

L'Association Tunisienne d'Etude des  
Maladies Métaboliques Héréditaires  
A.T.E.M.M.H.

الجمعية التونسية لدراسة الأمراض  
الأيضية الوراثية

# 9<sup>e</sup> Ecole Métabolique

dédiée à la mémoire  
du Professeur Abderraouf MEBAZAA

2-3 Décembre 2011  
Hôtel Tej Marhaba  
Sousse

- ✘ Les Maladies Héréditaires du Métabolisme en Tunisie
- ✘ Les Urgences Métaboliques
- ✘ Prise en charge Multidisciplinaire des Maladies Lysosomales
- ✘ Mise en place de Registres Nationaux

Avec la participation des Unités de Recherche  
UR/25/04 - 99/UR/08-28 - UR/04/SP03 - 05/UR/08-02

## **Bureau de l'Association**

**Présidente :**  
*Marie-Françoise BEN DRIDI*

**Vice-Présidente :**  
*Najoua MILADI*

**Secrétaire Général :**  
*Hadhemi BEN TURKIA*

**Secrétaire Général Adjoint :**  
*Hatem AZZOUZ*

**Trésorier :**  
*Abdelhedi MILED*

**Trésorière Adjointe :**  
*Sonia ABDELHAK*

**Membres :**  
*Majda Noura BELKHIRIA*  
*Catherine DZIRI*  
*Ridha MRAD*  
*Naoufel GADDOUR*

## **Comité d'Organisation Local**

*Abdelhédi MILED*

*Kacem MAHDOUANI*

*Selima FERCHICHI*

*Lamia BOUGHAMOURA*

*Kalthoum TLILI*

*Henda CHAHED*

*Najla SOUYAH*

*Soumaya MOUGOU*

*Yassine CHAABOUNI*

*Naoufel NABLI*

*Noura ZOUARI*

*Khelifa MABROUK*

## *Editorial*

Tous ceux qui ont concouru à développer le diagnostic ou la prise en charge des patients atteints de Maladies Héréditaires du Métabolisme, constituent une grande famille.

Cette famille vient de perdre un grand maître en la personne du Professeur Abderraouf MEBAZAA. Initiateur du diagnostic des Amino Acidopathies et des Aciduries Organiques, Membre fondateur de l'Association Tunisienne d'Etude des Maladies Métaboliques Héréditaires, nous tenions à lui témoigner notre reconnaissance en lui dédiant cette 9<sup>ème</sup> Ecole Métabolique.

L'initiative des Ecoles Métaboliques est née dans cette ville de Sousse et rituellement, tous les deux ans, cette manifestation se produit dans l'une de nos quatre Facultés de Médecine ; source à chaque fois d'informations, de mises au point, de partage d'expériences.

La préoccupation pour les maladies héréditaires du métabolisme a commencé il y a environ 30 ans, et depuis « pas à pas », chaque scientifique a apporté une « pierre à l'édifice ». Actuellement, dans le souci de la complémentarité, de l'économie de la santé, de l'optimisation du service au patient ; il est opportun d'harmoniser les efforts de chacun. La 9<sup>ème</sup> Ecole sera l'occasion de faire un **état des lieux de la situation** des maladies héréditaires du métabolisme en Tunisie et d'aborder les **perspectives d'avenir**.

Les maladies héréditaires du métabolisme sont souvent des maladies graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital, d'où le thème des **urgences métaboliques**, abordé sous forme de conférences et de work shops.

Les maladies héréditaires du métabolisme sont aussi des maladies chroniques qui peuvent être handicapantes, d'où le thème de la **prise en charge des maladies lysosomales**.

La 9<sup>ème</sup> Ecole a voulu donner une place aux familles atteintes de ces maladies en donnant la parole à **l'Association Tunisienne de parents atteints de maladies lysosomales**. Les modalités et le vécu de **l'annonce du diagnostic** seront aussi abordés.

Graves et handicapantes, ces maladies dites rares dans les pays européens, sont relativement fréquentes dans notre pays vue la consanguinité encore élevée. Elles se doivent d'être répertoriées d'où l'importance de la mise en place de **registre nationaux**, thème ultime de cette 9<sup>ème</sup> Ecole.

Pour cette Ecole, nous avons le plaisir de regrouper les scientifiques et les Associations de Parents de plusieurs horizons du Nord au Sud, de la France au Grand Maghreb.

L'amitié qui nous lie - depuis de longues années pour certain - témoigne de la contribution de tous à la promotion de cette spécialité si complexe des maladies héréditaires du métabolisme.

Les organisateurs tiennent à remercier toutes les Institutions et les Sociétés qui ont apporté leur soutien pour la réussite de cette 9<sup>ème</sup> Ecole Métabolique.

**La Présidente de l'ATEMMH Pr M.F. BEN DRIDI**



## Homage au Professeur Abderraouf MEBAZAA

**Monsieur MEBAZAA.....Si ABDERRAOUF.....**

**était un maître qui inspirait respect et probité**

*Quand je fais défiler les années, je dirais que j'ai eu le privilège de côtoyer un homme aussi Grand que discret et ceci, dans de nombreuses actions novatrices.*

*Membre fondateur du Comité Pédagogique de la Faculté de Médecine de Tunis, il fût un acteur permanent de la pédagogie dans tous les combats : mise en place de la réforme du 1<sup>ER</sup> cycle, coordinateur de l'unité de gestion des programmes (UGP), créateur du modèle de la répartition par groupes, coordinateur de l'évaluation interne de la Faculté. Autant d'actions qui révélaient l'homme méticuleux connu de tous, qui accomplissait sa mission sans ambition personnelle mais comme un devoir ; l'homme de lettres aussi, dont témoigne le style élégant de ses rapports.*

*A la genèse du développement de l'exploration des maladies héréditaires du métabolisme, Mr MEBAZAA s'est inscrit dans un autre combat, celui du dépistage du handicap. Il a suscité la contribution du service de pédiatrie de l'hôpital La Rabta à l'identification des encéphalopathies par erreurs innées du métabolisme intermédiaire.*

*Une belle histoire de partenariat entre fondamentalistes et cliniciens est née, elle a maintenant 35 ans ! Elle a abouti au diagnostic et au suivi d'un grand nombre de patients ; à la présentation aux autorités de tutelle d'un dépistage systématique néonatal national, actuellement en cours de concrétisation ; à la création d'une Association d'Etude des Maladies Métaboliques Héréditaires (ATEMMH) dont Mr MEBAZAA a été membre fondateur et président. La 9<sup>ème</sup> Ecole Métabolique sera dédiée à la mémoire de notre Maître.*

*Lors de ses fonctions au ministère de la recherche, imprégné de l'importance du diagnostic et de la prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme, il a œuvré à la mise en place de projets de recherche fédéré (PRF) sur le handicap visant les personnes les plus vulnérables : grand handicap et retard mental. Pussions-nous lui rendre hommage par les conclusions de ces travaux.*

*Partageant également ses différents engagements au niveau du Comité Médical et du comité d'Ethique de l'hôpital La Rabta, j'ai pu apprécier à tout moment l'homme diplomate, compétent, intègre.*

*Notre Maître a quitté l'Hôpital, la Faculté, la Recherche mais il n'a pas quitté le cœur des gens qui l'aimaient.*

*Que sa femme Hend ; ses enfants Amel, Mourad et Walid ; ses petits enfants Ahmed et Beya soient fiers. Votre mari, votre papa, votre papi était un modèle. Pour moi, il a grandement marqué ma carrière d'universitaire.*

*Que notre indéfectible souvenir apaise la douleur de la perte d'un être aussi cher.*

*Professeur Marie Françoise BEN DRIDI*

*Chef de Service de Pédiatrie de l'Hôpital La Rabta -Présidente de l'ATEMMH*

**Monsieur MEBAZAA.....Si ABDERRAOUF.....**

**\*\*Docteur Abderraouf Mebazaa**, qui nous a quitté le 13 août 2011 était \*Professeur en Biochimie à la Faculté de Médecine de Tunis et

\*chef de service du laboratoire de Biochimie de l'hôpital La Rabta -Tunis entre 1974 et 2002

**Professeur Abderraouf Mebazaa** était le maître respecté de toute une génération de biologistes et de techniciens grâce à ses qualités humaines, son talent d'enseignant, sa grande compétence, sa rigueur scientifique et son entière disponibilité pour ses collaborateurs et ses étudiants.

**\*\*Initiateur et pionnier des grands projets dans le domaine de la Biologie médicale et de la Pédagogie, professeur Abderraouf Mebazaa** était

\*membre fondateur et président de la Société Tunisienne de Biologie Clinique, de

\* l'Association Tunisienne d'Etude des Maladies Métaboliques Héritaires et

\*Rédacteur en Chef de la Revue Tunisienne de Biologie Clinique.

\*Il a eu de nombreuses responsabilités au sein de la faculté de médecine, du MSP et de l'hôpital.

**\*\*Parmi les nombreux axes qu'il a initiés dans le domaine du diagnostic biochimique pour améliorer la prise en charge des patients, était celui de l'exploration des maladies métaboliques héréditaires.**

Il était soucieux de l'absence de diagnostic pour ces patients atteints dès la période néonatale et qui décèdent précocement ou qui évoluent avec un retard mental sans avoir un diagnostic et qui restent étiquetés « encéphalopathie familiale » sans cause précise ce qui engendre de nombreux cas similaires dans la même famille.

**\*\*En 1985, il a eu l'idée de développer le diagnostic biochimique des aminoacidopathies** qui dans le temps étaient considérées comme les causes majeures de ces maladies métaboliques héréditaires néonatales et j'ai eu la chance et la grande charge de mettre en place sous sa direction les techniques nécessaires à ce secteur.

Prévoyant et professionnel, il savait que pour le développement d'un tel secteur, il fallait, **une collaboration étroite avec les pédiatres et l'établissement des projets avec des équipes françaises** pour le transfert de la technologie et de la prise en charge des patients.

**\*\*En 1989, une « Unité BioClinique »** a été créée entre le Laboratoire de **Biochimie** et le Service de **Pédiatrie du CHU La Rabta de Madame le Professeur Marie Françoise Ben Dridi**, qui a mis en place en 1989 un secteur spécialisé dans le diagnostic clinique et le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Cette complémentarité entre les 2 équipes appuyée par **4 projets de coopération franco-tunisiens** a permis l'établissement **d'un programme de formation et de sensibilisation dans les différentes régions de la Tunisie pour le diagnostic de ces pathologies handicapantes.**

**\*\*Innovateur et en diapason avec l'état de l'art en biologie et avec l'évolution de la technologie**, il a introduit les techniques de chromatographie phase gaz, chromatographie phase gaz couplée à la spectrométrie de masse, chromatographie échangeuse d'ions, les techniques fluorimétriques, spectrophotométriques et d'iso électro focalisation, **toutes réalisables en routine, pour le diagnostic de ces maladies métaboliques héréditaires.**

**\*\*Ces initiatives ont ainsi permis :**

**\*d'assurer le diagnostic biochimique** d'une grande partie de ces maladies héréditaires du métabolisme pour l'ensemble des structures sanitaires du secteur public et privé de **toutes les régions de la TUNISIE**

**\*De confirmer que ces maladies métaboliques héréditaires étaient fréquentes et que la phénylcétonurie avait une incidence bien supérieure à celle des pays développés.**

**\*\*Ceci a amené l'équipe de l'Unité bioclinique d'entamer les démarches auprès des autorités de tutelle pour demander la mise en place du dépistage systématique néonatal de la phénylcétonurie en Tunisie.**

**A côté de ses qualités professionnelles, il avait des qualités humaines,**

\*une honnêteté intellectuelle et

\*un respect de l'autre quelque soit son niveau social,

c'est ce qui lui valu l'amour de tous ceux qui l'ont connu et travaillé avec lui.

**Que Dieu le Tout Puissant lui accorde son infinie miséricorde et l'accueille dans son éternel Paradis**

Professeur Naziha KAABACHI  
Chef de Service de Biochimie, Hôpital la Rabta

Nous remercions pour leur participation  
à cette 9<sup>ème</sup> Ecole Métabolique

### Les Laboratoires

- ✘ Genzyme
- ✘ Global Pharma Service et Comida Med
- ✘ Sanofi Pasteur
- ✘ Swedish Orphan
- ✘ Junior
- ✘ Pfizer
- ✘ Saiph

### Les Unités de Recherche

- UR/25/04* : Dépistage et prise en charge des maladies héréditaires  
du métabolisme – Service de Pédiatrie – CHU la Rabta - Tunis
- 99/UR/08-28* : Neuropédiatrie – Faculté de Médecine de Sousse
- UR/04/SP03* : Exploration Moléculaire des Maladies Orphelines d'Origine  
Génétique – Institut Pasteur de Tunis
- 05/UR/08-02* : Les Maladies Neurologiques de l'Enfant – Faculté de Médecine  
de Tunis

## Programme

### Vendredi 2 Décembre : matinée

#### 1<sup>ère</sup> Séance : Les Maladies Héréditaires du Métabolisme aujourd'hui et demain

Modérateurs : H. OGIER, F. FEILLET, T. MESSAOUD, K. MONASTIRI  
S. FERCHICHI

09h00- 09h30	Le chemin parcouru et à parcourir.... <i>M.F.BEN DRIDI</i>
09h30-09h40	Discussion
09h40-09h55	Les moyens diagnostiques actuels pour le métabolisme intermédiaire <i>N. KAABACHI</i>
09h55-10h00	Discussion
10h00-10h10	Les moyens diagnostiques actuels pour les maladies de surcharge lysosomale <i>A. MILED</i>
10h10-10h15	Discussion
10h15-10h20	La génétique au service des maladies héréditaires du métabolisme <i>S. ABDELHAK</i>
10H20-10H25	Discussion
10h25-11h00	<i>Pause café –visite des posters</i>

#### 2<sup>ème</sup> Séance : Les Urgences métaboliques

Modérateurs : B. HERON, A. HARBI, N. KAABACHI, H. SBOUI, K. MNIF  
L. BOUGHAMOURA

11h00-11h30	Les hypoglycémies <i>N. TEBIB</i>
11h30-11h40	Discussion
11h40-12h10	Les acidoses métaboliques <i>F. FEILLET</i>
12h10-12h20	Discussion
12h20-12h50	Les détresses neurologiques <i>H. OGIER DE BAULNY</i>
12h50-13h00	Discussion
13h00-14h30	Déjeuner – visite des posters

## Vendredi 2 Décembre : Après-midi

### 1<sup>ère</sup> Séance : Ateliers : Les Urgences Métaboliques

14h30-15h30

**Atelier 1**  
H. OGIER, N. TEBIB  
A. BEN CHEHIDA

**Atelier 2**  
F. FEILLET, H. AZZOUZ  
R. BEN ABDELAZIZ

15h30-15h50

**Hommage au Professeur Abderraouf MEBAZAA**

### 2<sup>ème</sup> Séance : Les Maladies de Surcharge Lysosomale

**Modérateurs : Ch. TRIKI, C. DZIRI, A.S. LAPOINTE**

15h50-16h10

Association de parents d'enfants atteints de maladies lysosomales (VML Tunisie) : présentation, objectifs, activités  
*A. SALEM*

16h10-16h20

Discussion

16h20-16h50

Prise en charge des maladies lysosomales : mise en place d'une consultation multidisciplinaire

*B. HERON*

16h50-17h00

Discussion

17h00-17h15

*Pause café- visite des posters*

### 3<sup>ème</sup> Séance : Annonce du diagnostic d'une Maladie Héréditaire du Métabolisme

**Modérateurs : M.F. BEN DRIDI, N. GADDOUR, J. DERIPPE, H. KAMMOUN**

17h15-17h45

Les modalités, le vécu

*H. OGIER DE BAULNY*

17h45-18h00

Discussion

## Samedi 3 Décembre : matinée

### 1<sup>ère</sup> Séance : Le Registre National

**Modérateurs : A. KHELIF, H. GHANNEM, E. BOUAJINA, Z. BAHLOUL**

09h00-9h30

Aspects méthodologiques et mise en place

*M. H'SAÏRI*

09h30-09h45

Discussion

09h45-10h15

Expérience pilote pour les maladies rares : la maladie de Gaucher

*H. BEN TURKIA*

10h15-10h30

Discussion

10h30-11h00

Pause-café

### 2<sup>ème</sup> Séance : Communications courtes des posters affichés

**Modérateurs : N. KAABACHI, K. MONASTIRI, N. TEBIB, Ch. TRIKI**

11h00-12h00

Présentation de 3 mn par poster

12h00

Clôture

# Conférences

## LA GENETIQUE AU SERVICE DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

S. Abdelhak pour l'Unité de Recherche Maladies Orphelines d'Origine Génétique<sup>u</sup> et Collaborateurs\*

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) ou erreurs innées du métabolisme constituent un groupe très hétérogène d'affections dues à un déficit enzymatique d'origine génétique. A l'heure actuelle, plus de 1000 maladies ont été identifiées; ce nombre ne cesse d'augmenter au fur et à mesure de la progression des techniques d'investigation biochimiques et moléculaires. La plupart des MHM ne sont pas traitables, mais depuis quelques années le nombre des pathologies traitables augmente. L'incidence exacte est encore mal connue mais d'après les études épidémiologiques récentes, elle est estimée à un cas pour environ 2500 naissances pour toutes les maladies héréditaires du métabolisme.

En Tunisie, les maladies héréditaires du métabolisme sont relativement fréquentes à cause du fort taux de consanguinité. Au cours des dernières années plusieurs de ces maladies ont fait l'objet d'une étude moléculaire afin d'identifier le spectre mutationnel de ces affections en vue de proposer un diagnostic moléculaire.

En collaboration avec différents services cliniques, nous avons étudié le spectre mutationnel de plusieurs maladies métaboliques à savoir la maladie de Gaucher, les glycogénoses de type Ia et de type III, la tyrosinémie de type II, la PCU, la maladie de Wilson, l'hyperoxalurie primaire etc. Quatre familles algériennes ayant un déficit en biotinidase ont également été étudiées.

Le spectre mutationnel de ces affections est plus ou moins hétérogène selon les affections. A un extrême, on trouve le Niemann Pick de type B avec une seule mutation et la glycogénose de type Ia avec deux mutations seulement identifiées chez les patients. A l'autre extrême on retrouve la maladie de Wilson avec presque une mutation par famille, un grand nombre de patients étant hétérozygotes composites.

La distribution géographique des mutations permet de mettre en évidence des spécificités régionales, c'est le cas de la glycogénose de type III dans une région du centre tunisien où tous les patients partagent la même mutation. Beaucoup de mutations sont partagées avec d'autres pays maghrébins ou bien avec des pays du sud de la Méditerranée.

L'investigation moléculaire a permis de mettre en place des arbres décisionnels pour le diagnostic moléculaire de ces affections. Cette étude a permis de répondre aux demandes de conseil génétique et de diagnostic anténatal pour les familles. Pour la tyrosinémie de type II un diagnostic à la naissance a pu être posé, permettant ainsi la prise en charge précoce du patient. Dans le cas de la maladie de Gaucher, l'étude moléculaire a permis de mieux choisir le donneur de greffe, de même pour l'hyperoxalurie primaire.

Ce travail n'aurait pu être réalisé sans la collaboration inter- institutionnelle et multidisciplinaire à l'échelle nationale et internationale.

F. Ben Rhouma, W. Cherif, M. Nagara, H. Messai, S. Ben Fadhel, L. Romdhane, A. Tiar, R. Kefi, Y. Bouyacoub, I. Dorboz, H. Azaiez, S. Hsouna, C. Charfeddine, N. Ben Halim, S. Romdhane, I. Arfa.

\*N. Tebib, H. Ben Turkia, J. Chemli, H. Azzouz, A. Ayadi, M.F. Ben Dridi, S. Khemir, N. Kaabachi, K. Monastiri, A. Mekki, A. Ben Chehida, E. Kerkeni, N. Zouari, R. Mrad, L. Boughammoura, M. Hachicha, N. Gouider Khouja, F. Amri, M. Harbi, M.T. Sfar, S. Mseddi, M. Mokni, S. Ben Yahia, M. Kheirallah, N. Miladi, A. Lebled, M. Hamlaoui, S. Ben Ammar, O. Tanguy, C. Caillaud, O. Amaral, MC. Sa Miranda, I. Maire, M.T. Vannier, A. Slama.

## **PRISE EN CHARGE DES MALADIES LYSOSOMALES : MISE EN PLACE D'UNE CONSULTATION MULTIDISCIPLINAIRE**

Docteur Bénédicte Héron

Service de Neuropédiatrie, Centre Référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Trousseau, APHP, France

---

Une consultation multidisciplinaire (CMD) orientée sur la prise en charge d'enfants atteints de maladies lysosomales a été créée en décembre 1995 en neuropédiatrie à l'Hôpital St Vincent de Paul à la demande de l'Association de Familles Vaincre les Maladies Lysosomales ; elle se déroule depuis 2005 à l'hôpital Trousseau à l'APHP en raison du transfert d'activité.

La pluridisciplinarité est assurée par différents spécialistes, selon les possibilités locales : chirurgien-orthopédiste, chirurgien viscéral, gastro-entérologue, généticien, médecin de la douleur, ophtalmologue, otorhino-laryngologiste, stomatologue et neuropédiatre coordonnateur. Y participent aussi une assistante sociale et une diététicienne et parfois une psychologue.

Cette consultation se déroule le plus souvent en hospitalisation de jour, rarement en hospitalisation traditionnelle sur 2 ou 3 jours, au cours de laquelle sont effectuées des consultations pédiatriques spécialisées, si possible au lit de l'enfant et toujours en présence de ses parents, et des explorations complémentaires si nécessaire (échographie cardiaque, radiographies, audiométrie, enregistrement de TcPO2-TcPCO2 ou SaO2, EEG, biologie, prélèvements biochimiques spécialisés ou génétiques, ...).

Près de 250 enfants et adolescents atteints de maladie lysosomale, âgés de 4 mois à 20 ans, ont été reçus dans le cadre de cette CMD à une ou plusieurs reprises. Les pathologies les plus représentées sont : les leucodystrophies métachromatiques, les mucopolysaccharidoses (maladies de SanFilippo, Hunter, Hürler et Hürler-Scheie, Maroteaux-Lamy), maladie de Niemann-Pick de type C, et gangliosidoses à GM2. Les autres diagnostics sont : céréoïde-lipofuscinose et dystrophie neuro-axonale, gangliosidose à GM1, mannosidose, fucosidose, mucopolidose type II, III et IV.

Le premier objectif de cette consultation multidisciplinaire est de faire une évaluation globale et précise de l'état de l'enfant en liaison étroite avec les parents et les équipes soignantes habituelles, ouvrant sur d'éventuelles propositions thérapeutiques.

Cette CMD ne se substitue pas à l'équipe de proximité qui suit habituellement l'enfant, mais un suivi pluridisciplinaire périodique peut être assuré à la demande des médecins de l'enfant ou de ses parents.

Cette consultation a aussi un rôle de conseil ou de 2ème avis, en particulier au moment du diagnostic ou bien en cas d'évolutivité de la maladie ou lorsque se pose la question d'un acte chirurgical (traitement orthopédique, gastrostomie). Elle permet de proposer des soins ou traitements difficiles à effectuer en service moins spécialisé en raison de l'état de l'enfant et de sa non coopération (examen ophtalmologique et soins stomatologiques en particulier). Cette Consultation MultiDisciplinaire au sein du Centre Référence des Maladies Lysosomales (2005) permet aussi de recueillir des données sur l'évolution de ces différentes pathologies rares, sur l'intérêt et l'efficacité des traitements symptomatiques (douleur, spasticité, épilepsie) et de débiter et évaluer les thérapeutiques spécifiques (Cérézyme pour la maladie de Gaucher, Aldurazyme® pour la MPSI, Elapraxe® pour la MPSII, Naglazyme® pour la MPSVI, Zavesca® pour la maladie de Niemann-Pick C, ...).

Les limites de cette consultation comportent en particulier la lourdeur de la journée de bilan pour des enfants déjà fragilisés, la complexité d'organisation et la difficulté à rassembler régulièrement une équipe pluridisciplinaire complète. Elle repose en grande partie sur la motivation des personnes qui y participent.

## **PRISE EN CHARGE DES MALADIES LYSOSOMALES : MISE EN PLACE D'UNE CONSULTATION MULTIDISCIPLINAIRE**

Docteur Bénédicte Héron  
Service de Neuropédiatrie, Centre Référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Trousseau, APHP,  
France

---

Une consultation multidisciplinaire (CMD) orientée sur la prise en charge d'enfants atteints de maladies lysosomales a été créée en décembre 1995 en neuropédiatrie à l'Hôpital St Vincent de Paul à la demande de l'Association de Familles Vaincre les Maladies Lysosomales ; elle se déroule depuis 2005 à l'hôpital Trousseau à L'APHP en raison du transfert d'activité.

La pluridisciplinarité est assurée par différents spécialistes, selon les possibilités locales : chirurgien-orthopédiste, chirurgien viscéral, gastro-entérologue, généticien, médecin de la douleur, ophtalmologue, otorhino-laryngologiste, stomatologue et neuropédiatre coordonnateur. Y participent aussi une assistante sociale et une diététicienne et parfois une psychologue.

Cette consultation se déroule le plus souvent en hospitalisation de jour, rarement en hospitalisation traditionnelle sur 2 ou 3 jours, au cours de laquelle sont effectuées des consultations pédiatriques spécialisées, si possible au lit de l'enfant et toujours en présence de ses parents, et des explorations complémentaires si nécessaire (échographie cardiaque, radiographies, audiométrie, enregistrement de TcPO<sub>2</sub>-TcPCO<sub>2</sub> ou SaO<sub>2</sub>, EEG, biologie, prélèvements biochimiques spécialisés ou génétiques, ...).

Près de 250 enfants et adolescents atteints de maladie lysosomale, âgés de 4 mois à 20 ans, ont été reçus dans le cadre de cette CMD à une ou plusieurs reprises. Les pathologies les plus représentées sont : les leucodystrophies métachromatiques, les mucopolysaccharidoses (maladies de SanFilippo, Hunter, Hürler et Hürler-Scheie, Maroteaux-Lamy), maladie de Niemann-Pick de type C, et gangliosidoses à GM2. Les autres diagnostics sont : céroïde-lipofuscinose et dystrophie neuro-axonale, gangliosidose à GM1, mannosidose, fucosidose, mucopolipidose type II, III et IV.

Le premier objectif de cette consultation multidisciplinaire est de faire une évaluation globale et précise de l'état de l'enfant en liaison étroite avec les parents et les équipes soignantes habituelles, ouvrant sur d'éventuelles propositions thérapeutiques.

Cette CMD ne se substitue pas à l'équipe de proximité qui suit habituellement l'enfant, mais un suivi pluridisciplinaire périodique peut être assuré à la demande des médecins de l'enfant ou de ses parents.

Cette consultation a aussi un rôle de conseil ou de 2<sup>ème</sup> avis, en particulier au moment du diagnostic ou bien en cas d'évolutivité de la maladie ou lorsque se pose la question d'un acte chirurgical (traitement orthopédique, gastrostomie). Elle permet de proposer des soins ou traitements difficiles à effectuer en service moins spécialisé en raison de l'état de l'enfant et de sa non coopération (examen ophtalmologique et soins stomatologiques en particulier).

Cette Consultation MultiDisciplinaire au sein du Centre Référence des Maladies Lysosomales (2005) permet aussi de recueillir des données sur l'évolution de ces différentes pathologies rares, sur l'intérêt et l'efficacité des traitements symptomatiques (douleur, spasticité, épilepsie) et de débiter et évaluer les thérapeutiques spécifiques (Cérézyme pour la maladie de Gaucher, Aldurazyme<sup>®</sup> pour la MPSI, Elaprased<sup>®</sup> pour la MPSII, Naglazyme<sup>®</sup> pour la MPSVI, Zavesca<sup>®</sup> pour la maladie de Niemann-Pick C, ...).

Les limites de cette consultation comportent en particulier la lourdeur de la journée de bilan pour des enfants déjà fragilisés, la complexité d'organisation et la difficulté à rassembler régulièrement une équipe pluridisciplinaire complète. Elle repose en grande partie sur la motivation des personnes qui y participent.

## **LES REGISTRES DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES ASPECTS METHODOLOGIQUES**

Mohamed Hsairi\*, Hajer Skhiri\*, Heger Ben Gobrane\*  
Institut National de la Santé Publique

---

### **INTRODUCTION**

Les maladies métaboliques héréditaires sont très rares individuellement; leur incidence varie entre 1/8000 et 1/100000 (ou plus) naissances. Les maladies métaboliques s'appellent «héréditaires», et non pas «congénitales», car elles sont d'origine génétique mais ne se manifestent pas toujours à la naissance.

Il existe une très grande variabilité clinique dans la sévérité des symptômes et dans l'âge de présentation. Cette variabilité dépend du substrat génétique, de l'activité enzymatique résiduelle et des différents facteurs environnementaux.

Ces maladies qui appartiennent aux affections orphelines sont relativement mal connues sur le plan épidémiologique. En raison de la lourdeur des enquêtes ponctuelles répétées dans le temps, la mise en place de registres est fortement recommandée pour une meilleure connaissance de l'épidémiologie de ces pathologies.

### **DEFINITION ET INTERETS DES REGISTRES**

Un registre de morbidité est une structure épidémiologique qui réalise l'enregistrement continu et exhaustif des cas d'une pathologie donnée dans une région géographique donnée. Le principal objectif d'un registre des maladies métaboliques héréditaires est de recueillir et de coder l'information sur tous les cas de MMH, afin d'établir des statistiques sur l'incidence de ces maladies dans une population bien définie. Par la suite, d'autres intérêts des registres ont été avancés :

- Les registres permettent de connaître les fluctuations dans le temps des phénomènes morbides. Ils sont adaptés à l'étude des fluctuations à court terme d'affections rares (les maladies métaboliques héréditaires par exemple) et de diagnostic objectif pour lesquelles ils jouent le rôle de système d'alerte. Ils permettent également l'étude des fluctuations à «moyen terme».
- Les registres de morbidité représentent le meilleur moyen de connaître avec précision l'incidence d'une pathologie.
- Les registres permettent de mener des études étiologiques. Les enquêtes cas témoins devient plus facile à réaliser ; l'inclusion des cas se fera à partir des registres.
- Les registres peuvent également aider à la réalisation des études de recherche clinique sur le plan pronostique.
- L'évaluation d'actions de santé publique réalisées dans une ou plusieurs régions couvertes par les registres est plus simple et méthodologiquement plus satisfaisante que les enquêtes ponctuelles avant/après.
- Au niveau génétique, un registre peut servir de base documentaire pour les anomalies génétiques, du fait qu'il contient un grand nombre de cas génétiques rares et bien documentés. Il peut aider à reconnaître de nouveaux syndromes et les conditions de leur survenue et ceci à travers notamment une collaboration internationale.
- Au niveau socio-économique, les registres permettent dans certains cas d'assurer le suivi des enfants atteints. Cela donne la possibilité d'informer sur des traitements nouveaux réalisables (médicaux et chirurgicaux), sur l'existence d'établissements ou de structures médico-sociales spécialisées, sur la nécessité de conseil génétique.

Ainsi et en raison de l'importance des implications de ces registres, ils doivent obéir à une méthodologie rigoureuse.

### **ASPECTS METHODOLOGIQUES DES REGISTRES**

Un certain nombre d'étapes doivent être franchies avant de rendre le registre opérationnel. Elles ont pour finalités de préciser la population cible, la nature des informations à recueillir et les sources d'informations, les modalités de recueil des données et les modalités de saisie et d'analyse des données.

## **Zone géographique ciblée**

La zone géographique objet de la mise en place du registre doit être clairement définie et la population bien décrite, notamment sur la plan démographiques (taille de la population, nombre de naissances etc.). L'idéal pour des maladies rares telles que les MMH, serait de cibler le niveau national.

## **Recueil des données**

### *Critères d'inclusion des cas :*

Les critères d'inclusion des cas doivent être clairement définis au niveau des modalités de diagnostic. Il n'est pas indispensable pour un registre d'avoir une confirmation absolue du diagnostic ; une forte présomption à travers un faisceau d'arguments cliniques et para cliniques pourrait être suffisante.

Pour les MMH, on peut distinguer 3 groupes principaux groupes:

- les maladies avec un décours chronique, lentement progressif, souvent avec plusieurs organes intéressés,
- les maladies à présentation aiguë ou à décours intermittent, déclenchées par le jeûne, les infections, les changements d'alimentation,
- les maladies asymptomatiques ou peu symptomatiques chez l'enfant mais qui ont des conséquences à l'âge adulte (comme les hyperlipidémies).

### *Enregistrement des cas :*

L'idéal serait que l'enregistrement des cas soit effectué de façon active par un médecin auprès de différentes sources de données. L'information médicale obtenue permet d'une part de décider de l'inclusion de l'enfant, et d'autre part d'avoir une description clinique de son affection ; cette information est extraite directement à partir des dossiers médicaux. Il n'y a pas d'examen clinique de l'enfant. Les parents de ces enfants sont tenus informés de ce recueil de données.

Les informations médicales sont recueillies sur une fiche d'enregistrement nominative, sur laquelle les informations sont par la suite codées.

La conception d'une base de données en ligne, sécurisée, auprès des sources potentielles de diagnostic et de prise en charge est possible à condition d'obtenir une bonne adhésion des intervenants.

Les certificats de décès constituent également une source importante de données pour le registre des MMH.

### *Nature des données à recueillir :*

Les données à recueillir sont relatives :

- Au déroulement de la grossesse et de l'accouchement
- Aux caractéristiques de la maladie : date de diagnostic, modalités du diagnostic et nature de la symptomatologie
- Aux antécédents familiaux de MMH, à la notion de consanguinité des parents
- Aux caractéristiques socio économiques des parents : niveau de scolarisation , profession etc.

La qualité de recueil des données est tributaire de l'adhésion du corps médical. L'accès aux dossiers médicaux doit être aisé pour les médecins chargés de collecter les données. Il est de même indispensable d'accéder facilement aux certificats de décès et d'obtenir assez rapidement des renseignements relatifs aux malades décédés auprès des médecins traitants. Dans tous les cas le personnel du registre doit se déplacer de façon périodique, pour collecter et/ou vérifier et/ou compléter sur place les informations.

## **Codage et saisie des données**

Le problème de codification des données se pose car la CIM10 n'est pas adaptée à ce genre de pathologies, comme le montre cet extrait de cette classification.

E70	anomalies du métabolisme des acides aminés aromatiques
E70.0	phénylcétonurie classique
E70.1	autres hyperphénylalaninémies
E70.2	anomalies du métabolisme de la tyrosine
E70.3	albinisme
E70.8	autres anomalies du métabolisme des acides aminés aromatiques
E70.9	anomalies du métabolisme des acides aminés aromatiques, sans précision

E71	anomalies du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée et du métabolisme des acides gras
E71.0	maladie des urines à odeur de sirop d'érable
E71.1	autres anomalies du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée
E71.2	anomalie du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée, sans précision
E71.3	anomalie du métabolisme des acides gras
E72	autres anomalies du métabolisme des acides aminés
E72.0	anomalies du transport des acides aminés
E72.1	anomalies du métabolisme des acides aminés soufrés
E72.2	anomalies du cycle de l'uréogénèse
E72.3	anomalies du métabolisme de la lysine et de l'hydroxylysine
E72.4	anomalies du métabolisme de l'ornithine
E72.5	anomalies du métabolisme de la glycine
E72.8	autres anomalies précisées du métabolisme des acides aminés
E72.9	anomalie du métabolisme des acides aminés, sans précision

Les données à saisir peuvent parvenir sous différentes formes : données collectées de façon active, données de comptes rendus de biologie.....Une bonne organisation au niveau de la saisie de ces données est indispensable pour pouvoir bien gérer ce flux d'informations.

Pour éviter d'avoir des doublons au niveau de la saisie, il est utile d'avoir un fichier informatisé indexé sur le nom et prénom. Ce type de fichier permettra de repérer si le présumé nouveau cas de MMH a été déjà saisi ou non.

### ***Analyse des données***

Avant de commencer l'analyse des données proprement dite, il faut refaire encore les vérifications de recherche de doublons, des données manquants, des données aberrantes ou incohérentes ; par la suite, on calculera l'incidence. La comparaison de l'incidence dans le temps et avec les données d'autres pays est recommandée.

Le calcul de la prévalence des MMH nécessite une mise à jour régulière des données de suivi des enfants atteints de ces affections.

### **Contrôle de qualité des données enregistrées**

#### ***Exhaustivité***

En raison de l'intérêt des données du registre des MMH, il est nécessaire que ces données atteignent un maximum de précision notamment au niveau de l'exhaustivité.

L'exhaustivité de l'enregistrement peut être définie par le fait que tous les MMH incidents diagnostiqués dans la population cible sont inclus dans la base de données du registre. Le plus souvent, les problèmes de non exhaustivité de l'enregistrement sont liés à l'impossibilité d'identifier et d'inclure tous les MMH incidents : Le plus souvent, le non exhaustivité est liée à l'omission de certaines sources de données au niveau de la collecte des données. Certains indicateurs permettent de juger de l'exhaustivité des données :

- le nombre de sources par cas : plus ce nombre est important, plus l'exhaustivité est meilleure.
- La proportion de cas rapportés pour la première fois au registre par un moyen autre que le certificat de décès. Plus cette proportion augmente, plus l'exhaustivité est meilleure.
- La stabilité temporelle du taux d'incidence constitue également un élément en faveur de l'exhaustivité de l'enregistrement
- La comparabilité d'incidence entre différentes populations.

#### ***Validité***

La validité est définie comme la proportion de cas pour lesquels les données enregistrées sont exactes.

Il existe 3 méthodes pour évaluer la validité des données :

- méthode des critères diagnostiques ;
- méthode de contrôle des enregistrements ;
- méthode de vérification de la cohérence interne des dossiers ;

- la méthode des critères diagnostiques : Cette méthode consiste à calculer la proportion de cas dont la base de diagnostic est jugée fiable.

- La méthode de contrôle des enregistrements : s'appuie sur une comparaison minutieuse des données enregistrés avec les documents décrivant le cas, généralement par un observateur externe.

- La méthode de vérification de la cohérence interne : consiste à rechercher des codes aberrants ou les codes incompatibles pour différentes variables dans un même enregistrement, par exemple le niveau de scolarisation de la mère et sa profession.

### **Modalités d'organisation**

La confidentialité des informations doit être assurée d'autant plus qu'il s'agit de données nominatives. Il est fortement recommandé de constituer un comité consultatif pour assurer le suivi et évaluation du registre, ainsi que pour obtenir une meilleure adhésion des différents partenaires à cette œuvre.

### **CONCLUSION**

Les registres de morbidité constituent un outil épidémiologique précieux permettant d'apporter des informations utiles à quatre niveaux,

- pour les décideurs qui disposeront de données d'incidence, de prévalence, de tendance et de distribution géographique, nécessaires pour la planification des équipements et des personnels nécessaires à la prise en charge.
- pour les chercheurs qui auront plus de facilités à vérifier leurs hypothèses de recherche.
- pour les cliniciens qui peuvent ainsi évaluer leurs activités de soins.

### **REFERENCES**

Luisa Bonafé, Diana Ballhausen, Division de Pédiatrie Moléculaire, CHUV, Lausanne.  
Le dépistage sélectif des maladies métaboliques au cabinet du pédiatre.  
*Pediatrica* 2005,16 :11-14

European Organization for Rare Diseases. Rapport de la Conférence Européenne sur les Maladies Rares (ECRD) 2005. Luxembourg 2005 :142p.

Registre des handicaps de l'enfant et Observatoire périnatal. Rapport de 12 ans d'Enregistrement. Bruxelles, REHOP,2001 :71p

Cans C, Wihelm L, Baille F, du Mazaubrun C, Grandjean H, Rumeau Rouquette C.  
Aetiological findings and associated factors in children with severe mental retardation.  
*Develop Med Child Neurol*, 1999, 41:233-239.

Cans C, Rumeau-Rouquette C.  
Les maladies et handicaps rares. Données épidémiologiques.  
*Réadaptations* n°465:13-15, Décembre 1999.

Guillem P, Lavergne C, Cans C. Comment calculer l'exhaustivité d'un registre de morbidité ? Une alternative à la méthode de capture-recapture *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2000, 48:41-51.

Division de la surveillance de la santé et de l'épidémiologie Canada. Les anomalies Congénitales au Canada. <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/rhs-ssg/index.html>.

Wen SW, Rouleau J, Lowry RB et coll. Congenital anomalies ascertained by two record systems run parallel in the Canadian Province of Alberta. *Can J Public Health* 2000; 91: 193-6.

## LE REGISTRE NATIONAL DE LA MALADIE DE GAUCHER

DR BEN TURKIA H, PR MF.BEN DRIDI

---

Unité de recherche 25/04- Service de Pédiatrie- Hôpital La Rabta Tunis

La maladie de Gaucher est la plus fréquente des maladies lysosomales. C'est une maladie génétique qui résulte du déficit d'activité de la glucocérébrosidase à l'origine d'une accumulation de glucocérébroside dans les macrophages tissulaires essentiellement du foie, de la rate et de l'os. Le tableau clinique comprend une hépatosplénomégalie, une anémie, une thrombopénie et des atteintes osseuses. Plus rarement, une atteinte neurologique de pronostic péjoratif peut s'y associer. Ces retentissements systémiques parfois invalidants peuvent être constatés à tout âge et leur évolution imprévisible peut entraîner des complications irréversibles.

L'avancée de la recherche a permis une meilleure caractérisation de cette maladie et surtout le développement de thérapeutiques, certes efficaces mais coûteuses, qui ont transformé son pronostic.

### 1- Maladie de Gaucher : état de lieux en Tunisie

Les données relatives aux aspects épidémiologiques, cliniques, génétiques et évolutives de la Maladie de Gaucher sont disparates. Elles font état d'une maladie qui ne semble pas rare, d'une répartition géographique particulière, de la description de phénotypes particuliers et d'une sévérité difficile à évaluer en l'absence de données exhaustives et complètes.

❖ **Epidémiologie** : nous disposons de données résultant d'enquêtes multicentriques nationales (2001, 2005 mise à jour en 2009) qui ont certes permis d'approcher la prévalence de la maladie de Gaucher en Tunisie (0.92/10<sup>5</sup>NV) et de ressortir des particularités épidémiologiques propres à notre population mais posent la problématique de leur exhaustivité et de la valeur ponctuelle des données fournies.

❖ **Diagnostic** : 35 % des patients n'avaient pas de confirmation enzymatique lors de la dernière enquête. Pour les cas confirmés, l'étude enzymatique est réalisée en France. Le diagnostic est parfois porté tardivement au stade de complications irréversibles. Seuls sont explorés le cas index, parfois les parents; l'enquête familiale n'est pas réalisée sachant la fréquence des formes pauci-symptomatiques.

Le diagnostic prénatal est aussi réalisé en France; on assiste encore à des familles multiplex du fait de l'absence de plateau technique de DPN et de la méconnaissance du circuit de diagnostic PN.

Le laboratoire de biochimie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse a mis en place le dosage de la  $\beta$ - Glucocérébrosidase en 2005, il a reçu 39 demandes en 6 ans : méconnaissance de la part des praticiens ?, délai de résultat, quantité de sang nécessaire ?, prélèvements non conformes ?

Le dosage des marqueurs à valeur pronostic et permettant le suivi (chitotriosidase, TRAP) n'est pas disponible.

❖ **L'étude moléculaire du gène GBA**: il a été possible grâce au partenariat du service de pédiatrie de l'hôpital La Rabta avec l'unité de recherche MIGOD de l'institut Pasteur de Tunis. Cette étude est réalisée depuis 2003 dans le cadre de la recherche et non en routine. Les exons 9 et 10 et plus récemment 3 et 6 sont étudiés.

❖ **La prise en charge** : les études multicentriques ont montré que certains malades, après un suivi dans leur service d'origine, sont souvent perdus de vue. La splénectomie s'envisage encore en cas d'hypersplénisme avec ses conséquences morbides sur l'atteinte osseuse. Les protocoles d'évaluation et de soins ne sont pas harmonisés.

Le service de pédiatrie de l'hôpital La Rabta représente depuis plus de 20 ans le service de référence dans la prise en charge des maladies lysosomales en général et de la maladie de Gaucher en particulier. Il assure le suivi de la plus grande cohorte de malades pédiatriques et adultes qui nous sont référés par d'autres spécialités.

Il représente depuis 2008 également le seul centre d'investigations cliniques à l'échelle de l'Afrique.

❖ **Les traitements** : aucun traitement spécifique n'a d'AMM en Tunisie vu son coût, tous les patients sont traités au service de pédiatrie de l'hôpital La Rabta. La CNAM assure le traitement de 2 patients depuis 2001, les autres malades sont traités dans le cadre d'essais thérapeutiques par l'enzymothérapie de substitution ou par réducteur de substrat. Une allogreffe de moelle osseuse a été envisagée chez 5 autres patients avec des résultats variables.

## 2- Pourquoi un registre de la maladie de Gaucher pour la Tunisie ?

La revue de l'état des lieux de la MG dans notre pays soulève beaucoup d'insuffisances dans la gestion des patients atteints, un manque de concertation multidisciplinaire, l'absence d'harmonisation du bilan lésionnel, du suivi et des indications au traitement aussi bien symptomatique que spécifique. A cela s'ajoute une demande pressante de démarche rationnelle pour le diagnostic, le suivi, le traitement d'où l'idée du registre national qui est le fruit d'un projet de valorisation des résultats de la recherche (VRR 2007-2009) de l'unité de dépistage et de prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme (UR25/04)

### 2.1 Les objectifs du registre :

- faciliter le recueil exhaustif de tous les cas de maladie de Gaucher en vue d'apprécier ses caractéristiques épidémiologiques.
- améliorer la compréhension de l'histoire naturelle, pré requis indispensable pour une stratégie thérapeutique rationnelle.
- développer les moyens de confirmation biochimique des cas suspectés et assurer le diagnostic prénatal.
- Caractériser le spectre mutationnel de cette maladie dans notre population
- favoriser le partage des ressources et l'échange d'information entre les différents professionnels de la santé
- constituer un **comité d'experts multidisciplinaires** dont le rôle est:
  - d'élaborer des plans de prise en charge thérapeutiques en fonction des conditions socio économiques du pays.
  - formuler des recommandations de prise en charge et de suivi
  - aider les médecins traitant à la prise de décision
  - être reconnu comme des experts par les autorités de tutelle
- Développer la recherche clinique et favoriser les publications dans des revues à comité de lecture.

**2.2 Le promoteur du registre :** est l'unité de recherche 25/04. Des partenaires sont sollicités pour l'assister dans ses missions (institut national de santé, CETG, Faculté de médecine, ATEMMH, laboratoires pharmaceutiques,...)

### 2.3 Méthodologie :

Tous les médecins prenant en charge des malades atteints de maladie de Gaucher peuvent inclure leurs patients dans le registre après leur authentification par l'administrateur du registre.

- Les critères d'inclusion : tous les patients atteints de maladie de Gaucher confirmés par le dosage enzymatique et /ou l'étude moléculaire sont inclus. Les patients dont le tableau clinique est évocateur avec une mise en évidence de cellule de Gaucher seront également inclus dans l'attente d'une confirmation enzymatique.
- Confidentialité : les patients seront mentionnés uniquement par leur numéro d'identification, toutes les informations soumises au registre sont confidentielles. Chaque médecin n'a accès qu'à ses malades.
- Soumission des données : les données initiales et au cours du suivi seront saisies sur une fiche électronique.
- Dans un premier temps ; les données rétrospectives (existant déjà dans la base de données) seront saisies par un médecin contractuel du projet tout en assignant chaque malade à son service d'origine et son médecin traitant.
- Dans un second temps, les médecins pourront inclure les nouveaux patients et/ou mettre à jour les données de leurs patients déjà inclus de façon électronique par l'intermédiaire d'un site internet sécurisé.
- La base de données : est développée par une société prestataire de service. Elle sera conservée sous la responsabilité des 2 coordinateurs principaux du registre.
- Analyse des données à l'aide du logiciel statistique SAS : une analyse globale des données du registre et individuelle pour l'évolution de chaque patient est envisagée après la phase de recueil puis périodiquement.
- les données du registre : pourront être communiquées aux autorités de tutelle en cas de besoin et à la communauté scientifique afin d'aider les professionnels de santé participant à la prise en charge, au traitement ou au diagnostic à mieux comprendre cette pathologie.

#### 2.4 Etat d'avancement :

- Le comité multidisciplinaire d'experts est constitué : il comporte 16 membres représentant les spécialités médicales et chirurgicales ainsi que les autorités de tutelle. le mode de fonctionnement du comité est en cours d'étude.
- Le site WEB de la maladie de Gaucher est en ligne ([www.maladie de Gaucher tunisie.com](http://www.maladie.de.Gaucher.tunisie.com)) : il comporte des rubriques d'intérêt pour la pratique, la recherche, les événements, les publications, l'accès au registre,...
- Le registre électronique est prêt à l'inclusion des données, certaines de ses fonctionnalités sont à développer dans les mois à venir.

**Conclusion :** le registre national de la maladie de Gaucher est une expérience pilote pour d'autres maladies orphelines. Nous invitons tous les professionnels de la santé et les autorités de tutelle à déployer tous leurs efforts et à travailler main dans la main pour la réussite de ce projet.

# Posters

- 1- UNE FORME A REVELATION TARDIVE DE L'ACIDEMIE PROPIONIQUE**  
L. Gargouri, F. Safi, R. Chabchoub Ben Abdallah, F. Turki, O. Tiss, M. Chaabouni  
N. Ben Halima, A.Mahfoudh  
Service de Pédiatrie, Urgence et de Réanimation pédiatriques. CHU Hédi Chaker.  
Sfax
- 2- MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE I : A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS**  
F.Turki<sup>1</sup>, O.Tiss<sup>1</sup>, L.Gargouri<sup>1</sup>, R.Ben Abdallah<sup>1</sup>, N.Ben Halima<sup>1</sup>, M.Hachicha<sup>2</sup>  
A .Mahfoudh<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> : Service de Pédiatrie, Urgences et Réanimation pédiatrique,CHU Hédi Chaker, Sfax  
<sup>2</sup> : Service de Pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax
- 3- FORME PRESYMPTOMATIQUE DE LA MALADIE DE WILSON**  
A propos d'un nouveau cas pédiatrique chez un garçon de 6 ans  
L. Gargouri, F. Safi, R. Chabchoub Ben Abdallah, F.Turki, O.Tiss, M.Chaabouni  
N. Ben Halima, A.Mahfoudh  
Service de Pédiatrie, Urgence et Réanimation pédiatriques,CHU Hédi Chaker, Sfax
- 4- LA MALADIE DE MORQUIO A : A PROPOS DE DEUX CAS**  
Chahed H., Gamoudi N., Ben Mansour Ferchichi S., Miled A.  
Adresse : Laboratoire de Biochimie Hôpital Farhat Hached, Tunisie
- 5- LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE I DE: CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DE DEUX NOUVELLES MUTATIONS DU GENE DE L'ALPHA-L-IDURONIDASE CHEZ LES PATIENTS TUNISIENS**  
Latifa Chkioua<sup>1,2</sup>, Souhir Khedhiri<sup>1,2</sup>, Hadhami Ben Turkia<sup>3</sup>, Rémy Tcheng<sup>4</sup>, Roseline Froissart<sup>4</sup>, Henda Chahed<sup>1,2</sup>, Salima Ferchichi<sup>1,2</sup>, Marie Françoise Ben Dridi<sup>3</sup>,  
Christine Vianey-Saban<sup>4</sup>, Sandrine Laradi<sup>1,2</sup>, Abdelhedi. Miled<sup>1,2</sup>.  
<sup>1</sup> : Laboratoire de biochimie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse  
<sup>2</sup> : Laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de pharmacie de Monastir  
<sup>3</sup> : Service de pédiatrie de l'hôpital LaRabat de Tunis  
<sup>4</sup> : Service des maladies métaboliques héréditaires, centre de Biologie et pathologie Est, Lyon France
- 6- L'ANALYSE MOLECULAIRE DE LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE I EN TUNISIE: IDENTIFICATION DE NOUVELLE MUTATION ET HUIT NOUVEAUX POLYMORPHISMES**  
Latifa Chkioua<sup>1,2</sup>, Souhir Khedhiri<sup>1,2</sup>, Salima Ferchichi<sup>1,2</sup>, Henda Chahed<sup>1,2</sup>, Roseline Froissart<sup>3</sup>, Christine Vianey-Saban<sup>3</sup>, Sandrine Laradi <sup>1,2</sup>, Abdelhedi Miled<sup>1,2</sup>.  
<sup>1</sup> : Laboratoire de biochimie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse  
<sup>2</sup> : Laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de pharmacie de Monastir  
<sup>3</sup> : Service des maladies métaboliques héréditaires, centre de Biologie et pathologie Est, Lyon France
- 7- L'ANALYSE MOLECULAIRE DU GENE IDURONATE -2 - SULFATASE CHEZ DES PATIENTS TUNISIENS ATTEINTS DE MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE II**  
H. Bousrih<sup>1,2</sup>, L. Chkioua <sup>1,2</sup>, S. Khedhiri <sup>1,2</sup>, S. Ferchichi<sup>1,2</sup>, R. Tcheng<sup>3</sup>, H. Chahed<sup>1,2</sup>,  
R. Froissart<sup>3</sup>, C. Vianey-Saban<sup>3</sup>, S. Laradi<sup>1,2</sup>, A. Miled<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup> : Laboratoire de biochimie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse  
<sup>2</sup> : Laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de pharmacie de Monastir  
<sup>3</sup> : Service des maladies métaboliques héréditaires, centre de Biologie et pathologie Est, Lyon France

- 8- EPIDEMIOLOGIE DE LA LEUCODYSTROPHIE METACHROMATIQUE DANS LE CENTRE ET LE SUD TUNISIEN**  
Chahed H<sup>1</sup>, Gammoudi N<sup>1</sup>, Souguir H<sup>1</sup>, Ben Mansour R<sup>1</sup>, Ferchichi S<sup>1</sup>, Frih M<sup>2</sup>, Monastiri k<sup>3</sup>, Miled A<sup>1</sup>.  
1- Laboratoire de Biochimie, CHU Farhat Hached Sousse  
2- Service de neurologie, CHU Fattouma Bourgiba Monatir  
3- Service de pédiatrie, CHU Fattouma Bourgiba Monatir
- 9- EPIDEMIOLOGIE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES DANS LE CENTRE ET LE SUD TUNISIEN**  
Chahed H<sup>1</sup>, Gammoudi N<sup>1</sup>, Souguir H<sup>1</sup>, Ben Mansour R<sup>1</sup>, Ferchichi S<sup>1</sup>  
Boughamoura I<sup>2</sup>, Soyeh N<sup>3</sup>, Miled A<sup>1</sup>.  
1- Laboratoire de Biochimie, CHU Farhat Hached Sousse  
2- Service de pédiatrie, CHU Farhat Hached Sousse  
3- Service de Neonatologie. Hopital F.Hached Sousse
- 10- LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE L'HOMOCYSTINURIE CLASSIQUE**  
I. Abid(1), I. Hsairi (1.2), I. Ayadi (1.2), E. Ellouz (1.2), H. Ben Othman(2)  
N. Kaabachi(3), F. Kamoun (1.2), C. Triki (1.2)  
Service de neurologie pédiatrique(1), CHU H Chaker et unité neuropédiatrie(2), FM Sfax  
Service de biochimie, Hopital La rabta Tunis
- 11- LES CRISES EPILEPTIQUES : UN MODE DE REVELATION DE LA PHENYLACETONURIE**  
I. Ayadi(1.2), E. Chtourou(1), I. Hsairi(1.2), I. Abid(1), H. Ben Othman(2), N. Kaabachi(3), F. Kamoun(1.2), Ch. Triki (1.2)  
Service de neurologie pédiatrique(1), CHU H Chaker et unité neuropédiatrie(2), FMS fax  
Service de biochimie, Hopital La rabta Tunis
- 12- MALADIE DE ZELLWEGER : TROIS MANIFESTATIONS NEONATALES DIFFERENTES**  
Ayed I., Chioukh F.Z., Zardoub R., Zaidi T., Salmen W., Ben Hmida H., Ben Ameer K. Bizid M., Cheillan D.\* , Monastiri K.  
Service de Réanimation et de Médecine Néonatale de Monastir. \* Service des Maladies Héritaires du Métabolisme et Dépistage Néonatal Centre de Biologie et de Pathologie Est, Groupement Hospitalier Est, BRON France
- 13- LE SYNDROME DE LEIGH A PROPOS D'UNE OBSERVATION**  
Ben Hamida. H., Wannas. S., Chioukh. F.Z., Zaidi. T., Ben Ameer. K., Ben Rayana. H., Ayed. I., Zardoub. R., Bizid. M., Bonnefont. J.P.\* , Monastiri. K.  
Service de néonatalogie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir  
\* Laboratoire de biologie moléculaire, hôpital de Necker Enfants Malades
- 14- L'ACIDURIE ARGININOSUCCINIQUE A PROPOS D'UNE OBSERVATION**  
Ben Hamida. H., Zardoub. R., Chioukh. F.Z., Zaidi.T., Ben Ameer. K., Ben Rayana H., Wannas. S., Ayed. I., Bizid. M., Monastiri. K.  
Service de néonatalogie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir
- 15- PHENYLACETONURIE, UN DIAGNOSTIC A FAIRE A TEMPS: A PROPOS DE TROIS FAMILLES**  
Ayed.I., Ben Hmida. H., Ben Rayana H., Zaidi T., Chioukh F.Z., Ladib N., Wannas S., Ben Ameer K., Bizid M., Kaabechi N.\* , Monastiri K.  
Service de néonatalogie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir.  
\* Laboratoire de biochimie, la Rabta, Tunis.

- 16- ACIDEMIE METHYLMALONIQUE A PROPOS DE CINQ OBSERVATIONS**  
Sahli K., Tka C, Gzam A., Bel haj Brahim N., Ayat A., Helara A., Soua H., Ayadi A., Jerbi S., Sfar M.T., Kaabachi N.  
Service de pédiatrie CHU T Sfar Mahdia
- 17- LA MALADIE DE POMPE : A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS**  
Bel Hadj Brahim. N., Salhi K., Ayat. A., Ben Rayana H., Lajm K., Ayadi A., Sfar. M.T.  
Service de Pédiatrie, CHU Tahar Sfar, Mahdia
- 18- MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE I DIAGNOSTIQUEE A L'AGE DE NEUF ANS A PROPOS D'UNE OBSERVATION**  
Ben Rayana H., Bousoffara R., Ayed. I., Wannes. S., Sfar. M.T.  
service de pediatrie CHU Tahar Sfar Mahdia.
- 19- CONVULSION FOLINIQUE- DEPENDANTE A PROPOS D'UNE OBSERVATION**  
Ben Rayana H., Ben Ameer K, Chioukh F.Z., Zardoub. R., Ayed. I., Wannes. S. Ben Hamida H., Bizid M., Zaidi T., Monastiri K.  
Service de réanimation néonatale, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir
- 20- GALACTOSEMIE CONGENITALE : ETUDE D'UNE OBSERVATION**  
S. Elkhnessi, J. Bouguila, S. Tilouche, N. Lazreg, N. Soyah, L. Boughammoura  
Service de pédiatrie Farhat Hached Sousse.
- 21- LE CDG SYNDROME TYPE IA : A PROPOS D'UN CAS**  
S. Hizem, M. Ttrabelsi, A. Atig, F. Maazoul, I. Kraoua, I. Ouertani, M. Chaabouni  
L. Ben Jemaa, R. Mrad, H. Chaabouni  
Service des maladies congénitales ET héréditaires, EPS Charles Nicolle, Tunis
- 22- DIAGNOSTIC PRENATAL DE LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE I : A PROPOS DE SIX FAMILLES**  
A. Attig, M. T Trabelsi, S. Hizem, F. Maazoul, I. Ouertani, I. Kraoua, M. Chaabouni  
H. Azzouz\*, L. Ben Jemaa, R. Mrad, H. Chaabouni  
Service des maladies congénitales ET héréditaires, EPS Charles Nicolle, Tunis  
\*Service de Pédiatrie, La Rabta
- 23- DIAGNOSTIC PRENATAL DE LA MALADIE DE POMPE**  
M. Trabelsi, F. Maazoul, I. Ouertani, L. Kraoua, M. Chaabouni, H. Ben Turkia\*  
L. Ben Jemaa, R. Mrad, H. Chaabouni  
Service des maladies congénitales ET héréditaires, EPS Charles Nicolle, Tunis  
\*Service de Pédiatrie, Hôpital la Rabta
- 24- ETUDE MOLECULAIRE DE LA MALADIE DE GAUCHER EN TUNISIE**  
F. Ben Rhouma<sup>1,2</sup>, W. Cherif<sup>1,3</sup>, H. Ben Turkia<sup>3</sup>, M. Nagara<sup>1</sup>, A. Tiar<sup>1</sup>, R. Kefi<sup>1</sup>,  
M.F. Ben Dridi<sup>3</sup>, J Chemli<sup>4</sup>, S. Hdigi<sup>5</sup>, S. Abdelhak<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> unité de recherche : Exploration Moléculaire des Maladies Orphelines d'Origine Génétique UR04/SP03, Institut Pasteur de Tunis, Tunisie  
<sup>2</sup> Unité de recherche : Maladies Neurologiques de l'Enfant, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie  
<sup>3</sup> Unité de recherche : Dépistage et prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme, Service de Pédiatrie, CHU La Rabta, Tunis  
<sup>4</sup> Service de Pédiatrie, Hôpital Sahloul, Sousse  
<sup>5</sup> Service d'Hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax

- 25- ETUDE DES MUTATIONS DU GENE ABCD1 CHEZ TROIS FAMILLES TUNISIENNES ATTEINTES D'ADRENOLEUCODYSTROPHIE**  
F. Kallabi<sup>1</sup>, A. Ben Chehida<sup>2</sup>, H. Ben Turkia<sup>2</sup>, G. Ben Salah<sup>1</sup>, M. F. Ben Dridi<sup>2</sup>  
F. Fakhfakh<sup>1</sup>, H. Kamoun<sup>1,3</sup>  
1- Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine – Faculté de médecine de Sfax  
2- Service de Pédiatrie – hôpital La Rabta - Tunis  
3- Service de Génétique Médicale – hôpital Hédi Chaker – Sfax
- 26- TYROSINEMIE TYPE 2 A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS**  
M. Oujra, H. Azzouz, R. Ben Abdelaziz, A. Ben Chehida, H. Ben Turkia, M.S. Abdelmoula  
N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de pédiatrie et des maladies métaboliques La Rabta, Tunis
- 27- LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE : ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE DANS LA MALADIE DE GAUCHER (A PROPOS DE 5 CAS)**  
H. Boudabbous, H. Ben Turkia, S. Ladab, H. Azzouz, A. Ben Chehida, R. Ben Abdelaziz, M.S. Abdelmoula, T. Ben Othman, N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de pédiatrie et des maladies métaboliques La Rabta, Tunis  
Service d'Hématologie, Centre de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis
- 28- SYNDROME DE BICKEL-FANCONI : A PROPOS D'UNE OBSERVATION**  
H. Boudabbous, H. Ben Turkia, A. Ben Chehida, H. Azzouz, R. Ben Abdelaziz, M.S. Abdelmoula  
N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de Pédiatrie, Hôpital la Rabta, Tunis
- 29- LE SYNDROME DE DORFMAN-CHANARIN ( A PROPOS D'UN CAS )**  
H. Boudabbous, H. Ben Turkia, A. Ben Chehida, H. Azzouz, R. Ben Abdelaziz, M.S. Abdelmoula  
N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de Pédiatrie, Hôpital la Rabta, Tunis
- 30- PREMIERE EXPERIENCE TUNISIENNE DU TRAITEMENT ENZYMATIQUE DE LA MALADIE DE POMPE**  
M. Oujra, H. Ben Turkia, A. Ben Chehida, H. Azzouz, R. Ben Abdelaziz, M.S. Abdelmoula  
N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de Pédiatrie, Hôpital la Rabta, Tunis
- 31- LA TUBULOPATHIE AU COURS DE LA TYROSINEMIE DE TYPE 1**  
Oujra M, Azzouz H, Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Ben Turkia H, Abdelmoula MS, Tebib N, Ben Dridi MF.  
Service de pédiatrie et des maladies métaboliques La Rabta, Tunis
- 32- GUIDE DESTINE AUX ENFANTS ATTEINTS DE TYROSINEMIE TYPE I**  
Z. Ben Ameer, H. Azzouz, J. Wenz, E. Dupont, N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Unité diététique, service de Pédiatrie – Hôpital la Rabta  
Unité diététique, Hôpital Bicêtre, Paris, France

## 1

### UNE FORME A REVELATION TARDIVE DE L'ACIDEMIE PROPIONIQUE

L. Gargouri, F. Safi, R. Chabchoub Ben Abdallah, F. Turki, O. Tiss, M. Chaabouni, N. Ben Halima, A. Mahfoudh  
Service de Pédiatrie, Urgence et de Réanimation pédiatrique - CHU Hédi Chaker - Sfax

**Objectif:** L'acidémie propionique est une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif secondaire au déficit de la propionyl-coenzyme A carboxylase. On rapporte un cas d'acidémie propionique ayant débuté à l'âge de 2 ans et demi dans le but d'analyser les particularités des formes à révélation tardive et de rappeler les manifestations cliniques ainsi que les particularités biochimiques, thérapeutiques et évolutives de cette maladie.

**Observation :** un garçon, sans antécédents pathologiques particuliers, issu d'un mariage consanguin de premier degré, a présenté à l'âge de 2 ans et demi des vomissements incoercibles avec léthargie suivi par l'installation d'un trouble de la conscience nécessitant une prise en charge en unité de soins intensif. A la biologie, il avait une leuconeutropénie, une thrombopénie, une acidose métabolique au gaz du sang et une cétonurie à 2 croix.

Un taux élevé de glycinémie à 1385  $\mu\text{mol/l}$  a été retrouvé à la chromatographie des acides aminés plasmatiques associé un taux élevé de l'acide 3-hydroxy propionique à la chromatographie des acides organiques urinaires.

Le diagnostic d'acidémie propionique a été retenu et le patient a été mis sous un régime alimentaire hypoprotidique, carnitine, biotine et des cures alternées d'antibiotiques intestinaux (métronidazole et sulfamide) pour détruire la flore propiogène.

L'évolution a été marquée par la survenue de décompensation tous les 5 à 6 mois se manifestant cliniquement par des vomissements, asthénie et léthargie et biologiquement par une acidose métabolique et une cétonurie. Ces décompensations étaient secondaires à des écarts de régime et étaient rapidement améliorées par une perfusion de sérum glucosé à 10% de 24h à 48 heures.

Le recul est de 4 ans et demi. L'enfant est actuellement âgé de 7 ans. Il a un poids et une taille à - 1 DS et possède un niveau intellectuel correct avec de bons résultats scolaires.

#### **Conclusion :**

L'acidémie propionique est une maladie métabolique rare et peut être grave. Un diagnostic anténatal en plus de l'adhésion au régime hypoprotidique et l'observance du traitement pourraient éviter les crises métaboliques et améliorer le pronostic à long terme.

## 2

### MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE I : A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS

F.Turki<sup>1</sup>, O.Tiss<sup>1</sup>, L. Gargouri<sup>1</sup>, R. Ben Abdallah<sup>1</sup>, N. Ben Halima<sup>1</sup>, M. Hachicha<sup>2</sup>, A. Mahfoudh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> : Service de Pédiatrie, Urgences et Réanimation pédiatrique, CHU Hédi Chake - Sfax

<sup>2</sup> : Service de Pédiatrie, CHU Hédi Chake - Sfax

#### **Introduction :**

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies de surcharge lysosomale, caractérisées par une accumulation tissulaire de glycosamioglycanes (GAG). Ce sont des maladies fréquentes en Tunisie à cause d'un taux de consanguinité élevé de l'ordre de 30 à 35%.

Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques cliniques, épidémiologiques, biochimiques et moléculaires des mucopolysaccharidoses type I dans le sud Tunisien.

#### **Patients et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 10 ans(2001-2010) colligeant tous les cas de MPS type I suivis dans le service de Pédiatrie, Urgences et Réanimation pédiatrique du CHU Hédi Chaker Sfax.

#### **Résultats :**

5 enfants ont été colligés dont 2 garçons et 3 filles. A la naissance, aucun des enfants ne présentait d'anomalie à l'examen clinique. L'âge moyen du diagnostic est de 2 ans (18 mois-5ans)

La dysmorphie faciale caractéristique est présente dans tous les cas à type de macrocranie, scaphocéphalie, hirsutisme et macroglossie ; l'atteinte osseuse est présente dans deux cas à type de cyphose dorsolombaire et de dysostose multiple. L'atteinte respiratoire est présente dans 3 cas sur 5 tandis que l'atteinte cardiaque est notée dans 4cas. Le retard psychomoteur et l'atteinte ophtalmologique à type d'œdème cornéen bilatéral ont concerné deux enfants seulement. Les autres atteintes à type d'hépatomégalie ou de hernie ombilicale, ont été notées chez un seul patient.

Le dépistage urinaire a été réalisé par la méthode de Humbel chez tous nos patients et a révélé une accumulation de GAG urinaires et un profil électrophorétique pathologique caractéristique.

La mise en évidence de l'anomalie moléculaire à l'origine du déficit enzymatique a été réalisée chez un seul patient révélant une mutation du gène de l'alpha-L-iduronidase.

#### **Conclusion :**

Tout pédiatre doit être averti devant toute association syndromique évocatrice d'une MPS type I afin d'évoquer le diagnostic et d'orienter les explorations. Deux thérapeutiques existent la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et l'enzymothérapie substitutive. Des progrès restent à espérer dans ce domaine dans notre pays.

3

### **FORME PRESYMPTOMATIQUE DE LA MALADIE DE WILSON : A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS PEDIATRIQUE CHEZ UN GARÇON DE 6 ANS**

L. Gargouri, F. Safi, R. Chabchoub Ben Abdallah, F. Turki, O. Tiss, M. Chaabouni, N. Ben Halima, A. Malfoudh  
Service de Pédiatrie, Urgence et de Réanimation pédiatriques. CHU Hédi Chaker - Sfax

**Objectif :** Rappeler les signes cliniques et les outils diagnostiques de la maladie de Wilson et insister sur l'intérêt du dépistage dans la fratrie d'un enfant chez lequel vient d'être reconnue une maladie de Wilson.

**Observation :** Il s'agit d'un garçon de 6 ans issu d'un mariage consanguin de 2<sup>ème</sup> degré aux antécédents d'un frère atteint de maladie de Wilson. Il ne présente aucune plainte fonctionnelle et son examen clinique est normal. Dans le cadre d'un dépistage systématique de la maladie de Wilson, un bilan cuprique a été réalisé et a montré une céruléoplasmine diminuée inférieure à 0,03 g/l (N : 0,15 -0,3) et une cuprurie élevée à 155 µg/24h confirmant le diagnostic de la maladie de Wilson.

Un bilan biologique a alors été effectué révélant des transaminases normales, des phosphatases alcalines augmentées à 1002 UI/l et des gamma GT élevées à 64 UI/l en faveur d'une cholestase hépatique. Par ailleurs, la numération de la formule sanguine n'a pas montré d'anémie hémolytique.

Un examen à la lampe à fente a été pratiqué et n'a pas objectivé d'anneau de kayser Fleisher.

L'échographie abdominale est normale.

Le patient a été mis sous D-pénicillamine à la dose de 20 mg/Kg/j en augmentant les doses progressivement avec une bonne tolérance.

**Conclusion :** Il est fondamental de reconnaître la maladie de Wilson à un stade préclinique puisque le traitement est constamment efficace évitant les complications de cette maladie en particulier la cirrhose et l'atteinte neurologique.

4

### **LA MALADIE DE MORQUIO A : A PROPOS DE DEUX CAS**

Chahed H., Gamoudi N., Ben Mansour R., Ferchichi S., Miled A.  
Laboratoire de Biochimie Hôpital Farhat Hached - Sousse

#### **Introduction :**

La mucopolysaccharidose de type IV A (MPS IV A) est une maladie métabolique lysosomale, autosomale récessive lié à un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) et donc l'accumulation lysosomale progressive de kératane sulfate. Il existe une considérable hétérogénéité clinique (forme sévère, Intermédiaire ou modéré) due à l'existence de différentes mutations au niveau du gène GALNS

#### **Observations :**

Nous rapportons deux observations d'un garçon (3 ans) et d'une fille (8 ans) issus de parents consanguins (phénotype normal). Les patients présentaient tous les deux une dysmorphie faciale, associée à une dysmorphie du tronc avec saillie du sternum avant et cyphose dorso-lombaire. La radiologique a mis en évidence des malformations squelettiques du rachis cervical et du thorax. L'examen neurologique était normal. La fille présentait en plus une paraplégie spastique.

L'exploration biologique spécialisée, à la recherche d'une maladie de surcharge, a été fait au sein de notre laboratoire. Le dépistage urinaire : la mesure quantitative des GAG a donné respectivement pour le garçon et la fille les valeurs de 8 mg d'acide glucuronique/g de créatinine et de 11 mg d'acide glucuronique/g de créatinine, l'électrophorèse sur acétate de cellulose des GAG concernant les deux cas étudiés ont montré la présence d'une bande anormale correspondant au kératane sulfate en plus de la bande de chondroïtine sulfate (CS). Ce dépistage était en faveur d'une MPS de type IV A et le résultat était confirmé par la détermination de l'activité enzymatique GALNS, cette dernière était effondrée dans les deux cas respectivement 0,8 et 0,4 µkat/kg de protéines cellulaires. cette activité a été comparée témoin (23 µkat/kg de protéines cellulaires).

#### **Conclusion :**

Une étude moléculaire du gène GALNS semble nécessaire pour identifier la mutation dans la famille et par conséquent de pouvoir proposer aux parents à risque un diagnostic prénatal fiable de la maladie.

5

### LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE I : CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DE DEUX NOUVELLES MUTATIONS DU GENE DE L'ALPHA-L-IDURONIDASE CHEZ LES PATIENTS TUNISIENS

L. Chkioua<sup>1,2</sup>, S. Khedhiri<sup>1,2</sup>, H. Ben Turkia<sup>3</sup>, R. Tchengu<sup>4</sup>, R. Froissart<sup>4</sup>, H. Chahed<sup>1,2</sup>, S. Ferchichi<sup>1,2</sup>  
M. F. Ben Dridi<sup>3</sup>, C. Vianey-Saban<sup>4</sup>, S. Laradi<sup>1,2</sup>, A. Miled<sup>1,2</sup>.

1 : Laboratoire de biochimie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse

2 : Laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de pharmacie de Monastir

3 : Service de pédiatrie de l'hôpital LaRabtat de Tunis

4 : Service des maladies métaboliques héréditaires, centre de Biologie et pathologie Est, Lyon France

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie de surcharge lysosomale. Elle est due au déficit de l'enzyme  $\alpha$ -L iduronidase (IDUA). Cette glycosidase est impliquée dans la dégradation de l'héparane sulfate et dermatane sulfate. La MPS I est une maladie grave qui comprend la forme sévère (syndrome de Hurler) et deux autres formes phénotypiques (syndromes de Hurler/Scheie et syndrome de Scheie).

Cette étude a été réalisée chez six patients MPS I nouvellement recrutés dans différentes régions de la Tunisie.

**Patients et Méthodes :** l'analyse mutationnelle du gène IDUA chez les familles MPS I non apparentées a été réalisée par le séquençage des exons et des jonctions exons-introns du gène IDUA.

**Résultats :** Deux nouvelles mutations du gène IDUA : p.L530fs (c.1587\_1588 insGC) au niveau de l'exon 11 et p.F177S de l'exon 5 et deux mutations déjà décrites p.P533R et p.Y581X ont été détectées. Le patient de la famille 1 qui a le phénotype Hurler était homozygote pour la mutation non-sens p.Y581X.

Le patient de la famille 2 qui a aussi le phénotype Hurler était homozygote pour la nouvelle mutation faux-sens p.F177S. Les trois patients des familles 3, 5 et 6 étaient homozygotes pour la mutation p.P533R.

Le patient de la famille 4 était homozygote pour la nouvelle petite insertion, insGC c.1587\_1588. En outre, dix-huit connues et inconnues de polymorphismes du gène IDUA ont été identifiés.

**Conclusion :** L'identification de ces mutations devrait faciliter le diagnostic prénatal et le conseil génétique pour la MPS I en Tunisie.

6

### L'ANALYSE MOLECULAIRE DE LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE I EN TUNISIE: IDENTIFICATION DE NOUVELLE MUTATION ET HUIT NOUVEAUX POLYMORPHISMES

L. Chkioua<sup>1,2</sup>, S. Khedhiri<sup>1,2</sup>, S. Ferchichi<sup>1,2</sup>, H. Chahed<sup>1,2</sup>, R. Froissart<sup>3</sup>, C. Vianey-Saban<sup>3</sup>, S. Laradi<sup>1,2</sup>, A. Miled<sup>1,2</sup>.

1 : Laboratoire de biochimie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse

2 : Laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de pharmacie de Monastir

3 : Service des maladies métaboliques héréditaires, centre de Biologie et pathologie Est, Lyon France

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive. Elle est due à un défaut génétique dans l'alpha-L-iduronidase (IDUA). Cette enzyme est impliquée dans la dégradation des sulfates de dermatane et de l'héparane. La maladie est divisée en trois sous types phénotypiques. Le but de cette étude était la détection de mutations dans le gène IDUA chez 12 patients MPS I atteints de divers phénotypes cliniques (grave, 8 cas; intermédiaire, 3 cas; atténué, 1 cas).

**Patients and Méthodes :** Dans cette étude, l'identification des mutations du gène IDUA chez huit familles tunisiennes non apparentées ont été réalisées par l'amplification et le séquençage des exons et intron-exon jonctions du gène IDUA.

**Résultats :** Cinq mutations du gène IDUA ont été détectées: l'une est la p.L578Q, une nouvelle mutation trouvée, a été identifiée chez un patient qui présente le phénotype atténué. Les autres ont été déjà décrites: p.P533R, p.Y581X, p.F602X et p.R628X qui sont associées au phénotype sévère et intermédiaire. En outre, dix-huit variantes, dont huit polymorphismes nouvellement identifiés (IVS6 21 c> a, IVS7 79 C> T, IVS7-45g> c, 36 t IVS9> c, IVS10 140 C> A, IVS11 33 C> T, IVS12 + 13c> t et IVS12-31c> g), ont été détectés chez les patients MPS I.

**Conclusion :** Ce document, a montré un modèle hétérogène de mutations et de polymorphismes chez des patients tunisiens

7

## L'ANALYSE MOLECULAIRE DU GENE IDURONATE -2 -SULFATASE CHEZ DES PATIENTS TUNISIENS ATTEINTS DE MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE II

H. Bousrih<sup>1, 2</sup>, L. Chkioua <sup>1, 2</sup>, S. Khedhiri <sup>1, 2</sup>, S. Ferchichi<sup>1, 2</sup>, R. Tcheng<sup>3</sup>, H. Chahed<sup>1,2</sup>, R. Froissart<sup>3</sup>, C. Vianey-Saban<sup>3</sup>, S. Laradi<sup>1,2</sup>, A.Miled<sup>1,2</sup>

1 : Laboratoire de biochimie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse

2 : Laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de pharmacie de Monastir

3 : Service des maladies métaboliques héréditaires, centre de Biologie et pathologie Est, Lyon France

La mucopolysaccharidose de type II (MPS II, syndrome de Hunter) est une maladie de surcharge lysosomale liée au chromosome X. Elle résulte d'un déficit de l'activité de l'enzyme iduronate-2-sulfatase (IDS). La maladie de Hunter comprend deux formes légère et grave, selon le niveau du déficit enzymatique. Nous rapportons la mutation du gène IDS et les polymorphismes provoquant la maladie de Hunter chez les patients d'une famille en Tunisie.

**Patients et Méthodes :** Un diagnostic préliminaire a été faite par la détection qualitative des glycosaminoglycanes urinaires chez les patients MPS II. La mutation d'IDS et les polymorphismes ont été déterminés chez ces patients et les membres de leur famille en amplifiant et séquençant de chacun des exons et les jonctions introns-exons du gène de l'IDS.

**Résultats :** Les patients étudiés présentent la mutation p.R88P à l'état homozygote. De plus, trois polymorphismes connus : IVS3-16 (c.419-16 MELT), T214M (c.641C> T), T146T (c.438 C> T), IVS5-87 (c.709-87G > A) et un inconnu: IVS7 38 (c.1006 38 T> C) ont été identifiés chez les patients MPS II.

**Conclusion :** L'identification de ces mutations et les polymorphismes et leur corrélation génotype-phénotype devrait faciliter le diagnostic prénatal et le conseil pour la MPS II en Tunisie, où un taux très élevé de consanguinité existe.

8

## EPIDEMIOLOGIE DE LA LEUCODYSTROPHIE METACHROMATIQUE DANS LE CENTRE ET LE SUD TUNISIEN

Chahed H<sup>1</sup>, Gammoudi N<sup>1</sup>, Souguir H<sup>1</sup>, Ben Mansour R<sup>1</sup>, Ferchichi S<sup>1</sup>, Frih M<sup>2</sup>, Monastiri k<sup>3</sup>, Miled A<sup>1</sup>

1- Laboratoire de Biochimie, CHU Farhat Hached Sousse

2- Service de neurologie, CHU Fattouma Bourguiba Monastir

3- Service de pédiatrie, CHU Fattouma Bourguiba Monastir

**Introduction :** La leucodystrophie métachromatique (LDM) est une maladie de surcharge lysosomale due à un déficit en arylsulfatase A (ARSA : EC 3.1.6.8). Cette enzyme est responsable de la dégradation des sulfatides, dont l'accumulation pathologique dans le système nerveux (myéline, neurones et cellules gliales) entraîne le plus souvent une atteinte neurologique, un retard mental, des troubles nerveux, une cécité.

Le but de notre travail était d'étudier l'épidémiologie de la leucodystrophie métachromatique en Tunisie.

**Matériel et méthodes :** Pendant la période 2005-2011, nous avons reçu, dans notre laboratoire, 109 demandes de d'étude de la LDM à partir d'échantillons sanguins. En se basant sur les données cliniques, nous avons procédé à la détermination de l'activité enzymatique de l'arylsulfatase A (ARSA) intraleucocytaire d'après la méthode de Bauym et al, pour confirmer le déficit.

**Résultats- discussion :** Les 6 enfants diagnostiqués au cours de notre étude étaient issus de différents hôpitaux : 4 (soit 3,47 %) provenaient du service de neurologie de l'hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir, 1 (soit 0,86 %) provenait du service de pédiatrie du CHU Farhat Hached- de Sousse, 1 (soit 0,86 %) provenait du service de pédiatrie de l'hôpital régional de Nabeul.

**Conclusion :** L'étude moléculaire du cas index est indispensable pour faciliter le diagnostic prénatal aux familles, et la prise en charge des patients atteints.

## EPIDEMIOLOGIE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES DANS LE CENTRE ET LE SUD TUNISIEN

Chahed H.<sup>1</sup>, Gammoudi N.<sup>1</sup>, Souguir H.<sup>1</sup>, Ben Mansour R.<sup>1</sup>, Ferchichi S.<sup>1</sup>, Boughamoura I.<sup>2</sup>, Soyeh N.<sup>3</sup>, Miled A.<sup>1</sup>

1- Laboratoire de Biochimie, CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie.

2- Service de pédiatrie, CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie.

3- Service de Neonatologie. Hopital F.Hached Sousse, Tunisie.

**Introduction :** Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies de surcharge lysosomiale. Elles sont caractérisées biochimiquement par une accumulation tissulaire et une excrétion urinaire accrue et qualitativement anormale des glycosaminoglycanes (GAG). Une très grande hétérogénéité clinique et biologique caractérise ces maladies métaboliques. Le but de notre travail était d'étudier l'épidémiologie des mucopolysaccharidoses en Tunisie.

**Matériel et méthodes :** Pendant la période 1992 – 2011, nous avons reçu, dans notre laboratoire, 1123 demandes de dépistage des mucopolysaccharidoses à partir d'échantillons urinaires. Le dépistage urinaire était réalisé par la méthode de Humbel ; après précipitation des GAG acides, l'échantillon concentré final permet la mesure quantitative des GAG et leur identification par électrophorèse monodimensionnelle sur bande d'acétate de cellulose.

**Résultats- discussion :** Les 97 enfants (soit 8,63%) dépistés au cours de notre étude provenaient des différentes régions (Nord, centre et sud tunisiens) : 34 (soit 3,04%) étaient originaires de la localité de Sousse, 28 (soit 2,49%) étaient originaires de Sfax, 11 (soit 0,97%) étaient originaires de Monastir, 9 (soit 0,80%) étaient originaires de Kairouan, 7 (soit 0,62%) étaient originaires de Mahdia, 2 (soit 0,17%) étaient originaires de Gabes, 1 (soit 0,089%) était originaire de Djerba, 6 (soit 0,53%) étaient originaires de Tunis.

La prévalence que nous rapportons est sans doute sous-estimée, car il est probable que nous n'avons pas étudié tous les malades de ces régions par méconnaissance de certains tableaux cliniques peu dysmorphiques.

**Conclusion :** Ces maladies semblent être fréquentes en Tunisie, une confirmation par mesure de l'activité enzymatique est indispensable.

## 10

### LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE L'HOMOCYSTINURIE CLASSIQUE

I. Abid(1), I. Hsairi (1,2), I. Ayad (1,2), E. Ellouzi (1,2), H. Ben Othman(2), N. Kaabachi(3), F. Kamoun (1,2)

C. Triki (1,2)

Service de neurologie pédiatrique(1), CHU H Chaker et unité neuropédiatrie(2), FMSfax

Service de biochimie, Hopital La rabta Tunis

**Introduction :** L'homocystinurie (HC) est une affection métabolique héréditaire de transmission autosomique récessive due à un déficit en cystathionine-β-synthétase (CBS). Le tableau clinique comporte des manifestations oculaires (luxation des cristallins), thrombo-emboliques et ostéo-articulaires. Les manifestations neurologiques à type de retard mental et d'épilepsie sont plus rares.

**Matériels et méthode :** Parmi 560 patients suivis pour retard mental au service de neurologie pédiatrique au CHU Hédi Chaker nous avons colligé une seule patiente atteinte d'homocystinurie. Cette patiente a eu un examen neurologique et somatique complet, un examen ophtalmologique, un électroencéphalogramme (EEG) et une imagerie par résonance magnétique (IRM).

**Résultats :** C'est une fille âgée de 5 ans suivie pour déficience intellectuelle profonde associée à des troubles du comportement à type d'hyperkinésie. L'examen à l'âge de 6 ans a trouvé des mensurations à plus une DS, une dysmorphie faciale non spécifique faite de front étroit, yeux exorbités, oreilles bas implantés et langue proéminentes. Des déformations ostéo-articulaires à type pieds plats varus, une scoliose dorsale et un thorax en carène. L'examen ophtalmologique avec une LAF demandé dans le cadre d'une recherche étiologique a montré une ectopie cristalline bilatérale. L'EEG a montré des décharges de pointes ondes généralisées et synchrones avec un début et fin brusque suggérant une absence atypique. L'hyperhomocysteinémie associée à une hypermethioninémie a permis d'évoquer un déficit en CBS. L'IRM a mis en évidence une dilatation des espaces de Virchow Robin.

**Conclusion :** L'homocystinurie (HC) est une étiologie rare du retard mental (1/560 dans notre étude). La recherche de signes extra-neurologiques notamment l'atteinte ophtalmologique permet d'orienter le diagnostic. Les manifestations neurologiques classiques sont le retard psychomoteur et les accidents vasculaires cérébraux. Si l'électroencéphalogramme est généralement pathologique même en dehors de manifestations cliniques, l'épilepsie reste une manifestation rare.

## 11

### LES CRISES EPILEPTIQUES : UN MODE DE REVELATION DE LA PHENYLACETONURIE

I. Ayadi(1,2), E. Chtourou(1), I. Hsairi(1,2), I. Abid(1), H. Ben Othman(2), N. Kaabachi(3), F. Kamoun(1,2)  
C.Triki (1,2)

Service de neurologie pédiatrique(1), CHU H Chaker et unité neuropédiatrie(2), FMSfax  
Service de biochimie, Hôpital La rabta Tunis

**Introduction :** La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire liée à un déficit de la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Les signes neurologiques de cette affection sont dominés par le retard mental et les troubles de comportement. Les crises épileptiques sont un mode de révélation rare.

**Matériels et méthodes :** Nous rapportons les observations de 4 enfants suivis pour phénylcétonurie au service de neurologie pédiatrique au CHU Hédi Chaker de Sfax entre Mai 2008 et octobre 2011. Nous avons analysé rétrospectivement les caractéristiques cliniques et électriques des crises épileptiques au cours de cette maladie métabolique.

**Résultats :** Il s'agit de 4 patients (3 garçons et une fille) âgés de (6 mois -13 ans) hospitalisés pour des crises épileptiques. Le type de crise était tonico-clonique généralisée (1 cas), crise focale motrice complexe (1 cas) et des crises fébriles (2 cas). L'électroencéphalogramme (EEG) n'était pas spécifique et montrait une activité de fond ralentie dans tous les cas, émaillée parfois de nombreuses décharges de polypointes. L'examen neurologique notait un retard mental profond associé à un teint plus clair que celui des parents. Le bilan biologique révéla une phénylcétonurie. L'évolution fut favorable sous valproate de sodium, et régime diététique.

**Discussion et conclusion :** L'atteinte neurologique au cours de la phénylcétonurie est polymorphe. Elle est due à l'effet toxique de la phénylalanine et de ses métabolites. Son association à des crises épileptiques, reste très rare. Ces observations vont confirmer la grande variabilité clinique et électrique des épilepsies de l'enfant au cours des maladies métaboliques, et incite à la recherche étiopathogénique de cette association pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

## 12

### MALADIE DE ZELLWEGER : TROIS MANIFESTATIONS NEONATALES DIFFERENTES

Ayed I, Chioukh F.Z., Zardoub R., Zaidi T., Salmen W., Ben Hmida H., Ben Ameer K., Bizid M., Cheillan D.\*,  
Monastiri K.

Service de Réanimation et de Médecine Néonatale de Monastir. \* Service des Maladies Héréditaires du Métabolisme et Dépistage Néonatal Centre de Biologie et de Pathologie Est, Groupement Hospitalier Est, BRON France

**Introduction :** La maladie de Zellweger est une maladie héréditaire rare du métabolisme péroxysomal qui aboutit à une perturbation de la dégradation des acides gras à très longues chaînes qui s'accumulent dans les différents tissus. La transmission de la maladie se fait selon le mode autosomique récessif. Nous rapportons trois observations de la maladie de Zellweger dont l'expression clinique est différente.

**Observation 1 :** Nouveau né B.E est issue d'une mère âgée de 31 ans  $G_6P_4A_2$  ayant eu deux décès respectivement à l'âge de 7 et 3 mois. La maladie de Zellweger a été fortement suspectée devant une dysmorphie évocatrice et une hypotonie globale majeure. Ce diagnostic a été confirmé en anténatal pour les quatrième et cinquième grossesses suivantes et une interruption thérapeutique a été réalisée. Au cours de cette sixième grossesse, et bien que la maladie de Zellweger a été confirmée sur un prélèvement trophoblastique, les parents ont refusé de faire l'ITG. A l'examen, le nouveau-né avait une hypotonie axiale et périphérique, un faciès triangulaire et un genu recurvatum bilatéral. L'examen ophtalmologique a montré une mégalocornée bilatérale et une atrophie chorio-rétinienne péripapillaire au fond d'œil.

**Observation 2 :** Il s'agit du nouveau né S. H admise à H12 de vie pour convulsions néonatales à type de clonies des 4 membres. Sa mère est une primipare âgée de 26 ans. Pas de notion de consanguinité entre les parents. L'examen a objectivé une hypotonie axiale et périphérique et une dysmorphie faciale : une base du nez large, un épicanthus et une fontanelle antérieure large. Un ictère cholestatique est apparu à la deuxième semaine de vie. L'échographie abdominale a montré, une hépatosplénomégalie modérée, des kystes rénaux simples bilatéraux. L'ETF a montré une hydrocéphalie non obstructive modérée et une légère atrophie cortico-sous corticale. Le fond d'œil a montré un glaucome congénital de l'œil gauche.

**Observation 3 :** Nouveau né B.S.M admis à la naissance pour une détresse respiratoire néonatale nécessitant une ventilation mécanique. Il est issu d'une mère  $G5P1A1$  avec deux décès dans la fratrie à la période néonatale dans un tableau de détresse respiratoire, dysmorphie faciale et hypotonie globale. A l'examen, B.S.M avait un hypertélorisme, une racine du nez courte et élargie et un cou court. L'évolution s'est faite vers la dégradation progressive de son état respiratoire et le décès au bout de 7 jours. L'étude enzymatique sur fibroblastes réalisée en post mortem a confirmé le syndrome de Zellweger.

**Conclusion :** La maladie de Zellweger est une maladie grave dont la clinique est très polymorphe. Le pronostic est sombre. En cas de diagnostic anténatal une interruption thérapeutique de grossesse est indispensable.

13

#### LE SYNDROME DE LEIGH A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Ben Hamida H., Wannas S., Chioukh F.Z., Zaidi T., Ben Ameer K., Ben Rayana H., Ayed. I., Zardoub R., Bizid M., Bonnefont J.P.\*, Monastiri K.

Service de néonatalogie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir

\* Laboratoire de biologie moléculaire, hôpital de Necker Enfants Malades

**Introduction:** Le syndrome de Leigh (SL) ou encéphalopathie nécrosante subaigüe, est une de plus fréquente cytopathie mitochondriale de l'enfant. Sa prévalence est estimée à 1/36 000 naissances. Les mutations les plus fréquentes sont les mutations T8993G ou T8993C du gène de l'ATPase 6, codant pour l'une des sous-unités de l'ATP synthase. Un niveau élevé d'hétéroplasmie est nécessaire pour l'expression clinique de cette mutation. Lorsque ces mutations sont présentes en moindre proportion, elles donnent des maladies moins sévères dont le syndrome NARP (Neurogenic Ataxia and Retinitis Pigmentosa). Nous rapportons un nourrisson porteur de la mutation d'une famille de NARP- Leigh Syndrome avec une clinique de sévérité variable.

**Observation:** Il s'agissait d'un nourrisson âgé de 16 mois qui a présenté un examen et un développement psycho-moteur tout à fait normale jusqu'à l'âge de 10 mois, puis il y avait une régression progressive des acquisitions psychomotrices avec des troubles de conscience et des crises toniques. Ses parents sont consanguins avec des antécédents familiaux maternels d'hypotonie, de malvoyance et du syndrome de Leigh. L'EEG de sommeil montrait des abondantes décharges de pointes et polypointes diffuses compatibles avec une épilepsie. Les lactates sanguines sont élevées. L'étude de l'ADN mitochondrial de la famille du nourrisson a isolé une mutation de la sous unité ATP 6 de l'ATP synthase pour le syndrome de NARP- Leigh.

**Conclusion:** Le syndrome de Leigh, généralement se manifeste par une détérioration neurologique à début précoce, évoluant par poussées et dont l'issue est le plus souvent fatale. La mutation dans l'ADNmt doit être recherchée (10 à 30%). Dans ce cas, la transmission se fera selon un mode maternel. Le diagnostic prénatal est plus difficile à poser du fait de l'hétéroplasmie.

14

#### L'ACIDURIE ARGININOSUCCINIQUE A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Ben Hamida H., Zardoub R., Chioukh F.Z., Zaidi T., Ben Ameer K., Ben Rayana H., Wannas S., Ayed I., Bizid M., Monastiri K.

Service de néonatalogie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir.

**Introduction:** L'acidurie argininosuccinique est un trouble inné du cycle de l'urée due à un déficit en lyase argininosuccinique (ASL). ASL catalyse le clivage réversible de l'acide argininosuccinique en arginine et fumarate. C'est une maladie autosomique récessive. Les patients atteints présentent une intoxication progressive due à l'accumulation de l'ammonium. Deux formes cliniques sont reconnues : forme aigüe néonatale et forme modérée à début retardé.

**Objectif:** A travers l'étude de cette observation, nous présentons les aspects cliniques, biochimiques, enzymatiques et moléculaires de cette maladie.

**Observation :** Il s'agissait d'un enfant âgé de 1 an et demi qui a présenté des épisodes de troubles de conscience depuis l'âge de 7 mois. Les bilans initiaux n'ont pas mis en évidence une hyperammoniémie. La dernière CAA sanguine et la CAA urinaire faite en phase aigüe a montré une hyperammoniémie à 193 micromol/l, une diminution de l'argininémie, citrullinémie élevée et une augmentation d'acide argininosuccinique. L'acide orotique n'a pas été fait. Ce profil est en faveur d'une acidurie argininosuccinique chez ce nourrisson et un régime hypoprotidique avec supplémentation en arginine a été débuté.

**Conclusion:** Le diagnostic précoce et le traitement de l'hyperammoniémie est nécessaire pour améliorer le vécu et prévenir le handicap psycho-moteur à long terme. Un diagnostic prénatal est possible par chromatographie sur liquide amniotique.

15

### PHENYLACETONURIE, UN DIAGNOSTIC A FAIRE A TEMPS: A PROPOS DE TROIS FAMILLES

Ayed I., Ben Hmida H., Ben Rayana H., Zaidi T., Chioukh F.Z., Ladib N., Wannes S., Ben Ameer K., Bizid M., Kaabechi N.\*, Monatiri K.

Service de néonatalogie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir.

\* Laboratoire de biochimie, ElRabta, Tunis.

**Introduction :** La phénylcétonurie est une affection génétique de transmission autosomique récessive liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase, entraînant l'accumulation toxique de phénylalanine et ses métabolites dans le cerveau. Nous rapportons ici trois cas de Phénylcétonurie familiale.

**Observations :** La première famille comporte deux filles, l'une âgée de 2 ans qui présente un syndrome de West clinique, l'autre âgée de 7 ans suivie pour autisme ainsi qu'un garçon âgé de 5 ans porteur d'une cardiopathie congénitale et d'un retard psychomoteur. A l'occasion du diagnostic du syndrome de West chez les trois enfants, un screening urinaire a été pratiqué et a montré un test de DNPH (+). la chromatographie des acides organiques dans les urines a révélé une accumulation anormale des métabolites de la Phénylalanine. Un test au Guthrie pratiqué pour les trois frères a montré une hyperphénylalaninémie confirmant ainsi le diagnostic de phénylcétonurie familiale. Un régime appauvri en phénylalanine a été débuté avec une amélioration clinique mais avec des difficultés d'observance de la diète. La deuxième famille comporte une fille âgée de 2 mois et un garçon atteint d'un retard intellectuel suivi en pédopsychiatrie. Les deux frères ont un teint clair. un screening urinaire fait pour le garçon a révélé la présence de DNPH. Un test au Guthrie fait pour les deux a montré une hyperphénylalaninémie dépassant 20mg/dl. Le diagnostic de phénylcétonurie familiale est donc retenu. Le nourrisson est mis sous régime spécial avec bonne évolution. La troisième famille comporte un garçon de 16 ans porteur d'un handicap mental avec un teint clair. Le diagnostic de phénylcétonurie a été retenu à l'âge de cinq ans sur le dosage de la phénylalanine. Ainsi, son frère a été dépisté dès la naissance, actuellement âgé de 8 ans, et mis sous régime adapté bien observé et il a un bon développement psychomoteur, scolarisé en cinquième année primaire.

**Conclusion :** La phénylcétonurie est une aminoacidopathie rare mais grave du faite des séquelles neurologiques qu'elle entraîne qui sont d'autant plus importants que le diagnostic est fait tardivement d'où l'intérêt d'un dépistage néonatal systématique, qui reste encore non disponible en Tunisie. La prise en charge de la maladie est lourde.

16

### ACIDEMIE METHYLMALONIQUE A PROPOS DE CINQ OBSERVATIONS

Sahli K., Tka C., Gzam A., Bel haj Brahim N., Ayat A., Helara A., Soua H., Ayadi A., Jerbi S. Sfar M.T., Kaabachi N.

Service de pédiatrie CHU T Sfar - Mahdia

#### **Introduction :**

L'acidémie méthylmalonique AMM est une erreur innée du métabolisme de transmission autosomique récessive, elle regroupe plusieurs entités, elle peut être secondaire soit à un déficit en méthylmalonyl COA-mutase ou de liée à un défaut d'apport, d'absorption, de transport ou de métabolisme intracellulaire de la vitamine B12, précurseur de l'adénosyl cobalamine, cofacteur de l'acide méthylmalonique-CAO-mutase. L'AMM est une maladie rare elle est plus fréquente dans les populations de forte consanguinité, bien que rare son diagnostic est facile, elle peut mettre le pronostic vital en jeu ou induire des complications graves surtout neurologiques. Nous rapportons cinq observations pédiatriques.

#### **Observations :**

Nous rapportons cinq les observations de cinq garçons, originaires du sahel et sud tunisien issus de quatre familles consanguines. Le diagnostic a été établi de la période néonatale à l'âge de 23 mois. La maladie était révélée par une détresse respiratoire secondaire à une acidose métabolique pour deux patients et par un retard psycho moteur plus associé à des convulsions, une hypo ou une hypertonie pour les autres enfants. Sur le plan biologique on n'a noté une hyper lactacidémie que pour trois patients

L'exploration neuro radiologique (TDM +IRM) était pathologique dans tous les cas elle a noté :

Un élargissement des vallées sylviennes, une dilatation ventriculaire et une atteinte des noyaux gris centraux (lenticulaires et caudés). La spectro IR réalisée pour trois enfants a trouvé une diminution de N acétyl aspartate et une augmentation de la choline, du myoinositol et la présence d'un pic de lactate.

La chromatographie des acides aminés est normale, mais celle des acides organiques a trouvé un excès isolé de l'acide méthylmalonique urinaire, enfin l'étude génétique a confirmé la présence de mutation c.850>T à l'état homozygote du gène SUCLA2 pour deux enfants. L'évolution est marquée par deux encéphalopathies profondes avec un décès.

**Conclusion :** L'AMM est une maladie qu'il faut évoquer devant des signes neurologiques et ou acidose métabolique, le diagnostic doit être rapide et conduit à un traitement urgent, le diagnostic prénatal peut se discuter dans les familles à risque.

17

### LA MALADIE DE POMPE : A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS

Bel Hadj Brahim N., Salhi K, Ayat A. Ben Rayana H., Lajmi K., Ayadi A., Sfar. M.T  
Service de Pédiatrie, CHU Tahar Sfar - Mahdia

La maladie de Pompe ou glycosidase de type II est une maladie lysosomale héréditaire de transmission autosomique récessive en rapport avec un déficit en alpha 1-4 glucosidase.

Sur le plan clinique, elle associe une atteinte des muscles squelettiques et cardiaques sans hypoglycémie. La forme précoce se révèle au cours des premières semaines de vie et est d'évolution spontanément défavorable.

Nous rapportons trois observations en insistant sur les aspects cliniques, paracliniques et évolutifs de la maladie.

**Observations :**

Il s'agit de deux garçons et d'une fille issus tous d'un mariage consanguin. Un cas similaire dans la famille a été retrouvé chez un patient. L'âge du début des symptômes variait entre deux et six mois. La pathologie a été diagnostiquée à l'occasion d'une pneumopathie avec fièvre chez deux patients et une hypotonie avec dyspnée chez le troisième. L'examen clinique a noté dans tous les cas une dyspnée et une hypotonie. La macroglossie et l'abolition des réflexes ostéotendineux ont été retrouvées chez deux patients. Une cardiomégalie a été retrouvée à la radiographie thoracique chez tous les patients ainsi que les perturbations caractéristiques à l'électrocardiogramme. L'échographie cardiaque a objectivé une hypertrophie biventriculaire chez deux patients et une hypertrophie ventriculaire gauche isolée chez un patient. Le diagnostic a été confirmé par le dosage de l'activité maltase acide qui était effondrée et par l'identification de la mutation W499X chez tous les patients.

L'évolution était défavorable chez deux patients avec décès avant la mise sous traitement spécifique (Alpha glucosidase humaine recombinante) alors que le troisième patient est en attente du traitement.

**Conclusion :**

La maladie de Pompe est une glycosidase d'évolution spontanément grave. Elle doit être évoquée devant l'association d'une myopathie et d'une cardiomyopathie hypertrophique. Le meilleur traitement et préventif et repose sur le diagnostic anténatal dans les familles à risque.

18

### MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE I DIAGNOSTIQUEE A L'AGE DE NEUF ANS A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Ben Rayana H., Bousoffara R., Ayed I., Wannes S., Sfar M.T.  
Service de pédiatrie CHU Tahar Sfar - Mahdia

**Introduction :**

Les mucopolysaccharidoses (MPS) forment un groupe de maladies lysosomiales causées par un déficit des enzymes de dégradation des glycosaminoglycanes ou mucopolysaccharides. Elles sont transmises de façon autosomique récessive, hormis la maladie de Hunter (MPS II) qui est récessive liée à l'X. Leurs prévalence est très variable en fonction des populations étudiées.

**Observation :**

Nous rapportons l'observation d'un enfant issu de parents consanguins qui s'est présenté lors de sa première consultation à l'âge de 9 ans pour retard statural et psychomoteur. Dans ses antécédents on note : sœur âgée de 12 ans présente un handicap en rapport avec une anoxie néonatale, 3 frères et sœur en bon état de santé. La grossesse était de déroulement normal avec accouchement par césarienne pour utérus cicatriciel. L'enfant présente un retard des acquisitions motrices avec un contact difficile avec l'entourage. L'examen clinique note : un faciès grossier, une macrocrairie, un retard de croissance statural, hépatomégalie à 2 travées de doigts, splénomégalie, des doigts déformés en griffe et une cyphose dorsolombaire. Le bilan radiologique montre: des diaphyses des os longs courtes et larges, des phalanges et métacarpiens courts, trapézoïdes, extrémités proximales coniques ; une cyphose dorsolombaire, des côtes élargies avec hypoplasie antérieure des corps vertébraux. Le scanner cérébral avait montré une hydrocéphalie sustentorielle active. Devant ce tableau, le diagnostic de mucopolysaccharidose était fortement suspectée ; Un dosage des mucopolysaccharides dans les urines avait montré la présence d'heparane sulfate et de dermatane sulfate. On a complété par un dosage enzymatique sur un concentré leucocytaire et une extraction de l'ADN pour étude génétique pour le patient ainsi que les parents.

**Conclusion :**

La mucopolysaccharidose est une maladie rare qui doit être évoquée devant tout retard psychomoteur et statural-pondéral associé à des signes de surcharge viscérale. Le traitement est symptomatique ; Des essais thérapeutiques (Thérapie génique) sont en voie de recherche.

19

### CONVULSION FOLINIQUE- DEPENDANTE A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Ben Rayana H., Ben Ameer K., Chioukh F.Z., Zardoub R., Ayed I., Wannas S., Ben Hamida H., Bizid M. Zaidi T., Monastiri K.

Service de réanimation néonatale, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir

#### Introduction :

Dans les convulsions néonatales, les erreurs innés de métabolisme sont rares quant elles sont considérées individuellement, mais elles causent entre 1,9 et 4,8% des états de mal convulsif chez l'enfant. Les convulsions folinique-dépendantes ont été décrites la première fois en 1995 mais ont été rarement rapportées depuis.

#### Observation :

Nouveau-né BM issue d'un mariage non consanguin, admise dans notre service à H2 de vie pour accès de cyanose ; dans ses antécédents : un frère et une sœur en bon état de santé ; la grossesse est de déroulement normal ; l'accouchement s'est déroulé par voie basse sans incidents. Initialement, le bébé était pris en charge pour infection maternofoetale. A j 2 de vie, on constate la survenue de crises convulsives à type de myoclonies généralisées. L'EEG inter critique est revenu normal. Devant la répétition de crises et le caractère résistant aux antiépileptiques (Gardéna et Rivotril), elle a reçu la pyridoxine en IV pendant cinq jours sans amélioration. La prescription d'acide folinique a permis de réduire le nombre de crises initialement et leur disparition à j 43 de vie. Le développement psychomoteur s'est fait normalement par la suite.

#### Conclusion :

Le déficit en acide folinique est une entité rare à expression clinique variable, il faut y penser surtout devant des crises convulsives répétitives résistantes au traitement habituel car le pronostic fonctionnel est mis en jeu et même parfois le pronostic vital.

20

### GALACTOSEMIE CONGENITALE : ETUDE D'UNE OBSERVATION

S. Elkhnessi, J. Bouguila, S. Tilouche, N. Lazreg, N. Soyah, L. Boughammoura

Service de pédiatrie Farhat Hached - Sousse

**Introduction:** La galactosémie est une maladie autosomique récessive, secondaire à un déficit enzymatique indispensable au métabolisme du galactose qui constitue un des constituants du lactose. Elle comporte une association syndromique caractéristique à trois points cardinaux ; atteinte hépatique, tubulopathie et cataracte. Nous rapportons une nouvelle observation de galactosémie, chez une fille de 4mois, révélée par des troubles digestifs.

**Objectifs :** A travers une nouvelle observation de galactosémie nous rappelons les aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de cette pathologie.

**Observation:** Nourrisson de sexe féminin, âgée de 4 mois, issue de parents non consanguin, a été hospitalisée pour exploration de vomissements chroniques. Elle est née à 35 SA avec un PN= 2kg300. L'examen clinique a trouvé un nourrisson hypotrophe (Poids à -2,9DS ; Taille à -3,7DS), fébrile à 38,8°, déshydratée, pale avec un teint ictérique. L'examen neurologique a montré une hypotonie axiale avec une microcéphalie à -2.5DS. L'examen abdominal a trouvé une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 12cm. L'examen ophtalmologique était normal. Les explorations biologique ont révélé une hypoglycémie, une acidose métabolique, une cytolysé hépatique (ASAT=210UI, ALAT=24UI) et une insuffisance hépatocellulaire avec un TP à 36%. Le screening urinaire était positif aux sucres réducteurs.

Devant ce tableau d'insuffisance hépatocellulaire, une hépatomégalie, une atteinte neurologique et la présence des sucres réducteurs au niveau des urines, nous avons évoqué la galactosémie et le diagnostic a été retenu après le dosage enzymatique de la Galactose 1-P uridyl transférase qui a été à 2  $\mu$ Kat/Kg Hb. La patiente a été mise sous régime sans galactose (Nutramigen) avec une évolution favorable sur le plan clinique et biologique. Le recul est de 10mois.

**Conclusion :** La galactosémie est une maladie métabolique traitable d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et même un dépistage anténatal.

21

### **LE CDG SYNDROME TYPE IA : A PROPOS D'UN CAS**

S. Hizem, M. Trabelsi, A. Atig, F. Maazoul, L. kraoua, I. Ouertani, M. Chaabouni, L. Ben Jemaa, R. Mrad, H. Chaabouni

Service des maladies congénitales ET héréditaires, EPS Charles Nicolle - Tunis

Le CDG syndrome (carbohydrate déficient glycoprotéin syndrome) est un groupe de maladies métaboliques, à transmission autosomique récessive, qui affecte la glycosylation des protéines. Le déficit enzymatique le plus fréquent est celui de la phosphomannomutase (PMM) définissant le CDG syndrome de type Ia (70% des CDG syndromes). Ce dernier est caractérisé par des atteintes neurologiques, lipocutanées et hépato-digestives. Le CDG syndrome Ia est dû à des mutations du gène PMM2 (16p13).

Dans ce travail nous rapportons le cas d'un CDG syndrome type Ia chez un nourrisson d'un an issu d'un mariage consanguin du premier degré qui présente un retard psychomoteur avec une hypotonie majeure, un strabisme, une cytolysé hépatique et une discrète atrophie vermineuse. L'électrorétinogramme, ayant objectivé une rétinite pigmentaire, et l'isoélectrofocalisation de la transferrine sur screening urinaire étaient en faveur du diagnostic. Ce dernier a été confirmé par l'étude du gène PMM2 qui a révélé une mutation (c 395T>c) retrouvée à l'état homozygote chez le cas index et hétérozygote chez les parents. La confirmation du diagnostic chez le cas index nous a permis de proposer un diagnostic prénatal aux parents pour la prochaine grossesse. L'étude du gène sur villosités chorionales a révélé un fœtus indemne.

Dans ce type de maladies métaboliques à pronostic sévère, l'étude moléculaire chez le cas index retrouve toute sa place puisqu'elle permet, en plus de la confirmation diagnostique, de donner un conseil génétique adéquat et de proposer un diagnostic prénatal pour les prochaines grossesses.

22

### **DIAGNOSTIC PRÉNATAL DE LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE I : A PROPOS DE SIX FAMILLES**

A. Attig, M. Trabelsi, S. Hizem, F. Maazoul, I. Ouertani, L. Kraoua, M. Chaabouni, H. Azzouz\*, L. Ben Jemaa R. Mrad, H. Chaabouni

Service des maladies congénitales ET héréditaires, EPS Charles Nicolle, Tunis

\*Service de Pédiatrie, La Rabta

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I ou Maladie de Hurler) est une maladie de surcharge lysosomale, par déficit en alpha-L-iduronidase. Elle est transmise selon le mode autosomique récessif et est due aux mutations du gène IDUA. L'accumulation de deux glycoaminoglycane (le dermatane sulfate et l'héparane sulfate) dans les lysosomes de différents tissus donne un spectre clinique hétérogène comportant des atteintes progressives viscérales, osseuses et même neurologiques. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de l'excrétion accrue dans les urines des glycoaminoglycane et du déficit de l'activité enzymatique de l'alpha-L-iduronidase.

**Objectif :** Nous présentons dans ce travail les méthodes, les résultats, et les conséquences d'une série de 9 diagnostics prénatals (DPN) de MPS type I

**Résultats :** Ces demandes de DPN proviennent de six familles Tunisiennes ayant au moins un patient atteint de MPS type I. Le diagnostic a été préalablement confirmé par un dosage de l'activité sérique de l'alpha-L-iduronidase chez tous les patients.

Le DPN de MPS de type I a consisté en un dosage de l'alpha-L-iduronidase sur cultures d'amniocytes dans tous les cas. Cette analyse a révélé un seul fœtus atteint ce qui a abouti à une interruption médicale de la grossesse.

**Conclusion :** La prise en charge des patients MPS I étant lourde et multidisciplinaire, la proposition d'un DPN pour leurs familles reste l'unique espoir

23

### DIAGNOSTIC PRENATAL DE LA MALADIE DE POMPE

M. Trabelsi, F. Maazoul, I. Ouertani, L. Kraoua, M. Chaabouni, H. Ben Turkia\*, L. Ben Jemaa, R. Mrad H. Chaabouni

Service des maladies congénitales ET héréditaires, EPS Charles Nicolle, Tunis/\*Service de Pédiatrie, La Rabta

La glycoséose de type II (GSDII) est une maladie de surcharge lysosomale en glycogène due au déficit en alpha-1,4-glucosidase acide qui hydrolyse le glycogène en unités glucose. La forme infantile ou maladie de Pompe associe cliniquement une hypotonie majeure, des difficultés de succion et de déglutition et une cardiomyopathie hypertrophique. Elle se transmet selon le mode autosomique récessif et son gène responsable est le gène *GAA*, localisé en 17q23.

**Objectif** : Nous rapportons dans ce travail une série de huit diagnostics prénataux (DPN) de la maladie de Pompe.

**Résultats** : La demande de DPN a été renouvelée plus d'une fois dans deux familles. Le tableau clinique, constaté chez les cas index, comportait une cardiomyopathie hypertrophique ayant causé le décès par défaillance cardiaque dans la majorité des cas. La confirmation diagnostique chez le cas index a précédé la proposition d'un DPN dans 4/5 des cas. Pour la cinquième famille, le diagnostic a été confirmé suite à la révélation d'une mutation du gène *GAA* à l'état hétérozygote chez les deux parents, le cas index étant décédé. Le DPN a été réalisé, par dosage enzymatique sur villosités chorales fraîches dans 75% des cas et par étude du gène *GAA* sur ADN extrait à partir de cultures de cellules amniotiques dans 25% des cas. Ces analyses, ayant révélé un fœtus atteint dans 75% des cas, ont abouti à une interruption médicale de grossesse dans tous les cas sauf un. Il s'agit, en effet, du troisième fœtus atteint dans la même famille. Après sa naissance, cet enfant a été proposé pour une thérapie enzymatique substitutive dont les résultats sont en cours d'évaluation.

**Conclusion** : Sachant que cette thérapie substitutive par enzyme recombinante n'est toujours pas facilement accessible à nos patients et que la maladie de Pompe est une maladie de pronostic très sévère, le DPN demeure la seule solution que nous pouvons proposer à ces familles

24

### ETUDE MOLECULAIRE DE LA MALADIE DE GAUCHER EN TUNISIE

F. Ben Rhouma<sup>1,2</sup>, W. Cherif<sup>1,3</sup>, . Ben Turkia<sup>3</sup>, M. nagara<sup>1</sup>, A. Tiar<sup>1</sup>, R. kefi<sup>1</sup>, M.F. Ben Dridi<sup>3</sup>, S. Abdelhak<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> unité de recherche : Exploration Moléculaire des Maladies Orphelines d'Origine Génétique UR04/SP03, Institut Pasteur de Tunis, Tunisie

<sup>2</sup> Unité de recherche : Maladies Neurologiques de l'Enfant, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie

<sup>3</sup> Unité de recherche : Dépistage et prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme, Service de Pédiatrie, CHU La Rabta, Tunis

#### Résumé :

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale rare due à un déficit de la  $\beta$ -glucocérobrosidase. Cette maladie est caractérisée par une grande hétérogénéité phénotypique (subdivisée en 3 types) où le type I est le plus fréquent. C'est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive qui se manifeste suite à la mutation du gène *GBA*. La maladie de Gaucher est caractérisée aussi par une hétérogénéité mutationnelle, plus de 200 mutations ont été identifiées.

Nous nous sommes intéressés dans le présent travail à l'étude du spectre mutationnel de la maladie de Gaucher en Tunisie chez 37 patients (17 filles + 20 garçons) issus de 33 familles non apparentées couvrant différentes régions de la Tunisie avec un taux de consanguinité de 63 %. Nous avons subdivisé notre cohorte en deux groupes : pédiatrique (28 cas) et adulte (9 cas). L'étude génotypique nous a permis de déterminer l'allèle pathogène dans 73% des cas. Trois mutations récurrentes caractérisent le spectre mutationnel de la maladie de Gaucher en Tunisie (N370S, L444P et l'allèle complexe *RecNciI*). La mutation N370S est la plus fréquente en Tunisie (48%).

Le diagnostic moléculaire de la maladie de Gaucher en Tunisie nous a permis d'améliorer le pronostic de la maladie, le dépistage des cas asymptomatiques et surtout de mieux identifier les donneurs de moelle osseuse.

25

## **ETUDE DES MUTATIONS DU GENE ABCD1 CHEZ TROIS FAMILLES TUNISIENNES ATTEINTES D'ADRENOLEUCODYSTROPHIE**

F. Kallabi<sup>1</sup>, A. Ben Chehida<sup>2</sup>, H. Ben Turkia<sup>2</sup>, G. Ben Salah<sup>1</sup>, M. F. Ben Dridi<sup>2</sup>, F. Fakhfakh<sup>1</sup>, H. Kamoun<sup>1,3</sup>

1- Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine – Faculté de médecine de Sfax

2- Service de Pédiatrie – hôpital La Rabta - Tunis

3- Service de Génétique Médicale – hôpital Hédi Chaker – Sfax

L'Adrénoleucodystrophie liée à l'X est une maladie neurodégénérative sévère qui associe une démyélinisation progressive du système nerveux central et périphérique, une insuffisance surrénale et une accumulation d'acides gras à très longue chaîne. Elle est la conséquence des mutations du gène ABCD1 localisé en Xq28. Elle entraîne un déficit de la  $\beta$ -oxydation des acides gras à très longue chaîne dans les peroxysomes.

Notre étude concerne trois patients tunisiens, atteints d'Adrénoleucodystrophie, appartenant à trois familles indépendantes. Le diagnostic clinique est confirmé par la mise en évidence de l'augmentation des acides gras à très longue chaîne dans le plasma. L'étude moléculaire se base sur la recherche des mutations par séquençage automatique des dix exons du gène ABCD1.

L'analyse des séquences nous a permis de détecter trois mutations. Chez le premier patient, nous avons trouvé une mutation connue du site donneur d'épissage de l'exon 7. Cette mutation est de novo. Chez le deuxième patient, nous avons détecté une nouvelle mutation ponctuelle C>A au niveau de l'exon1, cette mutation crée un nouveau site de restriction. En utilisant la technique PCR-RFLP nous avons montré l'absence de cette mutation sur 100 chromosomes testés. Cette mutation est héritée de la mère. Chez le troisième patient, nous avons révélé une délétion de novo de l'ordre de 2,5 Kb couvrant la totalité de l'exon 2.

Ainsi, le séquençage du gène ABCD1, nous a permis de détecter une mutation connue et deux nouvelles mutations. Les mutations identifiées touchent les domaines fonctionnels de la protéine ALDP. Sur les trois mutations identifiées, une seule est héritée et deux sont de novo.

L'identification moléculaire de la mutation permet de donner un conseil génétique éclairé et de dépister aussi bien les femmes conductrices que les garçons encore asymptomatiques.

26

## **TYROSINEMIE TYPE 2 A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS**

M. Oujra, H. Azzouz, R. Ben Abdelaziz, A. Ben Chehida, H. Ben Turkia, M.S. Abdelmoula

N. Tebib, M.F. Ben Dridi

Service de pédiatrie et des maladies métaboliques La Rabta, Tunis

introduction :

La tyrosinémie de type II est une erreur innée du métabolisme de la tyrosine caractérisé par une hypertyrosinémie et des manifestations oculo-cutanées, et dans certains cas, un déficit intellectuel.

**Observation 1 :**

Z.O est un nourrisson de 9 mois issu d'un mariage consanguin qui a présenté à l'âge de 4 mois une kératite pseudodendritiforme trainante ne s'améliorant pas par un traitement symptomatique. La CAA plasmatique montre une élévation de la tyrosine. Il a été mis sous régime contrôlé en phénylalanine et tyrosine avec régression nette des lésions.

**Observation 2 :**

Y.H âgé de 2ans issu d'un mariage consanguin a présenté dès l'âge de 1 an une kératodermie palmoplantaire associée à une rougeur oculaire récidivante ne s'améliorant pas par un traitement symptomatique. L'évaluation intellectuelle a révélé une déficience mentale légère. La CAA plasmatique a objectivé une élévation isolée de la tyrosine. Le diagnostic de tyrosinémie type 2 a été retenu. L'enfant a été mis sous régime limité en phénylalanine et tyrosine avec une nette régression puis disparition des lésions cutanées et de la rougeur oculaire.

**Conclusion :**

A travers ces deux observations nous rappelons les caractéristiques cliniques et biologiques de la tyrosinémie type 2 et l'intérêt d'un diagnostic précoce pour instaurer le traitement diététique spécifique.

27

### **LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE : ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE DANS LA MALADIE DE GAUCHER (A PROPOS DE 5 CAS)**

H. Boudabbous, H. Ben Turkia, S Ladab, H. Azzouz, A. Ben Chehida , R. Ben Abdelaziz , M.S. Abdelmoula, T. Ben Othman , N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de pédiatrie et des maladies métaboliques La Rabta, Tunis  
Service d'Hématologie, Centre de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis

---

La maladie de Gaucher est une sphingolipidose secondaire au déficit en glucosidase acide lysosomale. L'enzymothérapie substitutive étant inaccessible en Tunisie du fait de son coût important , la greffe de moelle osseuse s'avère une alternative thérapeutique en cas de forme sévère de la maladie.

**But :** Evaluer les paramètres évolutives clinique, biologique et radiologique de la maladie avant et après Allogreffe osseuse de moelle osseuse

#### **Patients et méthodes :**

Une allogreffe de moelle osseuse était réalisée après splénectomie chez 5 patients atteints d'une forme sévère de la maladie de Gaucher. L'analyse a porté sur l'évaluation clinique initiale et évolutive de la viscéromégalie, de la croissance staturo-pondérale et de la puberté ainsi que des paramètres hématologiques. L'atteinte osseuse a été évaluée par ostéodensitométrie

#### **Résultats :**

Cinq malades : quatre de type 1 et un de type 3 ont été traités par transplantation médullaire à partir d'un frère HLA compatible. Une viscéromégalie massive était présente dans tous les cas avec hypersplénisme important imposant une splénectomie avant l'allogreffe. Une régression de l'hépatomégalie était notée dans tous les cas. Trois patients avaient un retard statural avec une taille moyenne à -5DS (extrêmes -4 et -6,4DS) puis amélioration après la greffe avec taille moyenne à -3,5DS (extrêmes -2,3 et -5,4DS). Une ostéoporose était notée chez ces trois patients avec à l'ostéodensitométrie un Z- score moyen à -3,3DS (extrêmes -2 et -5,2DS) qui s'est normalisé dans deux cas et amélioré dans le troisième. Sur le plan hématologique, tous les patients avaient une anémie avec hémoglobine à 8,5 g /dl (extrêmes 6,4 et 10,4g/dl) et une thrombopénie à 62000/mm<sup>3</sup> (extrêmes 45000 et 70000/mm<sup>3</sup>). Cette bicytopenie a disparu après traitement avec hémoglobine post greffe à 12,2 g /dl (extrêmes 11,4 et 13,1g/dl) et plaquettes à 454000/mm<sup>3</sup>( extrêmes 323000 et 592000/mm<sup>3</sup>). Deux malades ont eu une reconstitution autologue au bout de 2 ans avec progression de la maladie chez une malade (osseuse et neurologique). Deux ont une activité enzymatique résiduelle comparable à celle du donneur avec baisse significative de la chitotriosidase sérique.

#### **Conclusion :**

Les résultats de l'allogreffe dans la maladie de Gaucher ne peuvent être évalués à l'heure actuelle de façon formelle vu le nombre limité des patients greffés ; un conditionnement non optimal pourrait expliquer les rejets de greffe secondaires. Se pose d'une part le problème éthique d'une 2ème allogreffe chez ces patients et d'autre part l'absence de donneurs intrafamiliaux dans d'autres familles.

28

### **SYNDROME DE BICKEL-FANCONI : A PROPOS D'UNE OBSERVATION**

H. Boudabbous, H. Ben Turkia, A. Ben Chehida, H. Azzouz, R. Ben Abdelaziz, M.S. Abdelmoula  
N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de Pédiatrie, Hôpital la Rabta, Tunis

---

#### **Introduction :**

Le syndrome de Bickel-Fanconi ou glycogénose type 11 est une maladie autosomique récessive rare due à des mutations du gène du transporteur 2 du glucose ( GLUT2 ). Elle est caractérisée par une anomalie du métabolisme du glucose et du galactose entraînant l'accumulation du glycogène dans le foie et les reins et une tubulopathie proximale sévère

#### **Observation :**

Mariem, 19 mois, issu d'un mariage consanguin, hospitalisée pour suspicion de mucopolysaccharidose devant un retard staturo-pondéral et moteur avec cyphose lombaire. A l'admission, elle avait une taille à -4DS, une fontanelle antérieure encore ouverte, des signes de rachitisme avec chapelet costal et bourrelets épiphysaires, une déformation thoracique, une cyphose dorso-lombaire, une hépatomégalie et une splénomégalie. Le diagnostic de glycogénose type 11 était suspecté devant l'association d'un retard statural, d'hépatomégalie et de rachitisme sévère clinique, biologique et radiologique. Sur le plan biologique elle avait une calcémie basse, une phosphorémie effondrée et une tubulopathie proximale avec glucosurie, protéinurie et hyperphosphaturie( TRP 6%). Le diagnostic était retenu devant une intolérance au jeun de 4 heures et des hyperglycémies post prandiales. L'enfant était mis régime fractionné et supplémentation en phosphore, vitamine D et calcium.

#### **Conclusion :**

Le diagnostic prénatal est possible pour les familles chez qui une mutation du gène GLUT2 était retenue. La prise en charge est symptomatique basée sur un régime pauvre en galactose avec le fructose comme principale source de carbohydrates

**LE SYNDROME DE DORFMAN-CHANARIN ( A PROPOS D'UN CAS )**

H. Boudabbous, H. Ben Turkia, A. Ben Chehida, H. Azzouz, R. Ben Abdelaziz, M.S. Abdelmoula  
N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de Pédiatrie, Hôpital la Rabta, Tunis

**Introduction :**

Le syndrome de Dorfman-Chanarin est une maladie rare autosomique récessive liée à une perturbation du catabolisme intracellulaire des triglycérides entraînant l'accumulation de lipides neutres dans les tissus de l'organisme. Il associe une érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche et des vacuoles lipidiques dans les granulocytes circulants

**Observation :**

Nous rapportons l'observation d'un enfant âgé de 4 mois et demi issu d'un mariage non consanguin ayant un frère porteur d'une ichtyose congénitale, un retard psychomoteur et d'une paralysie oculomotrice décédé à l'âge de 14 mois et un cousin maternel actuellement âgé de 35 ans qui était suivi au jeune âge pour ichtyose avec hépatomégalie. L'enfant est suivi pour ichtyose congénitale avec découverte fortuite d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie. Le bilan hépatique ainsi que le bilan lipidique étaient normaux. L'échographie abdominale a montré une hépatomégalie bosselée hyperéchogène et une splénomégalie. Le frottis sanguin a permis, en révélant des vacuoles lipidiques dans le cytoplasme des granulocytes, de poser le diagnostic de Dorfman-Chanarin

**Discussion :**

Le syndrome de Dorfman-Chanarin est une entité rare caractérisée par un déficit de la dégradation des triglycérides cytoplasmiques et par leur accumulation dans des vacuoles lipidiques cytoplasmiques dans la plupart des tissus de l'organisme. Cette pathologie se transmet selon le mode autosomique récessif; elle est provoquée par des mutations du gène ABHD5( 3p21) codant pour une protéine activatrice de l'enzyme ATL (Adipose Triglycéride Lipase) impliquée dans le métabolisme des triglycérides. Le diagnostic biologique est effectué par la mise en évidence de leucocytes présentant des vacuoles de lipides neutres sur le frottis sanguin (anomalie de Jordan) et du déficit de la dégradation des triglycérides cytoplasmique sur cellules en culture (fibroblastes ou lymphoblastes) alors que les fonctions mitochondriales (en particulier transport et  $\beta$ -oxydation des acides gras) sont normales. Un diagnostic génétique peut être fait ainsi qu'un diagnostic prénatal par la recherche de mutations sur cellules amniotiques ou chorales. Les vacuoles sont observées sur le frottis des hétérozygotes ce qui permet le dépistage. Le traitement est uniquement symptomatique. L'évolution est variable mais relativement lente. La gravité de la maladie tient à la myopathie et aux atteintes associées (oculaire et cérébrale).

**Conclusion :**

La confirmation du syndrome de Dorfman-Chanarin est facile par le biais du frottis sanguin d'où l'importance d'effectuer un frottis chez les sujets porteurs d'ichtyose congénitale

## 30

**PREMIERE EXPERIENCE TUNISIENNE DU TRAITEMENT ENZYMATIQUE DE LA MALADIE DE POMPE**

M. Oujra, H. Ben Turkia, A. Ben Chehida, H. Azzouz, R. Ben Abdelaziz, M.S. Abdelmoula  
N. Tebib, M.F. Ben Dridi  
Service de Pédiatrie, Hôpital la Rabta, Tunis

La maladie de Pompe ou glycoséose type 2 est secondaire au déficit en alpha 1,4 glucosidase acide (GAA) entraînant une surcharge intra-lysosomale en glycogène au niveau des muscles lisses et squelettiques.

Observation 1 : EM issue d'un mariage consanguin de 3<sup>ème</sup> degré aux ATCD de décès dans la fratrie dans un tableau de cardiomyopathie hypertrophique. Le diagnostic de la maladie de Pompe a été suspecté devant les ATCD familiaux et l'hypotonie généralisée et confirmé par le dosage enzymatique. L'écho cardiaque pré thérapeutique objectivait une cardiomyopathie hypertrophique. Elle a été mise sous traitement enzymatique à par Myozyme (20mg/kg/15j) l'âge de 50 jours. Des manifestations d'hypersensibilité sans gravité sont apparues à la 15<sup>ème</sup> cure. L'évolution initiale était favorable avec diminution de l'hypertrophie myocardique et des progrès moteurs. L'enfant a développé secondairement une insuffisance respiratoire chronique et est décédée à l'âge de des suites d'une infection bronchopulmonaire. Le statut CRIM n'a pu être évalué.

**Observation 2**

M T issu d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré. Le diagnostic de maladie de Pompe a été fait en anténatal. L'échocardiographie à J20 de vie a mis en évidence une cardiomyopathie hypertrophique. Il a été mis sous traitement enzymatique (Myozyme) à 23 jours de vie. Des manifestations d'hypersensibilité sont apparues à partir de la 7<sup>ème</sup> cure en rapport avec des anticorps anti Myozyme. Actuellement, il est âgé de 8 mois, il garde une hypotonie, l'atteinte cardiaque s'améliore. Son statut CRIM est en cours d'évaluation.

**Conclusion :**

Le statut CRIM représente le taux résiduel initial de l'enzyme GAA. C'est un facteur de prédiction de la réponse au traitement enzymatique. En effet les sujets avec un statut négatif développent précocement et à des taux élevés des anticorps anti Myozyme type IgG réalisant ainsi un effet neutralisant sur l'enzyme substitutif. Au cours de nos deux observations le statut CRIM n'a pas été réalisé ne permettant pas ainsi de prévoir la réponse au traitement.

31

### LA TUBULOPATHIE AU COURS DE LA TYROSINEMIE DE TYPE 1

Oujra M, Azzouz H, Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Ben Turkia H, Abdelmoula MS, Tebib N, Ben Dridi MF.  
Service de pédiatrie et des maladies métaboliques La Rabta, Tunis

#### Introduction :

La tyrosinémie de type 1 est une maladie héréditaire due à un déficit enzymatique en fumaryl acétoacétate hydrolase caractérisée par une atteinte hépatorénale. La tubulopathie y est fréquente et elle est de type proximal ou tubulopathie de De Toni Debré Fanconi.

**Objectifs :** Evaluer l'évolution de la tubulopathie chez les malades traités pour tyrosinémie de type 1.

#### Patients et méthodes :

Etude rétrospective regroupant les patients suivis au service de pédiatrie La Rabta pour tyrosinémie de type 1 entre 2003 et 2011 et ayant présenté une tubulopathie lors du diagnostic.

#### Résultats :

Parmi les 31 patients ayant une tyrosinémie de type 1, seuls 15 ont survécu à l'épisode aigu initial. La tubulopathie était présente chez 9 malades. L'âge du diagnostic variait entre 11 jours et deux ans et demi. La fuite urinaire intéressait essentiellement le phosphore. Chez 7 patients le traitement par NTBC a pu être instauré dès la confirmation du diagnostic en parallèle avec le régime limité en phénylalanine et en tyrosine. La normalisation du bilan de tubulopathie a été obtenue en deux à 4 semaines après le début du traitement. Chez deux patients ayant eu initialement un régime hypoprotidique seul, la tubulopathie ne s'est corrigée qu'après adjonction de NTBC.

#### Conclusion :

La tubulopathie au cours de la tyrosinémie de type 1 peut être réversible par un traitement associant un régime limité en tyrosine et en phénylalanine et NTBC.

32

### GUIDE DESTINE AUX ENFANTS ATTEINTS DE TYROSINEMIE TYPE I

Z. Ben Ameer, H. Azzouz, J. Wenz, E. Dupont, M. Hamlaoui, S. Ben Yaala, Y. Sassi, S. Rezgui, M. Hammami, H. Ben Turkia, A. Ben Chehida, R. Ben Abdelaziz, M.S. Abdelmoula, N. Tebib, M.F. Ben Dridi

Unité diététique, service de Pédiatrie – Hôpital la Rabta

Unité diététique, Hôpital Bicêtre, Paris, France

#### Introduction

La Tyrosinémie type I est une maladie métabolique autosomique récessive liée à un déficit en fumaryl acétoacétate hydrolase. La prise en charge repose sur l'association de deux traitements complémentaires : médicamenteux (ORFADIN) et diététique (un régime contrôlé en phénylalanine et en tyrosine).

#### Objectif :

Dans le cadre de ce travail un guide illustré en langue arabe et française a été réalisé, il est destiné aux parents ayant un enfant atteint de tyrosinémie type 1 afin de les aider à mieux comprendre la maladie et sa prise en charge.

La prise en charge de la tyrosinémie type 1 repose en premier lieu sur un traitement médicamenteux « **ORFADIN** » qui a une action inhibante de la deuxième enzyme de dégradation de la tyrosine d'où réduction ou abolition de la production des substances toxiques (FAA /MAA/ SA). Cependant l'accumulation sanguine de la tyrosine persiste et induit des complications oculaires et dermatologiques ce qui rend indispensable **un régime limité en phénylalanine et en tyrosine**

Dans ce régime les aliments riches en protéines et donc en acides aminés sont exclus : les aliments d'origine animale (viandes, œufs, poissons...), certains aliments d'origine végétale (céréales et leurs dérivées, légumineuses, fruits oléagineux.), les gâteaux et les biscuits....

Afin de contrôler les apports en **Phe** et **Tyr**, le malade consommera selon sa tolérance des aliments pesés dont la teneur en protéines est très pauvre (lait de vache, légumes, fruits. Par ailleurs un système de part a été établi :

**Une part : c'est la quantité d'aliment en gramme qui contient 20mg de phénylalanine**

Les aliments qui ne contiennent pas de protéines (sucre, miel, huile...) sont autorisés à volonté.

Pour éviter les carences et satisfaire les besoins de l'enfant, on complète le régime par :

- Des mixtures d'acides aminés : c'est un mélange d'acides aminés dépourvu de tyrosine et de phénylalanine.
- Des produits spéciaux hypo protidiques (farines, pain et biscuits...

Le régime de l'enfant atteint de la Tyrosinémie type 1 évolue au cours du temps comme pour un enfant sain (diversification alimentaire, plat familial...) mais en respectant :

- La quantité de phénylalanine tolérée et ingérée par 24 heures.
- La prise quotidienne du complément protidique (mixture d'acides aminés).

Afin d'aider le malade à adhérer au régime, un ensemble de recettes a été réalisé en tenant compte du goût des enfants, des habitudes culinaires ainsi que des conditions socio économiques des familles.

#### Conclusion

La prise en charge de la Tyrosinémie type 1 se fait dans un service spécialisé dans la prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme. Une éducation nutritionnelle faite par une diététicienne spécialisée permet aux

malades d'adhérer au régime et de persévérer.



