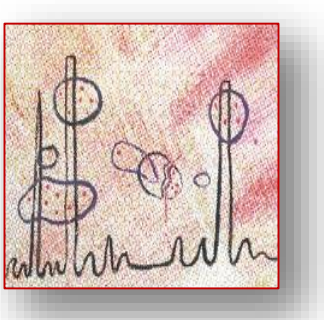
Association Tunisienne d'Etude de Maladies Métaboliques Héréditaires

الجمعيـــــة التونسيـــــة لدراســـــة الأمــراض الأيـظيـــــة الوراثيـــــة



Journée Nationale

Rein et Maladies Métaboliques Héréditaires

Samedi 10 Mai 2014

Hôtel Acropole

Les Berges du Lac - Tunis

avec la participation du Laboratoire de Recherche LR12 SP02

Bureau de l'ATEMMH

Président
Néji TEBIB

Vice-Présidente
Kamel MONASTIRI

Secrétaire Général
Hadhami Ben Turkia

Secrétaire Général Adjoint
Amel BEN CHEHIDA

Trésorier
Catherine DZIRI

Trésorier Adjoint
Sonia Abdelhak

Membres
Ridha MRAD
Raoudha BOUSSOFFARA
Imène CHABCHOUB
Najla SOYAH

Remerciements

Nous remercions les Laboratoires

Dr Schär

GLOBAL PHARMA SERVICE

SOBI

ORPHAN EUROPE

MC PHARMA

MILUPA

BAXTER

BOIRON **IPSEN** **ADWYA** **BIOCODEX**

pour leur contribution à la réalisation de cette journée

Programme

08h00 - 08h30	**Inscription**	
08h30 - 09h00	**Ouverture**	

1ère Séance — **Modérateurs**

M.F. BEN DRIDI - T. KWON – H. BOUCEMA - A. KHEDHER

09h00 - 10h00	Communications libres	
10h00 - 10h30	Mécanismes de l'atteinte rénale dans les MHM	T. KWON
10h30 - 11h00	Pause café et visite des posters	

2ème Séance — **Modérateurs**

S. ABROUG – M. SCHIFF – H.OUAMAR – O.BOUYAHIA - A. ACHOUR

11h00 - 11h30	Tyrosinémie hépato-rénale	H. AZZOUZ
11h30 - 12h00	Atteinte rénale dans les glycogénoses	A. BEN CHEHIDA
12h00 - 12h30	Cystinose : expérience algérienne	H. BOUCEMA
	expérience tunisienne	M. JELLOULI
12h30 - 13h00	Discussion	
13h00 - 14h30	Déjeuner	

3ème Séance — **Modérateurs**

T. GARGAH -A. KAMMOUN – F. BEN MOUSSA – N. BEN DHIA

14h30 - 15h00	Atteinte rénale dans l'acidurie méthylmalonique	M. SCHIFF
15h00 - 15h30	Quand le néphrologue doit-il appeler le métabolicien ?	M. SCHIFF
15h30 - 16h00	Epuration extra rénale dans les MHM	T. KWON
16h00 - 16h30	Transplantation rénale dans les MHM	T. KWON
16h30 - 17h00	Discussion	
17h00 - 18h00	Cocktail de Clôture	

Conférences

ATTEINTES RENALES DANS LES GLYCOGENOSES

Dr Ben Chehida A
Service de pédiatrie - CHU la Rabta

Les glycogénoses sont des maladies génétiques affectant le métabolisme (synthèse, dégradation ou utilisation) du glycogène.
Certaines glycogénoses ont des manifestations rénales : ***la glycogénose de type I*** pouvant se compliquer d'une tubulopathie et d'une néphropathie glomérulaire chronique semblable à celle du diabétique ; ***le syndrome de Bickel-Fanconi (glycogénose de type XI)*** se manifestant par une tubulopathie caractéristique et ***la maladie de Tarui (glycogénose de type VII), ainsi que la maladie de Mac Ardle (glycogénose de type V)*** susceptibles de se déclarer par une insuffisance rénale aigue secondaire à une rhabdomyolyse aigue au cours de la deuxième décade.

LA GLYCOGENOSE DE TYPE I (GSDI)

Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive, secondaire à un déficit de la glucose-6phosphatase. C'est la dernière enzyme de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse, exprimée au niveau du foie, de l'intestin et des reins. Son déficit résulte en une accumulation du glycogène au niveau du foie et des reins. Elle se manifeste par une hépatomégalie, une hypoglycémie à un jeune de 2 à 3 heures concomitante à une acidose lactique, une hyper uricémie et une hyperlipidémie. Les complications à long terme incluent un retard pubertaire, des adénomes hépatiques et une néphropathie chronique.
En 1988, *Chen* a attiré l'attention vers la fréquence et la sévérité de l'atteinte rénale dans la GSDI. Ce risque intéresse aussi bien la fonction tubulaire proximale et distale que la fonction glomérulaire. Ce problème a été initialement rattaché à l'hyper uricémie. Cependant, il a été noté qu'un bon contrôle de l'uricémie ne faisait disparaître ni l'atteinte rénale ni les lithiases. En plus, les signes histologiques ne concordaient pas avec la néphropathie de la goutte.
En effet, les biopsies rénales ont mis en évidence des dépôts de glycogène au niveau des tubules proximaux et de l'appareil glomérulaire, un épaississement et une lamellation de la membrane basale glomérulaire, une glomérulosclérose focale ou diffuse, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle (Chen 1998 ; Verani 1988).

Les mécanismes de cette néphropathie ne sont pas complètement élucidés, bien qu'il puisse y avoir des ressemblances avec la néphropathie diabétique. Toutes les deux impliquent une augmentation du flux de la voie des pentoses phosphates, qui entraîne une augmentation des trioses phosphates et ainsi, stimule la protéine C kinase et la protéine C, stimulant à leur tour le système rénine-angiotensine. Cette activation du système rénine angiotensine, démontrée sur un modèle animal, joue un rôle central dans la pathogénie de la néphropathie de la GSDI (Yiu 2008). En effet, son effet pro-sclérotique est complexe et passe par une « up-régulation » du TGFβ (Transforming growth factor β) et CTGF (connective tissue growth factor), une prolifération de cellules mésangiales, endothéliales glomérulaires et des fibroblastes, une accumulation des protéines de la matrice extra-cellulaire (ECM) et la transition des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses. Tous ces médiateurs et leurs conséquences vont aboutir à la fibrose

interstitielle, l'expansion mésangiale et la glomérulosclérose.

Nous avons mené une étude transversale rétrospective, sur 10 ans, au service de pédiatrie la Rabta, portant sur 38 patients âgés au dernier contrôle de 8,6±5 ans (1,5 à 22 ans) et suivis depuis 7,4±4,5 ans. Nous avons relevé des signes d'atteinte tubulaire dans 23 cas (62%), une atteinte glomérulaire dans 19 cas (50%) et des lithiases ou néphrocalcinoses dans 7 cas (18%) (tableau I). L'âge d'apparition de l'atteinte tubulaire était significativement plus précoce (6,3 ±3,5 ans versus 11±5,2 ans ; p=0,003)

Tableau I :
Distribution des signes d'atteintes rénale dans notre série selon leur fréquence

	Effectif	%
Anomalie Glomérulaire	**19/38**	**50%**
▪ Gros reins	10/38	26%
▪ Hyperfiltration glomérulaire (HFG)	11/38	29%
▪ Microalbuminurie	15/31	48%
▪ IEC	8/15	53%
▪ Protéinurie	1/11	9%
▪ HTA, Insuffisance rénale	0	0
Anomalie Tubulaire	**23/37**	**32%**
▪ Hypercalciurie	23/23	100%
Intermittente	7/23	
▪ Hyperphosphaturie	6/23	26%
▪ Hyperuricurie	2/19	10%
Lithiases et calculs rénaux	**7/38**	**18%**

- **Atteinte tubulaire, lithiases et néphrocalcinose**

L'atteinte tubulaire proximale dans la GSDI (type syndrome de Fanconi like), rapportée par plusieurs auteurs est précoce, souvent infra-clinique et entraînant peu de perturbations des électrolytes plasmatiques. Elle se manifeste par une perte urinaire de bicarbonates, une hyper phosphaturie, une hyperaminoacidurie généralisée et une excrétion urinaire élevée de β2 microglobine. Ces anomalies sont résolutives sous une administration continue de glucose (Chen 1988, Matsuo 1986). Ainsi, il paraît que la tubulopathie proximale résulte des anomalies métaboliques systémiques causées par le déficit en G6Pase et n'est pas la simple conséquence des dépôts de glycogène au niveau des cellules tubulaires proximales ou de l'hyper uricémie chronique (Wolfsdorf 1997).

L'acidose tubulaire distale associée à la GSDI reste rare (Restaino 1993). Elle comporte un défaut d'excrétion d'acide à l'origine d'un pH urinaire alcalin et une acidose systémique qui entraîne une perte du calcium osseux dans les urines et une hypo citraturie. Ceci contribue à l'ostéoporose, aux calculs rénaux et à la nephrocalcinose. L'hypercalciurie a été rapportée dans 33 à 60 % des cas (Lee, Retsaino 1993, *Weinstein 2001)*.

Dans notre série, l'atteinte tubulaire a intéressé 23 patients qui ont tous une hypercalciurie ; l'hyperphosphaturie est au contraire plus rare 6/23 cas. Elle semble liée à l'équilibre métabolique puisqu'elle est plus fréquente en cas d'acidose (12/14 versus 10/23 ; p=0,028), de lactacidémie plus élevée (5,9±3,4 versus 3,7±1,6 ; p=0,029) et d'une plus petite taille (-2,1 ±1,5 DS versus -0,87 ±1,5DS ; p=0,023). L'effet du régime sur la tubulopathie distale n'a pas été étudié dans la

littérature.

Les urolithiases et les nephrocalcinoses constituent une complication fréquente de la GSDI dans la littérature. *Restaino et al* ont rapporté des calculs rénaux et/ou une nephrocalcinose dans 5/11 cas (45%) et *Talente et al* dans 17/26 cas (65%). Dans notre série, les lithiases et/ou néphrocalcinose ont été objectivées seulement dans 7 cas (dont 5 ont régressé) et ont constitué un facteur de risque d'infections urinaires.

Dans le passé, la composition des calculs étant inconnue, il a été considéré que les lithiases uriques en constituent la cause majeure du fait de l'hyper uricémie associée. Puis, en se basant sur la présence de cristaux d'oxalate de calcium dans les urines et l'aspect radio opaque de certains calculs, il a été admis l'existence de calculs calciques. D'autres facteurs sont mis en jeu dans la lithogenèse chez les patients atteints de GSDI : l'hyper calciurie et/ou l'hypo citraturie.

- **Atteinte glomérulaire**

Dans notre étude, une néphromégalie échographique, classiquement rapportée chez les patients atteints de GSDI, a été constatée chez 10 patients. Elle serait secondaire à l'accumulation du glycogène. La clairance de la créatinine dépasse la limitée supérieure pour l'âge dans 11 cas et suggère une hyper filtration glomérulaire (HFG) qui signe une glomérulopathie débutante. Dans une étude prospective à propos de 14 patients atteints de GSDI âgés de 6mois à 33 ans, *Baker et col* ont démontré que l'HFG est toujours présente et qu'elle est isolée chez les plus jeunes patients, alors qu'elle s'associe à une excrétion urinaire élevée de l'albumine chez 3 adolescents et une protéinurie franche chez 3 adultes. L'étude européenne multicentrique à propos de 288 cas de GSDI âgés en moyenne de 14 ans (0.4 – 45.4 ans) rapporte une protéinurie dans 13% des cas détectée à un âge moyen de 16 ans (0.5 - 25 ans) et une micro albuminurie dans 31% des cas détectée à un âge moyen de 13 ans (0.5 - 22 ans). Pour les patients dépassant l'âge de 25 ans, la micro albuminurie était constante et la protéinurie présente dans 50% des cas (256). Dans notre étude, la micro albuminurie dosée chez 31 patients est positive dans 15 cas et elle a nécessité la mise sous IEC dans 8 cas, les autres ont une microalbuminurie transitoire s'améliorant après l'optimisation du régime. Nous avons démontré que l'atteinte glomérulaire est plus fréquente en cas d'hypertriglycéridémie (HTG) sévère (p=0,042). Ceci rejoint l'étude de *Wolfsdorf et col* (332) qui ont démontré que l'albuminurie était plus importante chez les sujets ayant commencé leur traitement diététique plus tardivement et ceux ayant un mauvais équilibre métabolique.
Dans l'étude européenne, une HTA a été rapportée dans 6% des cas (débutant à un âge moyen de 17 ans avec des extrêmes de 4 à 42 ans), une insuffisance rénale progressive dans 6 cas dont 3 au stade d'hémodialyse et 2 ont bénéficié d'une transplantation rénale. Nos patients actuellement âgés entre 1,5 ans et 22 ans, sont indemnes d'HTA et d'insuffisance rénale.
A la lumière de toutes ces études, l'histoire naturelle de l'atteinte glomérulaire dans la GSD I semble analogue à celle dans le diabète insulinodépendant commençant par une phase d'hyper filtration glomérulaire « silencieuse » dès les premières années de vie. Il s'en suit une micro albuminurie généralement dans la deuxième décade, puis une protéinurie. Au stade de protéinurie ancienne (10 ans en moyenne), l'aspect histologique le plus fréquent est celui d'une glomérulosclérose segmentaire et focale et une fibrose interstitielle de degré variable.

- **Traitement néphroprotecteur :**

L'équilibre métabolique doit être amélioré par un régime assurant en continu les besoins glucidiques grâce à des repas fréquents adaptés à la tolérance de jeûne associés à des collations de maïzena crue. Une dose de maïzena peut améliorer la tolérance de jeûne chez l'adulte jusqu'à 7 heures. La nutrition entérale continue nocturne pendant l'enfance est la meilleure alternative thérapeutique, en terme de qualité de vie, permettant d'éviter les réveils nocturnes. A travers notre série, nous n'avons pas démontré de différence dans la fréquence des complications

rénales selon le type du régime (nutripompe ou maïzena cru).

Les IEC permettent de réduire l'HFG, de ralentir la progression de la néphropathie et l'apparition de microalbuminurie et de protéinurie. Cependant, les études ont démontré qu'ils doivent être débutés précocément dès qu'une HFG est détectée, puisqu'ils ne permettent pas de réduire la sévérité de la microalbuminurie une fois installée. Les agents hypolipémiants sont prometteurs dans l'amélioration du pronostic rénal, puisqu'il a été récemment démontré que l'hyperlipémie sévère est un facteur de mauvaise réponse aux IEC. La transplantation combinée foie-reins a été proposée dans des cas avec insuffisance rénale et adénomes hépatiques.

SYNDROME DE BICKEL FANCONI (GLYCOGENOSE DE TYPE XI) *(Santer R, 1998)*

Le syndrome de Bickel-Fanconi est une maladie héréditaire très rare, de transmission autosomique récessive résultant d'une mutation au niveau du **gène SLC2A2** codant pour le transporteur **Glut2** de glucose et galactose. Ce transporteur est exprimé au niveau des hépatocytes, des cellules β pancréatiques et les membranes baso-latérales des cellules intestinales et du tubule rénal proximal.

Elle se manifeste au cours de la première année de vie par une hépatomégalie (par accumulation de glycogène) et une tubulopathie proximale sévère et généralisée responsable d'un rachitisme, d'un syndrome polyuro-polydipsique et d'un nanisme. Il s'y associe une hypoglycémie rarement symptomatique ; elle s'explique par un défaut de relargage du glucose par les hépatocytes et les pertes massives de glucose par le tubule proximal rénal. Il existe aussi une hyperglycémie postprandiale et une hypergalactosémie, du fait d'un défaut de recapture du glucose par les hépatocytes aggravé par l'insensibilité des cellules β à l'hyperglycémie d'où une sécrétion d'insuline diminuée.

L'ampleur du syndrome de Fanconi peut être égale à celui observé dans la cystinose et la tyrosinémie, mais il est en particulier caractérisé par une glycosurie importante, même en hypoglycémie, associée une galactosurie. Le traitement comporte un régime proche de celui de la GSDI et une correction des désordres électrolytiques et phosphocalciques.

Une néphromégalie existe chez la plupart des patients. En général, la fonction glomérulaire est préservée. Cependant une hyperfiltration glomérulaire, une microalbuminurie et une expansion mésangiale diffuse ont été rapportées chez un enfant (Berry 1995) et une réduction de la filtration glomérulaire a été observée chez quelques adultes.

Nous illustrons cette maladie par une observation colligée dans notre service.

GLYCOGENOSES DE TYPE V ET VII (MALADIE DE MAC ARDLE ET MALADIE DE TARUI)

Nous avons relevé plusieurs publications de **cas isolés** de glycogénose de type V (déficit en myophosphorylase) et de glycogénose de type VII (déficit en phosphofructokinase) se déclarant pendant l'âge scolaire ou l'adolescence par une insuffisance rénale aigue secondaire à une rhabdomyolyse. Il s'agit de glycogénoses musculaires, débutant habituellement à partir de la deuxième décade. L'existence de signes d'intolérance à l'effort (fatigabilité, faiblesse et crampes musculaires) et l'existence du phénomène du second souffle orientent vers l'une des glycogénoses musculaires. Les signes d'hémolyse et l'hyperuricémie sont en faveur du type VII plutôt que du type V.

CYSTINOSE : EXPERIENCE ALGERIENNE

M.E.Khiari, H.Boucenna
Service de Pédiatrie"A" , CHU Beni-Messous, Alger, Algérie

La cystinose est une maladie métabolique, rare, caractérisée par l'accumulation de cystine dans différents organes. Cette «thésaurismose» résulte d'un défaut de transport de cet acide aminé hors des lysosomes. La cystine s'accumule alors dans ces petites formations cellulaires, spécialisées dans le «nettoyage» de la cellule et forme, alors, des cristaux, qui détruiront progressivement la cellule.

La cystinose fait partie des nombreuses «maladies lysosomales». Les organes les plus précocement atteints sont le rein et l'oeil, puis sont, progressivement, touchés la thyroïde, le pancréas, le foie, la rate, les muscles et enfin, le système nerveux.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux, avec étude, des aspects cliniques, biologiques et évolutifs de cystinose traitée dans un service de pédiatrie Algérois.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective des dossiers d'enfants porteurs de cystinose entre le janvier 2006 et le 30 décembre 2013, suivies dans un service de pédiatrie polyvalent Algérois.

Résultats : Sur 13 dossiers, 11 ont été colligés et exploités. Le sex-ratio est de 4,5 avec une nette prédominance masculine. Les circonstances de découverte sont dominées par le retard de croissance. Le diagnostic est évoqué devant les signes d'atteinte tubulaire proximale chez 7 patients sur 11, retenu devant l'atteinte oculaire chez 6 patients sur 11. L'âge moyen du diagnostic est 31,4 mois. Le dosage de la cystine intra leucocytaire est effectué chez 10 patients sur 11 avec un taux moyen de 5,6 nMol half-cystine/mg protein. L'âge moyen de traitement est de 37 mois.

Discussion et conclusion : La cystinose infantile, actuellement, est confrontée à de nombreuses difficultés dans le diagnostic et la prise en charge des patients. Son pronostic est lié à l'amélioration des moyens de diagnostic et une prise en charge précoce.

CYSTINOSE : EXPERIENCE TUNISIENNE

Jellouli M[1], Mabrouk S[2], Ben Turkia H[3], Abidi K[1], Zouari D[2], Zouari N[2], Naija O[1], Zarrouk C[1], Tebib N[3], Abroug S[2], Gargah T[1]
1. Service de pédiatrie, hôpital Charles Nicolle, Tunis
2. Service de pédiatrie, hôpital Sahloul, Sousse
3. Service de pédiatrie, hôpital Rabta, Tunis

La cystinose est une maladie rare, qui résulte d'un défaut d'expression de la cystinosine transporteur de la cystine du lysosome vers le cytoplasme. Ceci conduit à une perturbation de fonctionnement cellulaire dans la plus part des organes et plus particulièrement le rein. La cystinose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Le gène en cause CTNS est situé sur le chromosome 17p13, comporte 12 exons et code pour la cystinosine. Plus que 60 mutations de ce gène ont été détectées. La plus fréquente de ces mutations est une délétion de 57 kb qui est détectée chez 60 à 70% des patients en Europe du Nord. Trois formes de cystinose ont été décrites : La forme infantile, la plus fréquente et la plus sévère, la forme juvénile, moins sévère et d'évolution plus lente et la forme oculaire ou adulte qui est sans retentissement rénal. La cystinose infantile se manifeste dans la première année de la vie par un syndrome De Toni-Debré-Fanconi et progresse en dehors du traitement vers l'insuffisance rénale chronique terminale au cours de la première décade de la vie. Les dépôts de cystine au niveau de la cornée et des conjonctives induisent une photophobie, des larmoiements et une altération de l'acuité visuelle. De très nombreux organes peuvent être atteints : le foie et la rate (hépato-splénomégalie), la thyroïde, le pancréas, le système nerveux central, les muscles, les gonades. Le diagnostic de la cystinose s'appuie sur le dosage leucocytaire de la cystine permettant aussi la surveillance et l'ajustement thérapeutique. Le diagnosic anténatal est réalisé par le dosage de cystine leucocytaire sur un échantillon des villosités choriales ou des cellules amniotiques mise en culture. Le diagnostic est aussi possible par la recherche de mutation identifiée dans une famille ayant un enfant atteint. L'introduction de la cystéamine dans les années 1980 a complètement changé le pronostic, permettant de retarder l'insuffisance rénale, de limiter les troubles de la croissance et de retarder voir d'empêcher le développement des complications extra-rénales. Diagnostiquée et traitée correctement, le plus tôt possible par la cystéamine en association avec des traitements non spécifiques, l'évolution de la cystinose est ralentie et la dégradation de la fonction rénale est retardée. A notre connaissance, aucune étude n'a concernée la cystinose infantile en Tunisie. Nous rapportons, dans le présent travail, l'expérience tunisienne de la cystinose infantile.

Ainsi, une étude rétrospective sur une période de 25 ans (1990-2014) était menée. Nous avons colligé 15 dossiers de cystinose infantile dans les services de pédiatrie des hôpitaux Charles Nicolle de Tunis, Sahloul de Sousse et la Rabta de Tunis. Nous avons recueilli les données cliniques, biologiques et évolutives de la maladie. Le diagnostic de cystinose était retenu devant un dosage de cystine intra-leucocytaire > à 2 nmol d'hémicystine /mg de protéine chez 5 patients. Le dosage, non réalisable dans notre pays, était pratiqué au service de biochimie B, de l'hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France. Le diagnostic, en dehors du dosage, était retenu devant la présence de syndrome De Toni Debré Fanconi et des dépôts cornéens de cystine chez 7 patients. En dehors du dosage et devant l'absence des dépôts cornéens de cystine, le diagnostic a été retenu devant la présence d'un cas index chez deux patients et devant l'atteinte tubulaire, l'insuffisance rénale chronique et les cheveux cendrés chez un patient.

Il s'agissait de 8 garçons et de 7 filles, le sex ratio était à 1,14. Dix patients étaient nés après l'année 2000. Treize patients étaient de nationalité tunisienne, un patient était algérien et la dernière était libyenne. L'origine des patients était divertie : Kairouan, Mahdia, Zaghouan, Kebili et Nabeul. Les patients appartenaient à 12 familles. Dans une famille, il y avait une sœur, un frère et leur cousin atteints de cystinose, une deuxième famille avait deux sœurs atteintes et dans une autre famille, il y avait une fille et son cousin atteints de cystinose. La consanguinité était notée dans 73,3 % des cas. Cinq patients avaient des antécédents de décès au bas âge dans la fratrie. L'âge moyen au début des symptômes était de 7,9 mois avec des extrêmes allant de 2 à 22 mois. Tous les patients présentaient une tubulopathie proximale avec une polyurie, une fuite de l'eau et des électrolytes, une glucosurie et une protéinurie. Le rachitisme était présent dans tous les cas. Le retard de croissance était constaté chez 13 patients et la photophobie était rapportée chez deux patients. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 3,7 ans avec des extrêmes allant de 7 mois à 8 ans. Cinq patients étaient diagnostiqués avant l'âge de 2 ans. Les dépôts cornéens de cystine étaient observés chez 9 patients. Les anomalies de la pigmentation rétinienne étaient notées chez 3 patients. Une patiente avait une cataracte Une atteinte maculaire était observée chez un patient. Une kératopathie était notée chez une patiente. L'examen ophtalmologique était normal chez deux patients âgés respectivement de 3 ans et de 15 ans. Huit patients présentaient une hypothyroïdie avec un âge moyen d'installation de cette endocrinopathie de 7,37 ans. Un patient âgé de 6 ans, sans antécédents néonataux particuliers, présentait une atrophie cortico-sous corticale avec hydrocéphalie à l'imagerie cérébrale demandée au cours d'exploration d'un retard psychomoteur. Trois patients présentaient une cardiomyopathie dilatée à l'âge de 5, 7 et 10 ans. Une atteinte myogène était notée chez un patient à l'âge de 6 ans. Un patient a présenté à l'âge de 6 ans une cytolyse hépatique sans cholestase.

Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique comportant des boissons abondantes, une supplémentation en potassium, en phosphore, en vitamine D et en hormones thyroïdiennes si hypothyroïdie. Une patiente était mise sous hormones de croissance. Cinq patients avaient reçu de l'indométacine, permettant ainsi de réduire la polyurie et arrêté en cas de dégradation de la fonction rénale. Aucun des patients n'a reçu de la cystéamine collyre. La première prescription de la cystéamine datait de 1999. La cystéamine était prescrite chez 9 patients (60% des cas). Deux soeurs n'ont pas reçu le traitement spécifique, vu qu'elles n'avaient pas de prise en charge sociale et les 4 autres patients étaient décédés au moment du diagnostic. Le traitement par la cystéamine a été interrompu chez une patiente en l'attente de renouvellement de l'ordonnance. L'âge moyen au moment de la prescription de cystéamine était de 4,59 ans (8 mois- 13 ans). Quatre patients étaient âgés de moins de 2 ans au moment de la prescription de cystéamine. Deux patients ont eu un contrôle de la cystine intra –leucocytaire et un ajustement des doses a été effectué. Un diagnostic anténatal réalisé sur un échantillon de villosités choriales dosant la cystine leucocytaire était effectué au cours de deux grossesses montrant des fœtus sains.

L'âge lors de passage en insuffisance rénale chronique variait de 22 mois à 8 ans avec une moyenne de 3,4 ans. L'âge moyen lors du passage en insuffisance rénale chronique terminale était de 6,87 ans avec des extrêmes allant de 5,5 ans à 9 ans. Actuellement, deux patients gardent une fonction rénale normale. Le premier est âgé de 2 ans et neuf mois. Le diagnostic de cystinose était porté chez lui à l'âge de 1 an par le dosage de la cystine intraleucocytaire et le traitement par cystéamine a débuté à l'âge de 23 mois. Le deuxième patient est âgé 2 ans et neuf mois. Le diagonstic est confirmé par un taux de cystine intra-leucocytaire élevé et le traitement par la cystéamine a été débuté à l'âge de 18 mois. Une surveillance biochimique était effectuée montant une baisse de taux de la cystine intraleucocytaire.

Six patients sont actuellement en insuffisance rénale dont deux au stade terminal. Six patients sont décédés : les causes de décès étaient : œdème aigu pulmonaire (une patiente), état de mal convulsif (2 patients), déshydratation avec un choc septique (un patient) et indéterminée chez deux patients. Un patient était transplanté. Il s'agissait d'un garçon né en 1986. Le diagnostic de cystinose était fait en 1990 devant l'association d'anomalie tubulaire et la présence de dépôts cornéens de cystine. A l'âge de 4 ans, une insuffisance rénale chronique s'est installée et à l'âge de 7 ans, il est passé au stade terminal ; il était dialysé initialement par la dialyse péritonéale puis par l'hémodialyse. Il a présenté une hypothyroïdie à l'âge de 5 ans. Il a eu une greffe rénale à partir d'un donneur cadavérique en 1999 soit à l'âge de 13 ans. Il a présenté une infection à CMV, 3 mois après la greffe et un diabète non insulino-dépendant. Une ponction biopsie du greffon a été effectué devant une dégradation transitoire de la fonction rénale a objectivé de la fibrose sans signes de rejet. La prescription de la cystéamine fut en 1999, 5 mois après la transplantation rénale. Actuellement, il est âgé de 28 ans. L'âge du greffon est de 15 ans. La fonction rénale est stable avec un taux de la créatinine sanguine à 123 µmol/L.

La cystinose est une pathologie rare dans notre pays. Certes sous diagnostiquée devant l'absence de moyens diagnostiques dans notre pays. Le traitement par cystéamine a complètement changé le pronostic de cette pathologie. Cependant, le pronostic dans notre pays demeure sévère devant un retard du diagnostic et des difficultés à procurer et à renouveler le traitement.

Communications Orales

C.1 HYPEROXALURIE PRIMAIRE INFANTILE : EXPERIENCE TUNISIENNE

M. Ferjani, M. Jellouli, K. Abidi, Y.Hammi, M .Oujra, C. Zarrouk, O. Naija, T. Gargah
Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle - Tunis

INTRODUCTION

L'hyperoxalurie primaire de type 1 est une maladie autosomique récessive due à un déficit enzymatique hépatique.Elle engendre une néphrocalcinose avec ou sans néphrolithiase.La forme infantile est caractérisée par une progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale.Nous rapportons quatorze observations d'enfants suivis pour hyperoxalurie infantile.

RESULTATS :

Quatorze nourrissons avec un âge médian de 4mois et demi ont été inclus dans cette étude.Onze patients étaient déjà au stade d'insuffisance rénale terminale au moment du diagnostic.Tous les patients avaient une néphrocalcinose à l'imagerie sans lithiase. Le diagnostic a été posé chez huit des patients en insuffisance rénale terminale devant les antécédents familiaux de lithiases, une néphrocalcinose et la présence de cristaux de whewellite à la cristallurie.Le diagnostic a été ensuite confirmé par l'étude génétique chez quatre de ces patients.La ponction biopsie rénale a permis le diagnostic chez un patient.Chez les patients avec une fonction rénale normale ou en insuffisance rénale légère et modérée le diagnostic a été fait par le bilan de lithiase.Durant le suivi deux patients ayant une pyridoxino sensibilité ont gardé une fonction rénale stable.Pour les patients sous dialyse péritonéale neuf sont décédés,les autres sont encore sous dialyse péritonéale.

CONCLUSION:

Les nourrissons porteurs d'une hyper oxalurie de type 1 et en insuffisance rénale terminale présentent un risque élevé de mortalité précoce. Cette évolution fatale ne peut être améliorée que par une transplantation hépatorénale.

C.2 NEPHROPATHIE GLOMERULAIRE REVELATRICE D'UNE MALADIE DE FABRY

S. Barrah, A. Harzallah, R. Ben Dhia, H. Kaaroud, R. Goucha, F. Ben Hamida, A. Kheder
Service de médecine A, Hôpital Charles Nicolle, Tunis
Laboratoire de pathologie rénale LR00SP01, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Introduction :
La maladie de Fabry est une affection héréditaire faisant partie des maladies lysosomiales. Elle est due à un déficit en alpha galactosidase A, dont la transmission est liée au chromosome X. L'atteinte rénale est fréquente et sévère au cours de la forme hémi zygote mais rare au cours de la forme hétérozygote.

Observation :
Il s'agit d'un homme âgé de 47 ans aux antécédents d'acroparesthésies, ayant une surdité de perception et un trouble du rythme sur une cardiopathie hypertrophique, admis pour la prise en charge d'une néphropathie glomérulaire. A l'examen, sa pression artérielle est normale. L'examen ophtalmologique a montré la présence de dépôts cornéens. A la biologie, la créatinémie est à 184 µmol/l (Cl Créatinine = 30,7 ml/mn) et la protéinurie de 24 h est à 1,12 g/24h. L'histologie rénale a montré des lésions de hyalinose segmentaire et focale associées à des lésions de vacuolisation des podocytes et des cellules tubulaires évocatrices d'une maladie de Fabry. Ce diagnostic a été confirmé par un taux de l'alpha galactosidase A effondré à 2%. Le patient n'a pas reçu de traitement enzymatique substitutif. Après 5 ans d'évolution, la fonction rénale est restée stable (créatininémie à 286 µmol/l) mais le malade est décédé probablement à la suite d'un trouble du rythme cardiaque.

Conclusion :
Une néphropathie glomérulaire chez un adulte ayant une cardiopathie hypertrophique sans hypertension artérielle doit faire évoquer la maladie de Fabry dont le diagnostic repose sur un taux effondré de l'alpha galactosidase A.

C.3 CYSTINURIE : A PROPOS DE 18 CAS

I. Mami, A. Harzallah, H. Kaaroud, K. Boubaker, F. Ben Hamida, A. Kheder
Service de médicine interne A, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
Laboratoire de recherche de pathologie rénale LR00SP01

INTRODUCTION :

La cystinurie est la première cause de maladie héréditaire lithiasique à transmission autosomique récessive. Elle est due à un trouble de réabsorption d'acides aminés dibasiques au niveau du tube contourné proximal qui est à l'origine de lithiases rénales.

PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au service de médecine interne A de l'hôpital Charles Nicolle concernant les cas de cystinurie colligés sur une période de 10 ans.

RESULTATS :

Il s'agit de 18 patients d'âge moyen de 42,9 ans, de sexe ratio 5/4. 11 patients sont issus d'un mariage consanguin. Le diagnostic de cystinurie est fait tardivement après un délai moyen de 15 ans du début des symptômes. Les lithiases rénales sont bilatérales dans 14 cas, récidivantes dans 15 cas et coralliformes dans 3 cas. Le traitement a comporté une LEC dans 9 cas, une NLPC dans 5 cas et une chirurgie à ciel ouvert dans 10 cas. Une néphrectomie est réalisée dans 2 cas. Le diagnostic de cystinurie est confirmé par l'analyse de calculs dans 17 caset la recherche de cristallurie dans 1 cas.

DISCUSSION :

La lithiase cystinique est rare et potentiellement grave en raison de son taux de récidive élevé. Elle est caractérisée par ses difficultés de traitement et sa résistance naturelle aux ondes de choc extra corporelles. En effet 10 de nos patients ont nécessité une chirurgie à ciel ouvert. La prise en charge repose essentiellement sur les mesures hygiéno-diététiques strictes.

CONCLUSION :

Les lithiases cystiniques sont récidivantes, complexes parfois coralliformes et résistantes aux moyens thérapeutiques urologiques. Il est donc nécessaire de faire le diagnostic précocement pour entamer un traitement médical préventif limitant le nombre de récidives et des interventions urologiques.

C.4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES MALADIES METABOLIQUE ET GENETIQUE AVEC RETARD MENTAL

B. Imessaoudene ; MA. Ghouali ; W. Aizel ; S. Hallal ; A. Berhoune
Laboratoire Central de Biochimie – CHU Mustapha - Alger

Le retard mental (RM) et le trouble du comportement chez l'enfant constituent la cause la plus fréquente des consultations en pédiatrie et en neurologie. Les principales causes du RM peuvent être d'ordre métabolique ou génétique.

Les maladies métaboliques impliquées dans le processus du RM résultent d'un déficit enzymatique sur l'une des nombreuses voies biochimiques, dérivées des Glucides, protides, lipides et des bases puriques et pyrimidiques.

Les gènes impliqués dans cette pathologie sont fort nombreux (on dénombre plus de 1000 entrées sur OMIM), d'autres restent à découvrir.

La prise en charge biologique de certaines maladies métaboliques et génétiques est réalisée depuis plusieurs années par notre laboratoire. Ces malades nous sont adressés par différents services (Pédiatrie, Neurologie) de tout le territoire national.

La mise sur le marché ces dernières années de médicaments pour certaines maladies du métabolisme a bouleversé l'attitude des cliniciens, des biologistes et les parents d'enfants malades vis-à-vis de ces pathologies.

C.5 DES ACROPARESTHESIES REVELANT UNE MALADIE DE FABRY

Kraoua I*, Ben Mahmoud A*, Benrhouma H*, Klaa H*, Ben Achour N*, Rouissi A*, Lamari F**, Ben Youssef-Turki I*
* UR 06/11 et Service de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie de Tunis. Tunisie
**UF Biochimie Métabolique. Hôpital Pitié Salpêtrière,. Paris- France

Introduction :

La maladie de Fabry est une maladie lysosomale rare mais souvent méconnue de transmission récessive liée à l' X. Elle est due à une mutation du gène codant pour l'alpha galactosidase A (GLA).

Nous rapportons une famille ayant une maladie de Fabry et nous discutons les aspects cliniques et thérapeutiques de cette entité.

Observation :

Il s'agit d'un garçon âgé de 21 ans, issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents personnels notables, qui s'est présenté à notre service à l'âge de 14 ans pour des acroparesthésies évoluant par accès aggravés par la chaleur et l'effort physique. L'examen a montré un syndrome neurogène périphérique aux membres inférieurs et des angiokératomes palmaires et périombilicaux. L'électromyogramme a montré une atteinte neurogène sensitive. Le dosage de l'activité enzymatique de l'activité de l'GLA était effondré à 2 nmol/mg/h (VN: 20- 60 nmol/mg/h) confirmant le diagnostic de la maladie de Fabry. Dans le cadre du bilan de retentissement de la maladie, la protéinurie de 24 heures était positive à 4.3 g/24 H et fonction rénale était normale. Le reste du bilan (examen ophtalmologique, IRM cérébrale, échographie abdominale et rénale, ECG et échographie cardiaque) était normal. L'enquête familiale a révélé deux frères âgés de 18 et 24 ans atteints avec un tableau similaire. Un traitement enzymatique n'a pas pu être prescrit chez nos patients pour des raisons socio-économiques.

Discussion :

la maladie de Fabry débute le plus souvent dans l'enfance par des acroparesthésies en rapport avec une neuropathie sensitive souvent sans traduction clinique ni électromyographique ce qui fait errer le diagnostic. Des angiokératomes et une cornée verticillée sont des manifestations caractéristiques de la maladie. L'évolution naturelle est marquée par la survenue de complications rénales (protéinurie, insuffisance rénale), cardiaques (cardiomyopathie, troubles du rythme) et neurologiques (accidents vasculaires cérébraux ischémiques). Le diagnostic se fait par la mise en évidence du déficit enzymatique en GLA dans le plasma et les leucocytes. L'étude moléculaire du gène de l'GLA est la méthode de choix pour déterminer le statut des conductrices, en vue d'un conseil génétique des familles à risque. Le traitement de choix est l'enzymothérapie qui permet la stabilisation de la maladie.

Conclusion :
La maladie de Fabry doit être évoquée devant des acroparesthésies inexpliquées chez un garçon. Le diagnostic précoce permet d'instaurer un traitement efficace permettant de prévenir les complications graves de la maladie et d'établir un conseil génétique.

C.6 L'HYPEROXALURIE PRIMAIRE TYPE 1 : LES FORMES VITAMINO-SENSIBLES

M. Oujra, K. Abidi, Y. Hammi, M. Jallouli, M. Ferjani, F. Majdoub, C. Zarrouk, O. Naija, T. Gargah
Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunisie

Introduction :
L'hyperoxalurie primitive est une maladie héréditaire du métabolisme à transmission autosomique récessive secondaire à un déficit en alanine-glyoxylate aminotransférase, dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxine (vitamine B6). Ce déficit est responsable de l'accumulation d'oxalate dans les différents tissus de l'organisme engageant ainsi le pronostic rénal et vital. Le diagnostic repose sur un taux d' hyperoxalurie important et la confirmation est établie par l'étude génétique.

Objectifs :
Démontrer l'intérêt du traitement par vitamine B6 chez les vingt deux malades atteint d'hyperoxalurie primitive type 1 recensé au service de pédiatrie de l'hôpital Charles Nicolle sur une période de 7 ans.

Résultats:
Nous avons colligés 22 patients suivi et traités pour une hyperoxalurie primaire type 1. Nous n'avons pas constaté de différence de survenue de la maladie entre les deux sexes (12 filles versus 10 garçons). L'âge moyen de diagnostic était de 4 ans et demi en moyenne dont deux nouveaux né. L'infection urinaire était la principale circonstance de découverte de la maladie et les signes échographiques étaient dans la plupart à type de lithiase rénale. Le traitement par la vitamine B6 a été administré chez tous nos patients dés la confirmation du diagnostic par un bilan urinaire de lithiase. L'évolution clinique était dans tous les cas favorable et aucun patient n'a présenté des signes d'oxalose, et la fonction rénale est restée normale. La cristallurie a été demandée pour tous les malades après une moyenne de quatre mois de traitement. Une réduction significative de l'oxalurie a été notée chez 12 patients.

Conclusion :
Le traitement conservateur par hyperhydratation et la pyridoxine est essentiel et permet de stopper l'évolution de la maladie vers le stade terminal de l'insuffisance rénale chronique au cours de l'hyperoxalurie primaire type 1, et doit être entrepris le plus précocement possible pour améliorer le pronostic de la maladie.

Posters Affichés

P.1 ACIDURIE PYROGLUTAMIQUE

[1]M.Ferjani, [1]M. Jellouli, [1]K. Abidi, [1]M.Oujra, [1]C. Zarrouk, [2]H.Azzouz, [1]O. Naija, [1]T.Gargah
[1]Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle
[2] Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta

INTRODUCTION

L'acidurie pyroglutamique ou déficit en glutathion synthétase est une cause rare d'anémie hémolytique. Au cours de ce déficit, l'anémie hémolytique peut être isolée ou associée à une acidose métabolique et des anomalies neurologiques.
Nous rapportons une nouvelle observation de cette pathologie.

OBSERVATION

O T a présenté un ictère néonatal ayant nécessité une exsanguino-transfusion. Le diagnostic retenu était une incompatibilité dans le système ABO. Depuis, il a gardé une anémie hémolytique bien tolérée avec un test de Coombs direct négatif et une électrophorèse de l'hémoglobine normale.Il a été hospitalisé à deux reprises pour une symptomatologie faite d'ictère et de vomissements évoluant dans un contexte fébrile avec une cytolyse hépatique modérée non explorée. Un troisième épisode d'ictère avec vomissements est survenu à l'âge de sept ans et demi compliqué de dyspnée, d'une oligurie et d'une altération de l'état de conscience. L'examen a objectivé un enfant ictérique,agité, déshydraté, dyspnéique et un état hémodynamique stable.L'analyse des urines au Labstix® a retrouvé une protéinurie et une hématurie. La biologie a révélé une anémie normochrome normocytaire hémolytique avec à la gazométrie une acidose métabolique. Par ailleurs, une insuffisance rénale a été notée avec créatininémie à 150 µmol/l ainsi qu'une cytolyse hépatique : ASAT : 1669 U/L, ALAT : 2441 U/L. Le patient a nécessité 2 séances d'hémodialyse et une transfusion par 2 culots globulaires. La chromatographie des acides organiques a objectivé une accumulation massive d'acide pyroglutamique représentant 56% des acides organiques urinaires. Le diagnostic d'acidurie pyroglutamique a été retenu et l'enfant a été mis sous bicarbonate de sodium 42 %°, vitamine C et E . Par ailleurs, l'examen ophtalmologique a objectivé une rétinite pigmentaire. L'évolution après huit ans , est marquée par un taux d'hémoglobine stable oscillant entre 9,5 g/dl et 11 g/dl, en dehors d'un seul épisode d'hémolyse.

CONCLUSION

Le diagnostic d'acidurie pyroglutamique doit être évoqué devant l'association d'une anémie hémolytique à une acidose métabolique. Son pronostic dépend de la sévérité du déficit et de la précocité du traitement.

P.2 LA XANTHINURIE HEREDITAIRE : A PROPOS DE QUATRES CAS

M. OUJRA, K. ABIDI, Y. HAMMI, M. JALLOULI, M. FERJANI, A. BOUSETTA, C. ZARROUK, O. NALJA, T. GARGAH
Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunisie

Introduction :

La xanthinurie héréditaire est une maladie à transmission autosomique récessive liée à un trouble du métabolisme des purines. Le déficit de l'enzyme xanthine déshydrogénase est responsable d'un déficit de la dégradation de la xanthine en acide urique, il s'en suit une hypo-uricémie sanguine et urinaire et une accumulation de la xanthine responsable de la formation des lithiases urinaires.

A travers nos observations, nous rappelons les circonstances de diagnostic ainsi que les particularités cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives de la xanthinurie héréditaire.

Observations :

Observation 1 :

Nous rapportons le cas de deux familles sans antécédents pathologiques rénales chez qui ont a diagnostiqué la xanthinurie héréditaire chez deux enfants de chacune. Dans la première famille il n'y avait pas de lien de consanguinité, le diagnostic a été réalisé chez l'ainé âge de 6 ans qui a présenté une hématurie macroscopique et coliques néphrétiques révélant l'existence d'une lithiase obstructive pour laquelle il a eu une pyélo-lithotomie. L'étude spectrophotometrique a confirmé la maladie. Le diagnostic a été fait chez le deuxième enfant âgé de 2 ans, au décours du dépistage des autres membres de la famille. Dans la deuxième famille la consanguinité était de premier degré. L'ainé était âgé de 4 ans et avait des antécédents d'infections urinaires à répétition. Il a été hospitalisé pour coliques néphrétiques et hématurie révélant une lithiase obstructive. L'UIV a objectivé un rein droit très altéré, le patient a eu une néphrectomie et une spectrophotométrie du calcul confirmant la maladie. Le diagnostic a été retenu chez sa sœur cadette à l'âge de 4 ans suite à un épisode de coliques néphrétiques.

Tous nos patients avaient une concentration sanguine et urinaire d'acide urique basse, alors que le taux de xanthine et d'hypo xanthine était élevé. L'évolution était favorable dans tous les cas, la fonction rénale est restée normale sans épisodes infectieux intercurrent sous traitement bien conduit après un recul de plusieurs années.

Conclusion :

La xanthinurie est souvent une maladie bénigne et les mesures diététiques et l'hyperhydratation améliore le pronostic rénale de la maladie, et un dépistage précoce de la maladie permettra d'éviter la survenu d'obstruction engageant le pronostic fonctionnel rénal.

P.3 LE DEFICIT EN PROTEINE D- BIFONCTIONNELLE PEROXYSOMALE : A PROPOS D'UNE OBSERVATION FAMILIALE

Mhiri K1, Sakka R1, Kerkeni E1, Ben Ameur K1, Ben Hmida H1, Chioukh FZ1, Bizid M1, Kaabachi N2, Cheillan D3, Monastiri K1
1-Service de néonatalogie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir
2-Laboratoire de Biochimie, Hôpital La Rabta, Tunis
3-Département des maladies héréditaires du métabolisme et pathologies mitochondriales, centre de biologie et de pathologie biochimie et biologie moléculaire, hospices civils de Lyon, Fœtale

Introduction :

Le déficit en protéine D-bifonctionnelle (PDB) (MIM :261515) est une maladie autosomique récessive du métabolisme de la β-oxydation peroxysomale des acides gras à très longues chaines (AGTLC). Le tableau clinique est souvent grave et caractérisé par une hypotonie néonatale sévère, un retard du développement psychomoteur, une insuffisance hépatique et un décès avant l'âge de 2 ans.

Observation :

Nous rapportons l'observation d'une famille atteinte d'un déficit en PDB. Les parents ne sont pas apparentés mais de même origine géographique. A la naissance, le premier enfant a présenté une souffrance fœtale aiguë et une hypotonie majeure. Le diagnostic d'une paralysie cérébrale a été retenu. Le décès est survenu à l'âge de 7 mois.

Le deuxième enfant a présenté une hypotonie néonatale et une dysmorphie faciale particulière faisant évoquer le diagnostic du syndrome de Zellweger. Le dosage des AGTLC a montré une élévation de l'acide héxacosanoique (C26 :0) et du lignocérate (C24 :0), en faveur du diagnostic d'un déficit de la β-oxydation peroxysomale.

Un diagnostic prénatal de ce déficit a été proposé à la troisième grossesse. Il était réalisé par l'étude de l'activité enzymatique de la β-oxydation du lignocérate sur des amniocytes en culture. Celle-ci a révélé une activité enzymatique très diminuée, confirmant le diagnostic de la maladie peroxysomale et l'atteinte fœtale. Une interruption thérapeutique de la grossesse (ITG) a eu lieu.

Le diagnostic prénatal par étude de l'activité enzymatique de la β-oxydation du lignocérate sur des villosités choriales a été fait pour les 3 grossesses ultérieures révélant, respectivement, un fœtus sain et deux atteints. L'ITG était refusée pour la sixième grossesse et le nouveau-né issue de cette grossesse a présenté une hypotonie, une dysmorphie

caractéristique, une mégalocornée bilatérale, une atrophie choriorétinienne bilatérale et une épilepsie myoclonique. Le décès est survenu à l'âge de 08mois.

L'étude des gènes responsables d'un déficit de la β-oxydation peroxysomale des AGTLC a mis en évidence, chez les fœtus atteints, la mutation c.1369A>T, à l'état homozygote, dans l'exon 17 du gène *HSD17B4* codant la protéine D-bifonctionnelle, une enzyme impliquée dans la β-oxydation peroxysomale des AGTLC et a permis un diagnostic prénatal moléculaire sur des amniocytes en culture pour une septième grossesse. Celui-ci a révélé la présence de la mutation c.1369A>T du gène *HSD17B4* à l'état hétérozygote chez le fœtus et a conclu à un fœtus indemne de la pathologie. Le nouveau-né issu de cette grossesse est en bon état de santé.

Conclusion :

Le déficit en protéine D-bifonctionnelle est une pathologie du métabolisme peroxysomal pouvant être responsable d'une encéphalopathie néonatale grave. Le diagnostic différentiel avec d'autres déficits de la β-oxydation peroxysomale des AGTLC est difficile et nécessite des explorations biochimiques avancées. Le diagnostic prénatal est possible par le dosage enzymatique sur les fibroblastes ou par une étude moléculaire du gène *HSD17B4* après la mise en évidence de la mutation causale chez un cas index.

P.4 LA COPROPORPHYRIE HEREDITAIRE : A PROPOS D'UNE OBSERVATION

S. Chargui, A. Harzallah, I. Mami, S. Barrah, F. Ben Hamida, H. Kaaroud, A. Kheder
Service de Médecine A, Hopital Charles Nicolle, Tunis

Introduction :

La coproporphyrie héréditaire (CH) est une maladie génétique autosomique dominante, appartenant au groupe des porphyries hépatiques aiguës caractérisée par la survenue de crises neuro-viscérales et, plus rarement, par la présence de lésions cutanées. La maladie se manifeste après la puberté et affecte préférentiellement les femmes. Nous rapportons un cas de CH révélée chez une femme après son accouchement.

Observation :

Il s'agit d'une femme âgée de 25 ans, issu d'un mariage consanguin, mère de 2 enfants. Depuis 3 ans date de son dernier accouchement, elle se plaint de douleurs rachidiennes intenses irradiant aux membres inferieurs. Elle rapporte aussi une asthénie avec anorexie et une fièvre non chiffrée et des urines qui foncent à la lumière, le tout évoluant par crises hivernales. L'examen physique et le bilan biologique sont normaux. Devant les antécédents familiaux : sa mère et sa cousine germaine ont décrit la même symptomatologie, une porphyrie familiale est suspectée et confirmée par l'examen chimique des urines qui a montré la présence des uroporphyrines et des coproporphyrines en quantité importante.

Discussion

La CH est due à un déficit en coproporphyrinogène-oxydase qui entraîne une accumulation de porphyrines et de ses précurseurs dans le foie. Le déficit enzymatique est dû à des mutations du gène CPOX codant pour la CPO (3q12). La transmission est autosomique dominante. La constatation d'urines rougeâtres ou brunes est évocatrice de la maladie. Le diagnostic est basé sur l'observation de concentrations élevées en uroporphyrines et coproporphyrines dans les urines. Les crises sont le plus souvent déclenchées par des facteurs exogènes (médicaments porphyrinogèniques, alcool, infections, régime hypocalorique, stress) et/ou endogènes (hormonaux, liés au cycle menstruel). Les patients présentent, dans 30 % des cas, des lésions cutanées dues à une photosensibilité qui n'ont pas été identifiées chez notre patiente.

Conclusion :

Un conseil génétique est recommandé aux patients et aux familles pour identifier les individus susceptibles de développer ou transmettre la maladie. La prise en charge est basée sur la suppression des facteurs déclenchants, le soulagement de la douleur et la prévention des crises.

P.5 LA MUTATION MAGREBINE ILE244THR, EST-ELLE REELLEMENT CAUSALE DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1

Houda Kanoun [1], Faiçal Jarraya [2], Hichem Mahfoudh [2], Yosr Chaabouni [2], Fatma Makni [3], Leila Keskes [1], Jamil Hachicha [2], Faiza Fakhfakh [1]

1: Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine ; Faculté de Médecine de Sfax
Université de Sfax.

2: Unité de Recherche UR12ES14 et Service de Néphrologie ; CHU Hédi Chaker de Sfax

3: Laboratoire de Biochimie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) est une maladie métabolique du glyoxylate à transmission autosomique récessive. Sur le plan clinique, elle se manifeste par des récidives de lithiases rénales d'oxalate de calcium et/ou de néphrocalcinose entrainant une détérioration progressive de la fonction rénale. Cette pathologie représente une étiologie importante de l'insuffisance rénale terminale pédiatrique en Tunisie. Elle est liée à un déficit d'une enzyme peroxysomale hépatique l'alanine glyoxylate amino-transférase (AGT) codée par un gène unique *AGXT*.

Le but de ce travail est de chercher des mutations responsables de l'HP1 au niveau du gène *AGXT* chez des patients tunisiens.

L'étude a concerné 29 patients issus de 17 familles non apparentées, suspectées atteintes d'une HP1 et originaires du Sud Tunisien. Le diagnostic a été basé sur des données clinico-biologiques et radiologiques. La recherche de mutations au niveau des 11 exons du gène *AGXT* a été réalisée par amplification par PCR suivie d'un séquençage automatique. Des outils bioinformatiques ont été utilisés pour étudier l'effet des variations trouvées.

L'étude moléculaire a permis de confirmer le diagnostic chez 21 patients. Le séquençage direct des produits PCR amplifiant les 11 exons du gène *AGXT* a révélé la présence des mutations c.33_34insC, c.568G>A (p.Gly190Arg) et c.731T>C (p.Ile244Thr) au niveau des exons 1, 5 et 7 respectivement, avec la prédominance de la mutation c.731T>C décrite magrébine. En effet, cette mutation a été trouvée à l'état homozygote chez 11 patients mais aussi à l'état hétérozygote chez 3 autres patients et chez des membres sains qui sont des simples transmetteurs de la maladie. La sévérité de l'atteinte chez les patients hétérozygotes pour cette mutation magrébine nous a permis de douter sur l'effet pathogène de cette mutation. L'étude des autres exons du gène a montré la présence à l'état homozygote de la variation c.32C>T (Pro11Leu) au niveau de l'exon 1 chez tous les patients porteurs de la

mutation magrébine.

L'analyse bioinformatique de l'effet de ces deux variations a mis en valeur l'effet délétaire majeur de la variation c.32C>T, décrite auparavant comme étant un polymorphisme, dans le développement de ce phénotype sévère et pour cela nous avons évoqué la notion de double mutation c.32C>T (Pro11Leu) et c.731T>C (p.Ile244Thr) dans le gène *AGXT*. L'analyse des signes cliniques chez tous les patients étudiés a montré une grande hétérogénéité phénotypique inter et surtout intrafamiliale et par conséquent une difficulté d'établir une corrélation génotype-phénotype.

L'HP1 reste une des plus graves néphropathies qui nécessite une prise en charge lourde. La détection des mutations causales a un impact important aussi bien pour la prise en charge thérapeutique, que la prévention par le conseil génétique et le diagnostic anténatal.

P.6 EST-CE QUE UNE CYTOPATHIE MITOCHONDRIALE PEUT GUERIR ?

F. Kamoun[1], K. Baklouti[1], J. Talmoudi[1], I. Chamkha[2], Th. Kamoun[1], F. Fakhfakh[2], I. Chabchoub[1], M. Hachicha[1]

[1]. Service de Pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax. Tunisie

[2]Laboratoire de génétique moléculaire humaine, faculté de Médecine de Sfax

Introduction :

Les maladies mitochondriales sont les maladies métaboliques héréditaires les plus fréquentes. Elles ont comme dénominateur commun un déficit de la chaîne respiratoire. Leur présentation clinique est très hétérogène.

Observation :

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin qui a été hospitalisé à l'âge de 2 jours pour détresse respiratoire néonatale avec souffle cardiaque. La patiente est issue de parents cousins germains avec des antécédents familiaux de strabisme chez la mère, ptosis et asymétrie faciale chez la tante maternelle et trouble du rythme cardiaque chez la sœur ainée.

L'exploration de la fille a permis de conclure à une cardiomyopathie hypertrophique avec HTAP sévère.

A la biologie, la lactacidémie était élevée à 3.24 avec une ammonièmie normale.

Devant les antécédents familiaux, la cardiomyopathie hypertrophique et l'hyperlactacidémie une cytopathie mitochondriale à été évoquée donc on a complété par un PEA a montré une surdité de perception bilatérale profonde. L'examen ophtalmologique, l'ETF et l'échographie abdominale étaient sans anomalies.

L'analyse mitochondriale a permis de confirmer le diagnostic en montrant 2 mutations l'une au niveau du gène codant l'ARNt et l'autre au niveau du gène codant la sous unité ND1.

L'évolution était marquée par l'apparition à l'âge de 6 mois d'un angiome plan fronto-zygomatique qui a régressé spontanément, une disparition totale de la cardiomyopathie hypertrophique à l'âge de 11 mois et une disparition de la surdité.

Actuellement la patiente est âgée de 4 ans 7 mois, elle un développement staturo-pondéral et psychomoteur normal avec absence de trouble du langage.

Conclusion :

A travers cette observation, nous posons la question sur les possibilités évolutives des cytopathies mitochondriales ainsi que les mécanismes impliqués dans la disparition des symptômes cliniques.

P.7 ETUDE DES VARIATIONS PRE ANALYTIQUES DU DOSAGE DE LA PHENYLALANINEMIE

W. Aizel, D. Azouaoui , B. Imessaoudéne, N. Atia, N. Bana , A. Berhoune
Laboratoire Central de Biochimie - CHU Mustapha - Alger

La phénylcétonurie est une des aminoacidopathies les plus handicapantes avec comme séquelles : un RPM, un autisme, des signes neurologiques.
Cette pathologie ne peut être diagnostiqué que par le biais de la détermination sérique de la phénylalanine, ayant bénéficié depuis de nombreuses années d'un dépistage néonatal systématique réalisé sur une tache de sang recueillie sur du papier buvard, permettant une analyse différée, un envoie par la poste du papier et des conditions de conservation plus aisées.

Dans notre pays le dépistage néonatal n'est toujours pas instauré, et le dosage de la phénylalanine est toujours réalisé sur tube sec, de ce fait nous recevons des prélèvements sanguins, des sérums de toutes les régions du pays.
Notre étude s'est portée sur les conditions analytiques de prélèvements et de conservation des échantillons sanguins, en modifiant les températures de conservation, les modalités de traitement des échantillons.

La série étudiée est au nombre de 30 échantillons, elle comporte aussi bien des prélèvements avec des taux faibles en phénylalanine que des taux élevés en phénylalanine.
L'objectif de notre travail est de cautionner les conditions analytiques

P.8 CDG IA SYNDROME: ASPECTS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES DE 3 FAMILLES

Kraoua I*, El Asmi M**, BenRhouma H*, Klaa H*, Ben Achour N*, Hassen A*, Omar S***, Kaabachi N**, Vuillaumier-Barrot S****
Ben Youssef-Turki I*

*UR 06/11 et Service de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie-Tunis

** Laboratoire de Biochimie. Hôpital La Rabta-Tunis

*** Laboratoire de Biologie. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie-Tunis

**** Biochimie et génétique. Hôpital Bichat Claude-Bernard,Paris-France

Introduction : Le CDG (congenital disorders of glycosylation) syndrome représente un groupe hétérogène de maladies héréditaires rares, autosomiques récessives, touchant la synthèse des glycoprotéines. Les syndromes CDG sont associés à différents déficits enzymatiques dont le plus fréquent est le déficit en phosphomannomutase correspondant au CDG Ia (70% des CDG syndromes). L'objectif de ce travail était d'étudier les particularités cliniques et paracliniques du CDG Ia dans 3 familles.

Observations : Il s'agit de 6 patients (3 filles et 3 garçons) issus de 3 familles consanguines. L'âge moyen des patients était de 6,6 ans. Tous les patients avaient un retard psychomoteur d'emblée. L'examen a montré une hypotonie des 4 membres, un syndrome cérébelleux, un strabisme convergent bilatéral et une dysmorphie faciale caractéristique (grand front, yeux en amande, narines antéversées, grande bouche, aspect jovial) chez tous les patients. Une microcéphalie a été retrouvée dans deux cas. Les mamelons ombiliqués et la répartition anormale des graisses ont été retrouvés respectivement dans un cas. L'IRM cérébrale a montré une atrophie cérébelleuse chez tous les patients. Le dépistage par Western Blot, le dosage de la phosphomannomutase et l'étude génétique du gène PMM2 ont permit de confirmer le diagnostic de CDG Ia chez tous nos patients. Le bilan de retentissement a montré une cytolyse hépatique chez 3 patients, une baisse des IgA chez 2 et une neuropathie démyélinisante sensitivo-motrice chez un patient.

Discussion : Le CDG Ia est caractérisé par un retard psychomoteur d'emblée avec hypotonie majeure, un strabisme convergent et une atrophie cérébelleuse. Nos patients avaient une présentation typique. La présence de mamelons ombiliqués, d'anomalies lipocutanées et de dysmorphie faciale est très évocatrice. Les autres signes souvent associés à des degrés divers sont : une atteinte ophtalmologique (rétinite pigmentaire), hépatique (cytolyse et fibrose hépatique), cardiaque (cardiomyopathie) et plus rarement des troubles de la coagulation, une atteinte rénale (syndrome nephrotique) et endocrinienne (hypoglycémie, hypogonadisme). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anomalies de la glycosylation des glycoprotéines sériques par Western blot, la mesure de l'activité enzymatique leucocytaire et la recherche de mutations.

Conclusion : Le CDG Ia doit être évoqué devant tout enfant ayant un retard psychomoteur d'emblée et une atrophie cérébelleuse. Le diagnostic précoce permet de prévenir les complications viscérales de la maladie et d'établir un conseil génétique.

P.9 ACIDURIE PYROGLUTAMIQUE PAR DEFICIT EN GLUTATHION SYNTHETASE (A PROPOS DE TROIS FAMILLES)

J. Methlouthi, R. Zakhama, S. Attia, S. Nouir, Ch. Hachani, I. Dziri, H. Ayech, M. Bellalah, ,N .Kaabachi*, S. Nouri, N. Mahdhaoui, H. Seboui
Service de néonatologie, CHU F Hached, Sousse
*Laboratoire de biochimie, CHU la Rabta, Tunis

Introduction :

L'acidurie pyroglutamique par déficit en glutathion synthétase est maladie héréditaire rare, autosomique récessive, avec une activité résiduelle de l'enzyme d'environ 50% permettant aux hétérozygotes d'être asymptomatiques. La maladie se manifeste habituellement par une acidose métabolique et une anémie hémolytique, se déclarant en période néonatale dans la moitié des cas, suivies d'une atteinte neurologique qui conditionne le pronostic. Nous rapportons trois nouvelles familles porteuses d'acidurie pyroglutamique découverts dès la période néonatale.

Observations :

Famille 1 :

Amel est un nouveau-né issue de deux parents consanguins de deuxième degré. Elle avait dans ses antécédents un cousin et un frère ainé, décédés dans un tableau d'acidose métabolique sévère sans cétose ni hyperlactatémie et avec 5-Oxoprolinurie élevée. La grossesse et l'accouchement étaient sans particularités. Amel était adressée au service de néonatologie de Sousse, à J3 de vie pour détresse respiratoire, hypotonie axiale et périphérique, pâleur et hépato-splénomégalie. Le bilan biologique a mis en évidence une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une acidose métabolique sévère sans hyperlactatémie et une augmentation de la 5oxoprolinurie plaidant en faveur d'une acidurie pyroglutamique. Mise sortante sous traitement symptomatique. L'évolution était marquée par le décès du nouveau-né à 3 mois de vie, suite à une infection communautaire sévère.

Souleimène, le petit frère de Amel, pour qui le diagnostic anténatal a été pratiqué à 30 SA, par le dosage de l'activité de la GSH-S dans les amniocytes cultivés ayant montré une activité enzymatique basse par rapport au contrôle infirmant l'homozygotie mais n'éliminant pas l'hétérozygotie. Il était admis à la naissance pour mise en observation. Le nouveau-né est resté asymptomatique durant toute la durée de l'observation avec un bilan post-natal

confirmant l'hétérozygotie.

Famille 2 :

Maher, nouveau-né issu de deux parents non consanguins, admis à la naissance pour détresse respiratoire, pâleur, hépatomégalie et détresse neurologique. Le bilan biologique a mis en évidence une anémie normochrome normocytaire régénérative, une acidose métabolique sévère et récidivante. Le diagnostic d'acidurie pyroglutamique a été fortement suspecté et confirmé par l'élévation du taux de la 5 oxoproline urinaire et sanguine. L'évolution était favorable sous traitement symptomatique avec un recul de 3 ans et depuis le couple n'a pas eu d'autres enfants.

Famille 3 :

Aissa, issu de deux parents non consanguins avec notion d'un cousin paternel décédé en période néonatale. Il était admis à H12 de vie pour détresse respiratoire et hépatomégalie mises initialement sur le compte d'une infection materno-fœtale. L'évolution était marquée par la persistance de la détresse respiratoire, des acidoses métaboliques récidivantes et l'installation d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative. Le diagnostic d'acidurie pyroglutamique a été fortement suspecté et confirmé par la suite. L'évolution était marquée par l'installation d'un retard psycho-moteur avec un recul de 1 an.

Conclusion :

Le diagnostic d'acidurie pyroglutamique doit être évoqué devant l'association d'une anémie hémolytique à une acidose métabolique. Son pronostic dépend de la sévérité du déficit et de la précocité du traitement.

P.10 LE DIAGNOSTIC ANTENATAL DES GLYCOGENOSES DE TYPE IA : EXPERIENCE DU SERVICE DE TYPAGE GENETIQUE DE L'INSTITUT PSATEUR DE TUNIS

Mariem CHARGUI[1], Faten BEN RHOUMA[3], Amel Ben CHEHIDA[3], Ines OUERTANI[2], Hatem AZZOUZ[3], Sihem Ben Fadhel[1], Safa Romdhane[1], Ridha M'RAD[2], Marie-Françoise BEN DRIDI[3], Neji TEBIB[3], Sonia ABDELHAK[1], Rym KEFI[1].

1- Service de Typage Génétique – Institut Pasteur de Tunis, 1002, Tunis, Tunisie

2- Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

3- Service de Pédiatrie – Centre Hospitalo-universitaire La Rabta, Tunis, Tunisie

Mots clés : Glycogénoses de type Ia (GSD Ia), mutations, diagnostic anténatal.

Introduction :

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires rares du métabolisme du glycogène. Différents types ont été décrits et identifiés selon le déficit enzymatique en cause. La glycogénose de type I (maladie de Von Gierke) est due au déficit de l'activité glucose-6-phosphatase dans l'hépatocyte : les malades ont habituellement, vers l'âge de 4 à 6 mois, un abdomen distendu (en rapport avec une hépatomégalie), des manifestations métaboliques aiguës à type d'hypoglycémies, associées à une acidose lactique. De nombreuses complications peuvent survenir à moyen et long terme (adénomes hépatiques, ostéopénie, retard de croissance, glomérulopathie), d'autant plus fréquentes que l'équilibre métabolique n'est pas optimal. La biologie moléculaire est de plus en plus utilisée dans la démarche diagnostique, et est d'une aide précieuse soit pour confirmer un diagnostic clinique, soit pour l'établir d'emblée, permettant ainsi d'éviter le geste invasif d'une biopsie de foie ou de muscle. L'analyse moléculaire est la seule façon fiable d'effectuer un diagnostic prénatal.

Objectif:

Le but de ce travail est de rapporter l'expérience du service de typage génétique dans le DPN des glycogénoses de type Ia en Tunisie.

Méthodologie :

Depuis 2008, 12 familles tunisiennes consanguines ont bénéficié d'un diagnostic prénatal de la GSD Ia. Après l'obtention des consentements éclairés des parents ayant des enfants atteints de la GSD Ia, l'ADN génomique est extrait à partir des villosités choriales ou bien à partir du liquide amniotique. Le dépistage de la mutation a été effectué par PCR et séquençage direct des exons du gène *G6PC*. Dans le cas ou le fœtus est porteur de la

mutation à l'état hétérozygote, une vérification de la contamination fœto-maternelle est nécessaire. Les ADNs du fœtus et de la mère sont alors amplifiés pour 16 marqueurs de type STR en utilisant le kit Identifiler Plus (Applied Biosystems). La lecture des allèles se fait avec le logiciel Gene Mapper v3.2 après injection sur le séquenceur ABI3130.

Résultats :

Les 12 diagnostics anténataux ont révélé l'atteinte de six fœtus de GSD Ia, la non atteinte de cinq fœtus et la présence d'une seule contamination fœto-maternelle.

Conclusion :

Notre étude illustre l'implémentation du DPN dans le service de typage génétique de l'Institut Pasteur de Tunis qui contribue à une meilleure prise en charge de la GSD Ia en Tunisie. Pour assurer la réalisation du DPN dans les meilleures conditions et dans les meilleurs délais, il est nécessaire d'améliorer la coordination entre pédiatre, gynécologue et généticien.

P.11 GANGLIOSIDOSE A GM1 FORME INFANTILE: DIAGNOSTIC ANTENATAL ET EXAMEN FOETOPATHOLOGIQUE
A PROPOS D'UN CAS

Sihem Darouich[1], Ilhem Bettaieb[2], Mehdi Khila[3], Tanya Kitova[4], Mariem Sahraoui[1], Soumeya Gaigi[1], Aida Masmoudi[1]

[1] Service d'Embryo-Foetopathologie, Centre de Maternité et de Néonatologie de Tunis, Tunisie

[2] Service d'Immuno-histo-cytologie de l'Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie

[3] Service de Gynéco-obstétrique C, Centre de Maternité et de Néonatologie, Tunis, Tunisie

[4]Departement d'Anatomie-Histologie-Embryologie, Université de Plovdiv, Bulgarie

Objectif :

La gangliosidose à GM1 (GGM1) est une maladie lysosomale de surcharge rare, liée à un déficit de l'enzyme β-galactosidase qui est impliqué dans le métabolisme des sphingolipides. La forme infantile est la forme la plus fréquente et la plus sévère avec un décès habituel avant l'âge de 2 ans. Le diagnostic est souvent établi tardivement devant la régression psychomotrice et la dysostose malgré la présence à la naissance de signes d'alerte, que nous illustrons à travers cette observation.

Méthodologie :

Nous rapportons le cas d'une famille aux antécédents de deux enfants décédés en bas âge (1 an et 8 mois) où le diagnostic biochimique de la GGM1 a été établi chez le deuxième enfant, ce qui a permis de réaliser un diagnostic prénatal chez le troisième enfant atteint. La grossesse a été interrompue à un terme de 30 semaines d'aménorrhée. Un examen foetopathologique a été réalisé.

Résultats :

L'examen foetopathologique a retrouvé de façon caractéristique une dysmorphie faciale obscurcie par l'œdème sous-cutané avec un faciès grossier, un front bombé, un hypertélorisme, des gencives épaisses, un retard de croissance et une hépatomégalie. L'examen radiographique a montré des dysostoses multiples avec une transparence osseuse anormale et une trame grossière, des os longs courts et des anomalies vertébrales. L'examen microscopique a permis d'observer des cellules de surcharge au cytoplasme vacuolisé, notamment au niveau du système nerveux.

Conclusion :

Le diagnostic de la GGM1 doit être évoqué à la naissance devant la dysmorphie faciale, l'œdème sous-cutané à prédominance céphalique, le retard de croissance intra-utérin, l'hépatomégalie et la dysostose. Il peut être confirmé par le dosage de l'activité enzymatique. Le conseil génétique est indispensable en vue d'un diagnostic prénatal.

P.12 ARTERIOPATHIE CALCIFIEE INFANTILE IDIOPATHIQUE : UNE CAUSE POSSIBLE DE MORT FŒTALE IN UTERO

S. Darouich[1], I.Bettaieb[2], M.A. Ferjaoui[3], T. Kitova[4], H.Reziga[3], S. Gaigi[1], A.Masmoudi[1]
[1]Service d'Embryo-Foetopathologie, Centre de Maternité et de Néonatologie de Tunis, Tunisie
[2]Service d'Immuno-histo-cytologie de l'Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie
[3]Service de Gynéco-obstétrique B, Centre de Maternité et de Néonatologie, Tunis, Tunisie
[4]Departement d'Anatomie-Histologie-Embryologie, Université de Plovdiv, Bulgarie

Objectif :
L'artériopathie calcifiée infantile idiopathique (ACII) est une maladie autosomique récessive rare où des mutations perte de fonction du gène de l'ectonucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 (ENPP1) ont été décrites dans plus de 80% des cas. Cette maladie est caractérisée par des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite de calcium au niveau des grosses et moyennes artères, responsable d'une ischémie vaso-occlusive multiviscérale. L'expression de la maladie peut être anté- ou post-natale. Le diagnostic est souvent fait à l'autopsie. Nous rapportons une famille consanguine tunisienne atteinte où le diagnostic d'ACII a été confirmé après un examen foetopathologique d'un mort-né.

Méthodologie:
La mère âgée de 33 ans, G6P4, ayant un seul enfant vivant, aux antécédents d'un enfant décédé à l'âge de 6 mois opéré d'une cardiopathie et de trois pertes fœtales avec une grossesse arrêtée au 2ème mois et deux morts fœtales *in utéro* survenues au 6ème et 9ème mois gestationnel. La sixième grossesse a été compliquée d'une mort fœtale *in utéro* à un terme de 16 semaines d'aménorrhée (SA). Un examen foetopathologique, largement indiqué, a pu être réalisé.

Résultats :
L'examen foetopathologique a révélé un fœtus de sexe féminin, d'âge fœtal de 16-17 SA, macéré, en anasarque généralisée avec une dysmorphie crânio-faciale, hypoplasie pulmonaire, cardiomégalie et un cœur gauche d'aspect calcifié. L'examen histologique a montré des calcifications diffuses au niveau des artères intramyocardiques, rénales et thymiques.

Conclusion :
L'ACII est une cause méconnue de mort fœtale *in utéro* et d'insuffisance cardio-respiratoire inexpliquée chez le nouveau-né. L'échographie anténatale et l'examen radiographique permettent de mettre en évidence les calcifications artérielles. Le conseil génétique est indispensable pour la prise en charge des grossesses ultérieures et le traitement des

enfants atteints par bisphosphonates.

P.13 CYSTINOSE ET TRANSPLANTATION RENALE

[1]M. Ferjani, [1]M. Jellouli, [1]K. Abidi, [1]Y. Hammi, [1]M. Oujra, Zarrouk, [2]R. Goucha, [1]O. Naija, [1]T. Gargah
[1]Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle
[2]Service de Médecine Interne A, Hôpital Charles Nicolle

INTRODUCTION :

La cystinose est une maladie lysosomiale rare qui présente trois formes dont la forme infantile .C'une maladie autosomique récessive due a l'accumulation de cystine en intra-tissulaire.L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale. Nous rapportons l'observation d'un patient suivi pour cystinose infantile ayant bénéficié d'une transplantation rénale.

OBSERVATION :

A.H est issu d'un mariage non consanguin et suivi depuis l'âge de quatre ans pour cystinose.Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 5 mois par l'installation d'un rachitisme secondaire à un Syndrome de De Toni Debré Fanconi. Le diagnostic de cystinose a été posé devant les dépôts cornéens de cystine. Le passage en insuffisance rénale est survenu à l'âge de quatre ans et demi et en insuffisance rénale terminale à l'âge de sept ans Il a bénéficié d'une greffe rénale à partir d'un donneur cadavérique à l'âge de treize ans. Il a présenté ultérieurement des épisodes de dégradation transitoire de la fonction rénale secondaires à des épisodes d'infections au cytomégalovirus(CMV). La ponction biopsie rénale faite huit mois après la greffe a montré une fibrose interstitielle et une nécrose tubulaire sans dépôts de cystine.Le patient a par ailleurs développé dans le cadre de sa maladie une hypothyroïdie et un diabète.Actuellement, quinze ans après la greffe,la fonction rénale est restée normale.

CONCLUSION :

Une greffe rénale est possible en cas de cystinose vu l'absence de risque de récidive de la maladie sue le greffon.Les complications habituelles de rejet aigu ou chronique n'ont pas été observées chez notre patient.

P.14 ATTEINTE RENALE AU COURS DE LA MALADIE DE FABRY : DIAGNOSTIC ET DIFFICULTES DE PRISE EN CHARGE

Gharbi.N(1), Belguith.N(1), Abdelwaheb.M(2), Ben Ayed.I(1), Ayedi.F(3), Jarraya.F (4) et Kamoun.H(1)
1-Service de Génétique - CHU Hédi Chaker- Sfax
2- Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine- Faculté de Médecine de Sfax
3-Laboratoire de biochimie - CHU Habib Bourguiba- Sfax
4-Service de Néphrologie - CHU Hédi Chaker- Sfax

Objectif :
Evaluer l'intérêt et la balance coût – bénéfice du traitement enzymatique substitutif au cours de la maladie de Fabry.

Méthodologie :
Rapport d'un cas.

Résultats :
Nous rapportons l'observation d'un patient de la troisième décade pour lequel le diagnostic de maladie de Fabry a été évoqué devant des lésions cutanées d'angiokératome, une acroparesthésie et la présence dépôts cristalliniens. Le diagnostic a été secondairement confirmé par le dosage de l'activité de l'alpha galactosidase leucocytaire qui était nulle. Notre patient avait un frère ainé ayant des lésions cutanées évocatrices de la maladie mais la confirmation diagnostique n'a pas été réalisée. Les examens complémentaires chez notre patient n'ont objectivé ni d'atteinte cardiaque ni d'atteinte cérébrale. La biologie n'a pas montré d'anomalie de la fonction rénale. Cependant, la biopsie rénale a mis en évidence des anses capillaires ectasiées, souvent bordées par des lipophages à cytoplasme abondant microvacuolaire avec des dépôts lipidiques intracellulaires au niveau des tubules distaux. Une prise en charge pour un traitement enzymatique substitutif a été demandée mais refusée compte tenu de son coût élevé.

Discussion :
la maladie de Fabry est une affection génétique rare, de transmission récessive liée à l'X. Elle se manifeste par un déficit en α-galactosidase responsable de l'accumulation de glycosphingolipides dans les lysosomes des cellules endothéliales. La forme classique chez les hommes hémizygotes comporte une acroparesthésie, des lésions cutanées vasculaires

et des dépôts cornéens et cristalliniens. Le pronostic de cette affection dépend de son retentissement myocardique, cérébral mais aussi rénal. L'altération progressive de la fonction rénale survient habituellement entre la 3ème et la 5ème décennie. Cette insuffisance rénale conduit à l'hémodialyse chronique ou à la transplantation rénale. En l'absence de ces mesures thérapeutiques, la survie ne dépasse pas la quarantaine d'année.

En 2002, deux molécules ont été mises sur le marché comme traitement enzymatique substitutif : l'agalsidase α et agalsidase β. L'instauration de cette thérapie permet la réversibilité histologique des lésions occasionnées par le déficit en α-galactosidase [1]. Elle augmenterait le nombre d'années sans défaillance d'organe (y compris la défaillance rénale) d'une année et demie et le nombre d'années jugées de qualité satisfaisante de la même proportion. En contre partie, ce gain nécessiterait des dépenses allant de 9 à 10 millions d'euros par patient [2].

Conclusion :

Bien que le traitement enzymatique substitutif soit associé à une prolongation de la durée de vie sans défaillance d'organe, le coût exorbitant par patient semble limiter son intérêt en pratique courante, particulièrement dans un pays en voie de développement telle que la Tunisie.

Références:

1. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med. 2001; 345(1):9-16.

2. Rombach SM1, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2013; 19;8:29.

P.15 MALADIE DE NIEMANN PICK TYPE B : A PROPOS D'UN CAS

Dridi H., Kahloul N., Tilouch S., Soyah N., Bouguila J.,Mlika A., Tej A., Boughamoura L.
Service de Pédiatrie, Hopital Farhat Hached - Sousse

Introduction :

De transmission autosomique récessive, la maladie de Niemann-Pick est une maladie lysosomale due au déficit de l'activité de la sphingomyélinase acide, l'enzyme qui hydrolyse la sphingomyéline en céramide. Ce défaut est responsable de la surcharge des cellules en sphingomyéline.

En raison de la présentation clinique, on distingue 3 types de maladie de Niemann-Pick, le type A (fréquence en France d'environ 1/500 000), le type B (fréquence en France d'environ 1/200 000), et le type C.

Dans cette observation, nous rapportons un casdécouvert chez un grand enfant à l'occasion de l'exploration d'une fièvre prolongée.

Observation :

Il s'agit d'une fille âgée de 12 ans, aux antécédents d'anémie ferriprive et de consanguinité 2eme degreé, hospitalisée à notre service pour fièvre prolongéeévoluant depuis 10 jours, associé à des vomissements, céphalée et une raideur de la nuque en fin de course.

L'examen physique trouvait une splénomégalieénorme de 10 cm arrivant au pelvis, une hépatomégalie à 13 cm, des conjonctives pales, une raideur de la nuque en fin de course.pas d'éruption cutané, pas de circulation veineuse collatérale, pas d'Adénopathies, et avec un developpement psychomoteur normal.

Une anémie microcytaire hypochrome régénérative objectivée à la biologie, avec une EpHB normale, frottis sanguin normal, et une résistance osmotique des GR normale.

Le bilan inflammatoire montrait une CRPnégative, VS normale, pas de cytolyse, le bilan hépatiqueet lipidique étaient normaux. La PLétait normale.

Les sérologies virales étaient positives à CMV (reactivation) et EBV. La sérologie de Leishmaniose est revenue négative.

Uneécho doppler abdominale a écarté le diagnostic de hypertension portale.

La Rx Thorax a montré un Syndrome interstitiel bilateral.

On a complété par un myélogramme à la recherche de cellules de surcharge, qui a montré une moelle de bonne densité cellulaire avec présence de cellules histiocytaires anormales (cellules spumeuses) évoquant la maladie de niemannpick.

Le dosage enzymatique a confirmé le diagnostic.en effet, l'activité de l sphingomyelinase

acide était tres diminuée (0,16 microKat/kg).l'activité de la beta glucosidase était normale, ecartant la maladie de Gaucher.
Le diagnostic d'une maladie de Niemann Pick type B a été retenu.
Conclusion :la maladie de Niemann Pick est une maladie de surcharge rare en tunisie.la forme B est la plus frequente et la plus benigne. Le diagnostic repose sur le myelogramme et les dosages enzymatques.

P.16 SYNDROME DE ZELLWEGER (À PROPOS DE 3 OBSERVATIONS)

J. Methlouthi, S. Nouri, S. Attia, S. Mestiri*, I. Dziri, S. Nouir, H. Ayeche, M. Bellaleh, N. Mahdhaoui, H. Séboui.
Service de néonatologie, CHU F Hached, Sousse
* Service d'anatomo-pathologie, CHU F Hached, Sousse

Introduction :
Le syndrome de Zellweger ou syndrome cérébro-hépato-rénal est une affection rare, transmise selon le mode autosomique récessif. Les manifestations se voient dès la période néonatale, mais le diagnostic clinique n'est pas toujours facile vu sa grande hétérogénéité sur le plan clinique, biologique, radiologique et histologique. Ainsi, beaucoup de cas de syndrome de Zellweger (SZ) sont sous diagnostiqués. Le but de ce travail est de rappeler, à travers 3 observations, les caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et évolutives de ce syndrome rare.

Observations :
Famille 1 :
A est un nouveau-né de sexe masculin, né à terme. Il est issu de deux parents, consanguins de deuxième degré et avait un frère aîné, décédé à J7 de vie dans un tableau de dysmorphie faciale, détresse neurologique, convulsions et hépatomégalie. La grossesse et l'accouchement étaient sans anomalies avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Le nouveau-né était hospitalisé à H1 de vie pour détresse respiratoire et dysmorphie faciale associant un front haut avec des bosses frontales, une fontanelle antérieure large, une ensellure nasale et des oreilles bas implantés. Par ailleurs le nouveau-né avait une hypotonie globale, une hépatomégalie à 3 cm du rebord costal, une déformation des extrémités et une cryptorchidie bilatérale. Devant les antécédents et le tableau clinique, le syndrome de zellweger a été fortement suspecté. Un prélèvent pour dosage des acides gras à longue chaine (AGLC) a été réalisé à J4 de vie en post mortem immédiat mais non retrouvé au laboratoire et le diagnostic a été confirmé par l'étude anatomopathologique du foie des reins et du cerveau en montrant des kystes tubulaires et glomérulaires rénales, une fibrose hépatique avec une dilatation des canalicules biliaires et une pachygyrie cérébrale.

Famille 2 :
Z. est un nouveau-né de sexe féminin, issue d'un mariage consanguin du 2ème degré. Elle avait deux frères aînés décédés à la période néonatale suite à un syndrome de Zellweger confirmé. La grossesse était gémellaire, bichoriale, biamniotique. L'accouchement a eu lieu à 36SA par césarienne avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Dès la naissance, sont notés chez le premier jumeau, Z., une hypotonie axiale et périphérique associé à une dysmorphie faciale avec un occiput plat, des oreilles bas implantées, un visage triangulaire, microrétrognatisme. Elle avait présenté à J2 de vie des épisodes convulsifs associés à une hépatomégalie progressivement croissante. Devant les antécédents familiaux le diagnostic

de syndrome de Zellweger a été fortement suspecté. L'échographie rénale avait montré deux reins augmentés de taille hyperéchogènes. Le diagnostic a été confirmé par le dosage des AGLC qui étaient élevés. L'évolution a été marquée par la persistance de l'hypotonie et l'augmentation progressive de l'hépatomégalie. L'enfant est décédé à l'age de 1mois et l'étude anatomopathologique a conclu à la présence des anomalies de la plaque biliaire primitive avec des kystes rénaux et des anomalies de la gyration.

Famille3 :
M. est un nouveau-né issu de deux parents consanguins de 3éme degré, ayant dans ses antécédents un frère décédé en période néonatale dans un contexte de détresse neurologique. La grossesse et l'accouchement étaient sans particularités avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Il était admis à la naissance pour détresse neurologique grade II associée à une dysmorphie faciale associant un occiput plat, un visage triangulaire et un microrétrognatisme. Le syndrome de Zelweger a été suspecté devant les antécédents, la dysmorphie faciale et l'atteinte neurologique. Ce diagnostic a été confirmé par un dosage des AGLC élevé. L'évolution était défavorable avec décès du nouveau-né après dégradation de son état neurologique.

Conclusion :
Le syndrome de Zellweger est une pathologie rare au pronostic fâcheux, en effet le décès survient en général au cours de la première année de vie et il n'existe aucune thérapeutique efficace, d'où l'intérêt du diagnostic prénatal chez les familles ayant un cas index.