

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Maladie de Menkes et autres maladies du cuivre
(hors Wilson)

Argumentaire

CENTRES DE RÉFÉRENCE DES MALADIES HEREDITAIRES DU
METABOLISME
(CRMN NANCY)

Octobre 2024

Ce travail a été coordonné par le centre de référence des maladies métaboliques de Nancy

Sommaire

1	Maladie de Menkes.....	5
2	Syndrome des cornes occipitales.....	36
3	Neuropathie motrice distale liée à l’X (SMAX3).....	44
3	Déficit en CTR1.....	44
3	Acéculéoplaminémie.....	44
3	Syndrome MEDKNIK.....	44
3	Syndrome de Huppke Brendel.....	44
 <u>Annexe</u> 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....		49
Annexe 2. Liste des participants.....		50
Annexe 3 Références bibliographiques.....		51

Préambule

Le PNDS sur la maladie de Menkes et autres maladies du métabolisme du cuivre hors maladie de Wilson a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

1 Maladie de Menkes

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease Vairo F. P. E. Mol Genet Metab 2019 Vol. 126 Issue 1 Pages 6-13						

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes De Feyter S. J Inherit Metab Dis 2023 Vol. 46 Issue 2 Pages 163-173	Review des déficits liés à l'ATPA7A.	Oui	Tous les papiers disponibles dans les bases de données MEDLINE and Embase	Patients déficitaires en ATPA7A		Etude de 101 patients avec maladie de Menkes, 18 avec une maladie de Menkes atypique et 37 avec OHS. Définition des différents déficits en ATPA7A au niveau clinique, biochimique et génétique.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
ATP7A-Related Copper Transport Disorders Kaler S, G. 1993, actualisé 2021 In: GeneReviews,	Description des différents tableaux cliniques en lien avec le déficit en ATPase7A, leurs diagnostics, la génétique, leurs diagnostics différentiels et leurs prises en charge	Rédigé par des experts sur la base d'une revue systématique de la littérature et de leur expérience			Patients porteurs d'un déficit en ATPase7A	Descriptif précis des trois formes cliniques, des méthodes diagnostiques à employer, des diagnostics différentiels et de leurs prises en charge.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Ectodermal manifestations in Menkes disease Moore C.M. a Clin Genet 1985 Vol. 28 Issue 6 Pages 532-40	Description des atteintes cutanéophanéariennes de la maladie de Menkes	Case reports	10 familles avec maladie de Menkes		Description de l'atteinte des cheveux, des patients Menkes
Menkes disease: a rare cause of bilateral inguinal hernias Mandelstam S. A. Australas Radiol 2005 Vol. 49 Issue 2 Pages 192-5	Description des hernies survenant dans la maladie de Menkes	Case reports	Un enfant de 4 mois		Description des hernies inguinales bilatérales

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease Kanumakala S. J Inherit Metab Dis 2002 Vol. 25 Issue 5 Pages 391-8	Description de l'ostéoporose dans la maladie de Menkes et de sa prise en charge par biphosphonate	Case reports	3 patients porteurs de la maladie de Menkes	Evolution de la densité minérale osseuse sous traitement par Pamidronate	Amélioration de la densité minérale osseuse sous traitement par pamidronate.
Urologic abnormalities in Menkes' kinky hair disease: report of three cases Oshio T. J Pediatr Surg 1997 Vol. 32 Issue 5 Pages 782-4	Description, des atteintes urologiques de la maladie de Menkes	Case reports	3 patients porteurs de la maladie de Menkes	Description des anomalies urologiques chez trois patients atteints de la maladie de Menkes	Les patients présentent de multiples diverticules vésicaux, des reflux vésico-urétéraux et un patient a présenté une hydronéphrose.
Menkes kinky hair disease: characteristic MR angiographic findings Jacobs D. S. AJNR Am J Neuroradiol 1993 Vol. 14 Issue 5 Pages 1160-3	Description des atteintes IRM et angiographiques cérébrales de la maladie de Menkes	Case reports	2 patients porteurs de la maladie de Menkes	Description des atteintes IRM et angiographiques cérébrales chez deux patients atteints de la maladie de Menkes	Les patients présentent une atrophie cérébrale et cérébelleuse, un déficit global de myélinisation, des épanchements sous-duraux et des artères cérébrales tortueuses.
Catecholamine metabolism in kinky hair disease Hoeldtke R. D. Pediatr Neurol 1988 Vol. 4 Issue 1 Pages 23-6	Etude du statut en catécholamines dans la maladie de Menkes	Case reports	5 patients porteurs de la maladie de Menkes	Description du statut en catécholamines chez 5 patients atteints de la maladie de Menkes	Cette étude a mis en évidence un rapport noradrénaline/dopamine diminué montrant un déficit fonctionnel en dopamine bêta hydrolase qui est une cuproprotéine.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Menkes disease mimicking non-accidental injury Bacopoulou F. Arch Dis Child 2006 Vol. 91 Issue 11 Pages 919	Eviter la confusion de la maladie de Menkes avec des sévices.	Case report	1 patient porteur de la maladie de Menkes	Evaluation du tableau clinique et radiologique	Description d'un enfant de 3 mois présentant un hématome sous-dural et d'une atrophie cérébrale, initialement pris pour des sévices et qui s'est avéré porteur d'une maladie de Menkes.
Neuronal and vascular disorders of the brain and spinal cord in Menkes kinky hair disease H. Uno and S. Arya Am J Med Genet Suppl 1987 Vol. 3 Pages 367-77	Etude anatomopathologique du cerveau et des vaisseaux cérébraux	Case report	1 patient porteur de la maladie de Menkes	Evaluation du tableau clinique et radiologique	Etude anatomopathologique post-autopsique qui a montré la perte neuronale sévère et un œdème des fibres postganglionnaires adrénergiques. De plus des anomalies vasculaires extensives ont été mises en évidence.
Menkes's syndrome. Report of a patient treated from 21 days of age with parenteral copper Daish P. Arch Dis Child 1978 Vol. 53 Issue 12 Pages 956-8	Première description d'un traitement parentéral de cuivre dans la maladie de Menkes	Case reports	1 patient porteur de la maladie de Menkes	Description de l'évolution clinique d'un enfant traité par cuivre-EDTA (600 mg/kg) par voie intramusculaire.	Le patient a présenté une amélioration temporaire au niveau de la prise alimentaire et il a pris un peu de poids. Il n'a plus présenté d'hypothermie. L'atteinte neurologique s'est poursuivie et il est décédé à l'âge de 19 mois.
Copper histidinate therapy in Menkes' disease: prevention of progressive neurodegeneration Sherwood G.	Essai de traitement par histidinate de cuivre	Case reports	2 patients porteurs de la maladie de Menkes	Description de l'efficacité du traitement par histidinate de cuivre chez deux patients porteurs de maladie de Menkes.	Ces deux patients ont été traités par cuivre (500 µgr par jour) sous forme d'histidinate de cuivre. Les patients ont été suivis un an. Le patient 1 a présenté une amélioration des signes non-neurologiques de la maladie. Le patient deux a montré une amélioration neurologique avec acquisition de la

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
J Inherit Metab Dis 1989 Vol. 12 Suppl 2 Pages 393-6					marche et amélioration du périmètre crânien.
Successful early copper therapy in Menkes disease associated with a mutant transcript containing a small In-frame deletion Kaler, S. G. Biochem Mol Med 1996 Vol. 57 Issue 1 Pages 37-46	Evaluation du traitement précoce par histidinate de cuivre	Case report	1 patient porteur de la maladie de Menkes	Description de l'efficacité du traitement par histidinate de cuivre chez un patient porteur de maladie de Menkes et traité dès 8 jours de vie.	Amélioration du pronostic neurologique en comparaison aux deux précédents enfants de la famille. Probable activité résiduelle de ATPA7A.
Menkes disease and response to copper histidine: An Indian case series Yoganathan, S.. Ann Indian Acad Neurol 2017 Vol. 20 Issue 1 Pages 62-68	Evaluation du traitement précoce par histidinate de cuivre	Cases report	4 patients porteurs de la maladie de Menkes	Description de l'efficacité du traitement par histidinate de cuivre chez 4 patient porteur de maladie de Menkes et traité après l'âge de 20 mois.	Amélioration des conséquences non-neurologiques de la maladie de Menkes. Pas ou peu d'amélioration neurologique. En particulier en raison de l'aspect tardif du début du traitement.
Cerebrospinal Fluid-Directed rAAV9-rsATP7A Plus Subcutaneous Copper Histidinate Advance Survival and Outcomes in a Menkes Disease Mouse Model Haddad M.R.	Evaluation du traitement par thérapie génique intracérébrale associée à de l'histidinate de cuivre dans un modèle murin de maladie de Menkes	Etude d'un nouveau traitement sur modèle murin	Modèle murin de la maladie de Menkes	Etude d'un traitement par thérapie génique intracérébrale associée à l'administration d'histidinate de cuivre par voie sous-cutanée	Amélioration de la survie et du comportement des souris traitées par rapport aux souris non traitées.

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Mol Ther Methods Clin Dev 2018 Vol. 10 Pages 165-178					
Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice L. M. Guthrie, S. Soma, S. Yuan, A. Silva, M. Zulkifli, T. C. Snavely, et al. Science 2020 Vol. 368 Issue 6491 Pages 620-625	Evaluation du traitement par Elesclomol associé à de l'histidinate de cuivre dans un modèle murin de maladie de Menkes	Etude d'un nouveau traitement sur modèle murin	Modèle murin de la maladie de Menkes	Etude d'un traitement par elesclomol associé à l'administration d'histidinate de cuivre par voie sous-cutanée	Amélioration de la survie et du comportement des souris traitées par rapport aux souris non traitées.

2 Occipital Horn Syndrome (OHS)

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
ATP7A-Related Copper Transport Disorders Kaler S, G. 1993, actualisé 2021 In: GeneReviews,	Description des différents tableaux cliniques en lien avec le déficit en ATPase7A, leurs diagnostics, la génétique, leurs diagnostics différentiels et leurs prises en charge	Rédigé par des experts sur la base d'une revue systématique de la littérature et de leur expérience			Patients porteurs d'un déficit en ATPase7A	Descriptif précis des trois formes cliniques, des méthodes diagnostiques à employer, des diagnostics différentiels et de leurs prises en charge.
Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome Kaler S. G. Pediatr Dev Pathol 1998 Vol. 1 Issue 1 Pages 85-98	Etude génotype/phénotype des mutations ATPA7A			58 familles avec mutations ATPA7A		Analyse du lien entre mutations ATP7A et le phénotype des patients (Maladie de Menkes ou OHS)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes De Feyter S. J Inherit Metab Dis 2023 Vol. 46 Issue 2 Pages 163-173	Review des déficits liés à l'ATPA7A.	Oui	All papers from MEDLINE and Embase databases	Patients déficitaires en ATPA7A		Etude de 101 patients avec maladie de Menkes, 18 avec une maladie de Menkes atypique et 37 avec OHS. Définition des différents déficits en ATPA7A au niveau clinique, biochimique et génétique.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus Kaler S. G. Nat Genet 1994 Vol. 8 Issue 2 Pages 195-202	Origine génétique de l'OHS		Patients OHS		Première description du lien entre l'OHS et le locus Menkes : ATPA7A
The mild form of menkes disease: a 34 year progress report on the original case Tchan M. C.	Description d'un cas d'OHS traité par histidinate de cuivre	Case report	Un patient OHS	Evaluation d'un patient OHS traité pendant 30 ans	Amélioration modérée de l'état neurologique et de la tortuosité des vaisseaux cérébraux. Aucune complication du tissu conjonctif (os, vessie...)

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
JIMD Rep 2013 Vol. 9 Pages 81-84					
Occipital horn syndrome in a woman: skeletal radiological findings Bazzocchi A. Skeletal Radiol 2011 Vol. 40 Issue 11 Pages 1491-4	Description des anomalies squelettiques	Case report	Une patiente OHS	Description des anomalies squelettiques	Multiples exostoses au niveau de l'occiput. Hyperostose au niveau de l'extrémité distale du cubitus, du radius, bilatéralement et au niveau coxofémoral droit Une ostéoporose modérée a été mis en évidence.
Abdominal aortic aneurysm in a patient with occipital horn syndrome Quiroga E. J Vasc Surg Cases 2015 Vol. 1 Issue 2 Pages 138-140	Description d'un anévrisme abdominal chez un patient OHS	Case report	Un patient OHS	Description d'une atteinte vasculaire	Description d'un anévrisme de l'aorte abdominal de 15cm chez une patiente OHS qui avait déjà présenté des anévrismes des deux artères iliaques.
Long-read sequencing identifies an SVA_D retrotransposon insertion deep within the intron of ATP7A as a novel cause of occipital horn syndrome Yano Y. J Med Genet 2024	Description d'un nouveau mécanisme génétique de l'OHS	Case report	Un patient OHS	Analyse génétique	Description de la survenue d'un Syndrome OHS en lien avec un SVA-rétrotransposon

3 Neuropathie motrice distale liée à l’X (SMAX3)

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l’avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l’avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
ATP7A-Related Copper Transport Disorders Kaler S, G. 1993, actualisé 2021 In: GeneReviews,	Description des différents tableaux cliniques en lien avec le déficit en ATPase7A, leurs diagnostics, la génétique, leurs diagnostics différentiels et leurs prises en charge	Non				Descriptif précis des trois formes cliniques, des méthodes diagnostiques à employer, des diagnostics différentiels et de leurs prises en charge.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d’évaluation	Résultats et signification

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Missense mutations in the copper transporter gene ATP7A cause X-linked distal hereditary motor neuropathy	Première description d’une neuropathie motrice distale liée à l’X par mutation en ATP7A (SMAX3)	Case report	Patient SMAX avec mutation ATP7A		Première description d’un patient SMAX avec mutation ATPaseA7A.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Kennerson M. L. Am J Hum Genet 2010 Vol. 86 Issue 3 Pages 343-52					
Altered intracellular localization and valosin-containing protein (p97 VCP) interaction underlie ATP7A-related distal motor neuropathy Yi L. Hum Mol Genet 2012 Vol. 21 Issue 8 Pages 1794-807	Compréhension de la physiopathologie de la neuropathie motrice distale liée à l'X (SMAX3)		Patients SMAX3		Mise en évidence d'un lien entre l'ATPase7A et la protéine p97 dans la physiopathologie du syndrome SMAX3. Certaines mutations de l'ATPase7A entraîne une relocalisation
ATP7A trafficking and mechanisms underlying the distal motor neuropathy induced by mutations in ATP7A Yi L. Ann N Y Acad Sci 2014 Vol. 1314 Issue 1 Pages 49-54	Compréhension de la physiopathologie de la neuropathie motrice distale liée à l'X (SMAX3)		Etude sur fibroblastes		Ce travail a démontré que les mutations spécifiques de cette maladie altéraient l'interaction de ATPase7A avec des protéines nécessaires au fonctionnement des motoneurones et entrainer ainsi la neuropathie motrice distale liée à l'X.
A patient with early-onset SMAX3 and a novel variant of ATP7A Shibuya M. Brain Dev 2022 Vol. 44 Issue 1 Pages 63-67	Description d'un nouveau cas de SMAX3		Patient SMAX3		Description d'un nouveau cas de SMAX3, semblable aux cas précédemment décrits.

4 Déficit en CTR1

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Newly identified disorder of copper metabolism caused by variants in CTR1, a high-affinity copper transporter S. Batzios S. Hum Mol Genet 2022 Vol. 31 Issue 24 Pages 4121-4130	Description du syndrome de Huppke-brendel	Première description		Patients déficit en CTR1	Première description du déficit en CTR1 avec mutation du gène SLC31A1

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Fatal congenital copper transport defect caused by a homozygous likely pathogenic variant of SLC31A1 Dame C. Clin Genet 2023 Vol. 103 Issue 5 Pages 585-589	Seconde description du déficit en CTR1		Patient avec déficit en CTR1		Description clinique d'un enfant né avec une hypoplasie pulmonaire et qui a présenté de multiples hémorragies cérébrales. Décès à un mois de vie

5 Syndrome de Huppke Brendel (déficit en SLC33A1)

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Huppke-Brendel Syndrome P. S. Bindu, In: GeneReviews, 1993, actualisé 2019	Décrire l'état de la littérature et de sa prise en charge actuelle	Review	Non	Non	Patients	Revue de la littérature, de la clinique, du diagnostic biologique et des diagnostics différentiels. Absence de prise en charge étiologique. Prise en charge symptomatique de la cataracte, de l'atteinte neurologique et de l'état nutritionnel.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin P. Huppke, C. Brendel, Am J Hum Genet 2012 Vol. 90 Issue 1 Pages 61-8	Description du syndrome de Huppke-brendel	Première description		Patients Huppke-Brendel		Première description du syndrome de Huppke-Brendel en lien avec une mutation du gène SLC33A1 qui code pour un transporteur d'acétyl-coA (AT-1) nécessaire à l'acétylation de multiples gangliosides et glycoprotéines.
Disorders of metal metabolism Ferreira and al	Description des différentes maladies liées aux anomalies		Revue			Description des tableaux cliniques évocateurs des maladies liées aux métabolismes des métaux.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Transl Sci Rare Dis 2017 Vol. 2 Issue 3-4 Pages 101-139	du métabolisme des métaux					

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Huppke–Brendel syndrome: Novel cases and a therapeutic trial with ketogenic diet and N-acetylcysteine Šikić K and al 2024 Croatie	Tester régime cétogène et la supplémentation en N-acetylcysteine	Evaluation à court terme sur le niveau des acides aminés acétylés dans le LCR et dans le plasma	Patients Huppke Brendel	Intervention : régime cétogène et la supplémentation en N-acetylcysteine. Critère de jugement dosage des métabolites.	Baisse des acides aminés acétylés dans le LCR et de façon moins importante dans le plasma. Pas de données sur l'évolution clinique.

6 Syndrome MEDNIK

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Atypical erythrodermatoderma with deafness, physical retardation and peripheral neuropathy. Beare JM Br J Dermatol. 1972;87(4):308-14.	Première description clinique du syndrome de MEDNIK	Case report	Patients MEDNIK		Première description clinique du syndrome de MEDNIK (Mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, keratoderma)

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Disruption of AP1S1, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord Montpetit A. PLoS Genet. 2008;4 (12):e1000296	Première description du syndrome de MEDNIK en lien avec une mutation AP1S1	Case reports	Patients MEDNIK		Description de la responsabilité de la protéine AP1S1 dans la genèse de ce syndrome MEDNIK.
MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features Incecik F, Metab Brain Dis 2018 Vol. 33 Issue 6 Pages 2065-2068	Description cas clinique et revue de la littérature	Case reports	Patients MEDNIK		Description clinique de 7 patients porteur du syndrome MEDNIK
MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy D. Martinelli, 2013 Brain 2013 Vol. 136 Issue Pt 3 Pages 872-81	Première description du traitement du syndrome de MEDNIK par acétate de zinc	Case reports	Patients MEDNIK	Traitement par acétate de zinc	Cet article décrit 6 patients atteint du syndrome de MEDNIK. Les études sur fibroblastes montrent que AP1S1 régule le taux intracellulaire de cuivre en modulant l'expression des transporteurs intracellulaires de cuivre dont l'ATP7A. De plus, les auteurs ont traité un patient MEDNIK par acétate de zinc, ce qui a permis d'améliorer son atteinte hépatique, comme cela se voit dans la maladie de Wilson.
Homozygous Loss-of-Function Mutations in AP1B1, Encoding Beta-1 Subunit of Adaptor-Related Protein Complex	Première description du syndrome MEDNIK-like	Case report	Patient MEDNIK-like		Description de la responsabilité de la protéine AP1B1 dans la genèse de ce syndrome MEDNIK-like.

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
1, Cause MEDNIK-like Syndrome. Alsaif HS Am J Hum Genet. 2019;105(5):1016-22.					

7 L'acéruléoplasminémie

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Aceruloplasminemia Miyajima H In: GeneReviews, PMID : 20301666 1993, actualisé 2018	Description de la maladie, de ses signes cliniques, biologiques et des traitements	Rédigé par des experts sur la base d'une revue systématique de la littérature et de leur expérience			Patients porteurs d'acéruléoplasminémie	

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans Yoshida, Nat Genet 1995 Vol. 9 Issue 3 Pages 267-72	Première description de la maladie		Case report	Premier patient avec acéruléoplasminémie		Première description de l'acéruléoplasminémie en lien avec une mutation du gène CP

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Effects of iron chelation therapy on the clinical course of aceruloplasminemia: an analysis of aggregated case reports Vroegindeweij, L. H. P. Orphanet J Rare Dis 2020 Vol. 15 Issue 1 Pages 105	Etude de la prise en charge par les chélateurs de fer		Patients porteurs d'acéruléoplasminémie	Traitement par les chélateurs de fer	Article très complet sur les phénotypes et les prises en charge par chélateurs du fer
Is aceruloplasminemia treatable? Combining iron chelation and fresh-frozen plasma treatment L. Poli, A. Alberici, P. Buzzi, E. Marchina, A. Lanari, C. Arosio, et al.	Etude de la prise en charge par les chélateurs de fer et plasma frais congelé	Case report	1 Patient porteur d'acéruléoplasminémie	Traitement par les chélateurs de fer et plasma frais congelé	Arrêt de la progression de l'accumulation de fer au niveau cérébral, et amélioration clinique de l'état neurologique

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Neurol Sci 2017 Vol. 38 Issue 2 Pages 357-360					

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : Pubmed
Période de recherche	2011-2021
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	Menkes Occipital Horn syndrome Amyotrophie spinale liée à l'X ATPA7A CTR1 Huppke Brendel MEDNIK Aceruloplasminemia
Nombre d'études recensées	Menkes : 17 Occipital Horn Syndrome : 8 Amyotrophie spinale liée à l'X : 5 CTR1 : 2 Syndrome d'Huppke Brendel : 4 Syndrome MEDNIK : 5 Acéruléoplasminémie : 4 La référence 2 a été utilisée 2 fois, et la référence 3 a été utilisée 4 fois
Nombre d'études retenues	42

• date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Critères de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés selon :

- le journal éditeur (revue internationale à comité de lecture)
- langue (anglais)

Annexe 2 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Feillet, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Nancy, Filière G2M.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs (dans l'ordre alphabétique)

- Pr François Feillet, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Service de Médecine Infantile, Hôpital d'enfants, CHRU Brabois, 54500, Vandoeuvre les Nancy

Groupe de travail relecture

- Dr...

CR G2M

Associations

Associations nosenfantsmenkes

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du (des) centre(s) de référence.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Échanges téléphoniques : 03/08 ; 09/08 ; 25/08 ; 01/09 ; 03/09 ; 07/09 ; 16/09, 09/12 ; 11/02 ; 17/02 ; 23/02 ; 24/02 ; 25/02 ; 07/03 ; 08/03 ; Réunions pluridisciplinaires 06/09/21 ; 24/09/21 ; 03/12/21, 14/01/22 ; 14/03/22 ; 06/05/22 :
Echanges d'emails

Annexe 3. Références bibliographiques

1. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019;126(1):6-13.
2. De Feyter S, Beyens A, Callewaert B. ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(2):163-73.
3. Kaler SG, DiStasio AT. ATP7A-Related Copper Transport Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
4. Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. *Clin Genet*. 1985;28(6):532-40.
5. Mandelstam SA, Fisher R. Menkes disease: a rare cause of bilateral inguinal hernias. *Australas Radiol*. 2005;49(2):192-5.
6. Kanumakala S, Boneh A, Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(5):391-8.
7. Oshio T, Hino M, Kirino A, Matsumura C, Fukuda K. Urologic abnormalities in Menkes' kinky hair disease: report of three cases. *J Pediatr Surg*. 1997;32(5):782-4.
8. Jacobs DS, Smith AS, Finelli DA, Lanzieri CF, Wiznitzer M. Menkes kinky hair disease: characteristic MR angiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(5):1160-3.
9. Hoeldtke RD, Cavanaugh ST, Hughes JD, Mattis-Graves K, Hobnell E, Grover WD. Catecholamine metabolism in kinky hair disease. *Pediatr Neurol*. 1988;4(1):23-6.
10. Bacopoulou F, Henderson L, Philip SG. Menkes disease mimicking non-accidental injury. *Arch Dis Child*. 2006;91(11):919.
11. Uno H, Arya S. Neuronal and vascular disorders of the brain and spinal cord in Menkes kinky hair disease. *Am J Med Genet Suppl*. 1987;3:367-77.
12. Daish P, Wheeler EM, Roberts PF, Jones RD. Menkes's syndrome. Report of a patient treated from 21 days of age with parenteral copper. *Arch Dis Child*. 1978;53(12):956-8.
13. Sherwood G, Sarkar B, Kortsak AS. Copper histidinate therapy in Menkes' disease: prevention of progressive neurodegeneration. *J Inherit Metab Dis*. 1989;12 Suppl 2:393-6.
14. Kaler SG, Das S, Levinson B, Goldstein DS, Holmes CS, Patronas NJ, et al. Successful early copper therapy in Menkes disease associated with a mutant transcript containing a small In-frame deletion. *Biochem Mol Med*. 1996;57(1):37-46.
15. Yoganathan S, Sudhakar SV, Arunachal G, Thomas M, Subramanian A, George R, et al. Menkes disease and response to copper histidine: An Indian case series. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(1):62-8.
16. Haddad MR, Choi EY, Zervas PM, Yi L, Martinelli D, Sullivan P, et al. Cerebrospinal Fluid-Directed rAAV9-rsATP7A Plus Subcutaneous Copper Histidinate Advance Survival and Outcomes in a Menkes Disease Mouse Model. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;10:165-78.
17. Guthrie LM, Soma S, Yuan S, Silva A, Zulkifli M, Snavely TC, et al. Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice. *Science*. 2020;368(6491):620-5.
18. Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 1998;1(1):85-98.
19. Kaler SG, Gallo LK, Proud VK, Percy AK, Mark Y, Segal NA, et al. Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. *Nat Genet*. 1994;8(2):195-202.
20. Tchan MC, Wilcken B, Christodoulou J. The mild form of menkes disease: a 34 year progress report on the original case. *JIMD Rep*. 2013;9:81-4.
21. Bazzocchi A, Femia R, Feraco P, Battista G, Canini R, Guglielmi G. Occipital horn syndrome in a woman: skeletal radiological findings. *Skeletal Radiol*. 2011;40(11):1491-4.
22. Quiroga E, Heneghan R. Abdominal aortic aneurysm in a patient with occipital horn syndrome. *J Vasc Surg Cases*. 2015;1(2):138-40.

23. Yano N, Chong PF, Kojima KK, Miyoshi T, Luqmen-Fatah A, Kimura Y, et al. Long-read sequencing identifies an SVA_D retrotransposon insertion deep within the intron of ATP7A as a novel cause of occipital horn syndrome. *J Med Genet.* 2024.
24. Kennerson ML, Nicholson GA, Kaler SG, Kowalski B, Mercer JF, Tang J, et al. Missense mutations in the copper transporter gene ATP7A cause X-linked distal hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2010;86(3):343-52.
25. Yi L, Donsante A, Kennerson ML, Mercer JF, Garbern JY, Kaler SG. Altered intracellular localization and valosin-containing protein (p97 VCP) interaction underlie ATP7A-related distal motor neuropathy. *Hum Mol Genet.* 2012;21(8):1794-807.
26. Yi L, Kaler S. ATP7A trafficking and mechanisms underlying the distal motor neuropathy induced by mutations in ATP7A. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1314(1):49-54.
27. Shibuya M, Yaoita H, Kodama K, Okubo Y, Endo W, Inui T, et al. A patient with early-onset SMAX3 and a novel variant of ATP7A. *Brain Dev.* 2022;44(1):63-7.
28. Batzios S, Tal G, DiStasio AT, Peng Y, Charalambous C, Nicolaides P, et al. Newly identified disorder of copper metabolism caused by variants in CTR1, a high-affinity copper transporter. *Hum Mol Genet.* 2022;31(24):4121-30.
29. Dame C, Horn D, Schomburg L, Grunhagen J, Chillon TS, Tietze A, et al. Fatal congenital copper transport defect caused by a homozygous likely pathogenic variant of SLC31A1. *Clin Genet.* 2023;103(5):585-9.
30. Bindu PS, Chiplunkar S, Vandana VP, Nagappa M, Govindaraj P, Taly A. Huppke-Brendel Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
31. Huppke P, Brendel C, Kalscheuer V, Korenke GC, Marquardt I, Freisinger P, et al. Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin. *Am J Hum Genet.* 2012;90(1):61-8.
32. Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of metal metabolism. *Transl Sci Rare Dis.* 2017;2(3-4):101-39.
33. Sikic K, Peters TMA, Engelke U, Petkovic Ramadza D, Zigman T, Fumic K, et al. Huppke-Brendel syndrome: Novel cases and a therapeutic trial with ketogenic diet and N-acetylcysteine. *JIMD Rep.* 2024;65(6):361-70.
34. Beare JM, Nevin NC, Froggatt P, Kernohan DC, Allen IV. Atypical erythrokeratoderma with deafness, physical retardation and peripheral neuropathy. *Br J Dermatol.* 1972;87(4):308-14.
35. Montpetit A, Cote S, Brusteine E, Drouin CA, Lapointe L, Boudreau M, et al. Disruption of AP1S1, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord. *PLoS Genet.* 2008;4(12):e1000296.
36. Incecik F, Bisgin A, Yilmaz M. MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):2065-8.
37. Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA, Ceballos-Picot I, Rizza T, Bertini E, et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain.* 2013;136(Pt 3):872-81.
38. Alsaif HS, Al-Owain M, Barrios-Llerena ME, Gosadi G, Binamer Y, Devadason D, et al. Homozygous Loss-of-Function Mutations in AP1B1, Encoding Beta-1 Subunit of Adaptor-Related Protein Complex 1, Cause MEDNIK-like Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):1016-22.
39. Miyajima H, Hosoi Y. Aceruloplasminemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
40. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet.* 1995;9(3):267-72.
41. Vroegindewij LHP, Boon AJW, Wilson JHP, Langendonk JG. Effects of iron chelation therapy on the clinical course of aceruloplasminemia: an analysis of aggregated case reports. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):105.

42. Poli L, Alberici A, Buzzi P, Marchina E, Lanari A, Arosio C, et al. Is aceruloplasminemia treatable? Combining iron chelation and fresh-frozen plasma treatment. *Neurol Sci.* 2017;38(2):357-60.