Arg66Trp)	c.196C>T (p.Arg66Trp) c.196C>T (p.Arg66Trp)	c.1027C>G, (p.His343Asp), c.79-1G>T	c.517p1G>A c.410C>T (p.Ala137Val)	c.410C>T (p.Ala137Val)	c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.1027C>G (p.His343ASP)	c.439-2A>G c.958A>G (p.Lys320Glu)	c.304+3A>G (p.K74*) c.1010_1011delTGA (p.V298Rfs*50)
Autres	Scoliose, luxation de hanche, puberté précoce	Scoliose, fracture fémorale, ostéopénie		Dysm	Malformation cérébrale		Hernie diaphragmatique						Dysm, syndactylies, hernie inguinale

Articles	Karimzadeh et al. 2018	D'Gama et al. 2019	Candelo et al. 2019		Hu et al. 2020	Wirth et al. 2020	Marti-Sanchez et al. 2020					
Patients			Case 1	Case 2			Patient 14	Patient 15	Patient 16	Patient 17	Patient 18	Patient 19
Sexe	M	F	F	M	M	M	M	M	M	F	M	M
Consanguinité	-	-	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Age de début	15m	1j	2m	3m	7a	2a	3m	16m	4m	6m	4m	0m
Mode de début	DNF (myoclonie, nystagmus)	Hypotonie, TA	Régression, TA	Hypotonie, RPM	Encephalopathie mitochondriale	Dystonie paroxystique	DNF (ataxie, encephalopathie)	Leigh syndrome	Leigh syndrome	Leigh syndrome	DNF (syndrome de West)	Leigh syndrome
RPM primaire	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
RPM/Régression (age)	+/NF	+/(22j)	+/(2m)	+/(3a)	NF	NF	+/(3a)	+/(NF)	+/(NF)	+/(NF)	+/(NF)	+/(NF)
DNF	+/(15m)	-	-	+/(3a, 4a)	NF	NF	+	-	-	+	+	-
Mouvements oculaires anormaux	Nystagmus Strabisme	Nystagmus	NF	Nystagmus Strabisme	NF	NF	-	-	Strabisme nystagmus	nystagmus	-	nystagmus
Mouvements anormaux	Myoclonies	-	Myoclonies	-	NF	NF	Hypokinésie dystonie	dystonie	-	dystonie	dystonie	dystonie
↓ statur pondérale	+	NF	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Trouble alimentaire	-	+	+(Vo)	+(Vo)	NF	NF	-	-	-	NF	-	+
Microcéphalie	-	NF	+	-	NF	NF	-	-	-	-	+	+
Trouble de la vision	NF	-	NF	+	NF	NF	Atrophie optique	-	-	-	-	-
Trouble de l'audition	NF	+	NF	-	-	NF	-	-	-	-	+	-
Cardiopathie	NF	HVG/Ao myxoïde	HTVS	NF	NF	NF	-	-	-	-	-	-
Trouble respiratoire	-	Apnée, desat	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF
Hypotonie	+	+	+	+	NF	NF	-	-	-	-	+	+
Spasticité	NF	-	+	+	NF	NF	+	+	-	+	+	+
Ataxie syndrome cérébelleux	+	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	+	+	-	-
Dysarthrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	-	-	-	-	-
Irritabilité	NF	-	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Epilepsie	-	+	+	-	NF	NF	+	+	+	+	+	-
Trouble cognitif	+(ES)	NF	+(ES)	+(ES)	NF	NF	+(CFCSIII)	-(CFCSI)	+(CFCSII)	+(CFCSIV)	NF	NF
Evolution	En vie à 4a	Décès à 27j	En vie à 1 an	En vie à 4 ans	En vie à 7a	En vie à 2a	En vie à 35a	En vie à 10a	En vie à 18a	En vie à 15a	En vie à 8a	En vie à 1,6a
GMFCS E & R	= IV (≥III)	-	V	V	NF	NF	V	IV	IV	IV	NF	V
Syndrome de Leigh	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NGC	GP	GP	GP gauche	GP	NF	NGC	GP	GP	GP striatum	Put	GP	GP
SB	NF	HSB T2 SB pariétal, frontal, capsule interne	NF	SB périventriculaire postérieure	NF	NF	-	-	+	-	-	-
Atrophie cérébrale	NF	+	+	+	NF	NF	+	+	-	-	-	-
Cervelet	NF	+	NF	NF	NF	NF	-	-	+	+	+	-
Corps calleux	NF	+	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
TC	NF	+	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Autre atteinte	NF	thalamus	NF	NF	NF	NF	Noyaux dentés	NF	Noyaux dentés	Noyaux dentés	Noyaux dentés	NF
Spectrométrie	NF	↑lactates	↑lactates	↑lactates, myo- inositol	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Profil des acylcarnitines	-	-	-	-	NF	NF	↑C4-OH	-	↑C4-OH	↑C4-OH	↑C2 et C3	0
CAAp	-	-	NF	-	NF	NF	↑Ala	NF	NF	NF	↑Ala	↑Ala
23DH2MB	NF	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+
Dérivés de la cystéine	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Hyperlactatémie	-	-	+	-	-	NF	+	-	+	-	+	+
hyperlactatorachie	NF	NF	+	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	↓CI	↓CI	↓CI, II et III	NF
↓ activité PDHC	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	NF	NF	NF	+	NF
↓ activité HIBCH	NF	15%	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Variants pathogènes	c.641C>T (p.Thr214Ile) c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.852delA (p.L284FfsX10) c.488G>T (p.C163F)	c.808A>G (p.Ser270Gly)	c.808A>G (p.Ser270Gly) c.173A>G (p.Asn58Ser)	c.457C>T (p.His153Tyr) c.835G>T (p.Glu279X)	2_191077780T_C c.913A>G (p.Thr305Ala)	c.777T>A (p.Phe259Leu) homozygote	c.913A>G (pThr305Ala) c.913A>G (pThr305Ala)	c.365A>G (p.Tyr122Cys) c.365A>G (p.Tyr122Cys)	c.365A>G (p.Tyr122Cys)	c.517+1G>A c.353T>C c.488G>T (p.Phe188Ser)	c.353T>C (p.Phe188Ser) c.488G>T (p.Cys163Phe)
Autres	Stéatose hépatique		Dysm, HMG, hypoplasie os du nez								hypothyroïdie	

**Tableau S2 : Caractéristiques phénotypiques des patients HIBCHD**

23DH2MB : 2,3-dihydroxy -2-méthylbutyrate ; a : ans ; Ao : Aorte ; CAV : canal atrioventriculaire ; CFCS : système de classification des fonctions de communication ; DEP : dyskinésie paroxystique induite par l'exercice ; desat : désaturation en oxygène ; DNF : décompensation neurologique fébrile ; DP : dyskinésie paroxystique ; Dysm : dysmorphie ; ES : encéphalopathie sévère ; F : féminin ; GMFCS E&R : gross motor function classification système ; HD : hémicorps droit ; HG : hémicorps gauche ; HIBCH : enzyme 3-hydroisobutyryl-CoA hydrolase ; HMG : hépatomegalie ; HSB : hypersignal bilatéral ; HTVS : hypertrabéculatation ventriculaire septale ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; I : indétectable ; IAo : insuffisance aortique ; j : jours ; m : mois ; M : masculin ; MI : membres inférieurs, MID : membre inférieur droit ; MS : membres supérieurs ; MSD : membre supérieur droit ; MSG : membre supérieur gauche ; NF : donnée non fournie ; NGC : noyaux gris centraux ; PDHc : complexe pyruvate déshydrogénase ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RD restriction de diffusion ; RPM : retard psychomoteur ; SB : substance blanche ; sd : syndrome ; TA : trouble alimentaire ; TC : tronc cérébral ; TL : trouble du langage ; Vo : vomissements ;

Articles	Cohorte													
Patients	Famille 5, Patient 6	Famille 6, patient 7	Famille 6, patient 8	Famille 7, patient 9	Famille 8, patient 10	Famille 9, patient 11	Famille 9, patient 12	Famille 10, patient 13	Famille 11, patient 14	Famille 12, patient 15	Famille 13, patient 16	Famille 14, patient 17	Famille 15, patient 18	
Sexe	M	M	M	M	M	M	F	M	M	F	M	M	F	
Consanguinité	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NF	-	
Age de début	6j	12m	14m	0j	7m	22m	12m	3a	0j	26m	< 1m	2a	0j	
Mode de début	Convulsions	Régression	DNF (régression)	Hypotonie néonatale	RPM	DNF (régression)	Régression Dystonie	DP	Hypotonie néonatale Convulsions	DNF (ataxie)	Hypotonie néonatale	DNF (dystonie)	TA	
RPM primaire	-	-	-	+	NF	+	+	+	+	+	+	+	+	
RPM/Régression (age)	+/(4m)	+/(12m)	+/(12m)	+/-	+/(15m)	+/(22m)	+/(13m)	+(TSL)/-	+/(6m)	-/-	+/(3m)	+/(2a)	-	
DNF	+(6, 20j)	+(6a,9a)	+(14m, 5a)	+(5a)	+(15m)	+(22m)	-	-	+(6m)	+(2a2m, 2a4m)	NF	(2a, 2a)	-	
Mouvements oculaires anormaux	Nystagmus	Strabisme Nystagmus Astigmatisme Opsododnies	Strabisme Nystagmus Myopie Bobing oculaire	0	Strabisme	Nystagmus	Mouvements oculaire anormaux	-	-	-	Mouvements oculaires erratiques Nystagmus	Nystagmus Strabisme	NF	
Mouvements anormaux	Hk, My, trémulations	Dy, Ch, At, My, Hk, choréodystonie, choréo-athétose, dyskinesies bucco-faciales	Choréodystonie, choréoathétose, Dy, Tr, Ch, At, Hk, My	Dy	Dy	Dy, Ch, At choréoathétose	Dytone-athétose, Dy, Ch, My, Hk	DEP	Dy	Dy, At, My	-	Dy, My	Tr, trémulations	
↓ statur pondérale	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	
Trouble alimentaire	+	+	+	+	+	-	NF	-	+	-	+	-	+	
Microcéphalie	+	+	+	+	+	+	NF	-	-	+	+	-	NF	
Trouble de la vision	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	
Trouble de l'audition	+	-	+	NF	NF	NF	NF	+	NF	-	NF	NF	-	
Cardiopathie	CMH	-	-	-	-	-	Bicuspidie Ao	-	NF	-	NF	CMH	-	
Trouble respiratoire	Desat, apnées	Encombrement respiratoire chronique	-	Bradypnée, apnée, desat	NF	-	NF	-	apnée	-	Stridor, spasmes du sanglot	NF	NF	
Hypotonie	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	
Spasticité	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	
Ataxie syndrome cérébelleux	NF	+	-	NF	NF	+	+	-	NF	+	NF	+	NF	
Dysarthrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	-	NF	+	NF	+	NF	
Irritabilité	+	-	-	+	NF	NF	NF	-	NF	-	-	-	NF	
Epilepsie	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	
Trouble cognitif	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	
Evolution	Décès à 11m	Décès à 9a	En vie à 7a	Décès à 5m1/2	Décès à 5a	Décès à 15a	En vie à 21a	En vie à 9a	Décès à 14m	En vie à 6a5m	En vie à 16m	En vie à 12a	Décès à 3m	
GMFCS E & R			V				III	I		II	V	IV		
Syndrome de Leigh	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
NGC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	-	GP, Put	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP	GP, Put, NC	GP, Put, NC	-	GP, Put, NC	-	
SB	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	
Atrophie cérébrale	+	+	+	+	+	+	-	-	+	NF	+	-	-	
Cervelet	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	NF	+	
Corps calleux	+	-	-	-	-	-	NF	-	+	+	+	NF	+	
TC	-	-	+	-	-	NF	-	-	+	-	+	NF	-	
Autre atteinte	thalamus	thalamus	Kyste spetum pellucidum, citerne interpositum			Mega grande citerne			Hygrome frontal gauche		Mégagrande citerne		Kystes paraventriculaires	
Spectrométrie	Pic de lactates	Pic de lactates	Pic de lactates ↓ NAA	Pic de lactates	NF	-	-	-	Pic de lactates	NF	NF	NF	Pic de lactates, ↓NAA	
Profil des acylcarnitines	-	-	-	NF	NF	NF	-	-	-	-	NF	NF	NF	
CAAp	↑Ala	-	↑Ala	↑Ala	-	-	↑Ala	-	↑Ala, Val, Leu, Cys	↑Glutamine	↑Ala	-	-	
23DH2MB	+	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Dérivés de la cystéine	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Hyperlactémie	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	
hyperlactatorachie	+	-	-	+	+	NF	-	-	+	-	+	NF	NF	
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	↓CII, IV	↓C II-III	NF	↓C V	-	↓C IV	↓CI	NF	-	NF	NF	NF	NF	
↓ activité PDHc	+	-	NF	+	-	NF	+	+	+	NF	+	+	+	
↓activité SCEH	+	NF	+	+	+	NF	+	+	+	+	NF	-	NF	
Variants pathogènes	c. 404A>G (p.Asn135Ser) c. 404A>G (p.Asn135Ser)	c.123_124del (p.Gly42Gluufs*3) c.713C>T (p.Ala238Val)	c.123_124del (p.Gly42Gluufs*3) c.713C>T (p.Ala238Val)	c.619G>A (p.Gly207Ser) c.619G>A (p.Gly207Ser)	c.244G>A (p.Val82Met) c.814C>T (p.Arg272Trp)	c.161G>A (p.Arg54His) c.184T>C (p.Cys62Arg)	c.161G>A (p.Arg54His) c.184T>C (p.Cys62Arg)	c.518C> T (p.Ala173Val) c.88+5G>A (p.Ala31Gluufs*23)	c.371C>T (p.Tr124Ile) c.871T>A (p.Ter291Argext*21)	c.830C>T, (p.Tr277Ile) c.(514+1_515-1)_L(*406_?)del p.(?)	c.476A>G: (p.Gln159Arg) c.476A>G: (p.Gln159Arg)	c.2T>G (p.Met1AArg) c.830C>T (p.Tr277Ile)	c.235G>T (p.Asp79Trp) c.736G>A (p.Ala246Thr)	
Autres	Anémie Cholestase	tubulopathie	Anémie Ostéoartropathie neurogène	Anémie dysmorphie			anémie		Anémie Dysmorphie HMG		HMG		Hypotonie pyélique gauche	

Articles	Peters et al. 2013			Sakai et al. 2014	Ferdinandusse et al. 2015				Haack et al. 2015					
Patients	Patient 1, famille 1	Patient 2, famille 1		Patient 1, famille 1	Patient 2, famille 1	Patient 3, famille 2	Patient 4, famille 3	F1, II: 2	F2, II: 1	F3, II: 6	F4, II: 1	F5, II: 3	F6, II: 1	
Sexe	F	M	M	F	F	F	M	F	M	F	M	F	F	
Consanguinité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	
Age de début	12h	0j	2m	0j	0j	Premiers mois	12m	0j	0j	0j	5m	5j	2j	
Mode de début	Hypotonie, TA	Hypotonie, TA	Trouble de l'audition	Acidose lactique	Acidose lactique	RPM, hypotonie	DNF	Insuffisance respiratoire et cardiaque	Acidose lactique, convulsions	Hypotonie, TA	Encéphalopathie sévère, régression	Acidose métabolique, perte	Convulsions	
RPM primaire	+	NF	NF	-	NF	NF	+	NF	NF	NF	+	NF	NF	
RPM/Régression (age)	+/NF	+/NF	+/NF	NF/NF	+/-	+/NF	+/NF	NF/NF	+/NF	+/NF	+/(5m)	+/NF	+/NF	
DNF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+(12m)	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Mouvements oculaires anormaux	NF	nystagmus	nystagmus	NF	NF	Errance oculaire	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Mouvements anormaux	Hk	NF	At	NF	NF	Hk	Dy	NF	Dy	Dy	Dy	My, Hk	NF	
↓ statur pondérale	NF	NF	NF	-	-	-	+	NF	+	NF	NF	NF	NF	
Trouble alimentaire	+	NF	NF	NF	NF	+	+	NF	NF	NF	+	NF	NF	
Microcéphalie	-	NF	NF	-	-	+	NF	NF	+	NF	+	NF	NF	
Trouble de la vision	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	NF	+	NF	NF	NF	NF	
Trouble de l'audition	NF	NF	+	NF	NF	+	-	NF	+	NF	NF	NF	+	
Cardiopathie	NF	CMH	NF	Faible contractilité	NF	NF	-	CMH	CMH	NF	-	CMH	CMD	
Trouble respiratoire	Apnées, desat	desat	NF	Apnée, hypoxémie	apnée	apnée	NF	Insuffisance respiratoire sévère	NF	NF	NF	NF	NF	
Hypotonie	+	+	+	NF	NF	NF	+	NF	+	+	+	NF	+	
Spasticité	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	NF	
Ataxie syndrome cérébelleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Dysarthrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Irritabilité	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	+	+	NF	NF	
Epilepsie	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	-	+	+	+	
Trouble cognitif	+	+	NF	NF	NF	NF	+	+	+	+	+	+	+	
Evolution	Décès à 4m	Décès à 8m	En vie à 4a	Décès à 4h	Décès à 2j	En vie à 7a	En vie à 3a	Décès à 4m	Décès à 11m	Décès à 28m	Décès à 7,5a	En vie à 2,3a	En vie à 2a	
GMFCS E & R			V			V	NF					V	NF	
Syndrome de Leigh	+	+	+	NF	+	-	+	-	+	-	+	+	+	
NGC	Put	GP, Put	Put	NF	NF	NF	GP, Put, NC	NF	NF	NF	NC	GP, Put	Put, NC	
SB	+	+	NF	NF	+	NF	+	+	NF	+	NF	+	NF	
Atrophie cérébrale	+	+	NF	NF	NF	+	+	+	NF	NF	+	NF	+	
Cervelet	+	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Corps calleux	+	NF	NF	NF	-	+	NF	NF	NF	NF	+	+	NF	
TC	+	+	NF	NF	NF	+	+	NF	NF	NF	+	NF	NF	
Autre atteinte		thalamus	NF	NF	Kystes périvericulaires		Substancia nigra thalamus		NF	NF		NF	NF	
Spectrométrie	Pic de lactates	Pic de lactates	NF	NF	NF	NF	Pic de lactates	NF	Pic de lactates	-	↓NAA	-	NF	
Profil des acylcarnitines	-	-	-	↑C3, C4, C5	↑C3, C4	NF	↑C4-OH	-	-	-	NF	-	-	
CAAp	NF	NF	NF	↑Ala	↑Ala, proline	↑Ala	NF	NF	NF	↑Ala	NF	↑Ala	-	
23DH2MB	+	+	NF	+	+	+	+	NF	NF	NF	NF	+	NF	
Dérivés de la cystéine	+	+	NF	NF	NF	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Hyperlactémie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NF	+	+	
Hyperlactatorachie	+	NF	+	NF	NF	NF	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	-	NF	↓I, III, IV, V	-	-	-	-	↓CI	↓CI	NF	-	↓	↓C IV	
↓ activité PDHc	+	+	NF	+	+	-	-	NF	NF	NF	NF	-	NF	
↓activité SCEH	I	I	13%	I	I	5%	8%	NF	NF	NF	NF	+	NF	
Variants pathogènes	c.473C> A (p.Ala158Asp) c.414 + 3G> C	c.473C> A (p.Ala158Asp) c.414 + 3G> C	c.2T>G (p.Met1Arg) c.5C>T (p.Ala2Val)	817A> G (p.Lys273Gu) 817A> G (p.Lys273Gu)	817A> G (p.Lys273Gu) 817A> G (p.Lys273Gu)	c.433C> T (p.Leu145Phe) c.476A> G (p.Gln159Arg)	c.673 T > C (p.Cys225Arg) c.674G > C (p.Cys225Ser)	c.176A > G (p.Asn59Ser) c.476A> G (p.Gln159Arg)	c.197T> C (p.Ile66Thr) c.449A> G (p.Asp150Gly)	c.476A> G (p.Gln159Arg) c.476A> G (p.Gln159Arg)	c.161G>A (p.Arg54His) 817A> G (p.Lys273Gu)	c.673T>C (p.Cys225Arg) c.673T>C (p.Cys225Arg)	c.98T>C (p.Phe335Ser) c.176A > G (p.Asn59Ser)	
Autres				HMG, stéatose hépatique							Scoliose, anémie ferriprive	hyperuricémie		

Articles	Haack et al. 2015 (suite)				Tétréault et al. 2015				Ganetsky et al. 2016		Nair et al. 2016	Mahajan et al. 2016	Oligati et al. 2016
Patients	F7, II:2	F8, II:1	F9, II:2	F10, II:1	P1, famille 1	P2, famille 2	P3, famille 2	P4, famille 3	Patient 1, famille 1	Patient 2, famille 1			II-1
Sexe	F	M	F	F	F	M	M	F	M	F	F	M	M
Consanguinité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	NF	-
Age de début	2a	1a	0j	11m	2mois1/2	2,9a	10m	6m	1h	0j	0j	8a	3a1/2
Mode de début	Régression motrice, trouble de la marche	RPM	RPM	Absence de réponse, Mouvements anormaux	Hypotonie, retard de croissance	RPM, regression	RPM, régression	RPM, régression	Acidose métabolique	Acidose lactique	Acidose lactique	DEP	Décompensation post-néphrectomie
RPM primaire	-	NF	NF	-	+	-	-	-	+	NF	NF	-	-
RPM/Régression (age)	+/(2a)	+/(NF)	+/(2a)	+/(9a1/2)	+/(4m)	+/(<1m)	+/(7a)	+/(<1m)	NF/NF	NF/NF	NF/NF	NF/NF	+/(NF)
DNF	NF	NF	+/(2a)	NF	NF	+	+/(7a)	NF	NF	NF	NF	NF	+ (3a1/2)
Mouvements oculaires anormaux	NF	NF	nystagmus	nystagmus	nystagmus	nystagmus	nystagmus	nystagmus	NF	NF	NF	NF	NF
Mouvements anormaux	Dy, Ch, AT, choréo-athetos-dystonie	-	Dy, Ch	Dy	-	Dy	-	Dy	NF	NF	NF	DEP	Dy
↓ staturopondérale	NF	NF	+	NF	+	+	-	+	NF	NF	+	NF	NF
Trouble alimentaire	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Microcéphalie	NF	NF	NF	NF	-	-	-	+	NF	NF	+	NF	NF
Trouble de la vision	-	-	+	+	-	+	+	+	NF	NF	NF	NF	-
Trouble de l'audition	+	+	+	+	-	+	+	+	NF	NF	NF	NF	-
Cardiopathie	NF	NF	-	-	NF	NF	NF	NF	CMD	CMD	HTAP	NF	-
Trouble respiratoire	NF	NF	NF	NF	Defaillance respiratoire	NF	NF	NF	NF	NF	Apnée, désat	NF	NF
Hypotonie	+	+	NF	NF	+	-	-	-	NF	+	NF	NF	NF
Spasticité	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+
Ataxie syndrome cérébelleux	NF	+	NF	NF	-	+	+	-	NF	NF	NF	NF	NF
Dysarthrie	NF	NF	NF	+	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Irritabilité	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Epilepsie	-	+	-	+	-	+	-	+	NF	NF	NF	NF	-
Trouble cognitif	+	+	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-(TDAH)	+
Evolution	En vie à 5a	En vie à 8a	En vie à 16a	En vie à 32a	Décès à 10m	En vie à 18a	En vie à 13a	En vie à 12a	Décès à 16h	Décès à 2j	Décès à 1j	En vie à 8a	En vie à 15a
GMFCS E & R	NF	III	NF	IV	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	I	NF
Syndrome de Leigh	+	NF	+	+	+	+	+	+	NF	NF	NF	-	+
NGC	GP, Put, NC	NF	GP, Put	Put, NC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	NF	NF	NF	GP	GP
SB	+	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Atrophie cérébrale	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Cervelet	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Corps calleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
TC	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Autre atteinte		NF	NF	NF	Substancia nigra	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	Substancia nigra
Spectrométrie	Pic de lactates	NF	Pic de lactates	-	Pic de lactates	-	-	-	NF	NF	NF	NF	-
Profil des acylcarnitines	NF	NF	NF	NF	-	-	-	-	↑C4	↑C4	↑C4, C6	NF	-
CAAp	-	NF	-	NF	↑Ala	-	NF	-	↑Ala	↑Ala	↑Leu, Ile ↓ glutamine	-	NF
23DH2MB	+	NF	NF	-	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	-
Dérivés de la cystéine	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+
Hyperlactémie	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-
Hyperlactatorachie	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	-	NF	-	-	↓-CI, CIII	-	-	-	NF	NF	NF	NF	↓-CI, I-III
↓ activité PDHc	-	NF	-	NF	+	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
↓activité SCEH	NF	NF	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+
Variants pathogènes	c.268G>A (p.Gly90Arg) c.583G>A (p.Gly195Ser)	c.161G>A (p.Arg54His) c.394C>T (p.Ala132Thr)	c.161G>A (p.Arg54His) c.431dup (p.Leu145Alafs*6)	c.229G>C (p.Glu77Gln) c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.538A>G (p..thr180Ala) c.583G>A (p.Gly195Ser)	c.713C>T (p.Ala238Val) c.538A>G (p.thr180Ala)	c.713C>T (p.Ala238Val) c.538A>G (p.thr180Ala)	c.476A>G (p.Gln159Arg) c.538A>G (p.thr180Ala)	c.8C>A (p.Ala3Asp) c.389T>A (p.Val130Asp)	c.8C>A (p.Ala3Asp) c.389T>A (p.Val130Asp)	c.842 A > G (p.Glu281Gly) c.842 A > G (p.Glu281Gly)	c.518C>T (p.Ala173Val) c.817A>G (p.Lys273Glu)	c.232G>T (p.Glu78Ter) c.518C>T (p.Ala173Val)
Autres		Dysmorphie, gastroschisis							Dysmorphie, hypospadias, contractures articulaires, anurie	Dysmorphie, malformation pulmonaire, HMG			Hydronephrose rénale gauche

Articles	Oligati et al. 2016 (suite)	Al Mutairi et al. 2017		Bedoyan et al. 2017	Balasubramaniam et al. 2017	Fitzsimons et al. 2017				Huffnagel et al. 2017	Nougues et al. 2017	Carlston2018	Areteni2018	
Patients	II-2	Patient 1, famille1		Patient 2, famille 1		Patient 1, famille 1		Patient 2, famille 2		Patient 3, famille 2		Patient 4, famille 2		
Sexe	M	F	M	M	F	M	M	F	M	F	NF	M	M	
Consanguinité	-	+	+	NF	NF	+	+	+	+	-	NF	NF	-	
Age de début	4a1/2	Oj	Oj	Oj	17m	5m	3m	5m	2s	6s	3m	1a	7m	
Mode de début	DEP	Acidose lactique		Acidose lactique	Acidose lactique	RPM, mouvements anormaux	RPM	RPM	RPM	RPM	Mouvements oculaires anormaux	Hypotonie, RMP, cardiopathie	RPM	Mouvements anormaux oculaires
RPM primaire	-	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	-	NF	NF	-
RPM/Régression (age)	-/-	NF/NF	NF/NF	+/+	+/NF	+/+(3a)	+/+(12m)	+/NF	+/+(11m)	+/NF	+/+(3m)	+/+(22m)	+/+(14m, 9a)	
DNF	+(4a1/2)	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+(22m)	+(9a)	
Mouvements oculaires anormaux	NF	NF	NF	NF	NF	nystagmus	Flutter oculaire	NF	NF	NF	Errance oculaire, nystagmus	NF	NF	Nystagmus, strabisme convergent
Mouvements anormaux	DEP	NF	NF	NF	choréathétose	NF	dyskinésies	Dy	NF	Dy, choréathétose, Hk	NF	-	Dy, Ch, My, Hk	
↓ staturopondérale	NF	NF	NF	NF	+	+	+	+	+	NF	NF	-	NF	
Trouble alimentaire	NF	NF	NF	NF	+	NF	+	+	+	NF	NF	+	+	
Microcéphalie	NF	NF	NF	NF	+	NF	+	+	NF	NF	NF	NF	NF	
Trouble de la vision	-	NF	NF	NF	-	-	+	NF	NF	NF	+	NF	+	
Trouble de l'audition	NF	NF	NF	NF	+	-	NF	NF	NF	NF	-	NF	+	
Cardiopathie	-	NF	NF	NF	-	NF	NF	HVG transitoire	NF	NF	-	CMH	NF	
Trouble respiratoire	NF	Detresse respiratoire néonatale		NF	apnée	NF	Apnée	NF	Apnée, désat	Apnée, désat, épisode respiratoire haletant	NF	NF	NF	trachéotomie
Hypotonie	NF	NF	NF	NF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Spasticité	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	+	NF	NF	+
Ataxie syndrome cérébelleux	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	+
Dysarthrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+
Irritabilité	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF
Epilepsie	NF	NF	NF	NF	-	NF	+	+	+	-	NF	-	+	
Trouble cognitif	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	+	+	NF	+	
Evolution	En vie à 15a	Décès à 2j	Décès à 8h	Décès à 39j	En vie à 4a1/2	Décès à 4a	Décès à 21m	Décès à 28m	Décès à 13m	En vie à 25a	En vie à 9a	En vie à 9A	En vie à 19m	
GMFCS E & R	I	-	NF	-	NF	+	+	+	+	V	NF	III	V	
Syndrome de Leigh	-	-	NF	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
NGC	GP	NC	NF	-	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP	GP, NC	GP, Put, NC					
SB	NF	+	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	+	
Atrophie cérébrale	NF	NF	NF	+	NF	+	-	+	+	+	NF	NF	+	
Cervelet	NF	NF	NF	-	NF	+	-	+	+	+	NF	NF	NF	
Corps calleux	NF	NF	NF	+	NF	+	NF	NF	NF	+	NF	NF	+	
TC	NF	NF	NF	-	NF	+	+	+	+	NF	NF	+	NF	
Autre atteinte	Syringomyélie	thalamus	NF	NF	NF	Noyaux dentés	hypothalamus	thalamus	NF	NF	Syringomyélie	thalamus		
Spectrométrie	NF	NF	NF	Pic de lactates	NF	Pic de lactates	Pic de lactates	-	Pic de lactates	-	NF	Pic de lactates	Pic de lactates	
Profil des acylcarnitines	-	↑C4, C3DC, C5DC, C10	NF	↑C5	NF	↑C4-OH	NF	Carnitine libre faible	-	-	-	-	NF	
CAAp	NF	↑ Gly, Ala, Val, Leu	↑ Gly, Ala, Val, Leu	↑Ala ↓Cys	-	↑Ala, proline	↑ Proline	-	↑ proline	-	-	-	↑Ala, Val ↓citrulline	
23DH2MB	-	NF	NF	+	NF	+	+	+	+	NF	NF	NF	NF	
Dérivés de la cystéine	+	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	+	+	NF	NF	NF	
Hyperlactémie	NF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
hyperlactatorachie	NF	NF	NF	+	NF	+	NF	NF	NF	+	+	NF	NF	
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	NF	-	-	-	-	-	NF	↓-CIII	NF	-	NF	NF	↓-C I et III	
↓ activité PDHc	NF	NF	+	-	+	+	NF	-	NF	NF	+	-	NF	
↓activité SCEH	+	NF	NF	+	NF	20%	NF	14%	NF	I	NF	I	NF	
Variants pathogènes	c.232G>T (p.Glu78Ter) c.518C>T (p.Ala173Val)	c.88+5G>A: p.(Ala31Glufs*23) c.88+5G>A: p.(Ala31Glufs*23)	c.88+5G>A: p.(Ala31Glufs*23) c.88+5G>A: p.(Ala31Glufs*23)	c.836T>C (p.Phe279Ser) c.8C>A (p.Ala3Asp)	c.538A>G (p.Thr180Ala) c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.476A>G (p.Gln159Arg) c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.538A>G (p.Thr180Ala) c.538A>G (p.Thr180Ala)	c.538A>G (p.Thr180Ala) c.538A>G (p.Thr180Ala)	c.538A>G (p.Thr180Ala) c.538A>G (p.Thr180Ala)	c.229G>C (p.Glu77Gln) c.563C>T (p.Ala188Val)	NF	c.79T>G (p.Phe27Val) c.789_790del (p.Phe263fs)	c.713C>T (p.Ala238Val) délétion 10q26.3 de 35Kb	
Autres				Dysmorphie Hyperlaxité articulaire	Cutis laxa Hyperlaxité articulaire	hypertrichose	HMG ; splénomégalie	HMG				Syndrome d'Alport	Scoliose	

Articles	Pajares et al. 2019	Shayota et al. 2019	Uchino et al. 2019	Yamada et al. 2019		Yang et al. 2020		Wu et al. 2020	Ronchi et al. 2020			Abdenur et al. 2020		
Patients				patient III : 2	patient III : 3	Patient 1, famille 1	Patient 2, famille 2		II 1	II 3	Patient 3, famille 2	Patient 4, famille 2	Patient 5, famille 3	
Sexe	M	M	F	F	M	F	M	M	F	F	M	M	M	
Consanguinité	+	-	-	-	-	NF	NF	-	-	-	-	-	-	
Age de début	4m	2m1/2	10m	10m	7m	8m	2a	10m	8m	4a	5a	13m	6m	11m
Mode de début	Acidose lactique	Hypotonie, TA	Régression	RPM, dystonie	RPM, dystonie	RPM	régression	RPM	nystagmus	nystagmus	Hypertonie MI	Régression	Régression, TA	
RPM primaire	-	NF	-	-	NF	-	-	NF	-	+	-	NF	-	
RPM/Régression (age)	+ /NF	+ /NF	+ / (10m)	+ / (16m)	+ / (7m)	+ / (12a)	+ / (2a)	+ /NF	+ /-	- /-	+ / (3a)	+ / (6m)	+ / (11m)	
DNF	+ (4m)	NF	NF	+ (16m)	+ (5a)	+ (12m)	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Mouvements oculaires anormaux	NF	NF	NF	NF	NF	nystagmus	-	NF	NF	nystagmus	nystagmus	nystagmus	nystagmus	
Mouvements anormaux	NF	opisthotonos	Dy, choréoathétose	Dy	Dy	Dy	Dy	NF	Dy, dystono-ataxie	Dy	Dy	Dy	Dy	
↓ stature pondérale	NF	+	NF	NF	NF	+	+	NF	NF	NF	+	NF	+	
Trouble alimentaire	+	+	+	NF	NF	+	+	NF	NF	NF	+	+	+	
Microcéphalie	NF	+	NF	NF	NF	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Trouble de la vision	NF	NF	+	NF	NF	NF	-	NF	NF	NF	+	+	+	
Trouble de l'audition	+	NF	+	NF	NF	-	-	NF	+	-	-	-	+	
Cardiopathie	myocardite	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	-	-	-	-	-	
Trouble respiratoire	NF	NF	apnées	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	stridor	
Hypotonie	+	+	+	+	NF	+	NF	+	NF	NF	+	NF	+	
Spasticité	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	+	NF	+	+	
Ataxie syndrome cérébelleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	NF	NF	NF	
Dysarthrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	NF	+	+	
Irritabilité	1	NF	NF	1	NF	NF	NF	NF	-	-	NF	NF	+	
Epilepsie	NF	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
Trouble cognitif	NF	NF	NF	1	+	+	+	NF	-	-	+	+	+	
Evolution	Décès à 5a	Décès à 15m	En vie à 11a	En vie à 7a	Décès à 5a	En vie à 2a	En vie à 5,2a	En vie à 8m	En vie à 32a	En vie à 24a	En vie à 6a	En vie à 13a	En vie à 4a	
GMFCS E & R			V	V		V	III	NF	III	III	V	V	V	
Syndrôme de Leigh	+	+	+	+	+	+	+	NF	+	+	+	+	+	
NGC	GP, Put, NC	Put	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP	GP	+	GP, Put	GP, Put	+	+	GP	
SB	NF	+	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	+	+	+	
Atrophie cérébrale	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	+	NF	+	
Cervelet	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	+	+	NF	NF	NF	
Corps calleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	-	NF	NF	NF	NF	NF	
TC	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	
Autre atteinte			Substancia nigra	Substancia nigra	Substancia nigra	NF	NF							
Spectrométrie	NF	NF		NF	NF			↓NAA	↓NAA, pic de lactates, Pic BCAA	↓NAA, pic de lactates, Pic BCAA	NF	NF	NF	
Profil des acylcarnitines	↑ C4OH, C3DC, C5 :1	-	NF	-	-	NF	NF	↑ C4-OH			NF	NF	-	
CAAp	NF	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
23DH2MB	+	NF	NF	+	+	+	+	NF	NF	NF	+	+	+	
Dérivés de la cystéine	NF	NF	NF	+	+	NF	+	NF	NF	NF	+	+	+	
Hyperlactémie	+	+	+	-	NF	+	-	+	+	+	NF	NF	+	
hyperlactorachie	NF	NF	+	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	NF	NF	NF	-	-	NF	NF	NF	-	-	NF	NF	NF	
↓ activité PDHc	NF	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
↓ activité SCEH	NF	I	I	2-7%	2-7%	NF	NF	38%	50%	50%	+	+	NF	
Variants pathogènes	c.404A>G (p.Asn135Ser) c.404A>G (p.Asn135Ser)	c.538A>G (p.Thr180Ala) c.444G>T (p.Met148Ile)	c.23T>C (p.Leu8Pro)	c.176A>G (p.Asn59Ser) c.413C>T (pAla138Val)	c.176A>G (p.Asn59Ser) c.413C>T (pAla138Val)	c.161G>A (p.Arg54His) c.414 + 1G > A	c.74G > A (p.Arg25His) c.74G > A (p.Arg25His)	c.414+5G>A (deletion 39 bp dans ARN) c.310C > G (p.Gln104Glu)	c.244G>A (p.Val82Met) c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.244G>A (p.Val82Met) c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.489G>A (p.Pro163=) c.832G>A (p.Ala278Thr)	c.489G>A (p.Pro163=) c.832G>A (p.Ala278Thr)	c.713C>T (p.Ala238Val) c.849-852del (p.Lys284Profs*31)	
Autres				hypersudation				hydronéphrose						

Articles	Korenke et al. 2016					Marti-Sanchez et al. 2020								
Patients	Patient 1, famille 1	Patient 2, famille 2	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	
Sexe	F	F	M	M	F	F	F	M	F	F	M	M	F	
Consanguinité	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Age de début	2a1/2	20m	18m	35m	2,5m	8m	8m	15m	1m	3m	4m	28m	10m	
Mode de début	DP	Décompensation neurologique aigue	DP	DP	Syndrome de Leigh	encephalopathie	Syndrome de West	Syndrome de Leigh, dystonie, ataxie	encephalopathie	Hypotonie, spasmes infantiles	Encephalopathie, vomissements	Ataxie, spasticité, dysphagie	Syndrome de Leigh, dystonie, ataxie	
RPM primaire	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
RPM/Régression (age)	NF/NF	NF/NF	-/NF	+/NF	+/NF	+/NF	+/NF	+/NF	+/NF	+/NF	+/NF	+/NF	+/NF	
DNF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Mouvements oculaires anormaux	NF	NF	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	
Mouvements anormaux	Opisthotonos, DP	DEP	Dy	Dy	Dy	Dy	Dy	Dy	Dy, Hk	Dy, Hk	-	Dy	Dy, At	
↓ statur pondérale	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Trouble alimentaire	NF	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	
Microcéphalie	NF	NF	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	
Trouble de la vision	NF	NF	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	
Trouble de l'audition	NF	NF	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	NF	
Cardiopathie	NF	NF	-	-	CMH	-	CMH	-	-	CMH	CMH	-	-	
Trouble respiratoire	NF	NF	NF	NF	NF	Insuffisance respiratoire	NF	NF	NF	NF	Insuffisance respiratoire	NF	NF	
Hypotonie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Spasticité	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Ataxie syndrome cérébelleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	+	NF	
Dysarthrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF	+	NF	
Irritabilité	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Epilepsie	NF	NF	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	
Trouble cognitif	NF	NF	-	+	+	+	+	+	+	+	NF	NF	+	
Evolution	En vie à 2a1/2	En vie à 20m	En vie à 3a	En vie à 6a	En vie à 4a	Décès 9a	En vie à 12a	En vie à 12a	Décès 2,5a	En vie à 3,3a	En vie à 1,3a	En vie à 7,8a	En vie à 2,3a	
GMFCS E & R	NF	NF	I	I	V	V	V	III	V	V	V	NF	V	
Syndrome de Leigh	NF	NF	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
NGC	GP	GP	GP	GP	GP, Put, NC	GP, NC	Put, NC	Put, NC	Put, NC	Put, NC	Put	Put, NC	GP, Put, NC	
SB	NF	NF	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	
Atrophie cérébrale	NF	NF	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	
Cervelet	NF	NF	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
Corps calleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
TC	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Autre atteinte	NF	NF	-	Stroke-like	NF	NC	NF	Thalamus	NF	NF	NF	NF	NF	
Spectrométrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Profil des acylcarnitines	NF	NF	NF	-	-	-	NF	-	NF	-	-	-	↑C2	
CAAp	NF	NF	-	-	-	-	-	NF	-	-	↑Ala	↑Ala	↑Ala	
23DH2MB	NF	NF	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	
Dérivés de la cystéine	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Hyperlactémie	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
hyperlactatorachie	-	-	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	-	-	NF	NF	-	-	NF	↓CI	↓II, I+III	NF	-	NF	NF	
↓ activité PDHc	-	-	NF	NF	NF	-	NF	NF	+	NF	-	NF	+	
↓activité SCEH	+	+	16,4%	NF	NF	NF	NF	↓	↓	↓	↓	↓	NF	
Variants pathogènes	c.394C>T (p.Ala132Thr) c.518C>T (p.Ala173Val)	c.394C>T (p.Ala132Thr) c.518C>T (p.Ala173Val)	c.518C>T (p.Ala173Val)	c.239C>T (p.Pro80Leu) c.817A>G (p.Leu123Phe)	c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.123_124 delAG (p.Gly42Glufs*3)	c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.476A>G (p.Gln159Arg)	c.371C>T (p.Thr124Ile)	c.123_124 delAG (p.Gly42Glufs*3) c.713C>T (p.Ala238Val)
Autres				Stroke like							HMG			

Articles	Martí-Sánchez et al. 2020 (suite)			Sun et al. 2020			
Patients	Patient 12	Patient 13	Patient 1, famille 1	Patient 2, Famille 2	Patient 3, Famille3	Patient 4, Famille 4	Patient 5, famille 5
Sexe	M	M	M	F	M	M	M
Consanguinité	NF	NF	-	-	-	-	-
Age de début	4,5m	5m	6m	21m	17m	0j	10m
Mode de début	encephalopathie	Encephalopathie, dystonie, convulsions	nystagmus	Etat de mal épilpetique, régression	DEP	DP	Régression
RPM primaire	NF	NF	-	-	-	NF	NF
RPM/Régression (age)	+NF	+NF	+/(10m)	+/(21m)	-/-	+NF	+/(10m)
DNF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Mouvements oculaires anormaux	-	-	nystagmus	NF	NF	NF	NF
Mouvements anormaux	Dy	Dy	Dy	Dy	DEP	DP	NF
↓ statur pondérale	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Trouble alimentaire	-	-	NF	NF	+	NF	+
Microcéphalie	-	+	NF	NF	NF	NF	NF
Trouble de la vision	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF
Trouble de l'audition	+	-	NF	NF	NF	NF	NF
Cardiopathie	CMH	-	NF	NF	NF	NF	NF
Trouble respiratoire	Infections respiratoires	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Hypotonie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Spasticité	NF	+	NF	NF	NF	NF	+
Ataxie syndrome cérébelleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Dysarthrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Irritabilité	NF	NF	NF	+	NF	NF	NF
Epilepsie	+	+	NF	+	NF	NF	NF
Trouble cognitif	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Evolution	Décès 0,5a	Décès 16a	En vie à 4a7m	En vie à 6a	En vie à 29m	En vie à 13m	En vie à 19m
GMFCS E & R	V	V	NF	NF	NF	V	V
Syndrome de Leigh	+	+	+	+	+	+	+
NGC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP, Put, NC	GP	GP, Put, NC	GP, Put, NC
SB	+	+	NF	NF	NF	NF	NF
Atrophie cérébrale	+	+	+	NF	NF	NF	NF
Cervelet	-	+	NF	NF	NF	NF	NF
Corps calleux	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
TC	NF	NF	+	NF	NF	+	NF
Autre atteinte	Noyaux dentés	Stroke like				thalamus	
Spectrométrie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Profil des acylcarnitines	NF	NF	-	-	-	↑C4-OH	-
CAAp	-	↑Ala	NF	NF	-	NF	NF
23DH2MB	+	NF	+	+	-	+	-
Dérivés de la cystéine	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Hyperlactatémie	-	-	+	-	+	+	+
hyperlactatorachie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale	NF	NF	NF	-	-	NF	NF
↓ activité PDHc	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
↓ activité SCEH	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Variants pathogènes	c.404A>G (p.Asn135Ser)	c.740C>T (p.Ala247Val)	c.5C>T (p.Ala2Val)	c.463G>A (p.Gly155Ser)	c.463G>A (p.Gly155Ser)	c.310C>G (p.Gln104Glu)	c.476_477delAGinsGG CATAGA (p.Gln159delinsArgHis Arg) c.463G>A (p.Gly155Ser)
Autres		Stroke like					Déformation calcaneovalgus et genou valgum

**Tableau S2 : Caractéristiques phénotypiques des patients *ECHS1***

23DH2MB : 2,3-dihydroxy-2-méthylbutyrate ; a : ans ; Ao : Aorte ; CAV : canal atrioventriculaire ; CFCS : système de classification des fonctions de communication ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; DEP : dystonie paroxystique induite par l'exercice ; desat : désaturation en oxygène ; DNF : décompensation neurologique fébrile ; DP : dyskinésie paroxystique ; Dysm : dysmorphie ; ES : encephalopathie sévère ; F : féminin ; GMFCS E&R : gross motor function classification système ; HD : hemicorps droit ; HG : hémicorps gauche ; HMG : hepatomegalie ; HSB : hypersignal bilatéral ; HTVS : hypertrabéculatation ventriculaire septale ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; I : indetectable ; IAo : insuffisance

aortique ; j : jours ; m : mois ; M : masculin ; MI : membres inférieurs, MID : membre inférieur droit ; MS : membres supérieurs ; MSD : membre supérieur droit ; MSG : membre supérieur gauche ; NF : donnée non fournie ; NGC : noyaux gris centraux ; PDHc : complexe pyruvate déshydrogénase ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RD restriction de diffusion ; RPM : retard psychomoteur ; SB : substance blanche ; sd : syndrome ; TA : trouble alimentaire ; TC : tronc cérébral ; TL : trouble spécifique du langage ; Vo : vomissements ; Tr : tremblements ; Dy : dystonie ; Ch : chorée ; At : athétose ; My : Myoclonies ; Hk : hypokinésie ; GP : globes pales ; Put : putmanen ; NC : noyaux caudés.

Variants pathogènes	Article Patient	Distribution allélique Type de variants	Ségrégation familiale	Age de début	Sévérité	Mouvements anormaux	Activité HIBCH
c.79-1G> T Intron 2	Zhu2015	Hétérozygote Substitution - Splicing	H	5a5m	NF	Dy, Tr	NF
c.79-3C>G (p.Arg27fsTer50) Intron 2	Loupatty2007 Patient 2	Hétérozygote Substitution - Frameshift	H	4m	NF	Dy, Tr	I
c.129dupA Exon	Peters 2015	Hétérozygote Duplication - Non-sens	H	0j	1	NF	I
c.173A>G (p.Asn58Ser) Exon 3	Candelo2019 Patient 2	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	3m	1	NF	NF
c.196C> T (p.Arg66Trp) Exon 3	Stiles 2015 Patient 1	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	4m	1	Dy	21%
	Stiles 2015 Patient 2	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	6m	1	NF	32%
c.220-9T>G (p.Lys73Leufs*86) Intron 3	Brown 1982 Loupatty 2007 (patient 1)	Homozygote Substitution - frameshift	NF	0j	1	NF	20%
c.287C> A (p.Ala96Asp) Exon 4	Yamada2014 Patient II-4	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	9m	1	NF	22%
	Yamada2014 Patient II-2	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	4m	1	Dy	22%
c.304 + 3 A> G (p.Lys74*) Intron 4	Tan2018	Hétérozygote Substitution - Non sens	H	3m	1	NF	0%
c.353T>C (p.Phe188Ser) Exon 5	Sanchez marti2020 (patient 18)	hétérozygote Substitution - Faux sens	NF	4m	NF	Dy	NF
	Sanchez marti2020 (patient 19)	hétérozygote Substitution - Faux sens	NF	0j	1	Dysk	NF
c.365A>G (p.Tyr122Cys) Exon 5	Loupatty2007 Patient 2	Hétérozygote Substitution Faux sens	H	4m	NF	Dy, Tr	I
	Cohorte Patient 5	Hétérozygote Substitution - Faux-sens	H	12m	1	Dy	NF
	Sanchez marti2020 (patient 16)	Homozygote Substitution - Faux sens	NF	4m	1	NF	NF
	Sanchez marti2020 (patient 17)	Homozygote Substitution - Faux sens	NF	6m	1	Dy	NF
c.383T>A (p.Val128Asp) Exon 5	Xu2017	Hétérozygote Substitution -Faux sens	H	3a	0	DEP	NF
c.410C>T (p.Ala137Val) Exon 6	Soler alfonso2015	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	3m	1	NF	NF
	Chrang2016	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	NF	NF	NF	NF
c.439-2A> G Intron 6	Yang2018	Hétérozygote Substitution - Splicing ?	H	18m	NF	Dy	NF
c.457C>T (p.His153Tyr) Exon 7	Hu 2020	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	7a	NF	NF	NF
c.468C>T (p.Arg157*) Exon 7	Cohorte Patient 4	Hétérozygote Substitution - Non sens	NF	7m	0	Dy	NF
c.488G>T (p.Cys163Phe) exon 7	D'gama	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	1j	1	NF	15%
	Sanchez marti2020 (patient 19)	hétérozygote Substitution - Faux sens	NF	0 mois	1	dysk	NF
c.517+1G>A Intron 7	Sanchez marti2020 (patient 18)	Hétérozygote Substitution - splicing	NF	4m	NF	Dy	NF
	Soler alfonso2015	Hétérozygote Substitution - splicing	H	3m	1	NF	NF
c.536G>A (p.Gly179Asp) Exon 8	Cohorte Patient 5	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	12m	1	Dy	NF
c.641C>T (p.Thr214Ile) Exon 8	Karimzadeh	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	15m	1	My	NF
c.775T>C (p.Phe29Leu) Exon 10	Cohorte Patient 4	Hétérozygote Substitution - Faux sens	NF	7m	0	Dy	NF
c.777T>A (p.Phe259Leu)	Sanchez marti2020 (patient 14)	Homozygote Substitution - Faux sens	NF	3m	1	Hk, Dy	NF
c.808A>G (p.Ser270Gly) Exon 10	Candelo2019 Patient 1	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	2m	1	My	NF
	Candelo2019 Patient 2	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	3m	1	NF	NF
c.835G>T (p.Glu279X) Exon 11	Hu 2020	Hétérozygote Substitution - Non sens	H	7a	NF	NF	NF
c.852delA (p.L284fsX10) Exon 11	D'gama2019	Hétérozygote Délétion - Décalage du cadre de lecture (frameshift)	H	1j	1	NF	15%
c.913A>G (p.Thr305Ala) Exon 12	Cohorte Patient 1	Homozygote Substitution - Faux sens	H	3a	0	DEP	NF
	Cohorte Patient 2	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	28m	1	Dy, Ch, At	53%
	Cohorte Patient 3	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	16m	0	DEP, Tr	NF
	Karimzadeh	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	15m	1	My	NF
	Schottmann2016 Family A, (A.III:01)	Homozygote Substitution - Faux sens	NF	4a	0	-	NF
	Schottmann2016 Family A, (A.IV:03)	Homozygote Substitution - Faux sens	Ho/H	1a	0	-	32%
	Schottmann2016 Family A, (A.IV:01)	Homozygote Substitution - Faux sens	Ho/H	1a	1	-	NF
	Schottmann2016 Family B, (B.II:01)	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	3a	0	Dy	NF
	Schottmann2016 Family B, (B.II:03)	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	4a	0	Dy	0%
	Writh2020	Homozygote Substitution - Faux sens	NF	2a	NF	DP	NF
	Sanchez marti2020 (patient 15)	Homozygote Substitution - Faux sens	NF	16m	1	Dy	NF
c.950G>A (p.Gly317Glu) Exon 12	Ferdinandusse2013 Patient 1	Homozygote Substitution - faux sens	H/H	3m	1	NF	I
	Ferdinandusse2013 Patient 2	Homozygote Substitution - Faux sens	H/H	0j	1	Dy	I
c.958A> G (p.Lys320Glu) Exon 12	Yang2018	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	18m	NF	Dy	NF
c.1010_1011delTTGGTA (p.V298Rfs*50) Exon 12	Tan2018	Hétérozygote Délétion - Décalage du cadre de lecture (frameshift)	H	3m	1	NF	0%
c.1027 C>G (p.His343Asp) Exon 13	Zhu2015	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	5a5m	NF	Dy, Tr	NF
	Xu2017	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	3a	0	DEP	NF
c.1033G>A (p.Gly345Ser) Exon 13	Peters 2015	Hétérozygote Substitution - Faux sens	H	0j	1	NF	I
c.1128_1129insT (p.Lys377*) Exon 14	Reuter2014	Homozygote Insertion - Frameshift	H/H	7m	1	NF	I

**Tableau S4 : Variants pathogènes des patients avec HIBDHD**

m : mois ; a : ans ; j : jours ; D : décès ; NF : données non fournies ; DEP : dystonie induite par l'exercice ; DP : dystonies paroxystiques. Dy : Dystonie ; Ch : chorée ; At : athétose ; My : myoclonies ; Hk : Hypokinésie ; Tr : tremblements ; Dysk : dyskinésies ; H : hétérozygote pour un parent dans la ségrégation familiale) ; Ho : Homozygote ; H/H : Les deux parents hétérozygotes ; Ho/H : un parent homozygote et un parent hétérozygote. 0 : sévérité légère à modérée (marche acquise). 1 : patients sévères (marche non acquise ou décès). HIBCH : 3-hydroisobutyryl-CoA hydrolase

Variants pathogènes	Article Patient	Distribution allélique Type de variants	Ségrégation familiale	Age de début	Sévérité	Mouvements anormaux	Activité SCEH
c.2T>G (p.Met1Arg) Exon 1	Cohorte Patient 17	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	2a	0	Dy, My	NF
	Sakai et al. 2014	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	2m	1	At	13%
c.5C>T (p.Ala2Val) Exon 1	Sun et al. 2020 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	6m	NF	Dy	NF
	Sakai et al. 2014	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	-/H	2m	1	At	13%
c.8C>A (p.Ala3Asp) Exon 1	Ganetzky et al. 2016 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	1h	1	NF	NF
	Ganetzky et al. 2016 Patient 2	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	0j	1	NF	NF
	Bedoyan et al. 2017	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	0j	1	NF	I
c.23T>C (p.Leu8Pro) Exon 1	Uchinoet al. 2019	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	NF	10m	1	Dy, Ch, At	I
c.74G>A (p.Arg25His) Exon 1	Yang et al. 2020 Patient 2	Homozygote Substitution – Faux-sens	H/NF	2a	0	Dy	NF
c.79T>G (p.Phe27Val) Exon 1	Carlston et al. 2018	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	-/NF	1a	0	-	I
c.88+5G>A (p.Ala31Gluufs*23) Intron 1	Cohorte Patient 13	Hétérozygote Substitution – Splicing	-/H	3a	0	Dy, DEP	↓
	Al Mutairi et al. 2017 Patient 1	Homozygote Substitution – Splicing	NF	0j	1	NF	NF
	Al Mutairi et al. 2017 Patient 2	Homozygote Substitution – Splicing	NF	0j	1	NF	NF
c.98T>C (p.Phe33Ser) Exon 2	Haack et al. 2015 Famille 6	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	2j	1	-	NF
c.123_124delAG (p.Gly42Gluufs*3) Exon 2	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 6	Hétérozygote deletion, - Frameshift	-/H	15m	0	Dy	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 11	Hétérozygote Deletion - frameshift	H/-	10m	1	Dy, At	NF
	Cohorte Patient 7	Hétérozygote Deletion – Frameshift	-/H	12m	1	Dy, Ch, At, My	NF
	Cohorte Patient 8	Hétérozygote Deletion – Frameshift	-/H	14m	1	Dy, Ch, At, Tr, Hk, My	18%
c.161G>A (p.Arg54His) Exon 2	Yang et al. 2020 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	8m	1	Dy	NF
	Cohorte Patient 11	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	NF	22m	1	Dy, Ch, At	NF
	Cohorte Patient 12	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	NF	12m	0	Dy, Ch, At, My	↓
	Haack et al. 2015 Famille 4	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	5m	1	Dy	NF
	Haack et al. 2015 Famille 8	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	1a	0	NF	NF
	Haack et al. 2015 Famille 9	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	0j	1	Dy, Ch	↓
c.176A>G (p. Asn59Ser) Exon 2	Uchino et al. 2019	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	NF	10m	1	Dy, Ch, At	I
	Haack et al. 2015 Famille 1	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	0j	1	-	NF
	Haack et al. 2015 Famille 6	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	2j	1	-	NF
	Yamada et al.2015 Patient III-2	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	10m	1	Dy	2-7%
	Yamada et al.2015 Patient III-3	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	7m	1	Dy	2-7%
c.184T>C (p.Cys62Arg) Exon 2	Cohorte Patient 11	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	NF	22m	1	Dy, Ch, At	NF
	Cohorte Patient 12	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	NF	12m	0	Dy, Ch, At, My	↓
c.197T>C (p.Ile66Thr) Exon 2	Haack et al. 2015 Famille 2	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	0j	1	Dy	↓
c.229G>C (p.Glu77Gln) Exon 2	Haack et al. 2015 Famille 10	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	11m	1	Dy	↓
	Huffnagel et al. 2017	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	6s	1	Dy, Ch, At, Hk	I
c.232G>T (p.Glu78Ter) Exon 2	Olgianti et al. 2016 Patient 1	Hétérozygote Substitution – non-sens	H/-	3,5a	1	Dy	↓
	Olgianti et al. 2016 Patient 2	Hétérozygote Substitution – non sens	H/-	4,5a	0	Dy, DEP	↓
c.235G>T (p.Asp79Tyr) Exon 2	Cohorte Patient 18	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	NF	0j	1	Tr	↓
c.239C>T (p.Pro80Leu) Exon 2	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 2	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	35m	0	Dy, DEP	NF
c.244G>A (p.Val82Met) Exon 2	Cohorte Patient 10	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/NF	7m	1	Dy	↓
	Ronchi et al. 2020 Patient II-1	Hétérozygote Substitution, – Faux-sens	-/H	5a	0	Dy	50%
	Ronchi et al. 2020 Patient II-3	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	-/H	5a	0	Dy	50%
c.268G>A (p.Gly90Arg) Exon 2	Haack et al. 2015 Famille 7	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	2a	0	Dy, Ch, At	NF
c.310C>G (p.Gln104Glu) Exon 3	Sun et al. 2020 Patient 4	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	0j	1	DP	NF
	Wu et al. 2020	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	8m	NF	NF	38%
c.367C>T (p.Leu123Phe) Exon 3	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 1	Hétérozygote Substitution, – Faux-sens	-/H	18m	0	Dy, DEP	16,4%
c.371C>T (p.Thr124Ile) Exon 3	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 10	Homozygote Substitution, – Faux-sens	H/H	28m	NF	Dy	NF
	Cohorte Patient 14	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	0j	1	Dy	↓
c.389T>A (p.Val130Asp) Exon 3	Ganetzky et al. 2016 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	1h	1	NF	NF
	Ganetzky et al. 2016 Patient 2	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	0j	1	NF	NF
c.394C>T (p.Ala132Thr) Exon 3	Korenke et al. 2016 Patient 1	Hétérozygote Substitution, – Faux-sens	NF	2,5a	NF	Dy	↓
	Korenke et al. 2016 Patient 2	Hétérozygote Substitution, – Faux-sens	NF	20m	NF	Dy	↓
	Haack et al. 2015 Famille 8	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	1a	0	NF	NF
c.404A>G (p.Asn135Ser) Exon 3	Cohorte Patient 6	Homozygote Substitution – Faux-sens	H/H	6j	1	My, Hk	33%
	Pajares et al. 2019	Homozygote	H/H	4m	1	NF	NF

	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 12	Substitution – Faux-sens Homozygote Substitution, - Faux-sens	H	4,5m	1	Dy	NF
c.413C>T (p.Ala138Val) Exon 3	Yamada et al.2015 Patient III-2	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	-/H	10m	1	Dy	2-7%
	Yamada et al.2015 Patient III-3	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	-/H	7m	1	Dy	2-7%
c.414 + 1G > A Intron 3	Yang et al. 2020 Patient 1	Hétérozygote Substitution - splicing	-/H	8m	1	Dy	NF
	Wu et al. 2020	Hétérozygote Substitution – splicing	H/-	8m	NF	NF	38%
c.414 + 3G> C Intron 3	Peters et al. 2013 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Splicing	-/H	12h	1	Hk	I
	Peters et al. 2013 Patient 2	Hétérozygote Substitution – Splicing	-/H	0j	1	-	I
c.414 + 5G > A intron 3	Sun et al. 2020 Patient 4	Hétérozygote Substitution – Splicing	-/H	0j	1	DP	NF
c.431dup (p.Leu145Alafs*6) Exon 4	Haack et al. 2015 Famille 9	Hétérozygote Duplication – Frameshift	-/H	0j	1	Dy, Ch	↓
c.433C>T (p.Leu145Phe) Exon 4	Ferdinandusse et al. 2015 Patient 3	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	Petite enfance	1	Hk	5%
c.444G>T (p.Met148Ile) Exon 4	Shayota et al. 2019	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	-/H	2,5m	1	Dy	I
c.449A> G (p.Asp150Gly) Exon 4	Haack et al. 2015 Famille 2	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	0j	1	Dy	↓
c.463G > A (p.Gly155Ser) Exon 4	Sun et al. 2020 Patient 2	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	21m	0	Dy	NF
	Sun et al. 2020 Patient 3	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	17m	NF	Dy, DP	NF
	Sun et al. 2020 Patient 5	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	10m	1	NF	NF
c.473C> A (p.Ala158Asp) Exon 4	Peters et al. 2013 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	12h	1	Hk	I
	Peters et al. 2013 Patient 2	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	0j	1	-	I
c.476_477delAGinsGGCATAGA (p.Gln159delinsArgHisArg) Exon 4	Sun et al. 2020 Patient 5	Hétérozygote Deletion-insertion	H/-	10m	1	NF	NF
c.476A> G (p.Gln159Arg) Exon 4	Haack et al. 2015 Famille 1	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	0j	1	-	NF
	Haack et al. 2015 Famille 3	Homozygote Substitution – Faux sens	H/H	0j	1	Dy	NF
	Haack et al. 2015 Famille 10	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	11m	1	Dy	↓
	Fitzsimons et al. 2017 Patient 1	Homozygote Substitution – Faux-sens	NF	5m	1	NF	20%
	Cohorte Patient 16	Homozygote Substitution – Faux-sens	H/H	<1m	1	-	↓
	Ferdinandusse et al. 2015 Patient 3	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	Petite enfance	1	Hk	5%
	Tetreault et al. 2015 Patient 4	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	6m	NF	Dy	NF
	Balasubramaniam et al.2017	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	17m	NF	Ch, At	NF
	Ronchi et al. 2020 Patient II-1	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	4a	0	Dy	50%
	Ronchi et al. 2020 Patient II-3	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	4a	0	Dy	50%
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 3	Homozygote Substitution, - Faux-sens	H/H	2,5m	1	Dy	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 4	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	8m	1	Dy	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 5	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	8m	1	Dy, Hk	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 7	Homozygote Substitution, - Faux-sens	H/H	1m	1	Dy, Hk	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 8	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	3m	1	Dy, Hk	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 9	Homozygote Substitution, - Faux-sens	H/H	4m	1	NF	NF
c.489G>A (p.Pro163=) Exon 4	Abdenur et al. 2020 Patient 3	Hétérozygote Substitution silencieuse	-/H	13m	1	Dy	↓
	Abdenur et al. 2020 Patient 4	Hétérozygote Substitution silencieuse	-/H	6m	1	Dy	↓
c.(514+1_515-1)_(?406_?)del p.(?) Intron 4	Cohorte Patient 15	Hétérozygote Délétion	-/NF	26m	0	Dy, At	NF
c.518C> T (p.Ala173Val) Exon 5	Korenke et al 2016 Patient 1	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	NF	2,5a	NF	Dy	↓
	Korenke et al 2016 Patient 2	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	NF	20m	NF	Dy	↓
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 1	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	18m	0	Dy, DEP	16,5%
	Olgıati et al. 2016 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	3,5a	1	Dy	↓
	Olgıati et al. 2016 Patient 2	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	4,5a	0	Dy, DEP	↓
	Cohorte Patient 13	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	3a	0	Dy, DEP	↓
	Mahajan et al. 2016	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	8a	0	Dy, DEP	NF
c.538A> G (p.Thr180Ala) Exon 5	Fitzsimons et al. 2017 Patient 2	Homozygote Substitution – Faux-sens	H/H	3m	1	Dysk	NF
	Fitzsimons et al. 2017 Patient 3	Homozygote Substitution – Faux-sens	H/H	5m	1	Dy	14%
	Fitzsimons et al. 2017 Patient 3	Homozygote Substitution – Faux-sens	H/H	2s	1	NF	NF
	Tetreault et al. 2015 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	2,5m	1	NF	NF
	Shayota et al. 2019	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	2,5m	1	Dy	I
	Tetreault et al. 2015 Patient 2	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	2,9a	NF	Dy	NF
	Tetreault et al. 2015 Patient 3	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	10m	NF	NF	NF
	Tetreault et al. 2015 Patient 4	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	6m	NF	Dy	NF
	Balasubramaniam et al.2017	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	17m	NF	Ch, At	NF
c.542G>T (p.Arg181Leu)	Sanchez-Marti et al. 2020	Hétérozygote	-/H	8m	1	Dy	NF

Exon 5	Patient 4	Substitution, - Faux-sens					
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 5	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	8m	1	Dy, Hk	NF
c.557C>T (p.Ser186Leu) Exon 5	Sun et al. 2020 Patient 2	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	21m	0	Dy	NF
	Huffnagel et al. 2017	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	-/H	6s	1	Dy, Ch, At, Hk	I
c.583G>A (p.Gly195Ser) Exon 5	Sun et al. 2020 Patient 3	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	17m	NF	Dy, DP	NF
	Haack et al. 2015 Famille 7	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	2a	0	Dy, Ch, At	NF
	Tetreault et al. 2015 Patient 1	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	2,5m	1	NF	NF
c.607C>T (p.Ala203Thr) Exon 5	Sun et al. 2020 Patient 1	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	6m	NF	Dy	NF
c.619G>A (p.Gly207Ser) Exon 5	Cohorte Patient 9	Homozygote Substitution – Faux-sens	NF	0j	1	Dy	↓
c.673T>C (p.Cys225Arg) Exon 5	Ferdinandusse et al. 2015 Patient 4	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	12m	NF	Dy	8%
	Haack et al. 2015 Famille 5	Homozygote Substitution – Faux-sens	H/H	5j	1	My, Hk	↓
c.674G>C (p.Cys225Ser) Exon 6	Ferdinandusse et al. 2015 Patient 4	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	12m	NF	Dt	8%
c.713C>T (p.Ala238Val) Exon 6	Areteni et al. 2018	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	7m	1	Dy, Ch, My, Kk	I
	Tetreault et al. 2015 Patient 2	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	2,9a	NF	Dy	NF
	Tetreault et al. 2015 Patient 3	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	10m	NF	NF	NF
	Abdenur et al. 2020 Patient 5	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	11m	1	Dy	↓
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 11	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	10m	1	Dy, At	NF
	Cohorte Patient 7	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	12m	1	Dy, Ch, At, My	NF
	Cohorte Patient 8	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	H/-	1m	1	Dy, Ch, At, Tr, Hk, My	18%
c.736G>A (p.Ala246Thr) Exon 6	Cohorte Patient 18	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	NF	0j	1	Tr	↓
c.740C>T (p.Ala247Val) Exon 7	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 13	Homozygote Substitution, - Faux-sens	H	5m	1	Dy	NF
c.789_790del (p.Phe263fs) Exon7	Carlston et al. 2018	Hétérozygote Deletion - frameshift	-/NF	1a	0	-	I
c.814C>T (p.Arg272Trp) Exon 8	Cohorte Patient 10	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/NF	7m	1	Dy	↓
c.817A>G (p.Lys273Glu) Exon 8	Ferdinandusse et al. 2015 Patient 1	Homozygote Substitution – Faux sens	H/H	0j	1	NF	I
	Ferdinandusse et al. 2015 Patient 2	Homozygote Substitution – Faux sens	H/H	0j	1	NF	I
	Haack et al. 2015 Famille 4	Hétérozygote Substitution – Faux sens	NF	5m	1	Dy	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 8	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	3m	1	Dy, Hk	NF
	Mahajan et al. 2016	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/H	8a	0	Dy, DEP	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 2	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	-/H	35m	0	Dy, DEP	NF
c.830C>T (p.Thr277Ile) Exon 8	Cohorte Patient 15	Hétérozygote Substitution – Faux sens	-/NF	26m	0	Dy, At	NF
	Cohorte Patient 17	Hétérozygote Substitution – Faux-sens	-/H	2a	0	Dy, My	NF
	Sanchez-Marti et al. 2020 Patient 6	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	15m	0	Dy	NF
c.832G>A (p.Ala278Thr) Exon 8	Abdenur et al. 2020 Patient 3	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	13m	1	Dy	↓
	Abdenur et al. 2020 Patient 4	Hétérozygote Substitution, - Faux-sens	H/-	6m	1	Dy	↓
c.836T>C (p.Phe279Ser) Exon 8	Bedoyan et al. 2017	Hétérozygote Substitution – Faux sens	H/-	0j	1	NF	I
c.842A>G (p.Glu281Gly) Exon 8	Nair et al. 2016	Homozygote Substitution – Faux sens	H/H	0j	1	NF	NF
c.849-852del (p.Lys284Profs*31) Exon 8	Abdenur et al. 2020 Patient 5	Hétérozygote délétion, - Frameshift	H/-	11m	1	Dy	↓
c.871T>A (p.*291Argext*21) Exon 8	Cohorte Patient 14	Hétérozygote Substitution –extension en C-terminal	-/H	0j	1	Dy	↓
délétion 10q26.3 chez mère de 35Kb	Areteni et al. 2018	Hétérozygote Grande délétion	-/H	7m	1	Dy, Ch, My, Kk	I

### Tableau S5 : Corrélation génotype-phénotype des patients avec ECHS1D

m : mois ; a : ans ; j : jours ; D : décès ; NF : données non fournies ; LS : leigh-syndrome ; LSI : leigh syndrome en contexte infectieux ; N : présentation néonatale ; DEP : dyskinésies induite par l'exercice ; DP : dystonies paroxystiques. Dy : Dystonie ; Ch : chorée ; At : athétose ; My : myoclonies ; Hk : Hypokinésie ; Tr : tremblements ; Dysk : dyskinésies ; H : hétérozygote pour un parent dans la ségrégation familiale) ; Ho : Homozygote ; H/H : Les deux parents hétérozygotes ; Ho/H : un parent homozygote et un parent hétérozygote ; H/- : 1 seul parent hétérozygote ; H/NF : 1 parent hétérozygote, 1 parent non testé ; MAO : mouvements anormaux oculaires.

## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

---

**MOUVEMENTS ANORMAUX  
DANS LES PATHOLOGIES DU CATABOLISME DE LA VALINE  
(*HIBCH* et *ECHS1*)**

---

RESUME :

Les gènes *HIBCH* et *ECHS1* codent pour des enzymes clés du catabolisme de la valine, respectivement pour 3-hydroxyisobutyryl-coenzyme A (CoA) hydrolase et short-chain enoyl-CoA hydratase. L'altération de l'une de ces enzymes engendre des pathologies héréditaires du métabolisme rares, pouvant se révéler par un syndrome de Leigh et dans lesquelles des mouvements anormaux sont parfois présents. Les mouvements anormaux affectent particulièrement la qualité de vie des patients. A travers une cohorte de 18 patients (5 *HIBCH* : 5 ; et *ECHS1* : 13) et une revue systématique des patients de la littérature, nous avons analysé le phénotype des patients avec altération des gènes *HIBCH* (38 patients) et *ECHS1* (85 patients) en nous intéressant particulièrement à l'analyse des mouvements anormaux. Ces deux pathologies neurologiques sont très semblables sur le plan phénotypique et de début précoce avant l'âge de 10 ans. Environ 60-70% des patients atteints présentent des mouvements anormaux, permanents ou paroxystiques. En dehors des formes de type dyskinésies paroxystiques, les patients présentent des mouvements anormaux, isolés ou combinés, avec une composante dystonique prédominante mais pouvant se manifester par d'autres types de mouvements anormaux (chorée, hypokinésie, athétose, myoclonies, tremblements), souvent associés à d'autres signes neurologiques. Les patients atteints d'une forme de type dyskinésies paroxystiques ont généralement une dystonie paroxystique pure avec examen clinique normal et une absence d'altération majeure de leur développement psychomoteur.

---

TITRE EN ANGLAIS: **MOVEMENT DISORDERS IN VALIN CATABOLISM DEFICIENCY DISEASES (*HIBCH* AND *ECHS1*)**

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : *HIBCH*, *ECHS1*, mouvements anormaux, pathologies héréditaires du métabolisme.

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :  
Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directrice de thèse : Agathe ROUBERTIE