**Association Tunisienne d’Etude des Maladies**

**Métaboliques Héréditaires**

**ATEMMH**

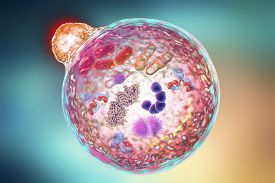


**لدراســــــة الأمـــراض التونسيــــــة الجمعيــــــة**

**الأيـظيـــــة الوراثيــــــــة**

11ème **Ecole**

**Métabolique**



**Adresse : Service de Pédiatrie – Pr N. TEBIB - Hôpital la Rabta - Tunis**

**Tél : 71.57.8923 – Tél/Fax : 71.572.470**

**Mail :** [**atemmh@ymail.com**](mailto:atemmh@ymail.com) **- Site web : www.atemmh.org**

5-6 Mai

2017

Hôtel Russelior

Hammamet

**Bureau de l’ATEMMH**

**& Comité d’Organisation**

**Président :**

**TEBIB Néji**

**Vice-Président :**

**MONASTIRI Kamel**

**Secrétaire Général :**

**BEN CHEHIDA Amel**

**Secrétaire Général Adjoint :**

**BEN ABDELAZIZ Rim**

**Trésorier :**

**AZZOUZ Hatem**

**Trésorier Adjoint :**

**CHIOUKH Fatma Zohra**

**Membres :**

**MRAD Ridha**

**CHABCHOUB Imen**

**OUERTANI Ines**

**TEJ Amel**

|  |
| --- |
| ***Remerciements***  **Nous remercions vivement**  Les Laboratoires  GENZYME  ORPHAN EUROPE  SOBI  NUTRICIA  DR SCHA  NUTRICIA METABOLIQUE  PHARMALYS  BOIRON  LE COLLEGE DE PEDIATRIE,  NEONATOLOGIE ET GENETIQUE  LES LABORATOIRES DE RECHERCHE :  -Les maladies héréditaires du métabolisme:  investigation et prise en charge - LR 12SP02  -Laboratoire de génétique humaine- LR99ES10  Pour leur contribution à la réalisation de cette Ecole |

**Programme**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vendredi 5 mai 2017** | |  |
| **Après-midi** | **Les maladies lysosomales** | |  |
| 15h00 -16h00 | Du lysosome aux maladies lysosomales : Aspects physiopathologiques et approche diagnostique | | **C. CAILLAUD** |
| 16h00 -16h30 | Orientation clinique des maladies lysosomales | | **H. BEN TURKIA** |
| 16h30 -17h00 | ***Pause-café*** | |  |
| 17h00- 17h45 | Actualités thérapeutiques dans les maladies lysosomales | | **A. BRASSIER** |
| 17h45 -18h30 | **Symposium SANOFI GENZYME** | |  |
|  | Actualités thérapeutiques dans la prise en charge de la Maladie de Gaucher | | **A. BRASSIER** |
| 18h30 -19h30 | Place de la Métabolomique dans l’exploration des erreurs  innées du métabolisme | | **S. BEKRI** |
| 20h30 | ***Dîner*** | |  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Samedi 6 mai 2017** | |  | |  | |
| **Matinée** | **Les cytopathies mitochondriales** | | |  | |
| 08h30 -09h10 | Bases physiopathologiques et génétiques | | | **A. LOMBES** | |
| 09h10 -09h40 | Orientation clinique et biochimique | | |  | |
| 09h40 -10h10 | Explorations moléculaires de l’ADN mitochondrial  et des gènes nucléaires | | | **C. JARDEL** | |
| 10h10 -10h30 | Discussion | | |  | |
| 10h30 -11h00 | ***Pause-café*** | | |  | |
| 11h00 -13h00 | **Ateliers** | | |  | |
| **Atelier A** | | | **Atelier B** | | |
| **Déficits énergétiques** | | | **Maladies lysosomales** | | |
| 12h50-14h30 | ***Déjeuner*** | | | |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Après-midi** | |  |  | |
| 14h30-15h15 | **Symposium SOBI** | |  | |
|  | ● Traitement de la Tyrosinémie : 20 ans de recul | | **F. LABARTHE** | |
|  | ● Expérience Tunisienne | | **H. AZZOUZ** | |
| 15h15-15h45 | Cholestases et Maladies héréditaires du métabolisme | | **F. LABARTHE** | |
| 15h45-16h15 | ***Pause-café*** | |  | |
| 16h15-17h00 | Les hyperinsulinismes | | **J. B ARNOUX** | |
| 17h00-17h30 | Syndrome d’activation macrophagique et maladies héréditaires du métabolisme | | **F. LABARTHE** | |
| 17h30-18h00 | **Assemblée Générale Ordinaire** | | |  |

**Conférences**

**Du lysosome aux maladies lysosomales : aspects physiopatho-logiques et approche diagnostique**

*Catherine Caillaud, MD, PhD*

*-Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique, Hôpital Universitaire Enfants Malades, Paris, France*

*-Unité INSERM 1151, Université Paris Descartes, Institut Necker Enfants Malades, Paris, France*

**------------------------------------------------------------------**

Le lysosome est un des principaux organites de la cellule et il joue un rôle majeur dans la dégradation des macromolécules issues notamment de l’endocytose et de l’autophagie. Il participe également à des nombreuses fonctions cellulaires : homéostasie du cholestérol, réparation de la membrane plasmique, défense vis à vis des pathogènes, mort cellulaire et signalisation. Il assure ces différentes fonctions grâce à l’action concertée d’une cinquantaine d’hydrolases acides (glucosidases, protéases, lipases, phosphatases, sulfatases, nucléases) et d’un grand nombre de protéines transmembranaires.

Les maladies lysosomales sont des affections monogéniques à transmission le plus souvent autosomique récessive, à l’exception de trois d’entre elles transmises sur le mode récessif lié à l’X (maladies de Fabry, de Hunter et de Danon). Ces affections sont individuellement rares (1/40 000 à 1/100 000 pour les plus fréquentes, quelques cas pour d’autres), mais leur fréquence globale est de l’ordre de 1/5 000. Elles sont habituellement classées selon la nature du substrat accumulé. Ainsi, on peut distinguer les mucopolysaccharidoses, les sphingolipidoses, les glycoprotéinoses et la glycogénose de type II (seule glycogénose d’origine lysosomale). Ces maladies sont majoritairement dues au déficit de l’une des enzymes de dégradation contenue dans le lysosome (plus rarement d’un cofacteur), dont l’absence entraine l’accumulation de composés non dégradés dans les tissus. On parle de maladies de surcharge. Il existe également des maladies lysosomales de mécanisme plus complexe, dues par exemple à des anomalies d’une étape co- ou post-traductionnelle, comme les mucolipidoses, le déficit multiple en sulfatases, ou dues à des anomalies de transporteurs, comme la cystinose, la maladie de Salla. Enfin récemment, d’autres maladies telles que les céroïde-lipofuscinoses, constituant un vaste groupe impliquant au moins treize gènes différents, ont également été rattachées aux maladies lysosomales, renforçant encore l’étendue et l’hétérogénéité de ce groupe.

Les maladies lysosomales présentent une grande variabilité clinique, les substrats pouvant s’accumuler avec prédilection dans certains tissus. Il peut s’agir du système nerveux central dans les sphingolipidoses (maladie de Tay-Sachs, leucodystrophie métachromatique,..), du foie, de la rate (maladie de Gaucher, de Niemann-Pick), du rein (maladie de Fabry), des muscles squelettiques et du myocarde (maladie de Pompe). D’autre part, pour la plupart des maladies lysosomales, plusieurs formes cliniques peuvent être distinguées en fonction de l’âge de début des signes et de la progression des symptômes : infantile sévère, juvénile à début plus tardif, adulte plus modérée. Cette variabilité clinique pourrait s’expliquer par la plus ou moins grande sévérité du déficit enzymatique et par la diversité des mutations mises en évidence sur les gènes correspondants.

Le diagnostic biologique des maladies lysosomales débute ou peut être confirmé par la mise en évidence des substrats accumulés dans les urines : mucopolysaccharides dans les mucopolysaccharidoses, sulfatides dans la leucodystrophie métachromatique, Gb3 dans la maladie de Fabry. Certains autres marqueurs peuvent également être utiles au diagnostic comme la chitotriosidase dans la maladie de Gaucher, le Glc4 (tétrasaccharide de glucose) dans la maladie de Pompe et plus récemment les lysocomposés (lyso-GM1, lyso-GM2 dans les gangliosidoses). Cependant, le diagnostic définitif ne peut être fait que par le dosage de l’activité enzymatique spécifique, réalisé à l'aide de substrats artificiels couplés à un composé fluorescent. Cette étape nécessite habituellement un simple prélèvement sanguin, mais des fibroblastes en culture peuvent être nécessaires à la réalisation de certains tests complexes (maladie de Farber), ou à la confirmation diagnostique de certaines affections (mucolipidose de type II/III).

Si le diagnostic enzymatique est habituellement simple d’interprétation, quelques pièges peuvent cependant se présenter. Il peut s’agir de déficits multiples, comme la maladie d’Austin (déficit multiple en sulfatases) ou la galactosialidose. Un cas particulier est aussi celui de la mucolipidose de type II/III due au déficit de la N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase. Cette enzyme phosphoryle les résidus mannose des hydrolases lysosomales, permettant ainsi leur adressage au lysosome, via les récepteurs du mannose-6-phosphate. Le diagnostic de la mucolipidose est le plus souvent réalisé par la mise en évidence d’une élévation massive des activités lysosomales dans le sérum, les enzymes n’étant plus adressées au lysosome sont alors relarguées dans les milieux extra-cellulaires.

Un autre piège diagnostique possible est celui des pseudodéficits, c’est-à-dire des activités enzymatiques très faibles chez des sujets cliniquement sains. Ces pseudodéficits, souvent de découverte fortuite, ont été décrits pour au moins neuf enzymes lysosomales. Si la plupart de ces allèles sont rares, celui du pseudodéficit en arylsulfatase A a par contre une fréquence élevée dans la population générale, de l’ordre de 10 à 15%. La reconnaissance de l’anomalie moléculaire responsable de ce pseudodéficit permet d’éviter tout risque d’erreur diagnostique, pouvant être dramatique en cas de diagnostic prénatal ultérieur.

Certains diagnostics de maladies lysosomales peuvent nécessiter des méthodes spécialisées. C'est notamment le cas de la maladie de Niemann-Pick de type C. Pour cette dernière, le test à la filippine montrant l’accumulation de cholestérol est essentiel au diagnostic, mais il peut être difficile d’interprétation dans les formes atypiques. D’autres marqueurs ont été décrits plus récemment comme les oxystérols, les lysodérivés (lyso-SM-509) et les métabolites des acides biliaires.

A coté des méthodes enzymatiques permettant un diagnostic fiable des maladies lysosomales, la place de la biologie moléculaire se développe considérablement. Elle intervient le plus souvent en seconde intention, sauf pour des maladies telles que les céroïde-lipofuscinoses, la maladie de Danon (gène Lamp 2), les très rares déficits en activateurs (gènes SAP) et la maladie de Niemann-Pick de type C (gènes NPC1, NPC2). La caractérisation des mutations responsables des maladies lysosomales peut parfois présenter un intérêt pronostique. Ainsi, dans la maladie de Gaucher, la mutation N370S est une anomalie bénigne, alors que L444P est une mutation sévère, associée à des phénotypes neurologiques à l’état homozygote. La mise en évidence de la mutation N370S chez un enfant atteint de maladie de Gaucher permet de définir avec certitude s’il aura un type 1 (non neurologique) de la maladie. Les études génétiques sont également indispensables pour le conseil génétique des familles à risque, tout particulièrement dans les affections liées à l’X comme les maladies de Fabry ou de Hunter, où le dépistage intrafamilial des femmes conductrices est essentiel. La mise en évidence des mutations familiales permet d’envisager par la suite un éventuel diagnostic prénatal, voire un diagnostic préimplantatoire qui est de plus en plus demandé par les couples à risque de transmettre une maladie lysosomale.

Il est à noter que les études moléculaires ont pris un intérêt particulier récemment du fait du développement de certaines thérapies innovantes pour les maladies lysosomales. Il s’agit notamment de molécules permettant la translecture de codon stop dans le cas des mutations non sens ou de molécules chaperonnes dans le cas de certaines mutations faux sens. Ces thérapies étant spécifiques de mutations, le génotypage des patients est dès lors une étape indispensable pour qu'ils puissent avoir accès à ces traitements individualisés.

Enfin, le génotypage des patients atteints de maladies lysosomales est actuellement en pleine évolution du fait de l'arrivée du NGS (*next generation sequencing*) dans les laboratoires de diagnostic. De nombreux panels de gènes dédiés aux maladies lysosomales sont en cours de développement. Ceci devrait accélérer les études moléculaires dont certaines étaient jusqu'ici assez laborieuses. C'est notamment le cas des céroïde-lipofuscinoses qui devraient pouvoir être diagnostiquées plus rapidement par le biais de panels de gènes focalisés soit sur les maladies lysosomales, soit sur des tableaux cliniques spécifiques (épilepsies, rétinites).

**Références**

- [Maire I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Maire%20I%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). Maladies de surcharge lysosomale : classification fonctionnelle et principes thérapeutiques. *Presse Med* 2007 ; 36 : 88-95.

- Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 554-565.

- Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, Latour P, Goizet C, Welford RWD, Marquardt T, Kolb SA. Diagnostic tests for Niemann-Pick type C (NPC) : a critical review. *Mol Genet Metab* 2016, 118 : 244-254.

- Mole SE, Cotman SL. Genetics of neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys* *Acta* 2015, 1852 : 2237-2241.

**Orientation clinique des maladies lysosomales**

*Dr Hadhami Ben Turkia*

**------------------------------------------------------------------**

Les maladies lysosomales (ML) sont des maladies génétiques handicapantes pour la majorité d’entre elles. Elles sont dues au défaut du catabolisme de certaines molécules complexes au sein du lysosome.

Beaucoup de progrès ont été enregistrés dans le développement de nouvelles thérapeutiques pour ces maladies. Ceci rend compte de l’importance d’un diagnostic précoce des maladies traitables en vue d’en améliorer le pronostic.

Etiqueter une ML est aussi important en terme de conseil génétique et de diagnostic prénatal dans les familles atteintes.

Environ 40 ML sont identifiées. En fonction du substrat non dégradé, on distingue plusieurs groupes de maladies :

1. **Les sphingolipidoses** : défaut de dégradation de lipides complexes. La clinique découle de la localisation préférentielle du substrat dans l’organisme. Exemple : les gangliosides abondants dans le SNC responsable d’une atteinte neurodégénérative centrale.
2. **Les mucopolysaccharidoses** sont liées à la dégradation incomplète de protéoglycans.
3. **Les oligosaccharidoses** sont liés à la dégradation incomplète des chaînes glucidiques complexes constituant des glycoprotéines abondants dans le tissu conjonctif, squelettique
4. **Les autres groupes** : la glycogénose de type 2, la maladie de Nieman Pick C (trouble du trafic intra cellulaire du cholesterol), les anomalies intégrales de la membrane (les Céroide lipofuscinoses), les anomalies des transporteurs (cystinose,…)

Les ML sont souvent diagnostiquées dans l’enfance mais peuvent se voir à tous les âges en fonction de l’activité enzymatique résiduelle (formes infantiles, juvéniles et adulte). Certaines sont d’évolution lente et progressent à l’âge adulte, d’autres ont carrément un début à l’âge adulte.

Le diagnostic des ML est facile en présence d’un syndrome dysmorphique, de signes de surcharge viscérale ou squelettique, néanmoins celles à expression neurologique sont de diagnostic plus difficile.

-Certaines ML peuvent se manifester en anténatal ou à la période et néonatale : anasarque foetoplancentaire non immunologique, des anomalies morphologiques squelettiques dans les MPS et OS, détresse neurologique néonatale (maladie de Gaucher type 2).

Dans l’enfance et à l’âge adulte : l’orientation diagnostique est basée sur un ensemble de combinaisons : dysmorphie, atteinte viscérale, atteinte squelettique, atteinte neurodégénérative et sensorielle. L’analyse du pedigree est d’une aide au diagnostic

Ainsi on peut définir globalement 3 grands phénotypes :

1. **Le phénotype dysmorphique, viscéral, squelettique** (dysostose multiple, dysplasie spondylo-épiphysaire), avec ou sans atteinte neurologique : groupe des MPS, OS et certaines sphingolipidoses.

Dans ce groupe, les troubles du comportement peuvent êtres au premier plan comme dans la MPS III. Dans la maladie de Morquio, c’est une atteinte squelettique prédominante souvent étiquetée comme une maladie osseuse constitutionnelle.

1. **Le phénotype Viscéral isolé**: hépato-splénomégalie, hématologique, cardiomyopathie, rénale, …. (maladie de Gaucher, Fabry, Nieman Pick,…)
2. **Le phénotype neurodégénératif avec ou sans atteinte viscérale**: celle-ci peut être discrète ( maladie de Nieman Pick C) ou absente : leucodystrophie métachromatique, de Krabbe, maladie de Tay- Sacks, CLN.

Ces maladies sont marquées par un arrêt du développement, une régression psychomotrice survenant à des âges différents, une épilepsie et une évolution vers la démence, paraplégie spastique et le décès précoce.

**Certains éléments d’orientation sont à rechercher :**

* Atteinte ophtalmologique : apraxie oculomotrice ( MG 3, Nieman Pick C) ,tâche rouge cerise, cataracte, opacités cornéennes, rétinite pigmentaire, atrophie optique (CLN)
* Atteinte cutanée : angiokératomes ( Fabry, Fucosidose,… aspartylgluco-saminurie)
* Les données de l’imagerie bien que non caractéristique : leucodystrophie (LDM) atrophie cérébrale et cérébelleuse dans les CLN

Les ML de l’adulte ont une présentation clinique différente des formes infantiles. Elles sont souvent diagnostiqués tardivement du fait d’une sémiologie commune à d’autres maladies neurodégénératives ( paraplégie spastique, ataxie, démence,..) et/ou des troubles psychiatriques.

**Actualités thérapeutiques dans les maladies lysosomales**

*Dr BRASSIER AnaÏs, Praticien Hospitalier*

*Centre MaMEA, CHU Necker, Paris*

**------------------------------------------------------------------**

Depuis quelques années, de nombreux essais thérapeutiques ont lieu dans le domaine des maladies lysosomales. Différentes approches thérapeutiques existent en fonction des maladies lysosomales. Ces approches concernent d’une part de nouvelles enzymothérapies substitutives (traitement enzymatique substitutif TES) intraveineuses, intrathécales ou encore intracérébroventriculaires ; mais aussi des molécules chaperones. Ces thérapeutiques ont pour but de pallier au défaut enzymatique ou de potentialiser l’efficacité et la stabilité d’une protéine pour les chaperones.

Un nouveau TES intraveineux a obtenu récemment l’autorisation de mise sur le marché aux EU et en Europe dans le déficit en lipase acide lysosomale (maladie de Wolman/CESD). D’autres enzymothérapies sont en cours d’étude : TES intraveineux dans la maladie de Niemann Pick B (enfant et adulte), TES intrathécal dans la MPS II A, TES intracérébroventriculaire dans la CLN2, TES intraveineux dans la MPS VII…

Les protéines chaperones sont de petites molécules capables de traverser la barrière hépato-encéphalique et ont pour rôle de stabiliser une protéine (maturation, repliement tridimensionnel adéquat…). De nombreuses molécules chaperones sont essayées dans les maladies lysosomales. Dans la maladie de Fabry, le Migalastat, protéine chaperone donnée par voie orale, a montré son efficacité au niveau rénale et cardiaque en monothérapie comparativement au TES existant. Dans la maladie de Niemann Pick C, actuellement le seul traitement disponible est le Miglustat (inhibiteur de substrat non spécifique). Une molécule chaperone est en cours d’essai : l’arimoclomol (dérivé hydroxylamine) par voie orale qui agit contre le stress cellulaire en activant des heatshockproteines. D’autres études sont en cours dans cette maladie (cyclodextrine en injection intrathécale).

Une nouvelle thérapie orale par inhibiteur de substrat (Eliglustat) a été récemment approuvé aux EU et en Europe dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1. Ce nouveau traitement est une alternative thérapeutique pour certains patients aux TES intraveineux existants.

Enfin, la thérapie génique occupe une place centrale dans les nouvelles approches thérapeutiques dans les maladies lysosomales. Des résultats prometteurs ont déjà été publiés chez l’homme dans l’adrénoleucodystrophie et plus récemment dans la leucodystrophie métachromatique à des stades pré cliniques. Le but de la thérapie génique est de délivrer aux cellules du patient un transgène remplaçant le gène défectueux par le biais d’un virus (rétrovirus, lentivirus, adénovirus). Actuellement les AAV (adenoassociated virus, nombreux sérotypes) sont les plus utilisés car les plus efficaces en terme de persistance de l’intégration du transgène de façon stable et les plus surs (en terme de génotoxicité et de réponse immune). De nombreux challenges persistent cependant comme les doses de vecteur à administrer, le type de sérotypes à choisir en fonction de l’organe ciblé, sur les possibilités de moduler les réactions immunogènes… De nombreux essais de thérapie génique sont en cours dans les maladies lysosomales à différents étapes ( aux stades précliniques in vitro, in vivo dans des modèles murins comme dans la MPS II A ou la maladie de Pompe, ou en phase clinique comme dans la MPS IIIA…).

Il existe donc de nouvelles possibilités thérapeutiques prometteuses dans les maladies lysosomales qui pourraient considérablement modifier l’histoire naturelle de certaines de ces maladies.

**Place de la Métabolomique dans l’exploration des Erreurs Innées du Métabolisme**

*Pr. Soumeya BEKRI*

*Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen - France*

**------------------------------------------------------------------**

La médecine de précision (PM) représente un nouveau concept qui révolutionne la pratique médicale. La PM aspire à placer le patient au centre du parcours de soins et intègre un large éventail des données médicales et biologiques individuelles tout en tenant compte de la grande diversité des individus. Il est, désormais, bien établi que les interactions complexes entre les gènes et l'environnement façonnent les processus physiologiques et pathologiques aussi bien à l'échelle individuelle que populationnelle. Un diagnostic précis des patients nécessite une compréhension dynamique et systématique de ces interactions. La médecine systémique, fil conducteur de la médecine de précision, est un nouveau concept basé sur des approches globales pour le diagnostic et le suivi des maladies. Ces approches reposent sur le fait qu'un système complexe est plus compréhensible si on le considère dans sa globalité aussi bien dans les échelles spatiales que temporelles. Les technologies omiques permettent des explorations globales des molécules constitutives d’un système biologique. Ils visent essentiellement à extraire, d'une manière non ciblée et sans hypothèse préalable, les informations biologiques exprimées par les gènes (génomique), l'ARNm (transcriptomique), les protéines (protéomique) et les métabolites (métabolomique). Ces stratégies contrastent clairement avec les approches conventionnelles intrinsèquement réductionnistes et principalement axées sur une hypothèse prédéfinie. La biologie des systèmes peut être définie comme une analyse systémique des interconnexions de systèmes complexes et leurs interactions fonctionnelles. Deux avancées ont permis l'émergence de la biologie des systèmes : la génération de données biologiques à haut débit et leur modélisation. D'une part, la montée en puissance des technologies omiques à haut débit a permis de récupérer une information biologique globale. D'autre part, le développement des capacités informatiques a permis la modélisation des systèmes complexes et leur visualisation. Les classifications génétiques des maladies sont maintenant bien établies grâce aux outils génomiques modernes qui peuvent fournir de riches informations sur les cohortes de patients. Cependant, d'autres approches hautement complémentaires basées sur l'information protéomique et métabolomique peuvent aider les investigateurs à contextualiser biochimiquement ou physiologiquement l'information génétique sous-jacente aidant ainsi, à mieux appréhender le phénotype et à permettre la stratification des patients. Les approches métabolomiques sont particulièrement pertinentes pour les erreurs innées du métabolisme (EIM) car leurs physiopathologies sont étroitement liée aux voies métaboliques. Les IEM sont, ainsi, un modèle pertinent pour l’application de ces approches systémiques. Cependant, il existe un manque manifeste de corrélation génotype-phénotype dans les EIM. En outre la même variation génétique peut aboutir à différents phénotypes dans la même famille. Ces observations remettent en question le paradigme de Garrod, un gène - une protéine - une maladie, et suggèrent l'influence de facteurs génétiques ou environnementaux. Les EIM ne sont plus considérées comme des maladies monogéniques, ce qui ajoute une complexité supplémentaire à leur caractérisation et à leur diagnostic. L’avènement des approches «omiques» offre une opportunité exceptionnelle pour l’émergence de nouveaux outils pour le dépistage, le diagnostic, le traitement et la surveillance de ces maladies. Les procédures classiques de diagnostic biologique sont basées sur une série d'essais biochimiques séquentiels et segmentés sur différentes plateformes analytiques séparées. Cette approche est lente, fastidieuse et complexe, alors qu'une gestion optimale des patients nécessite une amélioration de la rapidité des rendus de des examens biochimiques pour permettre un diagnostic précoce et un meilleur suivi des EIM. Pour répondre à ce besoin de dépistage plus rapide et de stratégies de diagnostic, le profil métabolique peut être un candidat prometteur. La présentation portera sur les avancées conceptuelles, technologiques et stratégiques des différentes approches omiques dans l’exploration des EIM. Par ailleurs, l’apport et les défis de l’implémentation de la métabolomique en pratique clinique seront présentés à l’ère de la médecine de précision.

**Maladies Mitochondriales**

*Anne Lombès, INSERM U1016, Institut Cochin, Paris,*

*Claude Jardel, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*

**------------------------------------------------------------------**

**GÉnÉralitÉs**

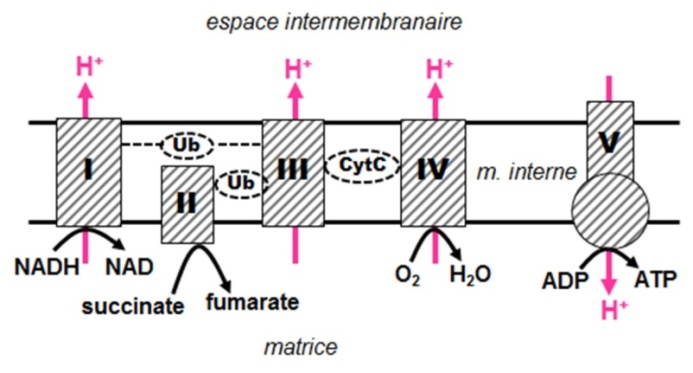
**Définition des maladies mitochondriales**

Les maladies mitochondriales sont définies comme les maladies dues à un défaut des oxydations phosphorylantes (OXPHOS) 1. Ces maladies partagent leurs approches diagnostiques, biochimiques et génétiques ainsi que leurs mécanismes physiopathologiques. Les maladies dues à d’autres déficits mitochondriaux (β oxydation, cycle de l’urée ou cycle de Krebs2, 3) sont exclues de la définition. L’incidence des maladies mitochondriales est estimée au moins à 1/5000 pour les maladies 4, 5.

Il existe aussi des altérations secondaires des OXPHOS, par exemple, induites par la toxicité mitochondriale de traitements ou secondaires aux altérations cellulaires dues à une maladie non mitochondriale (acidémie organique, maladie lysosomale…)6. Leur rôle dans la maladie est très discuté.

**Biochimie des oxydations phosphorylantes**

La chaîne des OXPHOS comprend 5 complexes localisés dans la membrane interne mitochondriale (Figure 1). La chaîne respiratoire comprend les complexes I à IV. Ils transfèrent les électrons produits par le métabolisme intermédiaire jusqu’à l’oxygène qui est transformé en eau. Le coenzyme Q10 (ubiquinone, Ub) transfère les électrons depuis les complexe I ou II vers le complexe III. Le cytochrome c (cytC) transfère les électrons du complexe III au complexe IV.

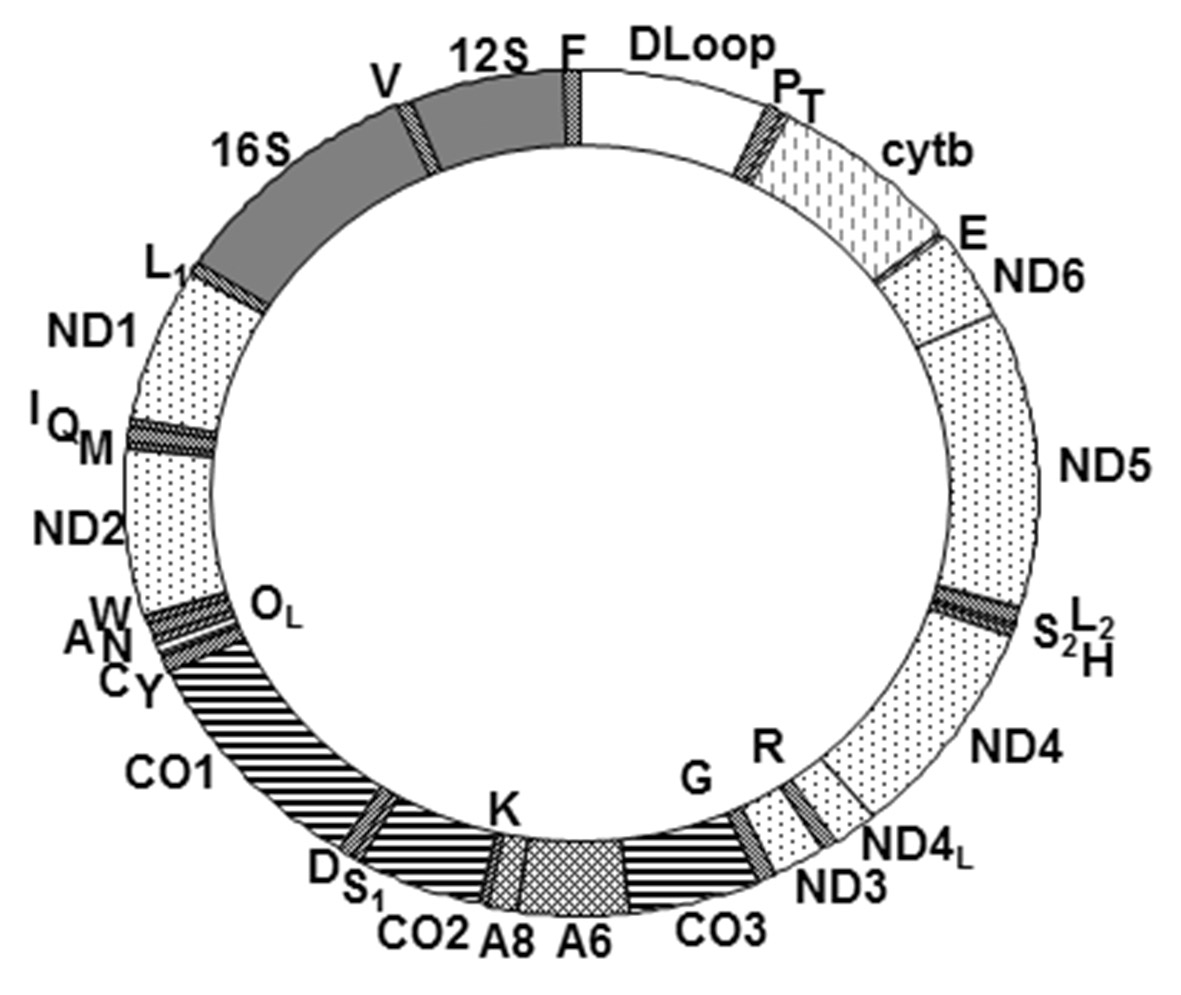


***Figure 1 :*** *Les OXPHOS présentent des entrées multiples pour les électrons : deux sont représentées sur le schéma (NADH provenant du cycle de Krebs, de la βoxydation, de la PDH… donnant ses électrons au complexe I et succinate donnant ses électrons au complexe II). Le transfert des électrons est couplé à l’expulsion de protons vers l’espace inter-membranaire au niveau des complexes I, III et IV. Le gradient de protons apporte l’énergie nécessaire à l’activité du complexe V ou ATP synthase.*

La chaîne des OXPHOS assure donc plusieurs fonctions étroitement liées : la réoxydation des dérivés réduits du métabolisme intermédiaire (essentiellement le NADH), la production de l’ATP cellulaire, et la génération du potentiel de la membrane interne indispensable non seulement à l’ATP synthase mais aussi à l’importation des protéines mitochondriales ou du calcium 7.

# Génétique des oxydations phosphorylantes

# La chaîne des OXPHOS elle-même comprend une centaine de sous-unités dont 13 sont codées par l’ADN mitochondrial (ADNmit) et le reste par des gènes situés dans les chromosomes nucléaires. Seul le complexe II est entièrement codé par des gènes nucléaires, les autres complexes ont au moins une sous-unité codée sur l’ADNmit (Figure 2).



***Figure 2 :*** *Représentation schématique de l’ADN mitochondrial montrant les gènes de structure en grisé dépendant du complexe impliqué, les gènes d’ARN de transfert avec la lettre symbolisant l’acide aminé qui s’y attache, et les 2 gènes d’ARN ribosomal en gris uni. ND=gènes de sous-unité du complexe I, cytb=gène du cytochrome b dans le complexe III, CO= gènes de sous-unité du complexe IV, A6 et A8=gènes de sous-unité du complexe V.*

# L’information génétique de l’ADNmit est totalement dévolue aux OXPHOS avec13 gènes codant différentes sous unités des OXPHOS, 2 gènes d’ARN ribosomaux et 22 gènes d’ARN de transfert indispensables à la traduction intramitochondriale des sous unités.

L’ADNmit est présent en multiples copies par cellule, de quelques centaines dans un leucocyte à plus de 100 000 dans l’ovocyte mature 8, 9. L’hétéroplasmie est définie par la coexistence dans la cellule de molécules normales et mutées de l’ADNmit. La proportion d’une mutation hétéroplasmique de l’ADNmit peut varier entre 0 et 100%. L’effet seuil est défini par la proportion de mutation à partir de laquelle apparaissent les symptômes. Cette proportion est en règle très élevée 10.

La séquence normale de l’ADNmit est très variable du fait de la fréquence élevée de mutations spontanées de cette molécule 11. Les polymorphismes, souvent rares, posent parfois des problèmes diagnostiques quant à leur signification pathologique.

# MALADIES MITOCHONDRIALES

# Présentations des maladies mitochondriales

Les maladies mitochondriales sont extrêmement polymorphes dans leur âge de début, mode de transmission et spectre d’atteinte tissulaire 12, 13 , 14. Elles sont en général progressives. Les tissus le plus souvent symptomatiques sont le système nerveux (central et périphérique), le muscle (squelettique et cardiaque), et les organes sensoriels de la vue et de l’audition. Plusieurs tissus sont souvent atteints 15 , 16.

Il n’existe que très peu de signes directement évocateurs de maladie mitochondriale. C’est le cas des pseudo-accidents vasculaires qui font partie de la définition du syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke like episodes) 17, de l’atteinte des ganglions de la base et du tronc cérébral sous-tendant le syndrome de Leigh 18, de l’atteinte des muscles oculomoteurs dans le cas des ophtalmoplégies chroniques, et d’une intolérance sévère à l’effort.

Le plus souvent c’est le caractère multisystémique du tableau qui évoque une maladie métabolique, et donc, par argument de fréquence, une maladie mitochondriale 14 , 19. Un certain nombre de ces présentations multisystémiques ont conduit à la description de syndromes dont la reconnaissance permet parfois d’identifier directement la cause de la maladie (voir ci-dessous la classification génétique des maladies mitochondriales).

**Investigations des maladies mitochondriales**

Il n’existe pas d’arbre décisionnel unique pour l’ensemble des maladies mitochondriales. Une stratégie diagnostique codifiée a été proposée pour les présentations neuromusculaires, souvent multisystémiques, de l’enfant ou de l’adulte 20 , 21 , 22.

Une fois que l’histoire familiale, l’âge de début, et les symptômes/signes cliniques ont été établis par le clinicien, il est souvent utile de compléter l’inventaire des atteintes par des explorations biologiques, d’imagerie ou électrophysiologiques.

Les investigations métaboliques visent ensuite à mettre en évidence l’altération des rapports redox cellulaires et l’accumulation des substrats en amont de la chaîne respiratoire comme le lactate, le pyruvate ou les corps cétoniques. Ces anomalies sont directement en rapport avec l’extension et la sévérité du déficit. Les déficits les plus profonds et touchant des tissus de masse importante -muscle ou foie- donneront plus souvent des anomalies métaboliques significatives 23. Une atteinte purement cérébrale implique d’étudier le niveau de lactate dans le liquide céphalorachidien ou dans le tissu cérébral lui-même par spectroscopie du proton.

Les investigations histologiques sont essentiellement effectuées dans le muscle squelettique 24. Elles recherchent une quantité trop élevée de mitochondries (« Ragged Red Fibres ») ou un déficit de l’activité cytochrome c oxydase (complexe IV).

Les analyses des activités des OXPHOS doivent être réalisées, si possible, dans le tissu atteint. Différentes techniques sont possibles, chacune avec des avantages et des inconvénients. Les plus fréquemment utilisées sont les dosages spectrophotométriques qui ont l’avantage de pouvoir analyser des fragments tissulaires immédiatement congelés et conservés à -80°C. De façon générale, on attend des activités de la chaîne des OXPHOS d’autant plus anormales que l’on est devant une maladie cliniquement sévère, avec retentissement métabolique significatif, et à début précoce chez l’enfant.

Les investigations génétiques des maladies mitochondriales sont très particulières.

Pour l’ADNmit, les altérations ne doivent pas seulement être identifiées mais aussi quantifiées (délétion, mutation ponctuelle, quantité tissulaire d’ADNmit). En effet seule une proportion importante de mutation peut être considérée responsable de la maladie. Par ailleurs les études doivent être faites dans un tissu manifestement atteint du fait de la possibilité de restriction tissulaire d’une mutation hétéroplasmique. Ecarter la responsabilité de l’ADNmit permet de se retrouver devant un diagnostic de maladie à transmission mendélienne avec la possibilité d’utiliser le sang pour les analyses génétiques. Une transmission paternelle de la maladie exclut l’ADNmit.

Pour l’ADN nucléaire, la difficulté tient dans le très grand nombre de gènes candidats. Le séquençage haut débit et l’analyse d’exome permet plus facilement d’identifier le gène responsable de maladie mitochondriale. Des arbres décisionnels selon les portes d’entrée cliniques, enzymatiques, histologiques sont progressivement mises en place.

**Traitement**

Le traitement des atteintes tissulaires n’est pas spécifique des maladies mitochondriales. Bien que symptomatique, il est souvent efficace (trouble de conduction cardiaque, épilepsie, tubulopathie proximale, diabète sucré, cataractes, troubles de déglutition…).

Les traitements par cofacteurs et vitamines visant à améliorer l’efficacité de la chaîne des OXPHOS n’ont pas démontré leur efficacité dans un essai objectif 25, 26. Les tentatives visant à augmenter la biogenèse mitochondriale par un entraînement musculaire ou par des molécules jouant sur la régulation de la biogenèse mitochondriale (activateur des PPAR, PGC1) ont montré qu’ils étaient efficaces mais il reste à évaluer leurs conséquences à long terme.

**Classification génétique des maladies mitochondriales**

***Délétions/duplications de l’ADNmit***

Les remaniements de grande taille de l’ADNmit ont été les premières altérations de l’ADNmit associées à des maladies humaines 27 , 28. Elles sont toujours hétéroplasmiques. Leur sévérité diminue avec l’augmentation de l’âge d’apparition des premiers symptômes, en parallèle de la réduction de l’extension tissulaire de l’altération génétique.

Les formes les plus précoces réalisent des syndromes de Pearson associant anémie sidéroblastique et insuffisance pancréatique externe 29, 30. La proportion de délétion de l’ADN mitochondrial est très élevée dans les tissus atteints. L’évolution est sévère. Rarement l’atteinte médullaire peut lentement régresser mais les autres atteintes, notamment neuromusculaires, s’aggravent 31.

Les formes pédiatriques sont encore le plus souvent multisystémiques. Leur présentation dépend des tissus qui ont une proportion élevée de délétion 32. La présentation la plus fréquente est le syndrome de Kearns Sayre défini par la coexistence d’une ophtalmoplégie et d’une rétinopathie pigmentaire, survenant avant l’âge de 20 ans et accompagnées soit d’un trouble de la conduction cardiaque, soit d’une atteinte cérébelleuse ou d’une hyperprotéinorrachie 33, 34. Le pronostic est dominé par l’atteinte neurologique et sensorielle.

Les formes les plus tardives, et les moins sévères, sont dominées par l’ophtalmoplégie chronique 16. Elles s‘accompagnent très souvent d’une atteinte musculaire, squelettique et cardiaque, qui évolue très lentement et n’entraîne qu’un handicap modéré.

Les grands remaniements de l’ADNmit ne sont qu’exceptionnellement transmis à la génération suivante et il n’y a pas de récurrence dans la fratrie 35.

***Mutations ponctuelles de l’ADNmit***

Les mutations ponctuelles sont extrêmement nombreuses. Elles sont répertoriées dans le site Mitomap (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>).

Les plus sévères sont hétéroplasmiques. La démonstration de leur caractère délétère est indispensable lorsqu’elles sont originales. Elle repose sur l’étude des fibres musculaires individuelles 36 ou sur l’obtention des cellules dits cybrides 37.

Des mutations ponctuelles hétéroplasmiques sont responsables de nombreux syndromes, souvent désignés par un acronyme comme MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red fibres) 38 ou MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Strokelike episodes) 17.

Des mutations hétéroplasmiques de gènes de structure de l’ADNmit, présentes en grande proportion mais uniquement dans le muscle, sont responsables d’intolérance à l’effort isolée sévère 39 , 40.

Les mutations homoplasmiques, présentes dans 100% de l’ADNmit de tous les tissus, ne posent donc pas de problème de répartition tissulaire. Leur pouvoir pathogène est très modéré et souvent difficile à démontrer en dehors d’arguments indirects comme leur absence chez les contrôles ou la conservation phylogénétique 41, 42. Elles se comportent souvent plus comme un facteur de risque génétique que comme une cause directe. Parmi ces mutations on peut citer les trois principales mutations de l’ADNmit responsables de neuropathie optique héréditaire de Leber, ou les mutations de l’ARNt de l’isoleucine responsable de cardiopathie hypertrophique.

***Mutations de gènes nucléaires***

Les gènes nucléaires responsables de déficit des OXPHOS sont trop nombreux pour permettre la description de tous les tableaux cliniques associés à leur altération. De plus, pour un grand nombre de ces gènes, le nombre de patients identifiés est trop petit pour que l’on puisse établir les relations génotype/phénotype. Enfin, le biais de recrutement est souvent très important. Par exemple lorsqu’un gène est trouvé une première fois en association avec une atteinte cardiaque, il est ensuite recherché chez les patients avec atteinte cardiaque. Il faut alors attendre longtemps pour réaliser que cette atteinte cardiaque n’est pas une conséquence obligatoire dans ces maladies.

Les altérations des gènes nucléaires peuvent être regroupées en grandes classes de gènes : ceux codant une sous-unité des OXPHOS, ceux codant un facteur impliqué dans la biogenèse des OXPHOS (import, métabolisme des centres redox, assemblage, etc), et ceux codant pour l’un des facteurs impliqués dans la réplication et/ou l’expression de l’ADNmit.

Les anomalies de gène codant une sous-unité des OXPHOS sont associées au déficit du complexe. Le déficit est en règle généralisé et le plus souvent exprimé dans les fibroblastes cutanés en culture. Les déficits des complexes I, II, IV et V induisent le plus souvent des tableaux d’encéphalopathie associée à d’autres attentes tissulaires. L’atteinte cérébrale est souvent proche du syndrome de Leigh. La description des présentations cliniques est facilement trouvée dans la base de données OMIM sur Pubmed.

Les anomalies des gènes impliqués dans la biogenèse des OXPHOS donnent des tableaux particulièrement divers, en accord avec leurs mécanismes variés. Le mécanisme altéré peut être partagé par des voies autres que les OXPHOS. La maladie de Menkes par exemple, causée par l’altération du gène *ATP7A*, altère le métabolisme du cuivre généralisé dans lequel les OXPHOS ne sont qu’un aspect dû à la présence de deux atomes de cuivre dans le site catalytique du complexe IV.

Les anomalies des gènes codant pour l’un des facteurs impliqués dans la réplication de l’ADNmit entraînent une réduction de la quantité d’ADNmit par cellule (déplétion) et/ou l’accumulation d’altérations qualitatives de l’ADNmit (mutations ponctuelles ou délétions). Pour les cas pédiatriques, en dehors des mutations du gène *TK2* qui entrainent une myopathie isolée sévère, les tableaux cliniques sont toujours multisystémiques, avec atteinte cérébrale et souvent atteinte hépatique. Les altérations du gène *POLG* sont les plus fréquentes de cette catégorie. Elles induisent des tableaux divers. Lorsque la transmission est récessive, le spectre clinique va d’une maladie très sévère hépatocérébrale du très jeune enfant (syndrome d’Alpers ou apparenté) 43 jusqu’à des formes essentiellement neuromusculaires de l’adulte 44.

Les anomalies de gènes impliqués dans l’expression des gènes de l’ADNmit sont très nombreuses. Elles peuvent être responsables de maladies très sévères, à début très précoce, associées à un déficit profond de toutes les activités OXPHOS qui dépendent de l’ADNmit c'est-à-dire tous les complexes sauf le complexe II. C’est le cas des mutations de gènes codant certaines protéines des ribosomes mitochondriaux comme *MRPS22* 45. Dans d’autres cas, l’altération génétique n’induit pas de déficit majeur de la traduction mitochondriale. Dans ces cas les mécanismes physiopathologiques restent mystérieux et les expressions cliniques sont diverses. Le meilleur exemple de cette dernière situation sont les mutations des diverses aminoacyl tRNA transférases 46, 47, 48

**RÉFÉRENCES**

1. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, et al. Mitochondrial diseases. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16080.

2. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial disorders in the nervous system. Annu Rev Neurosci 2008;31:91-123.

3. Bertini E, D'Amico A. Mitochondrial encephalomyopathies and related syndromes: brief review. Endocr Dev 2009;14:38-52.

4. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. Ann Neurol 2008;63:35-9.

5. Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. Brain 2003;126:1905-12.

6. Odièvre MH, Lombès A, Dessemme P, et al. A secondary respiratory chain defect in a patient with Fanconi-Bickel syndrome. J Inherit Metab Dis 2002;25:379-84.

7. Lehninger AL. Le transport d'électrons et la phosphorylation oxydative. Biochimie. Bases moléculaires de la structure et des fonctions cellulaires. 6ème ed. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1972:365-393.

8. Michaels GS, Hauswirth WW, Laipis PJ. Mitochondrial DNA copy number in bovine oocytes and somatic cells. Dev.Biol. 1982;94:246-251.

9. Veltri K, Espiritu M, Singh G. Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs. J.Cell.Physiol. 1990;143:160-164.

10. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, et al. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. Brain 1997;120:1713-1721.

11. Brown WM, George M, Wilson AC. Rapid evolution of animal mtDNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1979;76:1967-1971.

12. Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. Lancet 2000;355:299-304.

13. Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. Lancet 2000;355:389-94.

14. Munnich A, Rustin P. Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders. Am J Med Genet 2001;106:4-17.

15. Auré K, Jardel C, Lombès A. Mitochondrial diseases: molecular mechanisms, clinical presentations and diagnosis investigations. Ann Pathol 2005;25:270-81.

16. Auré K, Ogier de Baulny H, Laforet P, et al. Chronic progressive ophthalmoplegia with large-scale mtDNA rearrangement: can we predict progression? Brain 2007;130:1516-1524.

17. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : a distinctive clinical syndrome. Ann.Neurol. 1984;16:481-488.

18. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. J Neurochem 1951;14:216-21.

19. DiMauro S. Mitochondrial diseases. Biochim Biophys Acta 2004;1658:80-8.

20. Thorburn DR, Sugiana C, Salemi R, et al. Biochemical and molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. Biochim Biophys Acta 2004;1659:121-8.

21. Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ, et al. The diagnosis of mitochondrial muscle disease. Neuromuscul Disord 2004;14:237-245.

22. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. Mol Genet Metab 2008;94:16-37.

23. Touati G, Rigal O, Lombès A, et al. In vivo functional investigations of lactic acid in patients with respiratory chain disorders. Arch.Dis.Child. 1997;76:16-21.

24. Romero NB, Lombès A, Touati G, et al. Morphological studies of skeletal muscle in lactic acidosis. J.Inher.Metab.Dis. 1996;19:528-534.

25. Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, et al. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004426.

26. Horvath R, Gorman G, Chinnery PF. How can we treat mitochondrial encephalomyopathies? Approaches to therapy. Neurotherapeutics 2008;5:558-68.

27. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 1988;331:717-719.

28. Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. The Lancet 1988;i:885.

29. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. J.Pediatrics 1979;95:976-984.

30. Rötig A, Colonna M, Blanche S, et al. Deletion of blood mitochondrial DNA in pancytopenia. Lancet 1988;2:567-568.

31. Baerlocher KE, Feldges A, Weissert M, et al. Mitochondrial DNA deletion in an 8-year-old boy with Pearson syndrome. J.Inher.Metab.Dis. 1992;15:327-330.

32. Cormier-Daire V, Bonnefont JP, Rustin P, et al. Mitochondrial DNA rearrangements with onset as chronic diarrhea with villous atrophy. J.Pediatrics 1994;124(1):63-70.

33. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases. Arch Ophthalmol (Chicago) 1958;60:280.

34. Berenberg RA, Pellock JM, DiMauro S, et al. Lumping or splitting? "Ophthalmoplegia-plus" or Kearns-Sayre syndrome? Ann.Neurol. 1977;1:37-54.

35. Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. Lancet 2004;364:592-6.

36. Bataillard M, Chatzoglou E, Rumbach L, et al. Atypical MELAS syndrome associated with a new mitochondrial tRNA glutamine point mutation. Neurology 2001;56:405-407.

37. King MP, Attardi G. Injection of mitochondria into human cells leads to rapid replacement of the endogenous mitochondrial DNA. Cell 1988;32:811-819.

38. Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, et al. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? J.Neurol.Sci. 1980;47:117-133.

39. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. N. Engl. J. Med. 1999;341:1037-1044.

40. Legros F, Chatzoglou E, Frachon P, et al. Molecular consequences of novel mutations in the human cytochrome b gene. Eur J Hum Genet 2001;9:510-518.

41. Mitchell AL, Elson JL, Howell N, et al. Sequence variation in mitochondrial complex I genes: mutation or polymorphism? J Med Genet 2006;43:175-9.

42. McFarland R, Elson JL, Taylor RW, et al. Assigning pathogenicity to mitochondrial tRNA mutations: when "definitely maybe" is not good enough. Trends Genet 2004;20:591-6.

43. Ferrari G, Lamantea E, Donati A, et al. Infantile hepatocerebral syndromes associated with mutations in the mitochondrial DNA polymerase-gamma. Brain 2005;128:723-731.

44. Tchikviladze M, Gilleron M, Maisonobe T, et al. A diagnostic flow chart for POLG-related diseases based on signs sensitivity and specificity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014.

45. Saada A, Shaag A, Arnon S, et al. Antenatal mitochondrial disease caused by mitochondrial ribosomal protein (MRPS22) mutation. J Med Genet 2007;44:784-6.

46. Scheper GC, van der Klok T, van Andel RJ, et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. Nat Genet 2007;39:534-9.

47. Diodato D, Melchionda L, Haack TB, et al. VARS2 and TARS2 mutations in patients with mitochondrial encephalomyopathies. Hum Mutat 2014;35:983-9.

48. Coughlin CR, 2nd, Scharer GH, Friederich MW, et al. Mutations in the mitochondrial cysteinyl-tRNA synthase gene, CARS2, lead to a severe epileptic encephalopathy and complex movement disorder. J Med Genet 2015;52:532-40.

**Traitement de la Tyrosinémie de type I : 20 ans de recul**

Pr François Labarthe, CHU Tours, France

**------------------------------------------------------------------**

**I. La Tyrosinémie de type I**

La Tyrosinémie de type I est une maladie héréditaire du métabolisme de transmission autosomique récessive. Elle est due au déficit en fumarylacétoacétase, enzyme du catabolisme de la tyrosine dont le déficit engendre l’accumulation de tyrosine et de dérivés toxiques, dont lasuccinylacétone(SA) qui inhibeà son tour la synthèse des porphobilinogènes avec accumulation secondaire d’acide delta-aminolévulinique (ALA). L’accumulation de ces dérivés est responsable d’une toxicité hépato-rénale et neurologique. Dans sa forme infantile classique, l’HT1 débute dans les premières semaines de vie par une insuffisance hépatocellulaire aiguë avec vomissements, diarrhée, ictère, hypoglycémie, œdèmes, ascite et syndrome hémorragique. Une tubulopathieet un rachitisme hypophosphatémiquepeuvent être déjà présents. La révélation peut être subaiguë (6-12 mois) ou chronique (>12 mois) avec évolution vers une cirrhose, un retard de croissance avec rachitisme, une tubulopathie et une insuffisance rénale, une cardiomyopathie et un retard psychomoteur, le tout émaillé de crises hépatiques ou neurologiques aiguës (accès « pseudo-porphyriques ») favorisées par les infections. Le risque d’évolution vers un hépatocarcinome persiste même chez les patients traités et justifie de surveiller l’α-fœtoprotéine sanguine. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de l’accumulation d’ALA et de SA et par le génotypage.

**II. Quels traitements possibles ?**

Le traitement fait appel à un régime contrôlé en phénylalanine et en tyrosine. Une transplantation hépatique est proposée en cas de suspicion d’hépatocarcinome. L’utilisation de la nitisinone (NTBC), développée depuis 1992 et commercialisée en Europe depuis 2005, a révolutionné le traitement. Le NTBC inhibe le catabolisme de la tyrosine en amont du déficit enzymatique et prévient ainsi l’accumulation de la plupart des dérivés toxiques (dont la SA et l’ALA). Il doit être proposé le plus précocement possible, du fait de son efficacité rapide et dans le but de prévenir l’apparition de séquelles et l’évolution vers un hépatocarcinome. Le régime contrôlé en protéines doit être maintenu pour prévenir l’hypertyrosinémie.

**III. Devenir à long terme**

Le pronostic à long terme dépend de la précocité du diagnostic et de la sévérité clinique initiale, de l’équilibre métabolique sous traitement et de la présence de décompensations, ainsi que du risque d’hépatocarcinome. Avant l’utilisation du NTBC, le traitement diététique seul ne permettait pas de prévenir complétement les décompensations et les séquelles, ni le risque d’hépatocarcinome et de recours à une transplantation hépatique, et s’accompagnait donc d’une morbidité et d’une mortalité élevées. L’introduction du traitement par NTBC a permis de profondément améliorer le pronostic et de réduire la morbidité et la mortalité. L’efficacité du traitement est directement corrélée à la précocité de sa mise en route. Ainsi, les patients traités par NTBC dans le premier mois de vie ont une réduction significative du risque de complications hépatorénales et d’apparition d’un hépatocarcinome comparés aux patients traités plus tardivement. Ces arguments incitent à proposer un diagnostic et un traitement précoces et ont permis d’introduire la tyrosinémie de type I dans les programmes de dépistage néonatal systématique dans de nombreux pays.

**IV. Ce qu’il faut retenir**

- La tyrosinémie de type I se présente sous la forme d’une défaillance hépatorénale.

- Le risque de complications hépatiques (dont hépatocarcinome), rénales et neurologiques est élevé.

- Le traitement par NTBC a profondément réduit la morbidité et la mortalité.

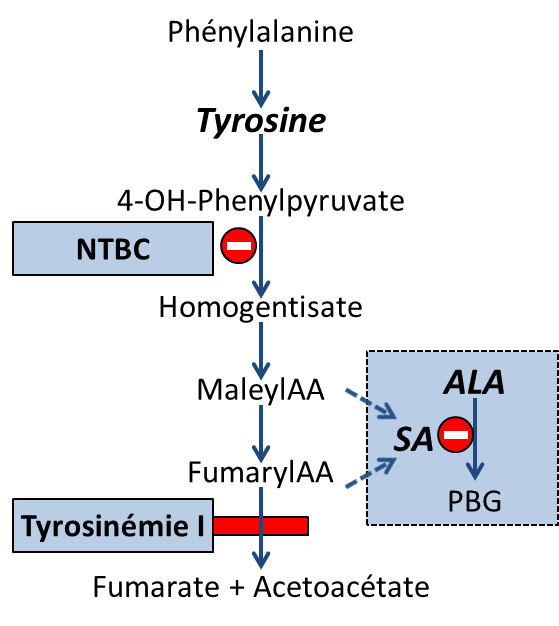
- Son efficacité est optimale quand il est débuté dans le premier mois de vie.

- Le dépistage néonatal systématique et le traitement précoce permettent une prise en charge optimale.

**V. Références**

Larochelle J, Alvarez F, Bussières JF, et al. Effect ofnitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenaltyrosinemia in Québec.Mol Genet Metab. 2012;107(1-2):49-54.

Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenaltyrosinaemia and implications for clinical practice. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:107.



**Figure : Métabolisme de la tyrosine et effet du NTBC**

**Cholestase et maladies héréditaires du métabolisme**

Pr François Labarthe, CHU Tours, France

**------------------------------------------------------------------**

**I. La cholestase**

La cholestase est définie par des manifestations liées à une anomalie de synthèse de la bile ou de son élimination. Elle est évoquée devant un ictère cutanéomuqueux associé à des selles plus ou moins décolorées et des urines sombres. La présence d’une hépatomégalie de consistance variable et de signes extra-hépatiques associés (splénomégalie, atteinte neurologique, dysmorphie, …) peuvent guider le diagnostic étiologique. Sur le plan biologique, la cholestase est caractérisée par une augmentation de la bilirubine principalement conjuguée, et souvent une augmentation des GGT, phosphatases alcalines et sels biliaires. Dans la cholestase, le TP est abaissé suite à une carence en vitamine K par malabsorption des vitamines liposolubles et se corrige après une injection de vitamine K, contrairement à l’insuffisance hépatocellulaire. Cette dernière peut toutefois être associée à la cholestase. Les étiologies sont multiples et varient en fonction de l’âge et des symptômes associés.

**II. Cholestase avec insuffisance hépatocellulaire**

***Naissance***. Une hépatopathie avec cholestase et insuffisance hépatocellulaire présente dès la naissance doit faire évoquer par ordre de fréquence une cytopathie mitochondriale, notamment par déplétion de l’ADN mitochondrial. Il existe une franche hyperlactacidémie et l’α-fœtoprotéine est élevée. Le diagnostic fait habituellement appel à la biopsie hépatique et l’issue est souvent rapidement fatale. Les déficits en transaldolase peuvent également se présenter par une défaillance hépatique néonatale, le diagnostic se fait sur le dosage des polyols urinaires. Enfin, l’hémochromatose néonatale est suspectée sur les antécédents familiaux (grossesses précédentes) mais l’hyperferritinémie n’est pas spécifique de ce diagnostic. Cette dernière est d’origine allo-immune et non métabolique.

***Période néonatale***. Une cholestase avec insuffisance hépatocellulaire apparaissant dans les toutes premières semaines de vie doit faire évoquer en priorité une galactosémie congénitale. Vers la deuxième semaine de vie, apparaissent des vomissements, un ictère, une hépatomégalie et un syndrome hémorragique avec TP effondré. Un trouble de conscience et des signes neurologiques peuvent apparaitre secondairement. Une infection concomitante à E. Coli est fréquente. Le diagnostic est confirmé par l’activité enzymatique déficitaire sur buvard sanguin et par la régression des symptômes après exclusion du galactose de l’alimentation. La tyrosinémie de type I est habituellement de révélation plus tardive (3 à 4 semaines de vie). Enfin, l’insuffisance hépatocellulaire peut révéler une intolérance héréditaire au fructose si le régime en contient.

***Enfance***. Au-delà du premier mois de vie, une hépatopathie chronique avec cholestase et insuffisance hépatocellulaire peut être le signe révélateur d’un déficit du cycle de l’urée (déficit en citrine, syndrome HHH, OTC) ou d’un déficit de β-oxydation des acides gras (LCHAD) avec éventuelle atteinte cardiaque et/ou musculaire associée. Les diagnostics de cytopathie mitochondriale, tyrosinémie de type I et intolérance héréditaire au fructose restent possibles à cet âge. Après plusieurs années de vie, la cholestase et l’insuffisance hépatocellulaire peuvent être révélateurs d’une maladie de Wilson. Le dosage de la céruléoplasmine sanguine, un bilan cuprique et la recherche d’un anneau cornéen de Kayser-Fleischer à la lampe à fente guident le diagnostic.

**III. Cholestase sans insuffisance hépatocellulaire**

Une franche (hépato-) splénomégalie avec cholestase présente dès la naissance doit faire évoquer une maladie de Niemann Pick type C ou une maladie de Gaucher type II. Quand la cholestase apparait dans la période néonatale, elle peut être le signe révélateur d’une anomalie de synthèse des acides biliaires(avec GGT et sels biliaires normaux) ou d’un déficit en mévalonate kinase (avec retard psychomoteur), dont les diagnosticssont confirmés sur les dosages urinaires spécifiques. Associée à une dysmorphie et des signes neurologiques, elle peut révéler une maladie peroxysomale. Enfin, le CDG syndrome de type Ib se présente en période néonatale par une diarrhée avec une hépatopathie et cholestase sans atteinte neurologique. Rappelons qu’en période néonatale, d’autres diagnostics non métaboliques fréquents doivent être éliminés, tels qu’une atrésie des voies biliaires, une mucoviscidose, une hypothyroïdieou un déficit en α1-antitrypsine. Une cholestase apparaissant plus tardivement dans l’enfance peut être le signe d’une hépatopathie chronique liée à un déficit en lipase acide lysosomale (dont la forme précoce et sévère ou maladie de Wolman), de β-oxydation des acides gras (LCHAD) ou du cycle de l’urée (déficit en citrine), mais d’autres diagnostics sont possibles, notamment celui de cytopathie mitochondriale.

**IV. Ce qu’il faut retenir**

- Une cholestase peut être le signe révélateur de nombreuses maladies héréditaires du métabolisme.

- L’enquête étiologique est guidée par l’âge de révélation, la présence d’une hépatopathie associée (hépatomégalie, insuffisance hépatocellulaire) ou de l’atteinte d’autres organes.

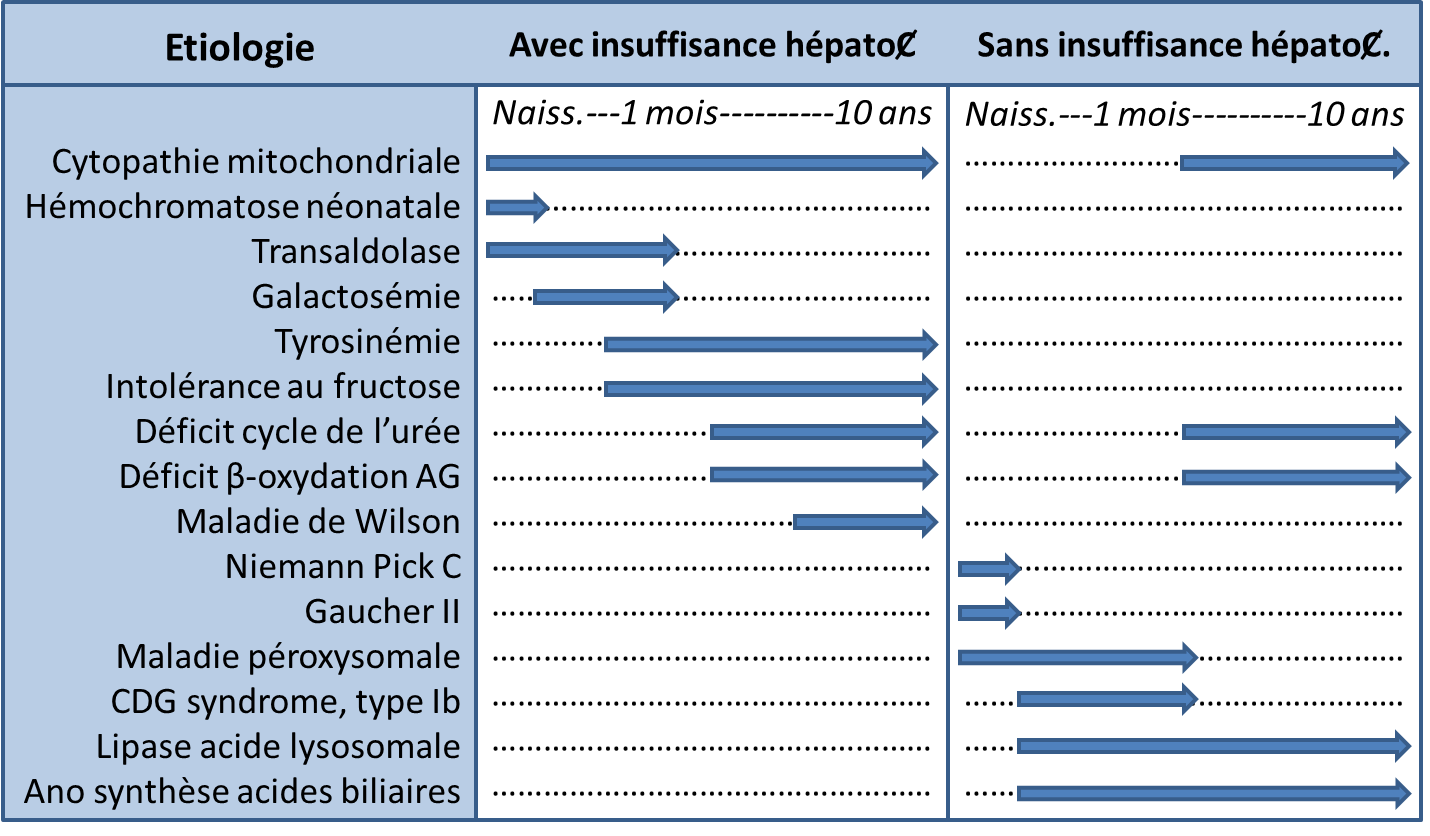
- Les maladies métaboliques traitables doivent être évoquées en priorité.

**V. Références**

Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal Cholestasis -Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. FrontPediatr. 2015;3:43.

Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure inchildren. Clin ResHepatolGastroenterol. 2011;35(6-7):430-7.

**Principales étiologies métaboliques des cholestases**



**Hypoglycémies hyperinsulinémiques génétiques**

*Dr Jean-Baptiste Arnoux*

*Hôpital Necker-Enfants Malades*

*Centre de référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme*

*Mail : jean-baptiste.arnoux@aphp.fr*

**------------------------------------------------------------------**

L’hyperinsulinisme est la première cause d’hypoglycémie chez l’enfant, et est responsable de déficits cognitifs chez un tiers des enfants atteints. Elle consiste en un dysfonctionnement de la cellule ß pancréatique, soit physiologique - dans le cadre des hypoglycémies transitionnelles néonatales, soit pathologique. Dans ce dernier cas, trois causes sont possibles : l’hyperinsulinisme lié à un stress périnatal, l’hyperinsulinisme congénital (CHI, mutation dans un gène impliqué dans la sécrétion d’insuline), l’hyperinsulinisme syndromique (syndromes génétiques dont l’un des symptômes est l’hyperinsulinisme – 10% des patients). A côté de cela, ont été décrits des cas exceptionnels d’hypoglycémies hypocétotiques et hypoinsulinémiques en lien avec des mutations dans la voie de signalisation du récepteur à l’insuline.

Bien que révélé le plus souvent à la naissance par des convulsions ou des malaises, l’HI peut se révéler à tout âge. La présence, en hypoglycémie, d’une insulinémie non effondrée, et de marqueurs d’activation de la voie de signalisation du récepteur à l’insuline (3OH-butyrate <2µmol/L, acides gras libres < 1,5µmol/L, en hypoglycémies augmentation de la glycémie > 30mg/dL après une injection de 1mg de glucagon), conduisent au diagnostic de HI. Le contexte pourra ensuite orienter vers un stress périnatal (éclampsie maternelle, RCIU, polyglobulie, diabète maternel…) ou vers un syndrome (syndrome de Beckwith-Wiedemann, de Kabuki, de Turner avec X en anneau, CDG pour les plus fréquents) ou vers un CHI isolé.

A ce jour 10 gènes ont été rapportés responsables de CHI isolés (ABCC8, KCNJ11, GCK, SLC16A1, UCP2, HNF1A, HNF4A, HADH, GLUD1 et INSR). En cas de résistance au traitement de première intention par diazoxide, les gènes ABCC8, KCNJ11 et GCK doivent être étudiés. En effet, plus de 90% des CHI résistant au diazoxide présentent des mutations dans ces gènes, et l’étude génétique donnera parfois une indication sur la forme histologique : une anomalie diffuse des cellules ß du pancréas (forme diffuse) ou une atteinte localisée (forme focale). La localisation des lésions focales sera précisée par un 18F-DOPA PET angioscan du pancréas. Alors que les formes focales peuvent être guérie après la résection chirurgicale du foyer d’hyperplasie de cellules ß, les formes diffuses nécessiteraient une pancréatectomie subtotale, ce qui, i) à court terme supprime les hypoglycémies que dans40% des cas environ, ii) provoque, dans les 15 ans suivant la chirurgie, l’apparition d’un diabète insulino-dépendant, et iii) ne semble pas améliorer le pronostic neurologique des patients. Un traitement médical intensif et prolongé, jusqu’à la rémission spontanée de la maladie, est donc habituellement conseillé malgré sa lourdeur potentielle. En effet, les analogues de la somatostatine sont le traitement de 2nd ligne, mais plus de la moitié des patients ne sont pas/peu répondeur à cette thérapeutique, obligeant d’intervenir nutritionnellement en régulant les apports glucidiques, à fréquence précise, voire en continue par le biais d’une sonde gastrique. La nécessité d’utilisation de la nutrition entérale dure en moyenne 2 ans. Le développement de nouveaux traitements est donc indispensable pour soulager la lourdeur des soins au cours des premières années de vie tout en évitant le recours à la pancréatectomie subtotale.

**Syndrome d’activation macrophagique et maladies héréditaires du métabolisme**

*Pr François Labarthe, CHU Tours, France*

**------------------------------------------------------------------**

**I. Le syndrome d’activation macrophagique**

Le syndrome d’activation macrophagique (SAM) correspond à la sécrétion brutale et soutenue de cytokines pro-inflammatoires. Il associe (1) des signes cliniques variables avec le plus souvent une fièvre élevée et mal tolérée (asthénie, perte de poids, …), une hépatosplénomégalie et des adénopathies, et de manière moins constante des lésions cutanées, une défaillance cardiorespiratoire, des troubles digestifs et des signes neurologiques ; et (2) des anomalies biologiques avec une atteinte des lignées sanguines (cytopénie de sévérité variable touchant au moins 2 lignées sanguines et parfois associée à un syndrome mononucléosique), une cytolyse hépatique avec LDH élevée et hyponatrémie, et des anomalies de la coagulation (notamment fibrinogène abaissé). Dans ce contexte, une hypertriglycéridémie (sans hypercholestérolémie) et une élévation franche de la ferritinémie sont hautement évocatrices de SAM. L’examen cytologique (moelle osseuse, adénopathie, foie, rate, …) permet d’affirmer le diagnostic en montrant l’infiltration des tissus par des histiocytes matures d’aspect cytologique bénin avec des images d’hémophagocytose.La présence de nombreux macrophages (>5 % des cellules nucléées dans la moelle) est également évocatrice.

**II. Etiologies du SAM**

Le SAM peut être primitif d’origine génétique se révélant habituellement dans l’enfance, ou secondaire à une autre pathologie chez l’adulte. Les SAM primitifs comprennent quatre déficits immunitaires congénitaux que sont la lymphohistiocytose familiale (début précoce), le syndrome de Chediak-Higashi (albinisme oculo-cutané avec cheveux argentés), le syndrome de Griscelli(peau claire et cheveux argentés, retard psychomoteur) et le syndrome de Purtilo (transmission liée à l’X, infection grave à EBV). Tous ces syndromes onten commun un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T et/ou Natural Killer (NK) et ont permis de comprendre la physiopathologie du SAM. Suite à une stimulation antigénique (infection virale le plus souvent), les lymphocytes T et/ou NK activés prolifèrent. Leur déficit de cytotoxicité est responsable de la persistance du facteur déclenchant, d’une présentation des antigènes trop prolongée et de la persistance des lymphocytes T et NK activés. Il en résulte un relargage massif de cytokines (IFNγ, TNFα) responsables de l’activation des macrophages et des manifestations cliniques et biologiques. Les macrophages activés produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) qui pérennisent l’activation des lymphocytes T-CD8.

Les SAM peuvent également être réactionnels, secondaires à une infection (virus dont EBV, CMV et VIH notamment, bactérie, mycose, parasite), à un processus néoplasique et en particulier certaines hémopathies (lymphomes non Hodgkiniens T ou NK), ou à une maladie de système (Lupus érythémateux disséminé et maladie de Still de l’adulte principalement). D’autres étiologies sont possibles et notamment certaines maladies héréditaires du métabolisme associées à une forte sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

**III. SAM et maladies métaboliques**

***III.1. Intolérance aux protéines dibasiques (LPI)***

Le LPI est dû au déficit du transporteur des acides aminés cationiques (arginine, ornithine, lysine) au niveau des reins et de l’intestin avec pour conséquences un défaut d’absorption intestinale, une excrétion urinaire accrue et un déficit de ces acides aminés circulants. Ce dernier semble responsable de la présentation clinique du LPI associant un déficit secondaire du cycle de l’urée avec hyperammoniémie et une malnutrition protéique. L’évolution peut être marquée par une protéinose alvéolaire pulmonaire, une dysimmunité (lupus érythémateux disséminé notamment) et un SAM pour lesquels un dysfonctionnement des monocytes et des macrophages semble être le mécanisme initial. Dans ces cellules, le transporteur des acides aminés cationiques est responsable de l’efflux cellulaire de ces acides aminés et son déficit serait responsable d’une accumulation intracellulaire d’arginine avec une production accrue de NO à partir de l’arginine. L’augmentation intracellulaire de NO pourrait être le stimulus initiant la cascade immune cytotoxique.

***III.2. Maladies lysosomales***

Un SAM a été rapporté de manière récurrente dans la maladie de Gaucher, particulièrement dans sa forme neurologique aiguë (type II). Dans les macrophages de patients, la surcharge lysosomale s’accompagne d’une anomalie de l’autophagie, elle-même responsable d’une activation de l’inflammasome qui déclenche la cascade immune cytotoxique et active les macrophages. Un mécanisme similaire pourrait expliquer les cas de SAM observés dans d’autres maladies de surcharge lysosomale telles que la maladie de Wolman ou de Niemann Pick, ou la galactosialidose.

***III.3. Autres maladies métaboliques***

Des cas de SAM ont été rapportés dans d’autres maladies héréditaires du métabolisme (Galactosémie, acidémies organiques, déficit en LCHAD, déficit en Biotinidase, syndrome de Pearson, …) mais les mécanismes physiopathologiques ne sont pas à ce jour élucidés. L’accumulation de dérivés toxiques ou la carence énergétique pourraient être les stimuli initiaux qui enclenchent la cascade inflammatoire et cytotoxique.

**IV. Ce qu’il faut retenir**

- Le SAM est défini par des critères cliniques, biologiques et histologiques.

- Il est d’origine primitive (génétique) ou secondaire à une autre maladie héréditaire ou acquise.

- De nombreuses maladies métaboliques peuvent se compliquer d’un SAM.

- Dans ce dernier cas, le mécanisme du SAM n’est pas complètement élucidé mais le déséquilibre métabolique pourrait être le stimulus qui initie la cascade inflammatoire et cytotoxique.

**V. Références**

Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycledisorder. Mol Genet Metab. 2012;106(1):12-7.

Aflaki E, Moaven N, Borger DK, et al. Lysosomal storage and impairedautophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. Aging Cell.2016;15(1):77-88.

**Posters**

**P1- Analyse génétique du gène IDUA chez deux patients atteints de la mucopolysacchariodes de type I**

*Jballi I (1), Chkioua L(1), Boudabous H(2), Fenni F(1), Ben Turkia H(2), Miled A*

*(1, 2), Tebib N (2)  
(1): Faculté de pharmacie de Monastir, Tunisie   
(2): Service de pédiatrie, Hôpital La Rabta Tunis, Tunisie*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive. Il s’agit d’une maladie grave avec un spectre clinique hétérogène, comprenant des atteintes progressives viscérales, osseuses et pour les formes sévères, neurologiques. La maladie est due à une anomalie du gène codant pour une enzyme lysosomale, l’*α*-L-iduronidase (*IDUA* ; α-L-iduronohydrolase, EC3.2.1.76) dont le déficit conduit au blocage du catabolisme de l’héparane sulfate et du dermatane sulfate qui s’accumulent dans les lysosomes pour provoquer des lésions cellulaires, tissulaires et organiques irréversibles. Le gène *IDUA* est localisé en 4p16.3, sa longueur est de 19 Kb et il possède 14 exons.

**Objectifs**  
Notre travail consiste à identifier le génotype de deux patients atteints de la MPS I.

**Patients et Méthodes**

[Nous avons réalisé une analyse moléculaire du gène *IDUA* chez deux patients atteints de la MPS I appartenant à deux familles non apparentées. Dans un premier temps nous avons cherché la mutation la plus fréquente du gène *IDUA* : p.P533R. Dans un second temps nous avons amplifié et séquencé toutes les jonctions exons-introns du gène *IDUA* afin d’identifier la lésion génétique responsable de cette maladie. ]

**Résultats**

[L’analyse génétique du gène *IDUA* a donné les résultats suivants : le premier  patient présentait la forme  intermédiaire de la maladie et il est homozygote pour la mutation p.P533R.  Le deuxième patient présentait la forme sévère de la maladie et il est hétérozygote composite pour les deux mutations : IVS11+1G>T et p.R555H.]

**Conclusion**

[Nous rapportons les mutations du gène *IDUA* chez deux patients non apparentés.  L’analyse génétique du gène *IDUA* révèle que les patients tunisiens atteints de la MPS I sont caractérisés par une hétérogénéité allélique.]

**P2- Analyse moléculaire du gène α-galactosidase A chez deux patients atteints de la maladie de Fabry**

*Chkioua L (1), Boudabous H (2), Boujaafoura L (3), Jeballi I (1), Fenni F(1), Ben Turkia H (2), Tebib N (2).*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La maladie de Fabry est une maladie liée au chromosome X est due au déficit en alpha-galactosidase A (α-GAL). Ce déficit enzymatique lié à des mutations au niveau du gène GLA (Xq21.3-q22) codant pour l'enzyme alpha-galactosidase A. L'activité enzymatique déficiente entraîne l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les lysosomes, déclenchant ainsi une cascade d'événements cellulaires.

**Objectifs**

La présente étude vise à effectuer la caractérisation moléculaire des familles tunisiennes atteintes de  la maladie de Fabry.

**Patients et Méthodes**

Le diagnostic clinique a été accompli par mise en évidence d'une activité enzymatique déficitaire en α-galactosidase A dans les leucocytes de deux patients non apparentés et par le séquençage des sept exons du gène *GLA*.

**Résultats**

L'analyse directe de séquençage de l’ADN génomique de deux patients étudiés a montré deux nouvelles mutations: C-31insG dans la région de promoteur et c.803 + 2C> T dans l'intron 5. Ces mutations n’étaient pas trouvées chez des témoins normaux. En outre, trois nouveaux polymorphismes C-291T> C, IVS4 +22 (c.644C> G) et IVS6-24delCA (c.1000-24delCA) et un polymorphisme déjà identifié rs3027584G> A (C-30G> A) ont été identifiés.

**Conclusion**

Ces résultats moléculaires assurent des corrélations génotypes / phénotypes, et permettent un meilleur conseil génétique, ainsi que la détection précise des porteuses, y compris la détection des femelles hétérozygotes et le diagnostic prénatal pour la maladie de Fabry en Tunisie.

**P3- Analyse moléculaire du gène α-L-fucosidase tissulaire chez deux patients atteints de La fucosidose**

*Fenni F(1), Chkioua L (2), Jeballi I (2) ,Boudabous H(1), Sahli C (3),*

*Ben Turkia H (1), Tebib N(1)  
(1) Service de pédiatrie, Hôpital La Rabta Tunis  
(2) Faculté de pharmacie de Monastir  
(3) Hôpital Bachir Hamza ,Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

[Analyse moléculaire du gène α-L-fucosidase tissulaire chez deux patients atteints de La fucosidose]

**Objectifs**

[Notre  étude consiste à déterminer  la caractérisation moléculaire des familles tunisiennes atteintes de  la fucosidose.]

**Patients et Méthodes**

Le diagnostic clinique a été accompli par la mise en évidence d'une activité enzymatique déficitaire en alpha-L-fucosidase dans les leucocytes de 2 patients appartenant à trois non apparentés et par le séquençage du gène FUCA1.

**Résultats**

Le patient 1 de la première famille était hétérozygote composite pour deux nouvelles mutations : p.S221C; (c.669 A > T)  et p.H205L; (c.622A>T) au niveau de l’exon 3 du gène *FUCA1*.

Le patient 2 de la deuxième famille était homozygote pour une autre nouvelle mutation : p.V260X; (c.734del T) au niveau de l’exon 4 du gène *FUCA1.*  
En outre, 5 nouveaux polymorphismes ont été identifiés dont un est exonique et 4 sont introniques : c.647A>T ; p.P213P ; IVS3+5 g>c (c.647+5 g>c) ; IVS 2-110 t>a (c.647 -110 t>a).

IVS2 -108 ins T (c.647 -108inst) ; IVS2-24 t>a (c.647-24 t>a)

**Conclusion**

Ces résultats moléculaires montrent une hétérogénéité alléliques chez des patients tunisiens atteints de la fucosidose. L’étude des parents a permis de vérifier la ségrégation des allèles chez les enfants.

**P4- Le syndrome de Leigh (a propos de six cas)**

*Ghorbel S, Ajmi H, Mabrouk S, Tfifha M, Hassayoun S, Zouari N, Chemli J,*

*Abroug S   
Service de Pédiatrie, CHU Sahloul, Sousse*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction :**  
Le syndrome de Leigh est une maladie neurologique progressive rare caractérisée par une atteinte neurologique sévère et des lésions du tronc cérébral et des noyaux de la base à l’IRM. Sa prévalence est estimée à 1/36000 naissances.

**L’objectif** de notre travail est de dégager  les caractéristiques épidemio-cliniques, thérapeutiques et évolutives du syndrome de Leigh.

**Matériels et méthodes :**

Il s’agit d’une étude rétrospective portant sur les enfants diagnostiqués atteints de syndrome de Leigh dans le service de Pédiatrie du CHU Sahloul sur une période de 16 ans (2000-2016).

**Résultats :**  
Six cas de syndrome de Leigh ont été colligés (2 garçons et 4 filles). L’âge moyen au moment du diagnostic était de 2 ans [4 mois- 4 ans]. Les motifs d’admission étaient : un retard psychomoteur  dans 4 cas, une hypotonie dans 5 cas et  des troubles de la marche dans 2 cas. Les signes cliniques pathologique trouvés à l’examen étaient: une hypotrophie dans 5 cas, nystagmus dans 3 cas, aphonie dans un cas, hypotonie axiale dans 5 cas, paralysie et aréflexie des membres inférieurs dans 2 cas et une hépatomégalie dans 4 cas. L’IRM  cérébrale faite dans tous les cas a montré: une atteinte du tronc cérébral et des noyaux de la base en faveur du diagnostic du syndrome de Leigh. Le dosage de lactate sanguin, effectué dans tous les cas a montré des taux  toujours élevés. Le rapport lactate/ pyruvate effectué dans 4 cas dans le sang était élevé. Les chromatographies des acides aminés et des acides organiques faites dans 5 cas ont montré une accumulation de l’acide 2 cétoglutarate dans un cas. Le diagnostic de cytopathie mitochondriale a été confirmé dans 2 cas. L’évolution était rapidement fatale dans 4 cas avec un décès survenant dans un tableau de détresse respiratoire sévère. Deux malades sont perdus de vue.

**Conclusion :**  
Le syndrome de Leigh est le phénotype clinique le plus fréquent des troubles mitochondriaux chez l'enfant. Le pronostic est sévère et il n’y a pas de traitement spécifique. D’où l’intérêt d’un diagnostic prénatal qui peut être proposé en cas d’identification du gène responsable.

**P5- Molecular characterization of Moroccan patients with Hurler disease**

*Bouzid Fadoua (1), El Mousadik Abdelhamid (1), Sebbar Mohammed Saïd (2), Bajoj Moustaine Abdellah (2) and ALIF Najat (1)  
(1): Laboratory of Biotechnology and Valorization of Natural Resources. IBN Zohr University, faculty of Sciences, Department of Biology, BP 8106 Agadir, Morocco.  
(2): Pediatric practice in Agadir, Morocco*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**  
Mucopolysaccharidosis type I (Hurler disease) is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by a genetic defect in alpha-L-iduronidase (IDUA) which is involved in the degradation of dermatan and heparan sulfates. The disease has variable clinical phenotypes with progressive severe organomegaly, bone and neurological involvement in the most severe forms.

**Aim**

The aim of this study was the research of clinical, biologic and molecular characteristics of this pathology in Moroccan patients.

**Patients and methods**

A molecular study was carried out on 5 patients MPS I issued from 5 unrelated families recruited from different Moroccan regions. All the patients were offspring of consanguineous marriages.

**Results**

The clinical and biologic study confirmed the diagnosis of MPS I within the 5 studied patients. Urinary screening showed increasing of excretion of urinary GAGs, the profile of oligosaccharide chromatography revealed the presence of two abnormal bands corresponding to dermatan sulfate (DS) and heparan sulfate (HS). The molecular analysis revealed the presence of the mutation: p.P533R (C to G transversion in codon 533) in exon 11 of the IDUA gene, predicting a proline to arginine substitution. The patients have the mutation p.Pro 533 Arg in the homozygous status, whereas his parents were heterozygous for this mutation.

**Conclusion**

These molecular findings provide genotype/phenotype correlations, permit accurate carrier detection and genetic counseling for to Moroccan at-risk relatives.

**P6- Aspects neurologiques des maladies lysosomales**

*Ben Mahmoud A, Kraoua I, Benrhouma H, Rebai I, Klaa H, Rouissi A, Ben Achour N, Ben Youssef-Turki I  
UR12SP24 et Service de Neurologie de l’Enfant et de l’Adolescent. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie de Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Les aspects neurologiques des maladies lysosomales sont non connus et mal étudiés

**Objectifs**

Le but de ce travail est de déterminer la fréquence des maladies lysosomales en neurologie pédiatrique, d’identifier les aspects neurologiques, de déterminer les différentes étiologies et de relever les difficultés diagnostiques et thérapeutiques en vue d’une meilleure reconnaissance et une meilleure prise en charge de ces

**Patients et Méthodes**  
Nous avons mené une étude rétrospective sur 11 ans (2004-2014) ayant inclus les patients étiquetés «maladie lysosomale» suivis au service de Neurologie de l’Enfant et de l’Adolescent de l’Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie de Tunis.

**Résultats**  
Cinquante-cinq patients ont été inclus dans cette étude (25 garçons et 30 filles). L’âge moyen des patients était de 8,7 ± 5,4 ans et l’âge moyen de début était de 2,16 ans (extrêmes de la naissance à 14 ans). Les symptômes révélateurs étaient dominés par les anomalies du développement psychomoteur (49 cas, 92,4%) et les troubles du comportement (32 cas, 60,4%). Sur le plan étiologique, les patients ont été répartis en 4 groupes : le groupe des sphingolipidoses, comportant 30 cas (56,6%) et dominé par la leucodystrophie métachromatique (13 cas, 43,3%), les mucopolysac-charidoses comportant 21 cas (39,6%) avec prédominance de la maladie de Sanfilippo (14 cas, 66,7%). Le groupe restant incluait : un cas de Fucosidose, un cas  de la maladie de Farber, un cas de la maladie de Niemann Pick type C et un cas de la maladie de Pompe (1 cas, 1,9%). Dans la majorité des cas, le

diagnostic a été confirmé par dosage enzymatique dans la majorité des cas. La prescription de traitement spécifique était absente à cause du coût élevé de ces traitements.

**Conclusion**  
L’approche diagnostique des maladies lysosomales doit être rationnelle, ciblée et multidisciplinaire basée sur une collaboration étroite entre neurologue, pédiatre, et neuroradiologue, afin de mieux orienter les explorations biochimiques et génétiques de confirmation, de proposer un conseil génétique et de mettre en place une prise en charge adéquate.

**P7- La maladie de Farber : Cause rare de régression psychomotrice et stridor**

*Ben Younes T, Kraoua I, Ben Rhouma H, Rebai I, Klaa H, Ben Achour N, Rouissi A, Ben Youssef-Turki I  
Service de Neurologie de l’Enfant et d l’Adolescent. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie de Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction** :

La maladie de Farber est une pathologie rare à transmission autosomique récessive. Elle est due au déficit de l'activité enzymatique de la céramidase. Ce déficit est responsable de l'accumulation intracellulaire de céramide. Nous rapportons les particularités cliniques et paracliniques d’un cas de maladie de Farber.

**Observation** :

Nourrisson âgé de 22 mois issu d’un mariage consanguin de premier degré. Il a des antécédents familiaux d’hépatopathie fulminante chez un frère décédé à l’âge de 10 ans et sans antécédents personnels notables.  Le développement psychomoteur psychomoteur initial normal. L’histoire de la maladie remonte à l’âge de 6 mois marquée par l’apparition d’un stridor laryngé, des nodosités péri articulaires et une régression psychomotrice progressive.  L’examen a montré une  hypotonie généralisée, un syndrome quadripyramidal, des fasciculations de la langue, des contractures articulaires, un stridor laryngé et de multiples nodosités péri articulaires. L’IRM cérébrale a montré une hypoplasie du corps calleux et une atrophie cortico sous corticale diffuse. Le fond d’œil a mis en évidence une tâche rouge cerise. L’EMG a conclut à une atteinte neurogène motrice chronique de type corne antérieure.

La maladie de Farber a été fortement suspectée. Ce diagnostic a été confirmée par un dosage enzymatique et étude moléculaire.

**Conclusion :** La maladie de Farber est une pathologie rare et sévère qui doit être suspectée devant un retard psychomoteur ou une régression psychomotrice notamment en présence de nodules péri articulaires. Le diagnostic précoce permet de prévenir les complications et d’établir un conseil génétique.

**P8- Le déficit en la Bêta-cétothiolase : à propos de 16 cas**

*Jelassi A, Jebli R, Ben Ayed S, Titouhi I, Garouachi R, Attia M, Skiri S, Abidi A, Bouhadra D, HadjTaeib S, Azouz H, Tebib N, , Feki M, Kaabachi N.  
Laboratoire de Biochimie et Service de Pédiatrie, Hôpital la Rabta, Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Le déficit en bêta-cétothiolase est un défaut héréditaire de l'acétoacétyl-CoAthiolase mitochondriale, impliquée dans le métabolisme des corps cétoniques et de l'isoleucine. La maladie est caractérisée par des épisodes d’acidocétose généralement sévères, déclenchés par une infection ou un jeûne prolongé. Ces épisodes sont accompagnés de léthargie ou de coma et qui peuvent laisser des séquelles neurologiques. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence dans les urines de 2-méthyl acétoacétate, de 2-méthyl-3-hydroxybutyrate, et de tiglylglycine. Cette maladie traitable a généralement un bon pronostic. Les conséquences cliniques peuvent être évitées par un diagnostic précoce, une bonne prise en charge de l'acidocétose et une restriction protéinique légère.

**Objectifs**

L’objectif de ce travail était de rapporter les résultats de la série tunisienne de déficit en bêta-cétothiolase pour une meilleure connaissance et une meilleure prise en charge de cette pathologie.

**Patients et Méthodes**

Une étude rétrospective réalisée sur 26 000 dossiers colligés sur une période de 29 ans (1987-2016). Le diagnostic a été basé sur l’analyse des acides organiques (AO) urinaires par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

**Résultats**

Durant 29 années, 16 cas de déficit en bêta-cétothiolase ont été diagnostiqués représentant 5,14% des cas de maladies métaboliques héréditaires. L’âge moyen de diagnostic était de 16,6 ±9,6 mois (5 à 36 mois). Les patients provenaient dans 87,5% des services de pédiatrie et 69% était des garçons. Tous les patients ont présentés un tableau d’acidocétose métabolique. Les troubles respiratoires ont été rapportés dans 78% des cas. Le profil des AO urinaire  était caractérisé par l’accumulation du 3-hydroxy-butyrate, représentant en moyenne 56% des AO urinaires et la présence simultanée des métabolites anormaux ; le 2 méthyl-3-hydroxybutyrate (11 à 26% des AO), de la tiglylglycine (1,1 à 7%) et du 2-méthylacétoacétate (0,36-0,47 % des AO).

**Conclusion**

Le déficit en bêta-cétothiolase serait fréquent en Tunisie. Devant tout tableau d’acidocétose chez un nourrisson, un déficit en bêta-cétothiolase doit être évoqué et une chromatographie des AO urinaire devrait être réalisée. Un diagnostic et une en charge précoces permettraient une meilleure évolution des patients.

**P9- Maladies de surcharge lysosomales : surcharge du corps, surcharge du cœur, que disent les familles d’enfants atteints de MPS ?**

*M. Ferchichi, H. Boudabous, R. Ben Abdelaziz, A. Ben Chehida,Abdelmoula. M.S, H. Azzouz, H. Ben Turkia, N. Tebib Service de Pédiatrie.*

*EPS La Rabta, Tunis, Tunisie   
Service de pédiatrie, hôpital la Rabta*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Notre exercice dans un service spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme nous a permis d’appréhender un domaine clinique ou prédominent l’intrication et l’articulation du somatique et de psychique. Au cours des maladies chroniques, la famille entière est « touchée » et contrainte de faire face à la perturbation qu’elle constitue. Or, la manière dont le système familial gère et « s’approprie » la maladie de l’un de ses membres n’est pas neutre par rapport à l’évolution clinique du patient lui-même, mais agit de façon directe sur le départage de ses vulnérabilités et de ses ressources.

**Objectifs**

Nous partons de l’idée que  la famille comme groupe s’organise à travers des liens qui la définissent comme telle : les liens d’alliance, les liens de filiation parentale et fraternelle, dans leurs dimensions inter et transgénérationnelles. Nous avançons l’hypothèse suivante :*« la maladie de surcharge lysosomalequelque soit sa nature, marque la vie psychique et sociale de l’enfant et son système familial »*

**Patients et Méthodes**

Pour mettre à l’épreuve cette hypothèse, nous proposons de présenter une analyse clinique et qualitative des entretiens avec des familles d’enfants atteints de MPS.

**Résultats**

Les maladies lysosomales confrontent les enfants et la famille à des vécus d’effondrement : effondrement narcissique, rupture de la filiation et de la transmission, blessure de lien

**Conclusion**

La prise en charge des patients et leurs famille ne peut être que multidisciplinaire

**P10- Incidence de la mutation N370S (c.1226 A> G) chez des patients tunisiens atteints de la maladie de Gaucher**

*Azza Dandana (2), Souhaira Ben Khelifa (2), Ilhem Barboura (2), Nadia Bouzidi (2) Maroua Nouiri Bouzaabia (1), Salima Ferchichi (1,2)*

*(1) Laboratoire de biochimie clinique, Hôpital Farhat HACHED, Sousse, Tunisie  
(2 ) Laboratoire de biochimie, Faculté de pharmacie (UR17ES29), Université de Monastir, Tunisie*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La maladie de Gaucher est une neurolipidose de surcharge. Elle est héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle est due à un déficit en une enzyme lysosomale, la b-glucocérébrosidase (GBA), enzyme responsable de la dégradation du glucosylcéramide en glucose et en céramide.

**Objectifs**

Evaluer l’incidence de la mutation N370S (c.1226 A> G) chez des patients tunisiens atteints de la maladie de Gaucher

**Patients et Méthodes**

56 patients inscrits au laboratoire clinique de Biochimie en Tunisie, ont été diagnostiqués pour la maladie de Gaucher.

L'activité GBA a été réalisée dans les leucocytes en utilisant le substrat fluorescent, le 4-methylumbelliferone ß-glucoside. La quantité de 4-méthyl-Umbeliferone (4 -UM) a été quantifiée en utilisant la méthode fluorémétrique. Tous les patients ont été dépistés pour quatre mutations dans le gène GBA (N370S, 84dupG, IVS 2 (+1) G˃A et L444P). Toutes les mutations ont été analysées par techniques RFLP.

**Résultats**

40 (71,43%) patients ont une splénomégalie, une hépatomégalie est observée chez 42 patients (57%) et une thrombocytopénie chez 22 (21,42%). Les manifestations squelettiques ont été détectées chez 16 cas (28,57%). Parmi les  56 individus recrutés, 17 ont été trouvés homozygotes pour la mutation N370S ((c.1226 A> G). Deux patients avec le type neuropathique aigu présentaient la mutation L444P.

**Conclusion**

La mutation N370S conduit à une enzyme catalytiquement déficiente avec des niveaux normaux ou presque normaux. La mutation N370S influence la flexibilité de la région de la boucle 1, ce qui entraîne une activité catalytique réduite.  
La prévalence de la mutation N370S chez les patients tunisiens atteints de la maladie de Gaucher est l'une des plus élevées parmi les populations arabes. Dans de telles populations, le nombre de mutations donnant lieu la maladie de Gaucher est faible, ce qui facilite un diagnostic génétique rapide.

**P11- Etude épidémiologique, clinique et génétique du syndrome de Crigler Najjar en Tunisie : A propos de 70 cas**

*Achour A(1), Trabelsi M(1), Haj Amor H(1), Guirat M(1), Ziddi F(2),*

*Ben ameur H (3), Maazoul F(1), Mrad R(1)  
(1) Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie  
(2) Service de Pédiatrie Hôpital Régional Tozeur  
(3) Service de Pédiatrie Hôpital régional Gafsa*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction** :

Le syndrome de Crigler-Najjar (SCN) est un trouble héréditaire du métabolisme de la bilirubine caractérisé par un déficit partiel ou total de l'activité de la bilirubine glucuronosyltransférase (GT) .Il s’agit d’une maladie autosomique récessive rare (1/100000) secondaire à des mutations touchant le gène UGTA1.Il se caractérise cliniquement par un ictère néonatal précoce et sévère et biologiquement par un hyperbilirubinémie libre résistante au traitement.

**Objectif :**  
Le but de ce travail est de dresser le profil épidémiologique, clinique et génétique du SGN en Tunisie. PATIENTS ET METHODES :

Etude rétrospective de 70 cas de SGN suivis au service des Maladies Congénitales et Héréditaires de l’Hôpital Charles Nicolle de la période allant de 2009 à 2017.

**Résultats :**  
Soixante-dix cas ont été colligés sur huit ans dont 25 cas familiaux. Une consanguinité a été retrouvée dans 73 % des cas. Le sex ratio était de 1.7.Les patients étaient originaires principalement du centre ouest (46%) et du sud-ouest (23%). L’histoire de la maladie était marquée par l’apparition d’un ictère intense et prolongé s’installant en moyenne à j 5 de vie, avec un taux de Bilirubine non conjuguée moyen de 474mmol/l. Cet ictère était résistant à la photothérapie intensive (96%) et au traitement par phénobarbital (96%). L’évolution clinique s’est compliquée d’un ictère nucléaire dans 66% des cas et d’un décès dans Le séquençage de l’exon 3 du gène UGT1A1 a identifié la mutation fondatrice c.1070A> G responsable du syndrome de Crigler-Najjar chez tous les patients et l’analyse de la région promotrice du même gène a révélé une association du variant A(TA)7 homozygote causant le syndrome de Gilbert.

**Conclusion:**

La confirmation moléculaire du SCN dans notre cohorte a permis aussi bien de donner un conseil génétique adapté aux familles et de proposer un DPN pour les grossesses ultérieures que de révéler des zones d’endémies justifiant l’installation d’un programme de prévention primaire au niveau de ces régions.

**P12- Le syndrome de lepréchaunisme à propos d’un cas familial**

*Guirat.M(1), Kanoun H(1), Gharbi N(1), Achour A(2), Boujelbène I(1), Hmida N(3), Belguith.N(1), Kamoun H(1)  
1- Service de Génétique CHU Hédi Chaker ,Sfax  
2- Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, EPS Charles Nicolle, Tunis  
3- Service de Néonatologie CHU Hédi Chaker, Sfax*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Le lepréchaunisme est une forme sévère des insulino-résistances, causée par des mutations dans le gène *INSR* codant le RI. Ce syndrome congénital rare, transmis sous le mode autosomique récessif, est caractérisé par un retard de croissance intra-utérin et postnatal important, une dysmorphie faciale typique et des perturbations métaboliques.

**Objectifs**  
Le but de ce travail est de souligner l’importance du diagnostic moléculaire de lepréchaunisme dans le conseil génétique et le diagnostic prénatal.

**Patients et Méthodes**

Nous rapportons l’étude clinique  et moléculaire  de deux enfants d’un couple originaire d’Aguereb non apparenté, atteints du syndrome de lepréchaunisme.  
  
**Résultats**

Leur premier enfant présentait les signes typiques du lepréchaunisme (faciès triangulaire, chevelure abondante, hirsutisme, peau sèche, hyperplasie gingivale et des glandes mammaires, hyper-insulinémie et hyperglycémie). L’évolution était marquée par le décès à l’âge de 29 jours. La 2ème grossesse a été médicalement interrompue suite à la découverte échographique d’un RCIU sévère à 24SA avec une dysmorphie faciale. Une analyse moléculaire de l’exon 16 du gène *INSR* a révélé, chez les deux enfants, une nouvelle mutation homozygote c.3002\_3012 delins GGAAG à l’origine d’une protéine RI défectueuse. Les parents étaient hétérozygotes pour cette variation. Le risque de récurrence étant de 25% un diagnostic prénatal a été réalisé pour la grossesse suivante sur une biopsie trophoblastique à11SA confirmant l’indemnité du fœtus de cette maladie et permettant de rassurer le couple.

**Conclusion**

La confirmation du diagnostic du lepréchaunisme se base sur l’étude moléculaire permettant ainsi de moduler le conseil génétique pour les familles prédisposées et de réaliser le diagnostic prénatal pour les couples à risque.

**P13- Régression psychomotrice et maladie de Niemann-Pick type C : Intérêt du suivi clinique dans l’orientation du bilan étiologique**

*Skouri S(1), Boudabous H(1), Ben Abdelaziz R(1), Ben Chehida A(1), Azzouz H(1), Latour P(2), Ouertani I(3), Krawa I(4), Abdelmoula MS(1), Mrad R(3), Turki I(4), Ben Turkia H(1), Tebib N(1)   
(1) Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires,*

*CHU La Rabta, Tunis  
(2) Laboratoire de biochimie-Neurogénétique, groupe hospitalier EST, Lyon  
(3) Service de génétique, Hôpital Charles Nicolle, Tunis*  
*(4) Service de neurologie pédiatrique, Institut national Mongi Ben Hmida de neurologie*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction :**  
La maladie de Niemann-Pick type C est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive. Elle est due à une mutation des gènes NPC1ou NPC2 impliqués dans le trafic intracellulaire du cholestérol, entrainant  l’accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes péri-nucléaires. Malgré sa grande hétérogénéité clinique et la difficulté diagnostique,  l’association d’une atteinte neurologique progressive et de troubles oculomoteurs doit faire évoquer le diagnostic.

**Observation :**  
Yahia, âgé de 2 ans et demi, admis pour exploration d’une encéphalopathie progressive. L’examen à l’admission a objectivé une hépatosplénomégalie, une hypotonie axiale, un syndrome pyramidal et un syndrome cérébelleux avec un nystagmus vertical et un strabisme. L’examen ophtalmologique a montré la présence de dépôt pigmentaire jaunâtre avec mauvais reflet fovéolaire bilatéral. Le bilan biologique était normal à part une légère cytolyse hépatique. L’IRM cérébrale a montré une leucomalaciepériventriculaire. L’enquête étiologique notamment métabolique (profil urinaire des mucopolysaccharides et des oligosaccharides, dosage des AGTLC, CAA dans le sang, CAO dans les urines, lactacidémie et isoélectrofocalisation de la transferrine) était négative. Le dosage des enzymes lysosomales était également normal. L’apparition d’une apraxie oculomotrice verticale avec détérioration neurologique a orienté le diagnostic vers la maladie de Niemann-Pick type C qui a été confirmée par le test à la filipine sur culture de fibroblastes et par la biologie moléculaire montrant une mutation du gène NPC1. Cela a permis de réaliser le diagnostic prénatal dans la grossesse ultérieure concluant à un fœtus sain.

**Conclusion :**  
La maladie de Niemann Pick de type C est une pathologie à expression phénotypique hétérogène multi-systémique non spécifique. En Tunisie, ça reste une maladie sous diagnostiquée du fait du circuit de diagnostic biochimique complexe et fastidieux. Le pronostic sombre de cette affection jusque-là incurable pourrait être amélioré par le Miglustat qui ralentit l’évolution de l’atteinte neurologique.

**P14- Régression psychomotrice : « L’œil et les oreilles sont les fenêtres du cerveau »**

*Skouri S(1), Ben Abdelaziz R(1), Boudabbous H(1), Ben Chehida A(1), Ouertani I(2), Marrakchi S(3), Abdelmoula MS(1), Mrad R(2), Azzouz H(1), Ben Turkia H(1), Tebib N(1)  
(1) Service de pédiatrie et de maladies métaboliques et héréditaires, CHU la Rabta, Tunis  
(2) Service de génétique médicale, CHU Charles Nicole, Tunis   
(3) Ophtalmologue en privé*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**  
La maladie de Tay Sachs est une maladie neurodégénérative, due à l’accumulation du ganglioside GM2 par déficit en hexosaminidase de type A. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif. Cette maladie se traduit par une encéphalopathie progressive avec amaurose. La forme infantile évolue le plus souvent vers la mort avant 2 ans.

**Objectif :**

Attirer l’attention sur l’intérêt de l’atteinte ophtalmologique et les clonies audiogènes dans l’orientation étiologique d’une régression neurologique.

**Observation**  
Nous rapportons le cas d’un nourrisson âgé de 18 mois, issue d’un mariage non consanguin, sans antécédents notables, qui s’est présenté à l’âge de 15 mois pour une encéphalopathie progressive. Son développement psychomoteur était normal jusqu’à l’âge de 12 mois, puis il a perdu progressivement toutes les acquisitions. Cette symptomatologie était associée à des convulsions hypertoniques, un syndrome quadri-pyramidal, une pointe de rate, une peau infiltrée et une macroglossie. Les clonies audiogènes et la tache rouge-cerise objectivée au fond d’œil ont orienté vers le diagnostic de la maladie de Tay-Sachs. La confirmation a été faite par dosage sérique de l’hexosaminidase A, revenu effondré.

L’enfant est décédé à l’âge de 4 ans par une pneumopathie d’inhalation hypoxémiante compliquant un polyhandicap sévère. Le diagnostic prénatal a été fait à l’occasion de 2 grossesses ultérieures, en se basant sur le dosage de l’activité enzymatique sur amniocytes en culture. Il a permis au couple d’avoir un enfant sain.

**Conclusion**  
La maladie de Tay-Sachs est une affection rare dont le pronostic est sombre. Le diagnostic peut être orienté par les clonies audiogènes et la tache rouge cerise au fond d’œil. Le conseil génétique est indiqué en l’absence de traitement curatif, à ce jour.

**P15- Phénotype clinique et évolutif de la maladie de Morquio**

**à propos de 10 cas**

*Boudabous. H, Bouslah.M, Ben Abdelaziz.R, Ben Chehida.A, Azzouz.H, Abdelmoula.MS, Ben Turkia.H, Tebib.N*

*Service de pédiatrie-Hôpital La Rabta*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La maladie de Morquio ou mucopolysaccharidose de type IV est une maladie de surcharge lysosomale, de  transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par un défaut de dégradation du keratane-sulfate, responsable de son accumulation dans les tissus.  On décrit deux types selon la nature de l’enzyme déficiente : le type A et le type B beaucoup moins fréquent. Dominée cliniquement par l’atteinte osseuse, elle réalise un tableau de dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire.

**Objectifs**

Décrire les aspects clinico-radiologiques et les caractéristiques évolutives de la maladie de Morquio

**Patients et Méthodes**

Etude rétrospective des patients atteints de la maladie de Morquio colligés  au service de pédiatrie CHU La Rabta sur une période de 21 ans (1996 et 2016).

**Résultats**

Nous avons colligé 10 patients (8 filles et 2 garçons). L’âge médian de début de la symptomatologie était 18 mois (11 mois - 4 ans). Les circonstances de diagnostic étaient Les déformations squelettiques  chez 8 patients, le retard de la marche chez un patient et dans le cadre d’un DPN chez un malade suite au refus de l’ITG. L’examen initial a objectivé  un retard de croissance ainsi qu’une viscéromégalie chez la moitié des patients. Huit avaient une dysmorphie évocatrice avec protrusion sternale, un cou court et des traits grossiers. L’intellectuel  était normal chez tous les patients. Des opacités cornéennes étaient retrouvées chez 7 cas. La dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire était constante chez tous les cas associée à une hypoplasie odontoïde chez la moitié. Trois patients ont développé une atteinte cardiaque. L’IRM cérébro-médullaire, réalisée chez 6 patients, était pathologique dans 4 cas en montrant une anomalie de la charnière cervico-occipitale. Le diagnostic, orienté par le profil urinaire montrant une sécrétion accrue de keratane-sulfate chez tous les patients, a été confirmé par le dosage  enzymatique  chez 6 malades concluant au type A. La moitié des patients ont subi un traitement chirurgical et 4 sont devenus grabataires.

**Conclusion**

La maladie de Morquio est une maladie sévère et handicapante nécessitant une prise en charge lourde notamment de l’atteinte squelettique. Le nanisme et les déformations osseuses ont entrainé un retentissement psychologique chez les patients les plus sévèrement touchés. Les chances  d’accès à la thérapie enzymatique substitutive sont illusoires.

**P16- Insuffisance surrénalienne et cholestase ou l’arbre qui cache la forêt !**

*Rim Ben Abdelaziz (1), Mariem Khelfa (1), Hela Hajji (1), Amel Ben Chehida(1), Hela Boudabous(1), Said Galai (2), Souheil Omar (2), Hatem Azzouz(1), Neji Tebib(1)*

*1: Service de pédiatrie Hôpital La Rabta  
2: Laboratoire de Biochimie. Institut de Neurologie Mongi Ben Hamida*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

L’insuffisance surrénalienne est une étiologie classique de cholestase  surtout dans le cadre d’un  panhypopituitarisme. Le mécanisme pathogénique de la cholestase n’est pas établi.

**Objectifs**

Attirer l’attention sur la nécessité de rechercher un déficit de la chaine respiratoire devant une insuffisance surrénalienne révélée par une cholestase

**Patients et Méthodes**

Nous rapportons une observation d’un déficit de la chaine respiratoire révélé par une insuffisance surrénalienne et  une cholestase néonatale.

**Résultats**

MY était suivie dès la période néonatale pour un  ictère non étiqueté. A neuf mois, elle avait une hypotrophie, un retard psychomoteur, un ictère généralisé avec selles normocolorées, une hépatomégalie sans ambiguïté sexuelle. A la biologie, elle avait  une cholestase à GGT normale, une cytolyse hépatique, sans insuffisance hépatocellulaire et une Alpha-Foeto-Proteine  élevée. La tyrosinémie, la galactosémie et la cholestase fibrogène familiale type 2 ont été éliminées. Lors d’épisodes d’hypoglycémie, le bilan hormonal a objectivé une cortisolémie basse et une ACTH élevée. Sous traitement par hydrocortisone les glycémies étaient normales et la cholestase a partiellement régressé en quelques semaines. Une exploration de la chaine respiratoire réalisée devant l’association du retard psychomoteur, l’hépatopathie et l’atteinte endocrinienne  a révélé un déficit en complexe IV.

**Conclusion**

La découverte d’une insuffisance surrénalienne devant une cholestase doit faire rechercher un déficit de la chaine respiratoire sous-jacent afin de proposer un conseil génétique et un diagnostic prénatal si possible.

**P17- Syndrome d’activation macrophagique dans l’intolérance aux protéines dibasiques. A cheval entre le métabolique et le dysimmunitaire**

*Rim Ben Abdelaziz (1), Ons Zitouni (1), Hela Hajji (1), Hela Boudabous(1), Amel Ben Chehida (1), Fethi Mellouli (2), Sameh Haj Taieb (3), Naziha Kaabachi (3), Mohamed Bejaoui (2), Hatem Azzouz(1), Neji Tebib(1).*

*1: Service de pédiatrie Hôpital La Rabta  
2 : Service d’immuno-hématologie pédiatrique. Centre National de Greffe de Moelle Osseuse.   
3: Laboratoire de Biochimie. Hôpital La Rabta*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

L’intolérance aux protéines dibasiques (IPD) est une cause rare de syndrome d’activation macrophagique (SAM). La variabilité du tableau clinique  et le caractère souvent incomplet du SAM rendent le diagnostic d’IPD difficile et souvent tardif.

**Objectifs**

Souligner le mécanisme physiopathologique du SAM dans l’IPD, à travers ses particularités évolutives.

**Patients et Méthodes**

Nous rapportons l’observation d’une IPD révélée par un SAM.

**Résultats**

MK , issu d’un mariage consanguin avait des antécédents de  décès en bas âge chez deux cousins maternels.  Dès l’âge de 6 mois, il était suivi pour SAM devant l’association d’une hépato-splénomégalie, une hyper-triglycéridémie, une hyper-ferritinémie, une bicytopénie et des LDH très élevés. L’enquête étiologique était négative. Il avait nécessité plusieurs transfusions sanguines. Le diagnostic d’IPD évoqué à l’âge de 11 mois devant le SAM inexpliqué la consanguinité et les antécédents familiaux a été retenu devant une hyperammoniémie avec présence d’acide orotique dans les urines. Sous régime hypoprotidique associé à la citrulline, les besoins transfusionnels ont nettement diminué et le bilan lipidique s’est normalisé. Les autres stigmates biologiques du SAM  étaient variables.

**Conclusion**

Le mécanisme physiopathologique du SAM n’est pas directement lié au  dysfonctionnement du cycle de l’urée.  Toutefois le régime et la citrulline permettent souvent une stabilisation et une amélioration de la  qualité de vie des patients.

**P18- Un syndrome d’activation macrophagique révélant une maladie de Wolman**

*MA. Ghamgui1, I. Chabchoub1, S. Kmiha1, H. Boudabbous2, L. Ayedi3, N. Tebib2,   
T. Boudaouara3, M. Hachicha1  
Service de pédiatrie générale – CHU Hédi Chaker, Sfax (Tunisie)  
Service de Pédiatrie, La Rabta, Tunis (Tunisie).  
Laboratoire d’anatomopathologie, EPS Habib Bourguiba, Sfax (Tunisie)*  
**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**  
La surcharge en esters de cholestérol est une maladie lysosomiale due à un déficit en lipase acide lysosomiale. Il s’agit d’une maladie héréditaire systémique de transmission autosomique récessive qui peut se traduire de la petite enfance jusqu’à l’âge adulte.

**Objectifs**

Attirer l’attention des pédiatres sur l’apport de la découverte d’une calcification surrénalienne bilatérale dans l’orientation étiologique devant une hépatomégalie, vers la surcharge en esters de cholestérol.

**Patients et Méthodes**

Nous rapportons une observation pédiatrique de déficit en lipase acide lysosomale révélée par un syndrome d’activation macrophagique associé à une calcification surrénalienne bilatérale.

**Résultats**

J.. de sexe féminin, née à terme de parents consanguins, a été admise à l’âge de 21 mois pour complément d’exploration d’une hépato-splénomégalie et bicytopénie, le tout évoluant dans un contexte fébrile. Le bilan biologique a objectivé un syndrome d’activation macrophagique (SAM) pour le quel nous avons éliminé l’origine infectieuse et néoplasique, les maladies du système et les déficits immunitaires. L’écho-doppler hépatique a révélé outre l’hépato-splénomégalie, une hypertrophie du segment I et aspect lamine de la VCI retro hépatique évoquant un syndrome de Budd Chiari. La TDM abdominale n’a pas montré des signes évocateurs d’un syndrome de Budd Chiari, mais, a objectivé des calcifications surrénaliennes bilatérales hyperéchogènes massives avec cône d’ombre acoustique associées à une morphologie triangulaire normale des surrénales, évocatrices du diagnostic de déficit en lipase acide lysosomiale, d’autant plus que la ponction biopsie hépatique a montré l’aspect d’une stéato-hépatite sévère. Le dosage de la lipase acide et la biologie moléculaire ont confirmé le diagnostic de maladie de Wolman. Sur le plan thérapeutique, devant  la persistance des signes cliniques et biologiques du SAM après 3 semaines d’antibiothérapie à large spectre en dehors d’une infection bactérienne, parasitaire et virale documentée, l’enfant a été mise l’association corticoïdes et etoposide, permettant l’amendement des signes cliniques et biologiques du SAM. Le relai a été fait ensuite par la ciclosporine à cause de poussées rapprochées du SAM. Apres un recul de 23 mois, j… a un meilleur état général, sa croissance est normale, ainsi que son développement psychomoteur. Elle garde, toutefois, l’hépatomégalie et une cytolyse hépatique modérée.

**Conclusion**

Les calcifications surrénaliennes d’aspect spécifiques découvertes en imagerie représentent un élément d’orientation majeur du déficit héréditaire en lipase acide qui est une cause exceptionnelle de syndrome d’activation macrophagique

**P19- La méthémoglobinémie héréditaire : A propos de deux cas**

*M.A. Ghamgui1, S. Kmiha1, I. Krichen2, N. Kolsi1, E.Smaoui2, I. Maaloul1, L. Ben Mansour1, I. Chabchoub1, C. Kallel2, M. Hachicha1.  
1. Service de pédiatrie, CHU Hedi chaker de Sfax, Tunisie  
2. Laboratoire d’hématologie, Habib Bourguiba de Sfax, Tunisie*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La méthémoglobinémie héréditaire est une maladie rare due à un déficit en NADH-cytochrome b5 réductase. Elle se traduit par une cyanose et un dysfonctionnement neurologique qui devient apparent durant les 4 premiers mois de vie.

**Objectifs**

Penser à d'autres diagnostics devant une cyanose réfractaire à l'oxygène.

**Patients et Méthodes**

Rapporter 2 cas de méthémoglobinémies de type 2 révélés par un retard psychomoteur associé à une cyanose réfractaire à l’oxygène, en dehors de cardiopathie congénitale.

**Résultats**

Une fille et un garçon âgés respectivement de 40 et 31 mois, issus chacun d’un mariage consanguin, ont été admis pour cyanose généralisée associée à un retard psychomoteur profond, survenant en dehors d’asphyxie périnatale. Les origines cardiaque et pulmonaire ont été rapidement éliminées et le diagnostic de méthémoglobinémie congénitale a été retenu devant des taux sériques respectifs de méthémoglobine de 34 et 38.6%, en dehors de toute cause toxique. Un traitement par acide ascorbique à la dose de 500mg/j avait permis la disparition de la cyanose et la baisse du taux de méthémoglobine à 9% et 9.65%, respectivement.

**Conclusion**

La méthémoglobinémie est une pathologie rare, à la quelle il faut penser devant une cyanose réfractaire à l’oxygène, en dehors d’une atteinte cardiorespiratoire.

**P20- La phénylcétonurie, cause possible de myélofibrose**

*Rim Ben Abdelaziz (1), Mayssa Nawar (1), Hela Hajji (1), Amel Ben Chehida (1), Hela Boudabous(1), Fethi Mellouli (2), Sameh Haj Taieb (3), Naziha Kaabachi (3), Mohamed Bejaoui (2), Hatem Azzouz(1), Neji Tebib(1)  
1: Service de pédiatrie Hôpital La Rabta  
2 : Service d’immuno-hématologie pédiatrique. Centre National de Greffe de Moelle Osseuse.   
3: Laboratoire de Biochimie. Hôpital La Rabta*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

L’atteinte hématologique est fréquente dans certaines maladies métaboliques héréditaires.   La  Phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique responsable d’un retard mental.  Jusqu’à présent aucune association entre PCU et atteinte hématologique n’a été rapportée.

**Objectifs**

Discuter le mécanise pathogénique de l’atteinte hématologique dans la PCU.

**Patients et Méthodes**

nous rapportons  un  cas de PCU révélée par une pancytopénie.

**Résultats**

MZ,  issue d’un mariage non consanguin, avait un retard psychomoteur dès l’âge de 03 mois. Elle a été suivie dès  l’âge de 09 mois pour anémie résistante au traitement martial et vitaminique, ayant nécessité plusieurs transfusions,  associée à  une neutropénie et une thrombopénie.  Le myélogramme avait objectivé une moelle pauvre avec myélofibrose. Devant la négativité de l’enquête étiologique et l’existence du retard psychomoteur, une maladie métabolique héréditaire a été suspectée. La chromatographie des acides aminés plasmatiques a objectivé une hyperphenylalaninémie et  la chromatographie des acides organiques  une accumulation urinaire des métabolites de la phénylalanine. Le diagnostic de PCU a été confirmé par un taux de phénylalanine sanguin élevé à 25mg/dl. Le régime contrôlé en phenylalanine débuté à l’âge de 17 mois a permis la normalisation du taux sanguin de phénylalanine au bout d’une semaine, et la normalisation de la numération formule sanguine au bout de 4 mois de traitement.

**Conclusion**

Le mécanisme pathogénique de l’atteinte hématologique dans la PCU  n’est pas clair mais une PCU devrait être envisagée devant toute atteinte hématologique inexpliquée chez un enfant ayant un retard psychomoteur.  La NFS devrait être réalisée devant tout enfant PCU nouvellement diagnostiquée à la recherche d’atteinte hématologique.

**P21- La maladie de Gaucher arrivée à l’âge adulte : Expérience d’un service de médecine interne**

*Belhadj L (1), Larbi T (1), El Ouni A (1), Toujani S (1), Abdelkefi C (1), Hamzaoui S (1), Bousslema K (1), Mrad S (1)  
(1): Service de Médecine Interne, CHU Mongi Slim*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**  
La maladie de Gaucher (MG) est la plus fréquente des maladies lysosomales. Le type 1 rendant compte de 94 % des cas. Elle peut se révéler à tout âge : de la période néonatale à l’âge gériatrique.

**Objectifs**

L’objectif de notre étude était de décrire les manifestations cliniques et paracliniques de cette maladie arrivée à l’âge adulte.

**Méthodes**   
Etude rétrospective menée dans un service de Médecine Interne ayant colligé les patients atteints d’une maladie de Gaucher  (1992-2017). Le diagnostic était confirmé par le dosage de l’activité enzymatique de la β-glucocérébrosidase.

**Résultats**

Sept patients atteints de MG de type ont été colligés répartis en 4 hommes et 3 femmes. Trois patients avaient des antécédents familiaux de MG. La MG était diagnostiquée à l’âge pédiatrique dans 2 cas et à l’âge adulte dans 5 cas. L’âge moyen de découverte de la maladie était de 30,5 ans. La MG était diagnostiquée à l’occasion d’une enquête familiale dans un cas. Ailleurs, la circonstance de découverte était un événement osseux (n=3), une thrombopénie (n=2), une splénomégalie (n=1) et non précisée dans un cas. Une splénomégalie était notée chez 6 patients. Une hépatomégalie était constatée chez 4 patients. Au moins une cytopénie était constatée dans 6 cas. Il s’agissait d’une thrombopénie dans 5 cas. Une anémie était notée dans 4 cas et une leucopénie dans 2 cas. Une anomalie du remodelage osseux était notée dans 6 cas. Une ostéodensitométrie réalisée chez 3 patients avait montré une ostéopénie dans 1 cas et une ostéoporose dans 2 cas. Une gammapathie monoclonale de type IgG kappa était notée chez un patient. Trois patients ont eu une splénectomie et deux patients ont reçu une enzymothérapie substitutive (en compassionnel). Trois patients sont décédés. La cause du décès était une insuffisance hépatocellulaire dans un cas et une complication infectieuse dans 3 cas.

**Conclusion**

L’amélioration de la prise en charge de la maladie de Gaucher arrivée à l’âge adulte nécessite deux impératifs : prodiguer aux cliniciens d’adulte une formation dans le domaine des erreurs innées du métabolisme et instaurer une prise en charge coordonnée entre l’équipe pédiatrique et l’équipe de médecine adulte.

**P22- Maladie de Niemann-Pick de type B : vécu des cliniciens d’adulte**

*Belhadj L (1), Larbi T (1), El Ouni A (1), Toujani S (1), Abdelkefi C (1), Hamzaoui S (1), Bousselma K (1), Mrad S (1)  
(1): Service de Médecine Interne, CHU Mongi Slim*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La maladie de Niemann-Pick de type B est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive due à un déficit en sphingomyélinase acide responsable de l’accumulation de la sphingo-myéline au niveau des macrophages.

**Observations**

**Observation 1** Patiente âgée de 48 ans, issue d’un mariage consanguin de premier degré et aux antécédents familiaux de splénomégalie chez la mère, nous a été confiée pour une pancytopénie L’examen avait montré une hépato-splénomégalie isolée. A la biologie, elle n’avait pas de cytolyse ni cholestase, en revanche il existait une insuffisance hépatique. Les sérologies virales de l’hépatite B et C ainsi que les anticorps antinucléaires étaient négatifs. La ponction sternale et la biopsie ostéomédullaire  étaient non contributives. L’imagerie abdominale a montré un foie d’hépatopathie chronique avec des signes d’hypertension portale ainsi qu’une thrombose de la veine porte. La tomodensitométrie thoracique était sans anomalies. Une maladie de surcharge était évoquée. Le dosage enzymatique de la β-cérébrosidase était normal et la biologie moléculaire avait mis en évidence une mutation de l’allèle ΔR608 du gène SMPD1 à l’état homozygote.

**Observation 2** Femme âgée de 51 ans, issue d’un mariage non consanguin, aux antécédents d’hypercholestérolémie a été explorée pour dyspnée d’effort d’installation progressive. L’examen clinique a objectivé une hépatosplénomégalie, un xanthélasma palpébral gauche et des râles crépitants bilatéraux. A la biologie, elle avait une cholestase à 4 fois la normale, un TP bas et une thrombopénie. Les sérologies de l’hépatite B et C, les anticorps antinucléaires étaient négatifs. Le scanner thoraco-abdominal a montré une pneumopathie interstitielle diffuse. Au lavage bronchoalvéolaire, il existait une alvéolite macrophagique associée de nombreuses cellules spumeuses. Au myélogramme, la moelle était infiltrée par des histiocytes bleu de mer. L’activité enzymatique leucocytaire de la sphingomyélinase acide était < 10%. Elle est décédée 8 mois plus tard, dans un tableau d’insuffisance respiratoire aigue.

**Conclusion**

Il n’y a pas actuellement de traitement spécifique de cette pathologie, ce qui motive la recherche vers les tentatives de mise au point de thérapie génique ou de thérapie enzymatique recombinante substitutive comme cela existe désormais pour d’autres maladies lysosomales.

**P23- Syndrome d’activation macrophagique : n’oubliez pas la maladie de Gaucher type 2 !!**

*Ayadi A1, Boudabous H1, Ben Abdelaziz R1, Ben Chehida A1, Azzouz H1, Caillaud C2, Abdelmoula MS1, Ben Turkia H1, Tebib N1  
1 Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires, Hôpital La Rabta, Tunis  
2 Laboratoire de biochimie métabolique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La  maladie de gaucher type 2 (MG2) est la forme neurologique aigue de maladie. De transmission autosomique récessive par mutation du gène GBA entrainant un *déficit en* b-Glucocérébrosidase , elle entraine une surcharge lysosomale. Elle est caractérisée par l’association  de signes neurologiques,  viscéraux et hématologiques dont le syndrome d’activation macrophagique (SAM).

**Objectifs**

Penser à la maladie de Gaucher notamment type 2 devant un syndrome d’activation macrophagique associé à des signes neurologiques

**Patients et Méthodes**

Etude rétrospective d’une série de patients atteints d’une maladie de Gaucher type 2, hospitalisés au service de pédiatrie la Rabta sur une période de 18 ans (1999-2016)

**Résultats**

Nous avons recensé 11 patients atteints de maladie de Gaucher type 2  confirmée aussi bien par le dosage enzymatique que la biologie moléculaire. Une hépatosplénomégalie était présente chez tous les patients. L’atteinte hépatique et hématologique était constante. Une dyslipidémie à type d’hypertriglycéridémie associée à une bicytopénie,  une ferritinémie élevée et une augmentation des LDH  témoignant ainsi d’un syndrome d’activation macrophagique, a été objectivé chez 4 patients dont un durant  la période néonatale ayant  permis d’orienter le diagnostic vers la maladie de Gaucher type 2. L’évolution était rapidement fatale chez tous les patients dont le pronostic était aggravé par le syndrome d’activation macrophagique

**Conclusion**

Le SAM est une complication rare de la maladie de gaucher type 2. Toutefois, il faut toujours y penser une fois les étiologies les plus fréquentes de SAM ont été éliminées d’autant plus qu’il s’agit d’une maladie grave, incurable et rapidement fatale.

**P24- Difficultés diagnostiques des anomalies de la chaine respiratoire à travers deux observations de syndrome de Leigh**

*Naouar M, Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Boudabbous H, Galai S, Haj Taieb S, Ben Turkia H, Abdelmoula MS, Kaabechi N, Slema A, Azzouz H, Tebib N.*

*Service de pédiatrie et de maladies métabolique de l'hôpital La Rabta*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La chaine respiratoire mitochondriale a pour rôle essentiel la synthèse de l’énergie nécessaire à toutes les cellules de l’organisme, elle est ubiquitaire, ainsi une anomalie de la chaine respiratoire peut toucher n’importe quel organe ou tissu et être responsable de différentes expressions cliniques. La confirmation diagnostique par une étude enzymatique ou moléculaire reste un défi en Tunisie.

**Observation**

1er cas : fille née en mai 2015, issue d’un mariage consanguin de 2ème degré sans antécédents familiaux particuliers, hospitalisée à l’âge de 40 jours pour bilan étiologique d’une encéphalopathie convulsivante a début néonatal. L’imagerie cérébrale et en particulier la Spectro IRM (montrant une nécrose putaminale et thalamique interne bilatérale et des pédoncules cérébraux associée à un pic de lactate) a fait suspecter une anomalie de la chaine respiratoire ou un déficit en pyruvate déshydrogénase. Les explorations métaboliques de routine étaient peu contributives (ammoniémie  normale, CAA sanguins, CAO urinaires normales, élévation du lactate dans le sang et dans le LCR, points d’oxydoréduction non concluants). Le bilan d’organe n’a pas montré d’atteinte extra-neurologique. La patiente est décédée à l’âge de 2 mois par une infection nosocomiale. Les biopsies musculaires étaient accidentellement décongelées.

2ème cas : sa sœur née en mai 2016, hospitalisée à l’âge de 1mois dans le même tableau d’encéphalopathie convulsivante associée à un syndrome de Leigh, une hyperlactacidémie permanente et une hyperlactatorrachie. L’étude de l’oxydoréduction dans le sang et le LCR n’était pas contributive et le bilan d’organe était négatif.  L’étude moléculaire faite par NGS a conclu à une mutation de l’un des gènes codant pour le complexe 1 de la chaine respiratoire.

**Conclusion**

L’étude de ces deux cas familiaux de syndrome de Leigh, à début et mortalité précoces, illustre la difficulté du diagnostic d’une anomalie de la chaine respiratoire sous nos cieux et souligne l’intérêt du diagnostic moléculaire par NGS. Un conseil génétique et un diagnostic prénatal ont pu être offerts au couple.

**P25- Manifestations hématologiques révélatrices des maladies héréditaires du métabolisme**

*Monia Ouederni (1), Monia Ben khaled (1), Yosra Mestiri (1), Samia Rekaya (1), Ilhem Ben Fraj (1), Ilyes Lassoued (1), Fethi Mellouli (1), Neji Tbib (2), Mohamed Bejaoui (1)   
(1) Service de pédiatrie : Immuno-hématologie et transplantation de cellules souches  
Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis  
(2) Service de pédiatrie et maladies métaboliques, la Rabta, Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Les maladies héréditaires du métabolisme se manifestent fréquemment par des atteintes du système nerveux central et du foie, d’autres organes peuvent être atteints. Les symptômes hématologiques sont plus rares.

**Objectifs**

L’objectif de ce travail est de décrire les manifestations hématologiques révélatrices des   maladies héréditaires du métabolisme.

**Patients et Méthodes**

Il s’agit d’une étude rétrospective réalisée dans le service de pédiatrie au centre national de greffe de moelle osseuse.  On a inclus toutes les observations de patients adressés au service pour une anomalie hématologique et chez qui le diagnostic d’une maladie héréditaire du métabolisme a été retenu par la suite.

**Résultats**

On a colligé dix cas d’atteintes hématologiques révélatrices d’une maladie héréditaire du métabolisme. Une aplasie médullaire avec microcéphalie a révélé un cas de phénylcétonurie, l’aplasie médullaire a régressé sous régime seul chez ce patient. Une pan cytopénie avec une anémie mégaloblastique a révélé une anomalie de la vitamine B12 dans trois cas dont un cas a été associé en plus à une hypogammaglobulinémie nécessitant une substitution régulière en immunoglobulines. Une anémie sidéroblastique réfractaire avec une vacuolisation des précurseurs de la moelle osseuse a révélé un syndrome de Pearson dans un cas. Une pan cytopénie associée à une hépatosplénomégalie a révélé une cytopathie mitochondriale dans un cas. Un syndrome d'activation lympho-histiocytaire a révélé une intolérance aux protéines dibasiques dans un cas et une aciduriemévalonique dans un cas. Une neutropénie a révélé une glycogénose Ib dans deux cas.

**Conclusion**

La numération formule sanguine est d’une aide précieuse dans les maladies héréditaires du métabolisme ; le type de l’atteinte hématologique peut permettre de guider le diagnostic précis de la maladie. D’autre part, devant une anomalie hématologique inexpliquée en particulier une cytopénie ou une activation lympho-histiocytaire on ne doit pas passer à côté du diagnostic d’une maladie héréditaire du métabolisme dont le traitement peut guérir l’anomalie hématologique.

**P26- La maladie de Wolman : Apport de l’imagerie dans l’orientation étiologique**

*Khelfa M1, Boudabous H1, Ben Abdelaziz R1, Ben Chehida A1, Ben Romdhane M2, Ouerteni I3, Bekri S4, Azzouz H1, Boussetta K2, Mrad R3, Abdelmoula MS1, Ben Turkia H1, Tebib N1  
1 Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires, Hôpital La Rabta, Tunis  
2 Service de pédiatrie B, Hôpital d’enfants Béchir Hamza, Tunis  
3 Service de génétique, Hôpital Charles Nicolle, Tunis  
4 Laboratoire de Biochimie Métabolique, CHU de Rouen*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La maladie de Wolman est la forme précoce et sévère du déficit en lipase acide lysosomale qui joue un rôle essentiel dans l'hydrolyse lysosomale du cholestérol estérifié et des triglycérides d'origine lipoprotéinique. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. Débutant dans les premières semaines de vie parfois en anténatal, elle se manifeste par une hépatosplénomégalie majeure avec une insuffisance hépato-celluaire grave rapidement fatale.

**Objectifs**

Insister sur l’apport de l’imagerie abdominale dans l’orientation diagnostique de la maladie de Wolman

**Observation :**  
Nourrisson B.S âgée de 4mois, issue d’un mariage consanguin, suivie depuis la période néonatale pour hypotrophie avec un ballonnement abdominal en rapport avec une hépato-splénomégalie(HSMG). Le bilan biologique a objectivé une insuffisance hépatocellulaire, une cytolyse, une cholestase et une anémie normochrome normocytaire régénérative. Le bilan infectieux était négatif ainsi que le bilan d’hémolyse. L’échographie et la TDM abdominale ont montré un gros foie de surcharge lipidique, une splénomégalie hétérogène avec des signes d’HTP et des calcifications surrénaliennes massives et bilatérales qui ont orienté fortement le diagnostic. Le myélogramme a mis en évidence des cellules de grande taille à noyau pycnotique comportant plusieurs vacuoles lipidiques compatibles avec le syndrome de Wolman. L’évolution était rapidement fatale au bout de 4mois dans un tableau hémorragique avec décompensation oedémato-ascitique.

La maladie de Wolman a été confirmée en post mortem, par l’étude moléculaire du gène LIPA sur des fibroblastes en culture. Le diagnostic prénatal sur villosités choriales a été réalisé dans la grossesse ultérieure concluant à un fœtus atteint permettant ainsi l’interruption thérapeutique de la grossesse.

**Conclusion**

La maladie de Wolman est une maladie génétique rare de mauvais pronostic. En l’absence de traitement spécifique efficace, le conseil génétique s’impose chez les familles à risque. La greffe très précoce de moelle osseuse ou du sang de cordon semble une alternative thérapeutique prometteuse.

**P27- Intérêt du dosage du taux de cystine intra-leucocytaire dans le suivi de la cystinose**

*Khemiri.S1, Boudabous.H1, Ben Abdelaziz.R1, Ben Chehida.A1, Azzouz.H1, Jelassi.A2, Abdelmoula.MS1, Kaabechi.N2, Ben Turkia.H1, Tebib.N1  
1 Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires, hôpital La Rabta, Tunis  
2 Laboratoire de biochimie, hôpital La Rabta, Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La cystinose, de transmission autosomique récessive, est une maladie lysosomale liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes entrainant son accumulation dans différents organes. C’est une maladie multisystémique avec atteinte rénale, endocrinienne, viscérale, musculaire et oculaire. Le diagnostic précoce permet d’améliorer le pronostic par l’instauration du traitement spéciﬁque par la cystéamine à temps permettant ainsi de retarder l’évolution vers l’insuffisance rénale en diminuant taux de cystine leucocytaire.

**Objectifs**

Insister sur l’importance du dosage du taux de cystine intraleucocytaire dans le suivi des patients atteints de cystinose afin d’optimiser le traitement spécifique

**Observation1 :**  
Islem, âgée de 8 ans, issue d’un mariage consanguin du 1er degré, suivie depuis l’âge de 6 mois pour cystinose. Le diagnostic a été suspecté devant l’hypotrophie, les troubles hydroélectrolytiques en rapport avec une tubulopathie complexe de Toni Debré Fanconi puis confirmé par le taux élevé de la cystine intra-leucocytaire. L’évolution sous traitement spécifique par cystéamine était favorable avec disparition des signes de rachitisme, amélioration du retard statural, stabilisation de la fonction rénale et disparition des opacités cornéennes. Le dosage de la cystine intraleucocytaire de contrôle, revenu normal, a permis de garder les mêmes

Doses du traitement.

**Observation2 :**

Yessine, âgé de 5 ans et demi, cousin germain de Islem, issu d’un mariage consanguin du 1er degré, suivi depuis l’âge de 5mois pour cystinose suspectée devant les antécédents familiaux de cystinose, l’hypotrophie,l atubulopathie complexe de Toni Debré Fanconi, les signes de rachitisme et l’apparition d’opacités cornéennes et confirmée par le dosage de la cystine intra-leucocytaire. Le traitement spécifique a été introduit avec diminution nette des signes de rachitisme et du syndrome polyuropolydipsique mais persistance du retard statural et des troubles hydro électrolytiques. Une insuffisance thérapeutique a été suspectée et confirmée par le dosage de contrôle de la cystine intraleucocytaire revenu élevé motivant la majoration de la dose de cystéamine avec amélioration clinique et biologique.

**Conclusion**

Diagnostiquer et traiter précocement par un traitement spécifique adapté de façon fine au dosage de la cystine intraleucocytaire, actuellement disponible en Tunisie, a révolutionné la gestion et le pronostic de la cystinose

**P28- La pycnodysostose : une maladie lysosomale rare**

**(à propos de 2 cas)**

*Lamouchi MT, Boudabous H, Ben Abdelaziz R, Ben Chehida Amel, Oueslati S, Azzouz H, Abdelmoula MS, Ben Turkia H, Tebib N  
Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires, hôpital La Rabta*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La pycnodysostose est une maladie lysosomale rare autosomique récessive liée au déficit en cathepsine K, une protéase à cystéine dédiée à la dégradation du collagène de type I et d’autres protéines matricielles de l'os. Elle est caractérisée par une ostéosclérose du squelette entrainant un nanisme, une acroostéolyse des phalanges distales, une fragilité osseuse avec fractures spontanées et une dysmorphie faciale avec des anomalies dentaires

**Objectifs**

Etudier les caractéristiques cliniques et évolutives de la pycnodysostose

**Observation 1 :**

Imen, âgée de 3 ans et 3 mois, issue d’un mariage non consanguin, adressée pour suspicion de β-thalassémie majeure devant une anémie avec splénomégalie évoluant depuis l’âge de 7 mois. L’examen à l’admission a objectivé un nanisme, une dysmorphie cranio-faciale avec des bosses frontale et occipitale saillantes, une fontanelle antérieure ouverte, une exophtalmie, des mains et des pieds trapus, des anomalies dentaires et une splénomégalie importante. Le développement psychomoteur était normal. Le bilan radiologique a objectivé une augmentation diffuse de la densité osseuse, une disjonction des sutures, la disparition de l’angle mandibulaire avec maxillaire inférieur mal développé et une ostéolyse des phalanges. Le diagnostic de pycnodysostose a été alors retenu devant ces critères cliniques et radiologiques et confirmé par l’étude moléculaire. Par ailleurs, la splénomégalie massive, a été rattachée, après les explorations, à la sphérocytose héréditaire transmise par la mère chez laquelle ce diagnostic a été confirmé au même moment que sa fille.

**Observation2 :**  
Imed, âgé de 3 ans, issu d’un mariage consanguin de 1er degré, ayant un bon développement psychomoteur, hospitalisé pour exploration d’un retard staturo-pondéral. L’examen a objectivé un nanisme harmonieux avec une dysmorphie cranio-faciale caractéristique avec saillie des bosses frontales et occipitales, une fontanelle antérieure largement ouverte avec disjonction des sutures, une exophtalmie bilatérale et des doigts et des orteils trapus. L’abdomen était ballonné avec hépatosplénomégalie, une circulation veineuse collatérale et ascite. La biologie a objectivé une pancytopénie. Le bilan radiologique était en faveur de la picnodysostose qui a été confirmée par  l’étude moléculaire.

**Conclusion**

La pycnodysostose, en l’absence d’un traitement spécifique, nécessite une prise en charge multidisciplinaire et prolongé notamment orthopédique.

**P29- Déficit héréditaire en lipase acide : une cause méconnue du syndrome d’activation macrophagique**

*Zitouni O1, Boudabous H1, Ben Abdelaziz R1, Ben Chehida A1, Chabchoub I2, Bekri S3, Azzouz H1, Abdelmoula MS1, Ben Turkia H1, Tebib N1  
1 Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires, Hôpital La Rabta, Tunis  
2 Service de pédiatrie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax  
3 Laboratoire de Biochimie Métabolique, CHU de Rouen*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Le déficit en lipase acide lysosomale (DLAL) est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par une grande variabilité phénotypique et évolutive allant des formes précoces et sévères aux formes quasi asymptomatiques. De transmission autosomique récessive, elle entraine l’accumulation des lipides notamment le cholestérol estérifié au niveau tissulaire. Le syndrome d’activation macrophagique (SAM), rarement décrit dans cette pathologie, peut être associé aux formes les plus sévères

**Objectifs**

Rapporter les particularités clinico-biologiques et radiologiques d’une forme précoce et sévère du déficit héréditaire en lipase acide

**Observation**  
Jihen, issue d’un mariage consanguin, admise à l'âge de 1 an pour exploration d'une pancytopénie fébrile avec HSMG dans le cadre d’un SAM. L’enquête étiologique était négative et l’évolution était initialement favorable sous immunosuppresseur avec normalisation du bilan biologique mais persistance d’une hépatomégalie volumineuse. La TDM abdominale a objectivé une stéatose hépatique associée à des calcifications surrénaliennes bilatérales. La ponction biopsie du foie a montré des lésions de stéato-hépatite avec fibrose. Une dyslipidémie avec  hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie et baisse du HDL cholestérol a été retrouvé. Un déficit héréditaire en lipase acide a été suspecté par l'association de dyslipidémie avec les calcifications surrénaliennes. Le diagnostic a été confirmé par l’étude moléculaire (NGS) montrant une mutation délétère du gène LIPA. L’évolution était marquée par la survenue de plusieurs épisodes de décompensation compliquée chaque fois d’un syndrome d’activation macrophagique nécessitant la mise sous immunosupresseur à base de ciclosporine dans l’attente d’une éventuelle greffe de moelle osseuse.

**Conclusion**

Le SAM est une circonstance de découverte certes rare mais non exceptionnelle des maladies héréditaires du métabolisme dont le DLAL. L’existence de formes atypiques ne doit pas retarder le diagnostic d’autant que certaines formes sont rapidement létales, afin de pouvoir proposer un conseil génétique dans les familles à risque.

**P30- Phéochromocytome et cytopathie mitochondriale : un train peut en cacher un autre**

*Khemiri.S1, Boudabous.H1, Ben Abdelaziz.R1, Azzouz.H1, Ben Chehida.A1, Chaker.F2, Abdelmoula.MS1, Ben Turkia.H1, Tebib.N1  
1 Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires, hôpital La Rabta, Tunis  
2 Service d’endocrinologie, hôpital La Rabta, Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Les cytopathies mitochondriales englobent un groupe vaste de pathologies ayant  en commun un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Caractérisées par l’atteinte multisystémique variable à l’origine d’une grande hétérogénéité phénotypique, elles peuvent toucher différents organes et se manifester par différents symptômes, et à des âges différents. L’atteinte endocrinienne, loin d’être rare, consiste souvent en un hypofonctionnement avec insuffisance de l’axe touché.

**Objectifs**

Rapporter l’association inhabituelle d’une cytopathie mitochondriale et d’un phéochromocytome chez un nourrisson de 22 mois.

**Observation :**  
Ahmad, âgé de 2 ans, issu d’un mariage consanguin du 3ème degré, aux antécédents familiaux de décès en bas âge chez 2 cousins maternels et aux antécédents personnels d’un retard psychomoteur non exploré. Il a été hospitalisé à l’âge de 1 an et 10 mois au service de réanimation pour coma en rapport avec une encéphalopathie hypertensive avec bonne évolution sou lopril et Adalate. Une IRM cérébrale a été réalisée objectivant des signes d’encéphalopathie hypertensive avec atteinte des noyaux gris centraux. L’échographie cardiaque était sans anomalie contrairement au potentiel évoqué auditif objectivant une surdité de perception. L’enquête étiologique a conclu à un phéochromocytome confirmé par les dosages hormonaux (métanephrines urinaires/dérivés méthoxylés) et la scintigraphie surrénalienne à la MIBG. Après stabilisation des chiffres tensionnels, le patient a été hospitalisé pour exploration du retard psychomoteur avec à l’examen une dysmorphie faciale, un retard psychomoteur, un retard statural avec hirsutisme. Devant l’association d’un retard psychomoteur, d’une surdité de perception, d’une atteinte endocrinienne , d’une atteinte des noyaux gris centraux avec doublets de lactate à la spectro-IRM et d’une hyperlacatatémie, une cytopathie mitochondriale a été fortement suspectée.

Le diagnostic a été confirmé par étude fonctionnelle de la chaine respiratoire sur biopsie musculaire montrant une forte diminution du complexe IV de la chaine respiratoire.

**Conclusion**

Le diagnostic de cytopathie mitochondriale doit être envisagé devant toute association inexpliquée de symptômes. L’existence de formes atypiques ne doit pas retarder le diagnostic d’autant que certaines formes sont rapidement létales, afin de pouvoir proposer un conseil génétique dans les familles à risque.

**P31- Syndrome de West secondaire a un CDG syndrome**

*Ben Othmen.R1, Tej.A1, Mlika.A1, Kbaili R1, Kahloul N1, Soyeh N1, Tilouche S1, Ben Romdhane.T2, Bouguila J1, Boughamoura L1  
1 Service de pédiatrie - CHU FH de Sousse  
2 Service de Biochimie-Hôpital Bichat*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Le syndrome de West est  une encéphalopathie épileptique qui peut être idiopathique ou secondaire.  Plusieurs maladies métaboliques peuvent être à l’origine de cette entité, dont figure le syndrome d’hypoglycosylation des protéines sériques  (CDG syndrome).  Nous rapportons une observation d’un nourrisson ayant un syndrome de West et dont l’enquête étiologique a conclut à un CDG syndrome de type 2.

**Observation**  
Nourrisson de sexe masculin âgé de 4 mois, issu d'un mariage  consanguin, hospitalisé pour exploration des crises épileptiques à type de spasmes en flexion. A l'examen clinique, il avait une dysmorphie faciale, une microcéphalie  avec une hypotonie généralisée et une hépatomégalie (FH à 8cm). A la biologie,  il avait une cytolyse hépatique (7 fois la normale) associée à une augmentation des enzymes musculaires (CPK:500, LDH : 450). L’EEG était en faveur d’un syndrome de West. L’enquête étiologique initiale (bilan thyroïdien,  screening urinaire, dosage des mucopolysaccharides urinaires, étude des points redox,  dosage des acides gras à très longues chaines,  CAA plasmatiques et CAO urinaires et  profil des acylcarnitines  plasmatique) était négative. Le caryotype était sans anomalies, ainsi que la biopsie musculaire. L'étude du profil électro phorétique de la transferrine a objectivé un profil de type CDG 2. Le nourrisson était mis sous Vigabatrin avec adjonction de la corticothérapie. L’évolution a été marquée par des hospitalisations fréquentes pour des broncho-pneumopathies à répétitions. A  l'âge  de 14 mois, le nourrisson était décédé  dans un tableau de crise d'asthme sévère.

**Conclusion**

Le CDG syndrome est une pathologie rare et d’autant plus exceptionnelle lorsqu’il s’agit de CDG syndrome de type 2. L’atteinte multi systémique, (neurologique, musculaire et hépatique) ne doit pas orienter uniquement vers une cytopathie mitochondriale. Une immunoisoélectrofocalisation de la transferrine doit être demandée et peut être complétée par une étude génétique pour confirmation diagnostique.

**P32- Niemann Pick Type C : Une véritable odyssée diagnostique !**

*Rahmoune H(1,2), Boutrid N(1,2), Amrane M(2,3), Arezki S (5), Gherbi A(4), Bioud B(1,2)  
(1) Pédiatrie, CHU Sétif, Algérie  
(2) Laboratoire PCVNG, Université Sétif 1, Algérie  
(3) Biochimie, CHU Sétif, Algérie  
(4) Pharmacie, CHU Sétif, Algérie  
(5) AlgenPharm®, Bir Mourad Rais, Alger, Algérie*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Des maladies lysosomales, certaines sont encore plus rares, à diagnostic plus délicat avec des phénotypes sévères à progression lente et irréversible.  
Nous rapportons deux cas d’une même famille ayant erré des années durant avant le diagnostic final …

Des maladies lysosomales, certaines sont encore plus rares , à diagnostic plus délicat avec des phénotypes sévères à progression lente et irréversible.  
Nous rapportons deux cas d’une même famille ayant erré des années durant avant le diagnostic final …

**Objectifs**

-Rapporter deux cas au sein d'une même famille

- Décrire les signes évocateurs

- Insister sur la nécessité d'un diagnostic précoce pour éviter tant l'errance que le retard diagnostique

**Patients et Méthodes**

Nous décrivons 2 enfants algériens, issus d’un mariage consanguin : un garçonnet de 4 ans errant depuis l’âge de 09 mois entre plusieurs CHU pour retard psychomoteur avec viscéromégalie et  insuffisance respiratoire progressive, et sa sœur de 4 mois présentant une hépato-splénomégalie associée à un nystagmus intermittent.

**Résultats**

Le test enzymatique (biomarqueur *lyso-SM-509*) et génétique ont été réalisés en Allemagne (Laboratoire Centogène\*)

Le garçon et sa sœur présentent une mutation homozygote de l’exon 3 du gène NPC2 : mutation c.295T>C (p.Cys99Arg) ; confirmant la suspicion de maladie de Niemann Pick C

Cette mutation est hautement pathogène (selon la classification ACMG, American College of MedicalGenetics and Genomics ) et déjà rapportée par Chikh et al. en 2005

Une commande du seul traitement disponbile actuellement (Miglustat, réducteur de substrat) est aussitôt lancé, de même qu’un régime cétogène; selon le protocole en cours d’évaluation en coopération avec Jeanine Jarnes  (Adjunct Assistant Professor, Experimental and ClinicalPharmacology, University of Minnesota)

Ces enfants illustrent à merveille la difficulté diagnostique de ces pathologies lysosomales rarissimes et dévastatrices.

Leurs phénotypes étant différent,  avec des atteintes viscérales et neurologiques variables mais évolutives, un suivi personnalisé à long terme leur est requis.

L’atteinte sévère multiple (viscérale, pulmonaire et neurologique) impose la recherche de deux pathologies : Maladie de Gaucher (déjà éliminée préalablement) et celle de Niemann Pick

**Conclusion**

L’atteinte bronchopulmonaire sévère associée aux surcharges neurologiques et viscérales doit pousser à la recherche de cette maladie bien orpheline…

Les rarissimes cas autochtones méritent d’être décrits dans leurs volets, tant génotypiques que phénotypiques.

**P33- Acétazolamide comme anti-hypertension intracrânienne au cours des MPS : sûr et efficace !**

*Rahmoune H(1,2), Boutrid N(1,2), Amrane M(2,3), Gherbi A(4), Bioud B(1,2)  
(1) Pédiatrie, CHU Sétif, Algérie  
(2) Laboratoire PCVNG, Université Sétif 1, Algérie  
(3) Biochimie, CHU Sétif, Algérie  
(4) Pharmacie, CHU Sétif, Algérie*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Les Mucopolysaccharidoses –MPS- sont des maladies de surcharge systémique avec signes squelettiques et déformations crâniennes à l’origine d’une hypertension intracrânienne

**Objectifs**

- Spécificité de l’hyperptension intracrânienne au cours des MPS,  à prise en charge délicate avec un risque de luxation atloïdo-axidienne C1-C2  
- Proposer un traitement disponible, sûr avec un bon rapport bénéfice /risque.

**Patients et Méthodes**

Deux enfants présentant souffrent d’une hypertension intracrânienne –HIC- symptomatique avec signes dysautonomiques

-  Le premier est une MPS 6 sévère avec dysostose multiple majeure,  scaphocéphalie hydrocéphalie majeure, exophtalmie bilatérale et plusieurs épisodes d’amaurose avec céphalées et hypoxie

-  La deuxième est une MPS 1  avec hydrocéphalie progressive, pertes de connaissance et épisodes d’amaurose.

**Résultats**

L’impossibilité d’opérer les enfants (risque anesthésique\*\*\*, risque d’échec neurochirurgical…) impose de trouver une drogue tolérable et efficace.  
Dans ce contexte, l’acétazolamide paraît avoir un bon profil d’usage et une sécurité d’emploi (diurétique, inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique.)  
En effet, son usage, d’abord en intra-hospitalier sous surveillance clinique et biologique (diurèse, chimie des urines, ionogramme sanguin) puis en ambulatoire s’avère redoutablement efficace ; avec un recul de plus deux ans pour la MPS 6 et de 12 mois pour la MPS 1

**Conclusion**

L'acétazolamide peut s'avérer redoutablement efficace et bien toléré pour traiter l'HIC sévère au cours de pathologies difficiles telles les mucopolysaccharidoses.

**P34- Perfusions de Laronidase : un problème allo-immun derrière toute réponse modeste**

*Rahmoune H(1,2), Boutrid N(1,2), Amrane M(2,3), Gherbi A(4), Bioud B(1,2)  
(1) Pédiatrie, CHU Sétif, Algérie  
(2) Laboratoire PCVNG, Université Sétif 1, Algérie*  
(3) Biochimie, CHU Sétif, Algérie  
(4) Pharmacie, CHU Sétif, Algérie

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La Mucopolysaccharidose de type 1 (maladie de Hurler) peut bénéficier d’une enzymothérapie substitutive avec des perfusions régulières de Laronidase, aux risques allergiques rares mais bien reconnus.

**Objectifs**

-Décrire les aspects physipoatholgiques possible chez un patient à réponse modeste au traitement enzymatique susbtitutif.

**Patients et Méthodes**

Deux enfants de la même famille, un garçon et sa sœur, sont traités depuis plus de 4 années par perfusions hebdomadaires de Laronidase  
La surveillance de l’enzymothérapie est déclinée en cahier de suivi avec évaluation trimestrielle selon les recommandations internationales.

**Résultats**

Plusieurs épisodes de réactions urticariennes et/ou asthmatiformes (bronchites sifflantes avec dyspnée de repos et désaturation) ont été rapportés chez la fille

L’usage de corticothérapie, notamment en prémédication s’avère efficace.  
  
Ces réactions, probablement par hypersensibilité, étaient toutes sans œdème de Quincke et sans anaphylaxie, et accompagnaient en majorité les épisodes infectieux  concomitants ou ultérieurs immédiats des perfusions.

Les données mondiales convergent vers une individualisation de la surveillance en cas de suspicion de présence d’anticorps anti-Laronidase. Leur dosage ( a contrario des recommandations nationales et mondiales) n’a pu être réalisé pour notre patiente.

**Conclusion**

La bonne tolérance immuno-allergique d'un traitement enzymatique substitutif par Laronidase est parfois entachée par l’apparition d’anticorps neutralisants; pouvant expliquer (au moins partiellement) des réponses thérapeutiques décevantes

**P35- La maladie de Niemann-Pick B : une cause rare mais sévère d’insuffisance respiratoire chronique**

*Boudabous.H1, Jeridi.Y1, Ben Abdelaziz.R1, Ben Chehida.A1, Azzouz.H1, Abdelmoula.MS1, Froissart.R2, Ben Turkia.H1, Tebib.N1*

*1 Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires, hôpital La Rabta, Tunis*

*2 Laboratoire de biochimie métabolique, Centre Hospitalier Est, Lyon*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La maladie de Niemann-Pick de type B est une maladie de surcharge lysosomale rare secondaire au déficit en sphingomyélinase acide entrainant l’accumulation de sphingomyéline au niveau des cellules du système réticulo-endothélial.  
L’atteinte respiratoire, de sévérité variable, peut aller de la forme asymptomatique jusqu’à la dyspnée grave parfois mortelle.

**Objectifs**

Penser à la maladie de Niemann-Pick type B devant une atteinte respiratoire sévère associée à une viscéromégalie

Nous rapportons l’observation du nourrisson Ahmed âgé de 11 mois, issu d’un mariage consanguin, hospitalisé pour exploration d’une hypotrophie avec hépatosplénomégalie et pancytopénie. Le développement psycho-moteur était normal ainsi que l’examen neurologique. Le frottis sanguin a révélé la présence de lymphocytes vacuolés pouvant correspondre à une maladie de surcharge. Le myélogramme  a objectivé des cellules de grande taille pouvant évoquer des cellules de Niemann-Pick. La radiographie du thorax  ainsi que la TDM thoracique ont montré un syndrome interstitiel étendu. Le diagnostic de maladie de Niemann-Pick type B fut porté par la mise en évidence d’une activité enzymatique diminuée et d’une mutation délétère du gène SMPD1. L’évolution était émaillée par la survenue de plusieurs épisodes de décompensations respiratoires en rapport avec sa pneumopathie interstitielle étendue entrainant une oxygénodépendance et nécessitant le recours à l’oxygénothérapie à domicile. Le décès est survenu à l’âge de 2ans et 3 mois dans un tableau de pneumopathie hypoxémiante sévère associée à une hémorragie digestive cataclysmique.

**Conclusion**

La maladie de Niemann-Pick de type B est caractérisée par la grande hétérogénéité clinique et évolutive. Le pronostic, variable et difficile à prédire, dépend du taux d’activité enzymatique résiduelle. Les études de corrélations génotype/phénotype dans la maladie de Niemann-Pick type B, montrent que les patients ayant des mutations délétères s’accompagnant d’un déficit profond de l’activité enzymatique, ont une atteinte bronchopulmonaire plus précoce et plus sévère.

**P36- Recherche des variations génétiques au niveau du gène ATP7B à partir de données d’exomes d’individus Tunisiens**

*Gharbi F (1), Ben Chéhida A (1), Charfedine C (2), Jmal H (2), Tebib N (1), Abdelhak S (2)  
(1) : Service de Pédiatrie de l’Hôpital La Rabta   
(2) : Laboratoire de génomique biomédicale et oncogénétique à l’Institut Pasteur de Tunis*

*Etablissement / Service de Pédiatrie de l’Hôpital La Rabta*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire du métabolisme à transmission autosomique récessive due à l’accumulation toxique de cuivre dans l’organisme essentiellement dans le foie, le système nerveux central et la cornée. Elle est caractérisée par une hétérogénéité clinique et génétique importante.

**Objectifs**

Nous nous sommes intéressés à caractériser les différents variants du gène ATP7B impliqués dans la maladie de Wilson à partir de l’analyse des données du WES de 55 individus témoins issus de la population tunisienne.

**Patients et Méthodes**

Les données du séquençage d’exome entier (WES) de 55 individus tunisiens atteintes de diverses pathologies autres que la maladie de Wilsons ont fait l’objet de cette étude. Ces individus sont considérés comme « témoins ».L’analyse bioinformatique ciblé du gène ATP7B est effectuée grâce aux outils et logiciels bioinformatique disponible sur le Web. Un séquençage direct des exons correspondant du gène ATP7B a permis la confirmation des variations délétères identifiées.

**Résultats**

Nous avons identifié 33 variants génétiques sur le gène *ATP7B*. Ils sont de nature et de localisations différentes. Parmi ces variations, deux sont répertoriées dans la littérature comme des mutations délétères (c.1922 T>C, p.L641S) et (c.4301 C>T, p.T1434M). Elles sont présentes chez deux familles non apparentées, d’origine géographique différente, atteints d'une kératodermie de type Mal de Maleda et n’ayant aucune histoire familiale de la maladie de Wilson.

**Conclusion**

La découverte fortuite par WES de variations génétiques responsables de la maladie de Wilson n’était pas rare dans l’échantillon étudié malgré le nombre réduit des sujets et les biais méthodologique. L’application étendue du WES dans la génomique médicale a permis d’établir rapidement le diagnostic moléculaire des maladies caractérisées par une hétérogénéité mutationnelle telles que la maladie de Wilson, mais conduit également à l’identification des résultats inattendus rapportés comme étant des découvertes fortuites.

**P37- Les principales indications du dosage des acides gras à très longue chaine au CHU Farhat Hached: étude rétrospective de 5 ans**

*Mrad S , Gaaloul M ,Chamekh Z, Ben Abedelaziz A, Nouri M, Ben Abdallah J, El Chahed H, Charfeddine B, Ferchichi S, Limem K  
Laboratoire de biochimie-CHU Farhat Hached-Sousse*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

Les acides gras à très longue chaine, dont le nombre de carbones est supérieur ou égal à 22, sont catabolisés dans les peroxysomes. Les différentes étapes de la beta-oxydation  de ces acides gras peuvent être touchées et seront à l'origine  de plusieurs maladies métaboliques dont les plus connues sont le syndrome de Zellweger, adrénoleucodystrophie et la maladie de Refsum.

**Objectifs**

Décrire les motifs de prescriptions de ce paramètre.

**Patients et Méthodes**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective incluant toutes les demandes de dosage des acides gras à très longue chaine pendant une période de 5 ans adressées au laboratoire de biochimie Farhat Hached.

**Résultats**

Au total, 55 demandes ont été reçues pendant la période d'étude, 82%  de ces demandes provenaient du service de pédiatrie, et 18% du service de néonatologie. L'âge moyen de la population d'étude était de 2,5 ans [5jours, 14 ans]. Les principales indications étaient: l'épilepsie (20%),  la détresse neurologique (16%), la dysmorphie faciale (16%), l’hépatosplénomegalie (9%), l’atteinte cardiaque (9%), les troubles visuels (7%), l’atrophie corticale (7%),  la surdité (4%) et l’hypoglycémie (4%). Les rapports C24/C22, C26/C22 étaient élevés dans 10,9% des cas. Le rapport était douteux dans 9,1% des cas pour C24/C22 et dans 2% pour C26/C22. Pour les patients qui présentaient des valeurs pathologiques, la symptomatologie neurologique à type d'hypotonie axiale, d'épilepsie et les antécédents familiaux de décès à bas âge était la plus retrouvée.

**Conclusion**

 La symptomatologie des pathologies secondaires au défaut de beta-oxydation des acides gras à très longue chaine, est très hétérogène. Le dosage plasmatique de ces acides gras est indispensable mais il doit être couplé à l'étude des mutations de certains gènes afin de différencier entre les différentes maladies.

**P38- Adrénoleucodystrophie à propos d’une observation**

*Barkallah.M1, Tej.A1, Alilech.S1, Kbaili.R1, Ghdira.L2, Tilouche.S1, Kahloul.N1, Soyah.N1, Bouguila.J1, Boughamoura.L1  
1 Service de Pédiatrie, Farhat Hached  
2 Service de Pédiatrie, Monastir*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction**

L’adrénoleucodystrophie est une maladie génétique récessive liée à l’X qui atteint principalement la substance blanche et les corticosurrénales.

**Objectifs**  
à travers une observation d’un enfant atteint d’une adrénoleucodystrohie, nous nous proposons de rappeler les particularités cliniques, biologiques et thérapeutiques de cette maladie.

**Observation**  
enfant âgé de 13ans, adressé par un pédopsychiatre pour troubles de comportement d’apparition récente. Il a dans ses antécédents familiaux un oncle maternel âgé de 44 ans atteint d’une insuffisance surrénalienne depuis l’âge de 35ans. Le diagnostic d’une insuffisance surrénalienne, a été porté chez notre patient à l’âge de 10 ans devant la constatation d’une mélanodermie. L’examen clinique a objectivé un comportement visuel anormal en faveur d’une malvoyance associé à des réflexes ostéotendineux vifs. L’examen ophtalmologique spécialisé, le champ visuel ainsi que les potentiels évoqués visuels étaient en faveur d’une neuropathie optique bilatérale. L’IRM cérébrale a montré des longues plages d’anomalies de signal de la substance blanche péri-ventriculaire postérieure, du splénium et du corps calleux en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2. L’étude spectroscopique a montré une forte augmentation du pic de la choline associée à un effondrement du pic du marqueur neuronal NAA. La présentation clinique, ainsi que le dosage des acides gras à très longues chaines et l’aspect radiologique étaient en faveur d’une adrénoleucodystrophie. Une étude par biologie moléculaire est en cours.

**Conclusion**

L’adrénaloleucodystrophie comporte une grande variabilité phénotypique. La forme infantile constitue une maladie progressive évoluant vers un état végétatif rapidement fatale.

**P39- La cholestase intra hépatique familiale progressive  (CIFP) avec gamma GT normale à propos de 4 cas**

*Kerkni M, Kahloul N, Tej A, Soyeh N, Tilouche S, Kbaili R, Bouguila J, Boughamoura L.*

*Service de pédiatrie - CHU FH de Sousse*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction :**

La CIFP-1 ou maladie de Byler et la CIFP-2 se manifestent le plus souvent dès les premiers mois de vie et se caractérisent par une cholestase précoce avec insuffisance hépatique fréquente et prurit sévère; l’activité de la GGT est toujours normale. La transmission est autosomique récessive. L’expression clinique, biochimique et histologique ainsi que l’évolution est souvent plus sévère dans le déficit CIFP-2.

Le but de ce travail est d’insister sur la gravite de cette pathologie qui est rare.

**Méthodes et matériel :**

Etude rétrospective réalisée sur 12 ans (2005-2016) au service de pédiatrie Farhat Hachad de Sousse. Nous avons colligé 4 cas de CIFP avec GGT normale. Le diagnostic était confirmé par la biopsie hépatique avec étude histologique. La biologie moléculaire est en cours (pour 2 cas).

**Résultats :**

Il s’agit de 4 patients : 2 garçons et 2 filles ayant débuté leur symptomatologie entre 1 et 8 mois. La consanguinité était présente dans 3 cas, l’antécédent de cas similaires dans la famille dans 2 cas. Les circonstances cliniques de diagnostic étaient : ictère cutanéo- muqueux, prurit et HMG (dans tous les cas), SMG (3 cas), lésions de grattage (3 cas), l’hypotrophie dans 1 seul cas. Sur le plan biologique : la cholestase était franche pour tous les cas avec une hyperbiluribinémie conjuguée, la cytolyse hépatique dans 2 cas, GGT normale pour tous les cas, les acides biliaires ont été dosés dans 2 cas avec une valeur élevée entre 120 et 139 mg /l. L’échographie abdominale était en faveur d’une hépatomégalie homogène dans tous les cas. La biopsie hépatique a été pratiqué pour tous les patients (en faveur de la cholestase intra hépatique progressive familiale dans 3 cas) et objectivant une cirrhose hépatique dans un cas.

L’évolution sous un traitement chélateur des acides biliaires (par l'acide ursodésoxycholique (AUDC)) avec une vitaminothérapie (D, E, K) était marquée par des hospitalisations à plusieurs reprises pour syndrome œdémateux dans 2 cas. Un seul cas a été proposé pour une greffe hépatique à l’étranger (âgé actuellement de 12 ans en attente de l’accord).

**Conclusion :**

Une transplantation hépatique est nécessaire avant l'âge adulte chez la plupart des patients. Une surveillance du risque de carcinome hépatocellulaire, notamment chez les patients CIFP-2, doit être assurée dès la première année de vie. Dans le futur, la pharmacothérapie ciblée, la transplantation d'hépatocytes et la thérapie génique pourraient représenter des alternatives thérapeutiques.

**P40- Etude génétique de la leucinose néonatale, a propos de trois familles tunisiennes**

*Bahri.J, Ben Ameur.k, Sakka.R, Ben Hmida.H, Khmiss.T, Jaafar.N, Kerkeni.E, Kaabechi.N, Acquaviva.C, Chioukh.FZ, Monastiri.K.*

*Service de réanimation et de médicine néonatale, Centre de maternité et de néonatologie, CHU Monastir, Unité de recherche 01/UR/08.14 Faculté de Médecine de Monastir, Laboratoire de Biochimie, CHU La Rabta, Tunis, Centre de biologie et pathologie EST biochimie et biologie moléculaire CHU de Lyon*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction :**

La leucinose est un trouble inné du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée (leucine, isoleucine, valine), ce qui a pour conséquence leur accumulation toxique dans le sang, les urines et les tissus. C’est une maladie génétique à transmission autosomique récessive due à une mutation au niveau des gènes BCKDHA, BCKDHB ou DBT codant respectivement pour les unités E1 alpha, E1 beta et la sous unité E2 du complexe de la chaine BCKD.

**Patients et méthodes :**

Nous rapportons les observations de trois nouveau-nés chez qui le diagnostic de leucinose a été confirmé par la présence de taux élevés d'acides aminés à chaîne ramifiée au niveau du plasma avec la présence de L-alloisoleucine.

Nous avons effectué sur des échantillons de sang périphérique des patients et des parents l’étudede l'ADN. Les gènes BCKDHA, BCKDHB et DBT ont été amplifiés à partir de l’ADN génomique. Un séquençage automatique a été réalisé pour les fragments samplifiés.

Trois mutations ont été identifiées: deux mutations au niveau du gène BCKDHB (c.716A> G; p.Glu239Gly) et (c.502C>T; p. Arg168Cys) l'autre dans le gène DBT (c.1333\_1336delAATG; p.As445X).

**Conclusion :**

En Tunisie la leucinose est relativement fréquente. L’étude moléculaire serait d’un grand apport pour le diagnostic prénatal et le conseil génétique dans les familles à risque.

**P41- Apport de la spectro IRM cérébrale dans le diagnostic rapide de la leucinose, à propos de trois observations néonatales**

*Bahri. J, Ben Hamida. H, Ben Ameur. K, Khmis T, Souai-Mhiri M, Jlassi A, Kaabachi N, Chioukh. FZ, Monastiri. K*

*Service de réanimation et de médicine néonatale, Centre de maternité et de néonatologie, CHU Monastir, Service de radiologie Sousse, Laboratoire de Biochimie, CHU La Rabta, Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction :**

La Leucinose néonatale ou MSUD (Maple Syrup Urine Disease) est un trouble inné du métabolisme par bloc enzymatique des trois acides aminés ramifiés (leucine (Leu), valine (Val) et isoleucine (Ileu). La maladie entraîne une atteinte neurologique à aggravation rapide et un décès due à la neurotoxicité de la leucine et ses dérivés. La prise en charge nécessite la mise en œuvre en urgence, avant que ne s’installent les séquelles neurologiques définitives, d’une épuration de leucine par une nutrition entérale glucido-lipidique. La spectroIRM cérébrale montre des lésions évocatrices de Leucinose permettant un diagnostic précoce avant les résultats biochimiques.Nous rapportons les observations de trois nouveau-nés chez qui le diagnostic de Leucinose a été porté précocement avant le résultat de la chromatographie des acides aminés par la spectroIRM cérébrale.

**Observations :**

Les signes cliniques chez les trois nouveau-nés (2 ♂ et 1 ♀) sont apparus progressivement la première semaine de vie (J6→J8), avec des signes neurologiques type refus de tété, hypotonie axiale, hypertonie périphérique et des troubles de la conscience. Une odeur particulière des urines de Fenugrec a été notée chez les trois malades. L’IRM cérébrale avec spectroscopie faite dans un délai d’une semaine de l’hospitalisation a montré des plages d'anomalies de signal bilatérales, symétriques et diffuses au niveau de la substance blanche avec des pics de lactate et de composés alpha cétoniques des acides aminés à chaînes ramifiées. La mise en place rapide d’une nutrition entérale et parentérale spécifique pour épurer les toxiques a permis une amélioration considérable de l’état clinique des malades avant même la confirmation biologique. La chromatographie des acides aminés (CAA) a confirmé par la suite le diagnostic de Leucinose (trois semaines d’intervalle par rapport au résultat de la spectroIRM).

**Conclusion :**

La spectroIRM cérébrale fait partie, à présent, des outils de diagnostic de certaines erreurs innés de métabolisme. Elle permet une orientation étiologique comme dans le cas de Leucinose chez nos trois nouveau-nés. Ceci permet une prise en charge thérapeutique rapide avant même le résultat biochimique de confirmation, souvent tardif au stade des séquelles neurologiques irréversibles ou en post-mortem.

**P42- Bronchiolite aiguë sévère révélant un déficit en beta-cétothiolase**

*Boulehmi S , Barakizou H, Ben Rjeb Y, Gannouni S  
Service de pédiatrie Hôpital militaire de Tunis*

**------------------------------------------------------------------**

**Introduction** :  
Le déficit en bêta-cétothiolase est une maladie rare concernant le métabolisme des corps cétoniques et le catabolisme de l'isoleucine. Elle est liée à un défaut d'acétoacétyl-CoAthiolase mitochondriale. Elle associe une régression psychomotrice et des épisodes acidocétosiques généralement sévères.

**Objectif**:  
Faire le point sur cette maladie métabolique rare.

**Observation**:  
AY est un garçon issu d`un mariage consanguin au premier degré et sans antécédents pathologiques notables. Il a été admis à l’âge de 5 mois pour une bronchiolite sévère ayant nécessité le recours à la ventilation mécanique. Vingt-quatre heures après son extubation, il a présenté une convulsion généralisée tonico-clonique évoluant dans un contexte fébrile et associée à une acidose métabolique profonde. Le nourrisson a été mis sous traitement anti-épileptique et un bilan métabolique a été demandé dans le cadre du bilan étiologique. Ce bilan a confirmé le diagnostic de déficit en bêta-cétothiolase. Le traitement anti-épileptiquea été maintenu et le garçon mis sous régime restreint en protéines avec administration prophylactique de glucose dans les périodes d'accalmie de la maladie. L`évolution ultérieure était favorable avec un bon développement psychomoteur et absence de récidive convulsive.

**Conclusion** :  
Le déficit en béta-cétothiolase doit être évoqué devant l’association de signes neurologiques et d’une acidémie inexpliquée. Son pronostic dépend étroitement de la précocité du diagnostic et de la qualité de la prise en charge.

**Association Tunisienne d’Etude des Maladies**

**Métaboliques Héréditaires**

**(ATEMMH)**



images.jpg





**Adresse : Service de Pédiatrie – Pr N. TEBIB - Hôpital la Rabta - Tunis**

**Tél : 71.57.8923 – Tél/Fax : 71.572.470**

**Mail :** [**atemmh@ymail.com**](mailto:atemmh@ymail.com) **- Site web : www.atemmh.org**