



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Difficulté diagnostique et complexité biochimique des hyperphénylalaninémies

S. Galai ¹, A. Ben Chehida ², H. Azzouz ², S. Omar ¹, N. Tebib ²

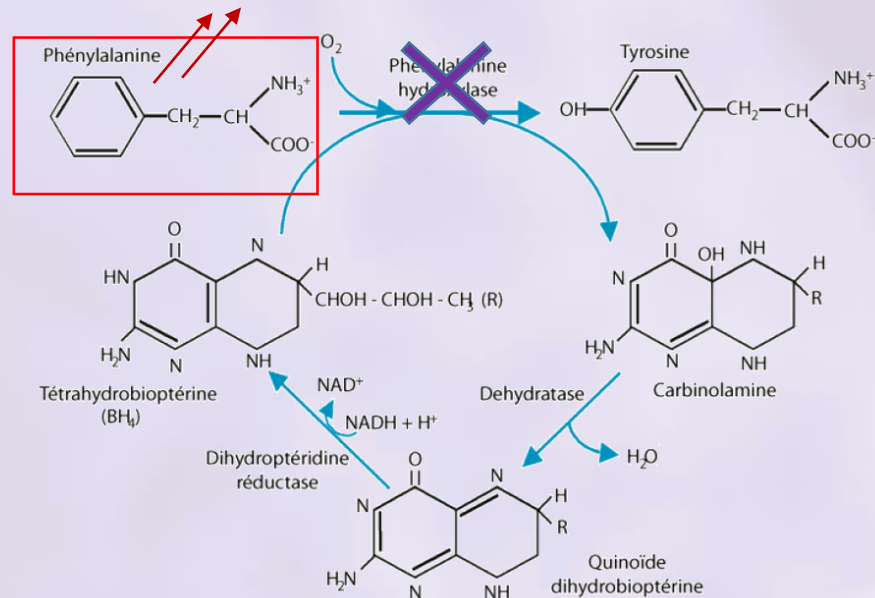
¹ Laboratoire « Maladies Neurologiques de l'Enfant » (LR18SP04), Service de Biologie Clinique, Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, 1007 Tunis, Tunisie.

² Laboratoire « Maladies Métaboliques Héritaires » (LR12SP02), Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.

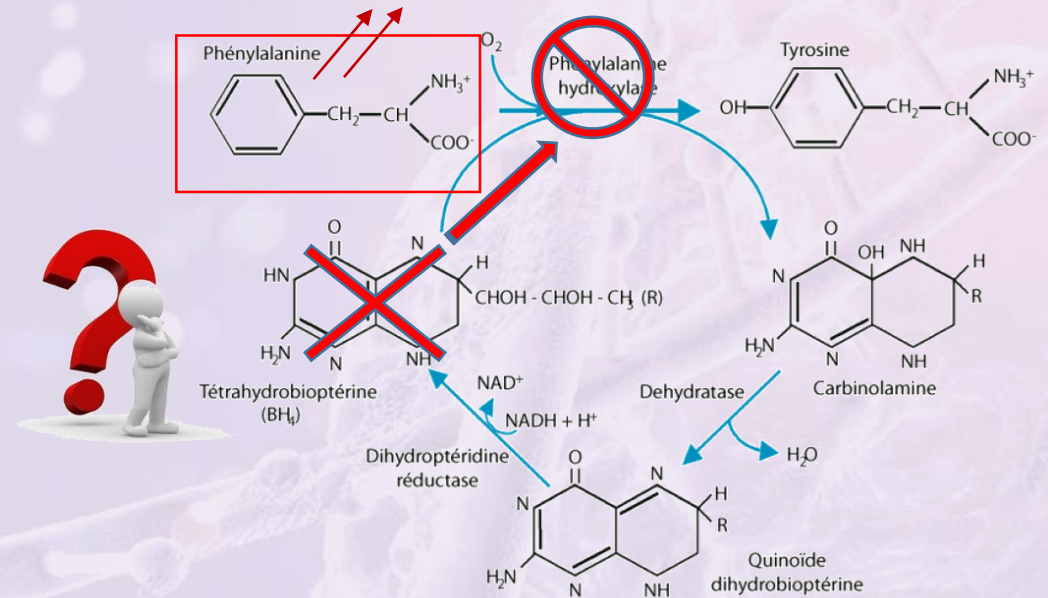
Introduction & Objectif

Les hyperphénylalaninémies (Hyper Phe) peuvent résulter de:

1 Un déficit en Phénylalanine hydroxylase (PAH)



2 Un déficit de son cofacteur tétra-hydrobioptérine (BH4).



Les déficits associés à **une anomalie du métabolisme des ptérines**, sont **plus rares** (2% des Hyper Phe) et **plus difficiles à diagnostiquer**

Objectif: Montrer à travers l'observation d'un nourrisson présentant une hyper Phe secondaire à un déficit en BH4, la démarche diagnostique adoptée et sa complexité biochimique .

Observation

Une petite fille de 4 mois a été adressée au service de pédiatrie pour:

hypotonie axiale, dystonie, opisthotonos et ptyalisme.

- ✓ La CAA plasmatique sur couche mince a révélé une **hyper Phe**
- ✓ La CAO urinaire en phase gazeuse a révélé des **métabolites anormaux de Phe**
- ✓ Le test de Guthrie a permis de quantifier l'hyper Phe à **23,2 mg/dl.**

En présence de **symptômes neurologiques sévères**, une **hyper Phe « maligne »** avec déficit en BH4 a été suspectée

Des dosages biochimiques spécifiques ont été réalisés :

- ✓ L'analyse HPLC a révélé une **concentration très élevée de néoptérine (31 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatine)** + **des traces de bioptérine et de ptérine** dans les urines.
- ✓ L'activité **di-hydroptéridine réductase (DHPR) spécifique était normale** à $2,3 \text{ nmol}/\text{min}/\text{mg Hb}$ (seuils normaux de 1 à $7,6 \text{ nmol}/\text{min}/\text{mg Hb}$).

Traitement :

- ✓ L-Dopa (7 mg/Kg/j), 5-OH-Trp (7 mg/Kg/j)
- ✓ BH4 (10 mg/Kg/j)
- ✓ régime contrôlé en Phe (240 mg/j).

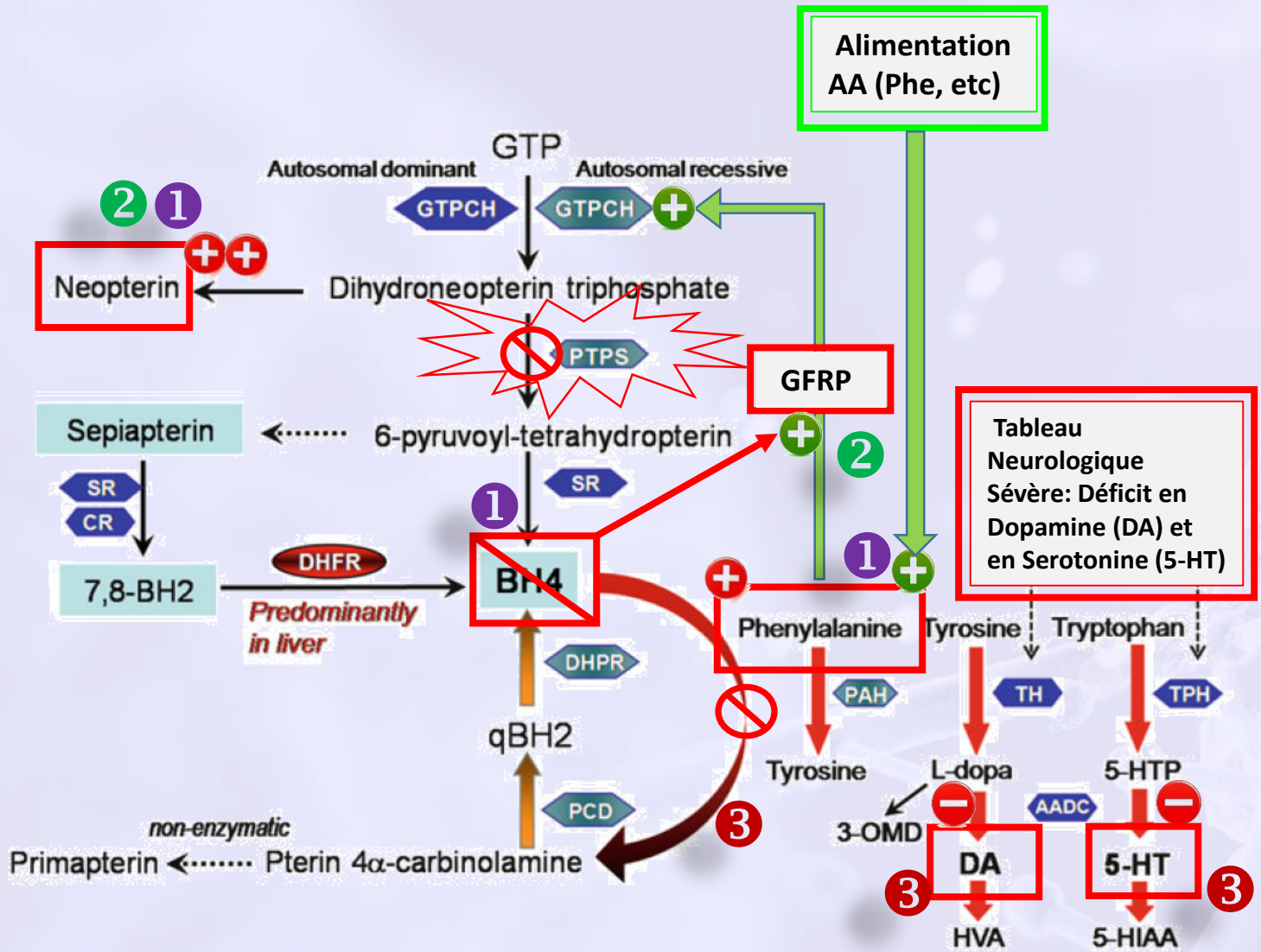
Evolution : amélioration clinique rapide des symptômes neurologiques;
Décès à l'âge de 13 mois suite à une infection sévère

Résultats

L'ensemble de ces données étaient en faveur d'un déficit en **Pyruvoyl-Tétrahydro-Pterine Synthase (PTPS)**.

De Novo synthèse

Recyclage



Métabolisme de Ptérine et Monoamine (adopté de schéma de Arning et Bottiglieri, 2014)

1 Le déficit en PTPS entraîne un **défait de synthèse du BH4**, cofacteur de la phénylalanine hydroxylase, donc une **hyperphénylalaninémie** et une synthèse accrue de **Neoptérine**

2 D'un autre côté, le rétrocontrôle négatif exercé par **BH4 (déficient)** étant levé, la GFRP reste active et induit une production continue de **Néoptérine**, ce qui en résulte une concentration très élevée.

3 Le déficit en BH4 conduit par conséquent à une **hyper Phe** mais engendre un **tableau neurologique sévère** par **déficit en dopamine (DA) et en sérotonine (5HT)** normalement synthétisés via le recyclage de BH4 à partir des acides aminés Tyr et Trp (Arning et Bottiglieri, 2014)

Conclusion

- ❑ Cette observation souligne la **sévérité du tableau clinique neurologique** (par déficit en neurotransmetteurs) **et la complexité de la démarche biochimique** au cours d'une **hyper Phé maligne** par trouble du métabolisme du BH₄, secondaire à un **déficit en PTPS**.
- ❑ **Un tableau neurologique sévère associé à une Phe > 20 mg/dl** devrait faire considérer le **dosage de ptérines plasmatiques et urinaires et de l'activité de la DHPR** afin de caractériser l'anomalie du métabolisme du BH₄ et **d'adapter le traitement et le régime**.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Elaboration d'un support écrit et image pour l'éducation thérapeutique dans la phénylcétonurie

*R.Kassah⁽¹⁻³⁾, A. Ben Chehida⁽²⁻³⁾, Y. Sassi⁽²⁻³⁾, H.Boudabous⁽²⁻³⁾, Z. Ben Ameer⁽²⁻³⁾,
M.Lachahab⁽²⁻³⁾, Fjedidi⁽²⁻³⁾, S. Amri⁽¹⁻³⁾, M.S. Abdelmoula⁽²⁻³⁾, N. Tebib⁽²⁻³⁾*

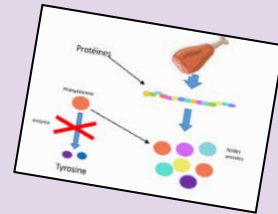
(1) Institut supérieur des sciences et techniques de la santé de Tunis,

(2) Service de pédiatrie CHU La Rabta,

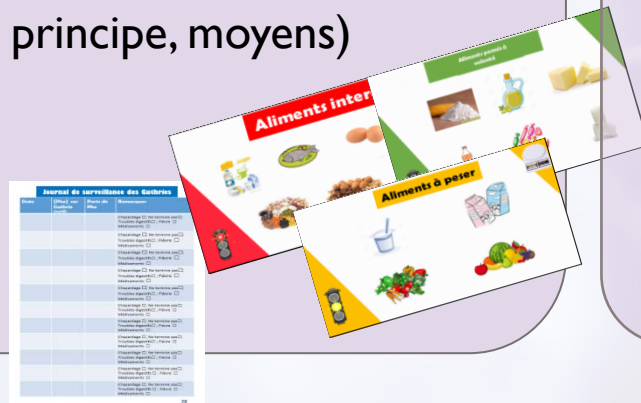
(3) LR12SP02 : « les maladies héréditaires du métabolisme : investigation et prise en charge »

Objectifs

Dans le but de faciliter l'éducation thérapeutique dans la PCU, nous nous sommes proposés d'élaborer un support éducatif écrit, afin d'expliquer:



- ➔ la physiopathologie,
- ➔ les conséquences cliniques,
- ➔ le régime (but, principe, moyens)
- ➔ la surveillance.



Méthodes

Cadre: PFE de Nutrition ; projet de recherche du LR12SP02

Type/temps/ Lieu: étude transversale descriptive au service de pédiatrie CHU La Rabta entre Mars et Juillet 2020.

Déroulement:

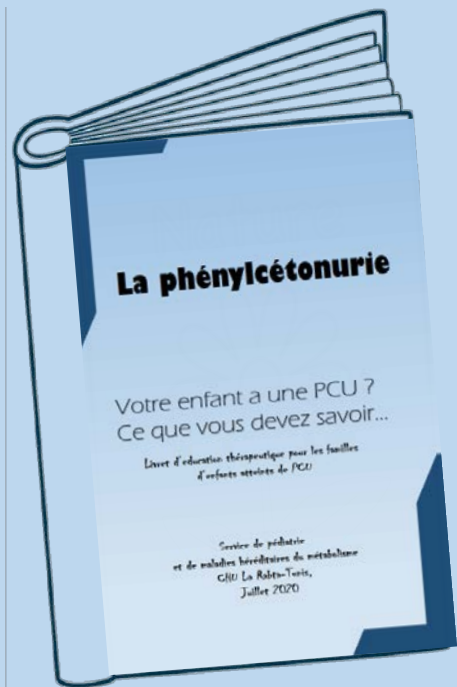
- Une documentation théorique et un stage d'immersion ont permis de cerner les particularités de l'ET dans le contexte Tunisien.
- Dans un souci de vulgarisation, :
 - le support a été rédigé en arabe et français faciles
 - avec des illustrations (photos, images ou dessins)
 - et des codes couleurs.

Résultats I

Nous avons élaboré deux versions du livret : arabe et français

Elles ont été publiées sur le site web de l'ATEMMH: <https://www.atemmh.org/recommandations-fiches-didactiques>

43 pages



Plan

I- Définition de phénylcétonurie (PCU)

- 1) C'est quoi La PCU ?
- 2) C'est quoi la phénylalanine ?
- 3) Qu'est ce que une enzyme ?
- 4) Que se passe-t-il en cas de PCU ?
- 5) Quels sont les conséquences cliniques de la PCU ?

II- Prise en charge diététique

- 1) But et Principes du régime
 - a- Aliments interdits
 - b- Aliments permis
 - c- Aliments à mesurer
- 2) Système de parts
- 3) Les mélanges d'acides aminés
- 4) Les produits hypoprotidiques
- 5) Recettes tunisiennes hypoprotidiques
- 6) Evolution de la prise en charge diététique d'un patient PCU
- 7) Le régime chez la femme enceinte phénylcétonurique
- 8) Cahier de surveillance diététique

III- Le suivi

- 1) Test de Guthrie
- 2) Taux de Phénylalanine selon l'âge
- 3) Fréquence des Guthries selon l'âge

IV- La vie familiale et sociale

تخطيط

I- تعريف الفينيلسيتونوري

- 1) ما هو الفينيلسيتونوري ؟
- 2) ما هو الفينيلالانين؟
- 3) ما هو الأنزيم ؟
- 4) ماذا يحدث في حالة الفينيلسيتونوري ؟
- 5) ما هي علامات الفينيلسيتونوري ؟

II- العلاج الغذائي

- 1) مبدأ الحمية
 - أ- أغذية ممنوعة
 - ب- أغذية مسموحة
 - ج- أغذية موزونة
- 2) نظام الكمية
- 3) خليط الأحماض الأمينية
- 4) الأغذية الخاصة
- 5) وصفات توصية
- 6) تطور الحمية الغذائية لمريض الفينيلسيتونوري
 - أ- حديث الولادة (15 يوم)
 - ب- رضيع (6 أشهر)
 - ج- رضيع (1 سنة)
 - د- طفل (6 سنوات)
 - هـ- مراهق (14 سنة)
- 7) حمية المرأة الحامل مريضة الفينيلسيتونوري
- 8) كراس المراقبة الغذائية

III- المتابعة

- 1) اختبار غوثري
- 2) نسبة الفينيلالانين حسب العمر
- 3) التحليل حسب العمر

IV- الحياة العائلية و الاجتماعية

43 pages



Résultats 2

Chaque version du livret comporte 3 parties :

I-La physiopathologie et les conséquences cliniques (3 pages)

I- Définition de la PCU

1) La PCU, c'est quoi ?

PCU signifie Phénylcétonurie. C'est une maladie métabolique héréditaire, secondaire à un déficit d'une enzyme qui dégrade la phénylalanine, ou un déficit du cofacteur de l'enzyme.

Elle a une transmission autosomique récessive: les deux parents n'ont pas la maladie, ils doivent être porteurs d'un exemplaire de l'anomalie génétique responsable du déficit enzymatique pour transmettre la maladie à leur enfant.

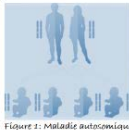


Figure 1: Maladie autosomique récessive

Pour être malade, il faut avoir hérité des parents deux exemplaires de l'anomalie génétique.

2) C'est quoi la phénylalanine ?

Les protéines de l'alimentation se décomposent en plusieurs acides aminés. La phénylalanine est un élément indispensable.

3) Qu'est-ce qu'une enzyme ?

Les enzymes fonctionnent comme des catalyseurs. Par exemple, plusieurs enzymes sont impliquées dans le métabolisme de la phénylalanine.

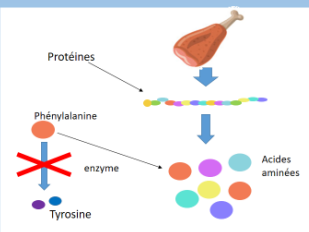


Figure 2: Le déficit enzymatique dans la phénylcétonurie

4) Que se passe-t-il en cas de PCU ?

La PCU est provoquée par un déficit de l'enzyme phénylalanine-hydroxylase (PAH) ou son cofacteur le tétrahydrobioptérine (BH4).

5) Quelles sont les conséquences cliniques ?

- La toxicité de la phénylalanine induit un tableau neurologique fait de retard progressif du développement psychomoteur, une hypotonie, une vuléropathie, des convulsions et des troubles du comportement pouvant aller jusqu'à l'autisme.
- L'acide phénylpyruvique, dérivé toxique de la phénylalanine, est responsable d'une névrite optique typique de la PCU.
- Le déficit en mélanine se manifeste par un teint clair (peau pâle, cheveux blancs, yeux bleus), un exéma et une photosensibilité.



Pour éviter l'apparition de ces signes cliniques, un régime spécifique doit être instauré très précocement [2]. Les nouveaux-nés atteints et traités précocement sont asymptomatiques (à l'exception de...)

2- Le régime (32 pages imagées) :

- les aliments interdits, les aliments permis et les aliments à contrôler ont été vulgarisés en utilisant les feux de circulation de couleur rouge, verte et jaune respectivement ;

-le système de parts

- les aliments synthétiques (mélanges d'acides aminés et produits hypoprotidiques industriels),

- les recettes traditionnelles hypoprotidiques

- l'évolution du régime avec l'âge



Les quantités d'aliments correspondantes à une part de phénylalanine

Légumes	Quantité en gramme pour 1 part de Phe
Chips	10
Petit pois	10
Ail	10
Persil	10
ANES (en conserve)	10
Artichaut	10
Epinard	10
Poisson de terre	20
Wokette	20
Tamagata en conserve	20

II-Nourisson (6 mois)

Il est très important de proposer des aliments adaptés tout d'abord, ensuite, selon l'âge, de contrôler et de réguler l'apport en protéines.

Aliments	Nombre de parts
Lait 1 ^{er} Age	10 parts
Poisson de terre	2-3 parts
Carotte	2 parts
Poisson	10 parts
Yaourt	10 parts

Recettes traditionnelles hypoprotidiques - à base de maltosa

Pain à base de Maltosa

La levure de bière est utilisée à la place de la levure de boulangerie. Le pain est fait avec de la maltose et de la farine.

Recette de préparation

Mélanger la maltose avec l'eau dans une casserole et laisser cuire à feu doux pendant 10 minutes. Ajouter la farine et mélanger jusqu'à obtenir un mélange épais et homogène. Laisser cuire à feu doux pendant 15 minutes.

Couacour

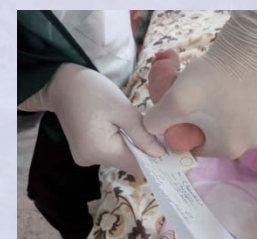
Mélanger la maltose avec l'eau dans une casserole et laisser cuire à feu doux pendant 10 minutes. Ajouter le couacour et mélanger jusqu'à obtenir un mélange épais et homogène. Laisser cuire à feu doux pendant 15 minutes.

3- La surveillance (6 pages)

- journal diététique,
- contrôles par Guthrie,
- tableau de surveillance et valeurs cibles

Journal de surveillance des Guthries

Date	[Phe] sur Guthrie	Parts de Phe	Remarques
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>
			Chapardage <input type="checkbox"/> ; Ne termine pas <input type="checkbox"/> ; Troubles digestifs <input type="checkbox"/> ; Fièvre <input type="checkbox"/> ; Médicaments <input type="checkbox"/>



Conclusion

Ce support éducatif pourrait **faciliter le travail éducatif** des soignants et **l'assimilation par les familles** des informations utiles à la gestion de la maladie et son régime.

Cependant, **il ne s'adapte qu'à un public cible instruit** (une catégorie de familles de patients, association de patients, soignants non experts), ce qui nous amène à penser à **d'autres supports d'Education Thérapeutique**.

Perspective: La diffusion de ce livret permettra d'évaluer son **acceptabilité**, son **utilité** et son **impact** auprès des familles de patients et des soignants.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

P5 : La maladie de Wilson : étude clinique et génétique d'une famille tunisienne

C. Gharbi¹, I. Chelly¹, S. Ben Hmida², R. Mezzi¹, O. Hammami¹, W. Barbria¹, I. Khamassi¹

*1 Service de Pédiatrie, Hôpital Habib Bougatfa, Bizerte
2 Service de Gastrologie, Hôpital Habib Bougatfa, Bizerte*

Objectifs, Méthodes

Introduction

- ❑ **Maladie de Wilson** : maladie génétique autosomique récessive, due à une **mutation du gène *ATP7B*** codant pour un transporteur de métaux lourds.
- ❑ Caractérisée par accumulation toxique du cuivre dans l'organisme : foie et cerveau +++
- ❑ Prévalence dans le monde = 1/25 000.
- ❑ L'une des rares affections métabolique à pouvoir être traitées avec efficacité si le diagnostic est porté précocement.



Objectifs : Décrire les aspects cliniques, paracliniques et évolutifs de la maladie de Wilson à travers une observation familiale.

Résultats I

- ❑ **Cas index** : A.F patiente âgée de 20 ans, adressée pour explorations d'une atteinte hépatique.
- ❑ Parents apparentés originaires du Kef (**Arbre généalogique : figure 1**)
- ❑ **Antécédents familiaux** : deux cousins maternel atteints d'une maladie de Wilson et décédés (**flèche verte**) + un frère ayant bénéficié d'une transplantation hépatique devant une cirrhose décompensée secondaire à une maladie de Wilson (**flèche rouge**)

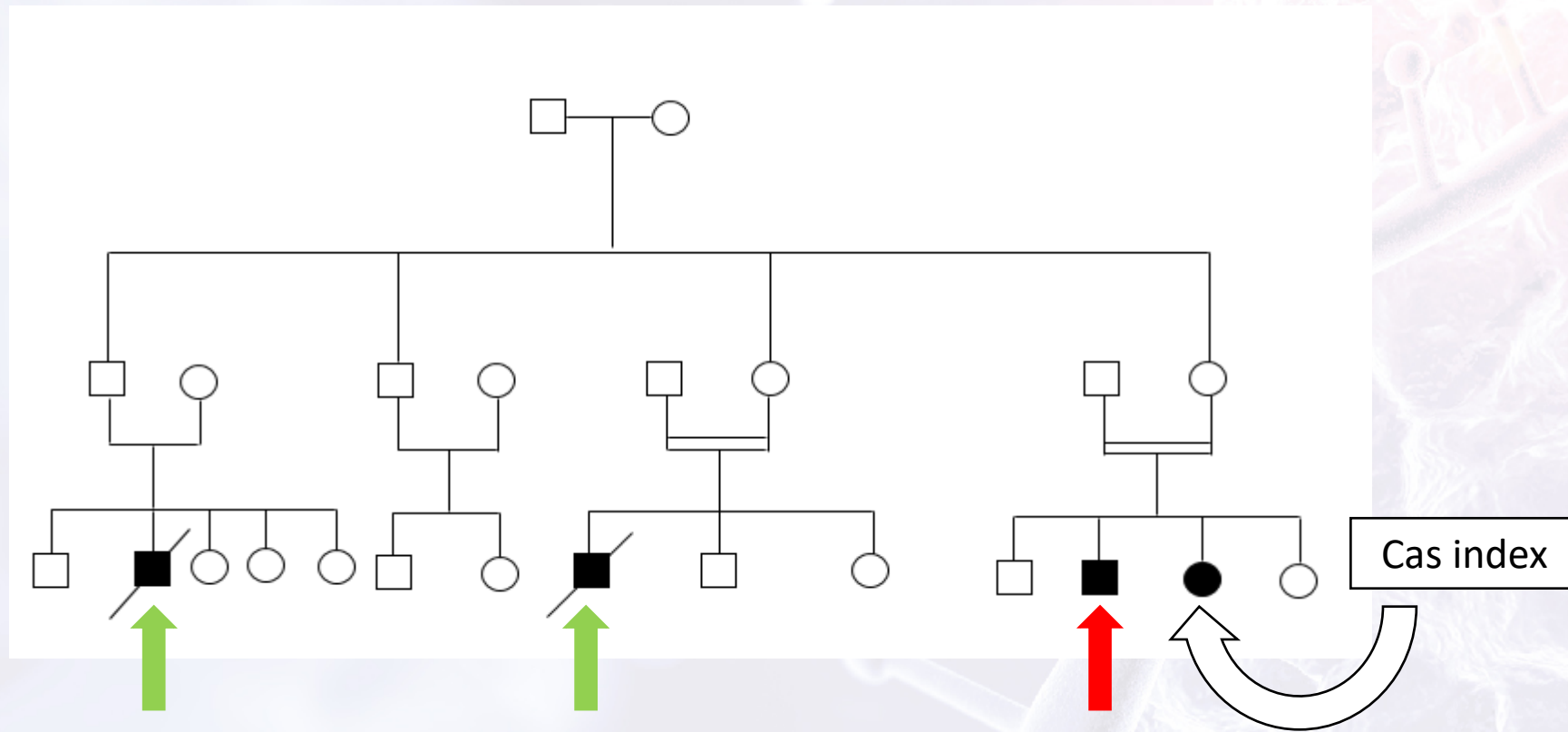


Figure 1 : Arbre généalogique de la famille (A)

Résultats 2

Présentation clinique :

Age de début : 16 ans
Ictère cutanéomuqueux
Syndrome oedémato-ascitique
Hépatosplénomégalie
Pas de syndrome hémorragique
Pas de troubles neurologiques



Biologie :

Cytolyse + cholestase +
insuffisance hépatocellulaire
Pas d'anémie
Bilan rénal normal
Céruleplasmine ↓↓
Cuprurie ↑↑



Explorations :

FOGD : varices œsophagiennes
grade I
Echographie abdominale :
hépatosplénomégalie
Examen à la lampe à fente :
anneau de Kayser-Fleischer
bilatéral

- ❑ **Diagnostic retenu** : Maladie de Wilson.
- ❑ **Traitement** : D-pénicillamine + supplémentation en vitamines B6 et Zinc.
- ❑ **Dépistage biochimique** en cascade chez la fratrie asymptomatique : pas d'autre cas diagnostiqués.
- ❑ **Evolution** : favorable sous traitement chélateur de cuivre.

Conclusion

- ❖ **Maladie de Wilson** : pathologie métabolique rare et traitable.
- ❖ Traitement à base de chélateurs de cuivre : D-pénicillamine,
- ❖ **Confirmation moléculaire primordiale +++**
- ❖ Si diagnostic génétique établi dans une famille :
 - Traitement précoce des sujets pauci-symptomatiques et asymptomatiques homozygotes pour la mutation *ATP7B*.
 - Dépistage biochimique uniquement si âge > 4 ans.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héréditaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

la maladie de wilson :difficultés diagnostique thérapeutique

M.AZIZI,A.Elouali,F.Benmiloud, M.Rkain, A.Babakhouya, N.Benajiba

Service de pédiatrie , CHU Mohamed VI, Oujda. MAROC

Introduction

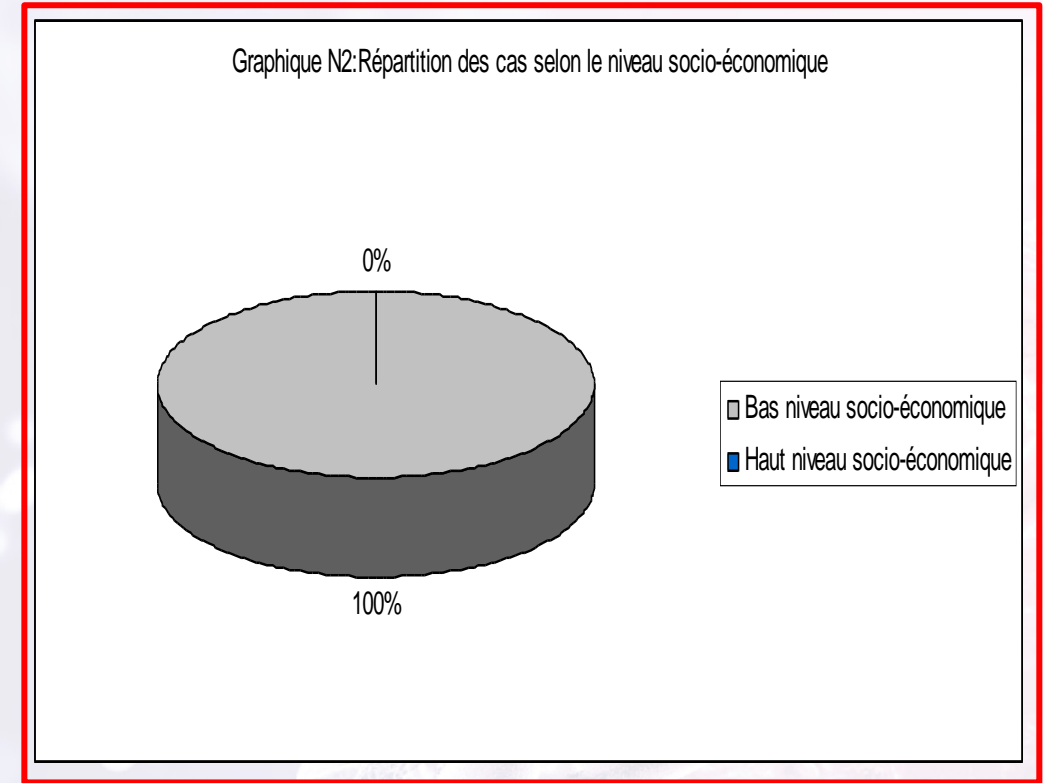
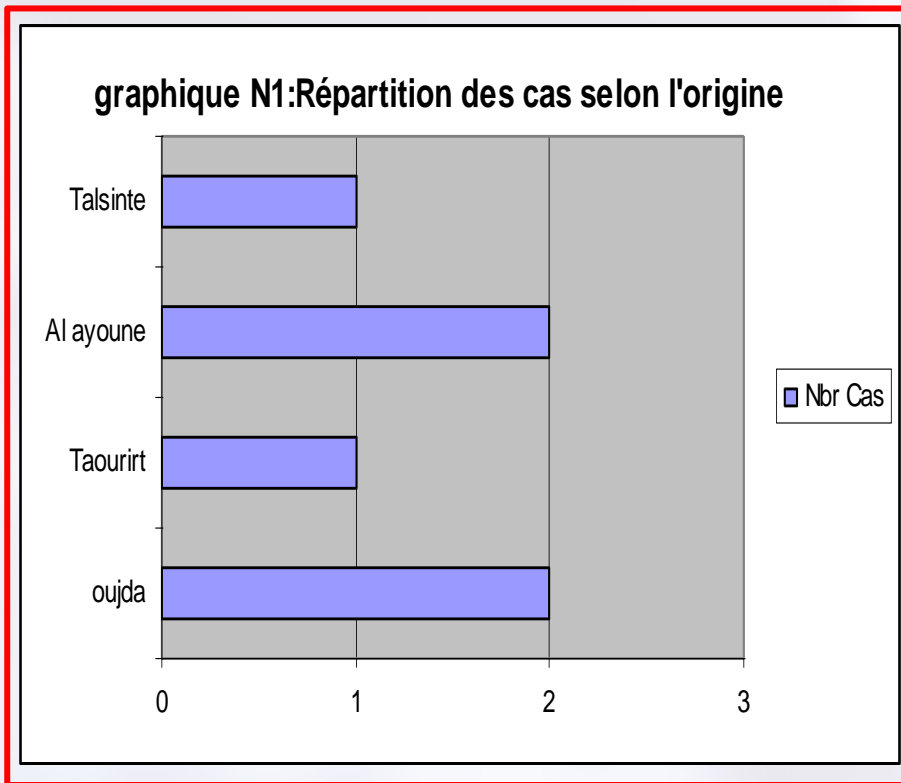
- La maladie de Wilson (MW) ou dégénérescence hépato-lenticulaire est une maladie génétique rare, qui touche l'enfant et l'adulte jeune, de transmission autosomique récessive, caractérisée par une multiplicité de ses aspects génétiques et phénotypiques. C'est l'une des maladies héréditaires les plus faciles à traiter sous réserve d'un diagnostic précoce et d'une bonne observance thérapeutique. Mais au Maroc, elle présente 2 difficultés d'une part diagnostic et d'autre part thérapeutique.

Objectifs, Méthodes

Nous rapportons une étude rétrospective regroupant les dix cas de la maladie de Wilson colligés au service de pédiatrie du CHU Mohamed VI Oujda depuis Septembre 2014 au Juillet 2020.

Notre principal objectif est de mettre le point sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans la prise en charge de la maladie de Wilson dans notre contexte marocain .

Résultats



La tranche d'âge la plus touchée était celle de 6 à 10 ans. La majorité de nos patients étaient de bas niveau socioéconomique .

Le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et la consultation a été de 6 mois. Les signes cliniques à l'admission étaient dominés par le tableau d'HTP avec un syndrome oedémateux et un ictère dans 80% des cas; une hépatomégalie était retrouvée dans 60% des cas. L'examen neurologique a révélé l'existence d'un syndrome extrapyramidal dans 30% des cas.

La première difficulté diagnostique qui se révèle dans notre contexte est due au problème de réalisation du bilan cuprique qui n'est pas fait de façon routinière dans nos laboratoires et de ce fait il est souvent très cher pour une population de revenu limité; ceci d'autant plus que le même bilan est demandé pour le dépistage de tous les membres de la fratrie.

Résultats

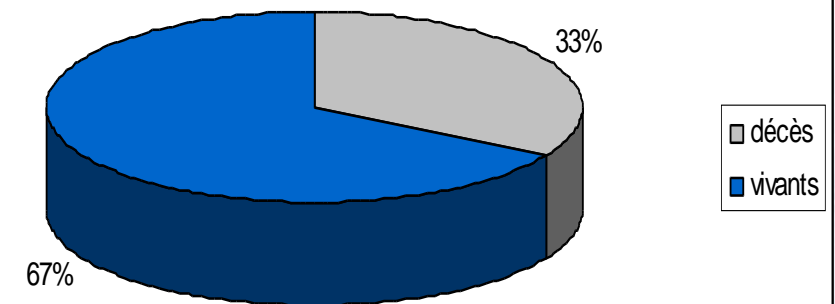
Sur le plan thérapeutique 60% de nos malades ont été traités par le sulfate de zinc (ZINASKIN®). et 40% par la D pénicillamine à dose progressive avec contrôle hebdomadaire.

Au deuxième rang, la difficulté dans notre pays est celle de se procurer la D-pénicillamine puisque ce produit n'est pas disponible au Maroc. Les familles des malades sont alors obligées de l'importer à partir des pays voisins. Ceci influence énormément l'observance thérapeutique;

Concernant l'évolution, On a déploré 33% de décès dans un tableau de cirrhose décompensée chez des patients ayant consulté tardivement pour un syndrome oedemato-ascitique, ictère et insuffisance hépatocellulaire.

Les décès recensés dans notre série sont dus soit à un retard ou un défaut de diagnostic soit à un retard de mise sous traitement ou à une mauvaise observance thérapeutique.

Graphique N3: Répartition des cas selon l'évolution



Conclusion

Tôt diagnostiquée et pris en charge, la maladie de Wilson est une affection héréditaire curable, grâce aux traitements disponibles actuellement dont on en cite la D-Pénicillamine qui est le chélateur de cuivre de choix. En cas d'intolérance de ce dernier la Trientine est proposée. par ailleurs le Zinc constitue une alternative intéressante surtout chez les patients asymptomatiques grâce à son efficacité et à ses faibles effets secondaires.

Le pronostic de la maladie de Wilson apparaît d'autant meilleur que les atteintes neurologique et hépatique sont peu prononcées. L'idéal étant d'affirmer le diagnostic à son stade présymptomatique par le dépistage familial.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héréditaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Une régression psychomotrice révélant une acidurie méthylmalonique

*K. Mekki, A. Werdani, A. Nafti, A. Rassas, N. Jemmali, R. Boussofara,
B. Mahjoub*

*Service de pédiatrie, CHU Taher Sfar
Mahdia*

Objectifs, Méthodes

L'acidémie méthylmalonique (AMM) est une maladie héréditaire du métabolisme caractérisée par l'accumulation d'acide méthylmalonique.

- C'est une maladie génétique rare liée à un déficit enzymatique en méthylmalonyl-CoA mutase.
- Nous décrivons les circonstances diagnostiques d'une AMM.
- Nous rapportons l'observation d'un enfant âgé de 14 ans, issue d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré, admise pour exploration de trouble de la marche d'installation progressive depuis 4 mois avec dysarthrie.

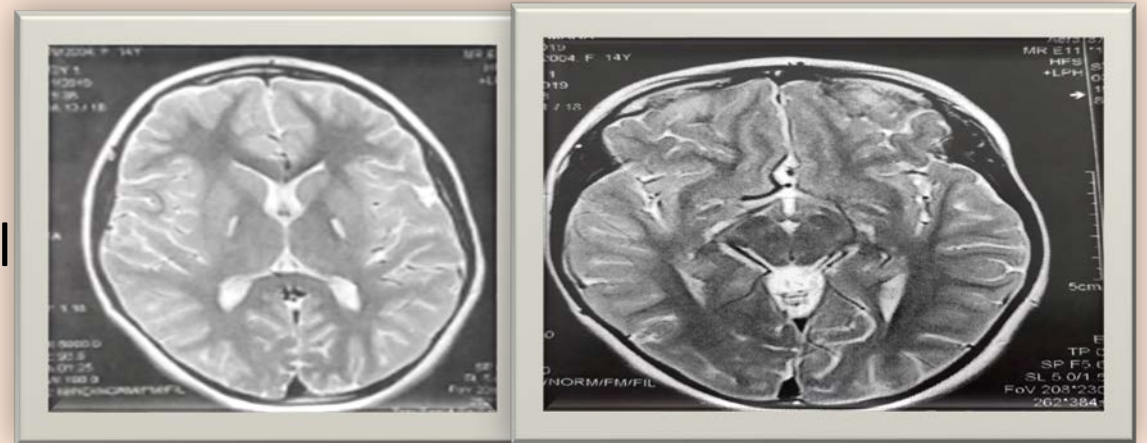
Résultats

L'examen physique

- Un retard de croissance staturale
- Un ralentissement psychomoteur manifeste
- Un syndrome pyramidal avec un fauchage à la marche et des ROT vifs et poly cinétiques
- Un syndrome extra pyramidal fait de mouvements de dystonie
- Un syndrome cérébelleux statique et cinétique

Bilan étiologique

- Bilan inflammatoire négatif
- Dosage des AAN: négatif
- Dosage de la cuprurie et cuprémie: normal
- Examen ophtalmologique: sans anomalies
- Dosage des enzymes musculaires: normal
- Lactacidémie et ammoniémie: normales
- **L'IRM cérébrale:** hyposignal T1 et hyper signaux linéaires en T2 et FLAIR du bras postérieur des capsules internes sans anomalies à la spectro



Résultats

- **Diagnostic positif**

- ❖ **CAO sanguines**

Métabolites Dérivés du propionyl CoA élevés au niveau sérique

- ❖ **CAO urinaires**

- Augmentation de l'acide méthyl malonique (80 % des AO)
- Méthylcitrate présent à l'état de trace

- **Traitement**

- ❖ Vitamine B12 1 mg/j pendant 7 jours puis 1 mg/semaine
- ❖ Cobalamine per os 1 mg/j
- ❖ Acide folique 1 cp 5 mg/j
- ❖ L carnitine 250 – 500 mg/j

- **Evolution**

Elle était émaillée d'épisodes aigus de décompensation et aggravation de son syndrome dystono-choréique.

CONCLUSION

La présentation clinique de l'AMM est très hétérogène.

- Elle peut aller des formes asymptomatiques aux formes sévères de révélation néonatale.
- La connaissance des troubles menant à l'AMM est impérative pour un diagnostic correct, un traitement approprié et de meilleurs résultats.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

ACIDURIE METHYLMALONIQUE REVELANT UNE MALADIE DE BIERMER MATERNELLE

S. Elouertani, A. Ben Chehida, H. Boudabous, M.Zribi, R. Ben Abdelaziz, S. Haj Taieb, M. Fekih,
M.S Abdelmoula, N.Tebib.

Services de pédiatrie et Service de biochimie, CHU La Rabta, Tunis

Introduction

- ✓ L'accumulation de l'acide méthyl-malonique (**AMM**) dans les urines peut résulter :
 - ✓ soit d'un déficit de l'AMM CoA-mutase
 - ✓ ou de son cofacteur : la vitamine B12.
- ✓ L'expression clinique est sévère : coma acidocétosique, déshydratation, détresse neurologique.
- ✓ **Les formes sensibles à la vitamine B12** ont un meilleur pronostic et résultent :
 - ✓ Soit à un déficit partiel de l'apoenzyme
 - ✓ soit d'un déficit en vitamine B12,
 - ✓ soit une anomalie de son métabolisme attestées par une élévation de l'homocystéine plasmatique .

Objectif

- ✓ Rapporter une observation d'une **acidurie méthylmalonique vitamino -sensible** révélant une maladie de **Biermer maternelle**.

Observation

Données cliniques

Fille âgée de 2mois,

- 1ère enfant d'un couple jeune non consanguin
- ATCD de cousine suivie à la Rabta ?

Signes fonctionnels:

- Vomissements après un intervalle libre de 15 jours, pâleur

Signes physiques:

- mauvaise prise pondérale
- pâleur sévère
- hypotonie et léthargie.

Données paracliniques

Atteinte hématologique:

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative à 5g/dl,
- Neutropénie

Acidose métabolique à trou anionique élevé,

- Régime hypoprotidique instauré (Acidurie Organique ?)

CAO urinaire : acide méthyl malonique.

Carence en vitamine B12

- Vitamine B12 basse
- Hyperhomocystéinémie.

Observation

- La sensibilité à la vitamine B12 a été testée et confirmée par:
 - La suppression de l'excrétion urinaire de l'AMM sous vit B12,
 - La normalisation de l'homocystéinémie, du taux de vitamine B12 et de l'hémoglobine.
- **A la reprise de l'interrogatoire:**
 - **La cousine :** AMM vitamine B12 sensible
 - **La mère :**
 - Glossite et stomatite.
 - Exploration: NFS de la mère: Hb=12,5g/dl ; VGM= 90,7fl,
 - Vitamine B12 effondrée;
 - Ac anti-cellules pariétales et antithyroperoxydase positifs.

Le diagnostic d'AMM secondaire à un déficit en vitamine B12 d'origine maternelle (maladie de Biermer) a été retenu.

- La mère a été traitée
- **La patiente:**
 - Arrêt de vitamine B12
 - Libération du régime
 - Les contrôles hématologiques et de la vitamine B12 étaient normaux après 8 mois de recul.
 - Développement psychomoteur normal malgré des spasmes infantiles à 7 mois jugulés par vigabatrin
 - IRM cérébrale normale

Conclusions

1. Cette observation illustre l'intérêt du **dépistage métabolique** dans le cadre d'**anomalies hématologiques inexplicées du nourrisson et de l'enfant**:

- ✓ vitamine B12
- ✓ Homocystéine plasmatique
- ✓ CAO urinaire

Ce bilan métabolique est indiqué en particulier en cas d'**association à d'autres signes** (digestifs et/ou neurologiques et/ou acidose métabolique).

2. En cas d'**AMM**, un dépistage précoce de la **sensibilité à la vitamine B12** est important car le pronostic dépend de la précocité du traitement.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Titre : Acidémie propionique : A propos d'une observation

Auteurs : Rihab Daoued¹, Haythem Gandouz¹, Zeineb Najjar¹, Ghofrane Chtioui¹, Emna Talbi², Imen Ayadi Dahmane¹,
Emira Ben Hamida¹

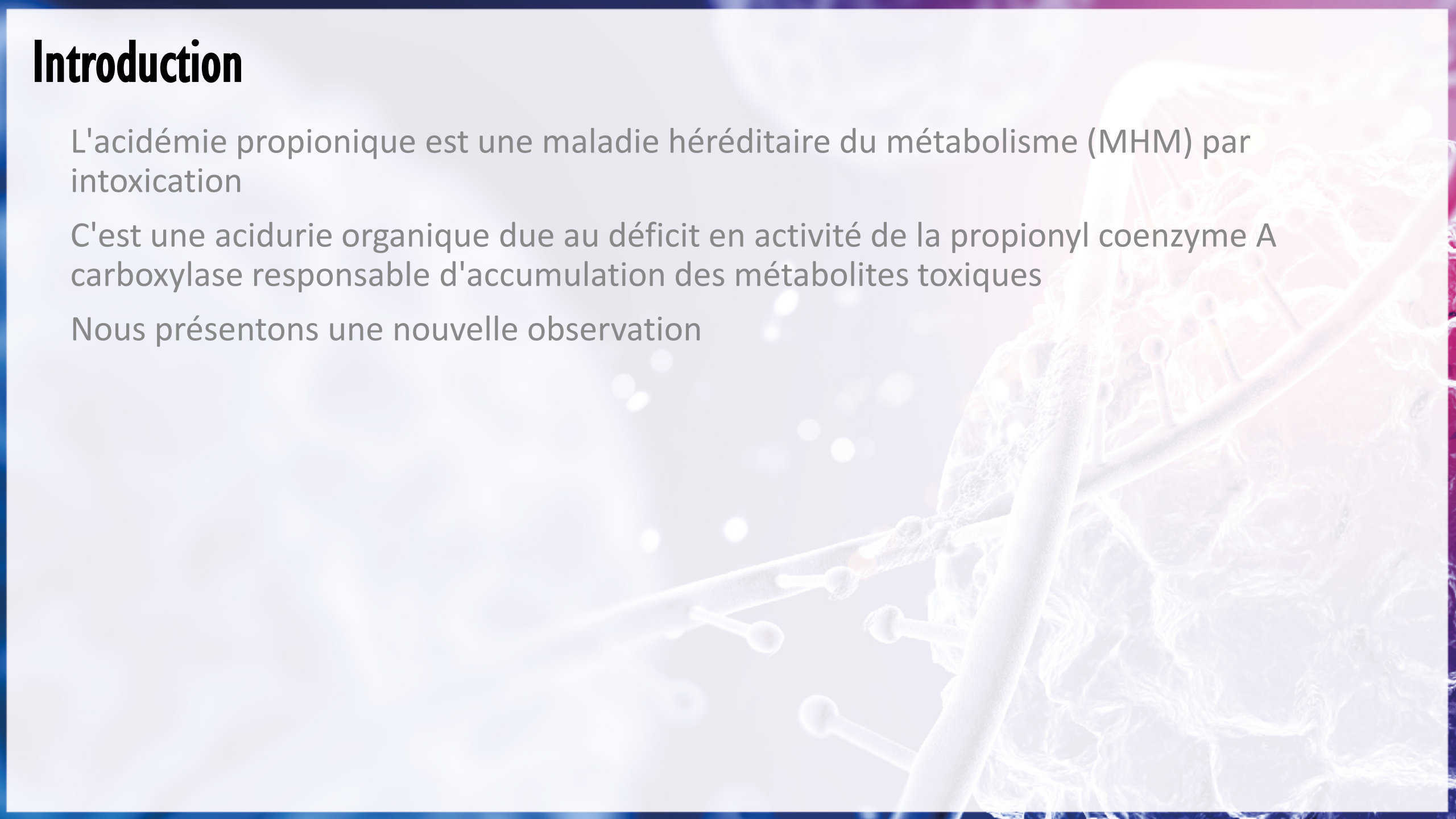
Affiliation : ¹Service de Néonatalogie. Hôpital Charles Nicolle de Tunis.
²Laboratoire de Biochimie. Hôpital La Rabta.

Introduction

L'acidémie propionique est une maladie héréditaire du métabolisme (MHM) par intoxication

C'est une acidurie organique due au déficit en activité de la propionyl coenzyme A carboxylase responsable d'accumulation des métabolites toxiques

Nous présentons une nouvelle observation



Observation

- Nouveau-né de sexe masculin issu de parents consanguin du 2^{ème} degré
- Frère en bonne santé apparente
- Notion de décès néonataux dans la famille non explorés
- La grossesse a été compliquée d'une menace d'accouchement sévère à 35 semaines d'aménorrhée
- La naissance s'est bien déroulée avec naissance par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra-utérine
- Le nouveau né a présenté une détresse respiratoire néonatale ayant bien évolué sous CPAP nasale
- À J3 de vie, il a présenté des troubles neurologiques à type d'hypotonie et d'hyporéactivité
- Une maladie d'intoxication a été évoquée de principe après cet intervalle libre
- L'alimentation entérale a été arrêtée avec relais par une parentérale sans protides, mis sous benzoate de sodium. Il n'a pas reçu de Carnitine par manque du médicament

Observation

- Le gaz du sang a montré une acidose métabolique, avec présence de corps cétoniques dans les urines et hyperammoniémie à $364 \mu\text{mol/l}$
- L'évolution était défavorable avec un coma nécessitant la ventilation assistée, puis vers le décès
- Les résultats du bilan spécialisé ont montré un profil pathologique des acyls carnitine dans le sang et les urines : baisse de la carnitine libre et l'acétylcarnitine et augmentation de la propionyl carnitine orientant vers le diagnostic d'acidémie méthylmalonique ou une acidurie propionique ou vers un déficit en vitamine B12
- L'étude du profil des acides organiques urinaires a confirmé le diagnostic d'acidurie propionique en montrant une augmentation anormale de l'acide 3 hydroxypropionique, de l'acide 3 méthyl 3 hydroxybutirique et la présence anormale de la propionylglycine et du méthylcitrate

Conclusion



Le pronostic des maladies héréditaires du métabolisme de révélation néonatale reste réservé

L'établissement du diagnostic chez notre patient a rendu le diagnostic anténatal possible



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héréditaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Diagnostic prénatal de l'acidémie propionique : À propos de 10 cas

A.Achour¹, I .Ouertani¹, R. Ben Abdelaziz², B. Chadefaux-Vekemans³, N.Tebib²,
R.M'rad¹

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

2- Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

3- Laboratoire de biochimie médicale B, Hôpital Necker, Paris

Objectif

Souligner les caractéristiques épidémiologiques de l'acidémie propionique (AP) de 10 familles tunisiennes.

Méthodes

- Étude descriptive et rétrospective à propos de 10 familles tunisiennes d' AP adressées à notre service pour diagnostic prénatal (DPN) sur une période de 5 ans allant de 2015 à 2019.
- Recueil des données épidémiologiques à partir des dossiers médicaux manuscrits.

Résultats

Diagnostic prénatal proposé chez 10/10

Réalisé chez 6/10

Sur liquide amniotique (LA) prélevé à 16 SA

Dosage de l'acide méthylcitrique et de l'acide 3-hydroxypropionique dans le surnageant du LA chez 6/6 patientes

Puis complété par

Dosage de l'activité de la propionyl-CoA carboxylase dans les amniocytes en culture chez 3/6 patientes

4/6 Fœtus sains

Familles rassurées

2/6 Fœtus atteints

IMG proposée

Réalisée chez 1 cas

Refusée chez 1 cas

Non réalisé chez 4/10

- Mauvaises conditions socio-économiques.
- Coût élevé de l'étude enzymatique à l'étranger.

Fille atteinte décédée à 1 mois de vie

Conclusions

- Les Antécédents de décès en bas âge dans la famille et dans la fratrie confirment le pronostic sombre de l'AP et soulignent l'intérêt de la prévention primaire en sensibilisant les couples et en dépistant les hétérozygotes sains.
- Les mauvaises conditions socio-économiques, la non disponibilité de l'étude biochimique et génétique dans notre pays ainsi que le coût élevé de ces tests n'ont pas permis à quatre de nos familles d'accéder au DPN.
- Le DPN nous a permis de donner un conseil génétique précis à ces familles aux antécédents lourds d'enfants décédés. Nous avons ainsi rassuré les parents des cas sains et proposé une interruption médicale de grossesse chez les fœtus atteints.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héréditaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Maladie de Canavan dans sa forme infantile : étude clinique et radiologique de deux observations

Z. Miladi¹, I. Kraoua¹, C. Drissi², E. Tabli³, T. Ben Younes¹, H. Klaa¹, A. Rouissi¹, H. Benrhouma¹, S. Haj Taieb³, I. Ben Youssef-Turki¹

¹Service de Neurologie Pédiatrique, LR18SP04. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie de Tunis

²Service de Neuroradiologie. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie de Tunis

³Service de Biochimie. Hôpital la Rabta. Tunis

Objectifs, Méthodes

- **La maladie de Canavan (MC) est une leucodystrophie (LD) démyélinisante vacuolaire rare liée à une mutation du gène *ASPA* codant pour l'aspartoacylase**
- La forme infantile se caractérise par la **triade** clinique incluant une **régression psychomotrice avec hypotonie, une macrocranie, et une atteinte neurosensorielle**
- **L'IRM** cérébrale est un examen clé permettant d'orienter le diagnostic
- Nous rapportons 2 nourrissons suivis pour MC dans sa forme infantile et nous discuterons les aspects cliniques et radiologiques

Résultats 1

- **Deux filles** (P1 et P2), non apparentées
- **Consanguinité:**
 - Premier degré (P1 et P2)
- **Antécédents familiaux:**
 - Décès en bas âge (P1)
 - Encéphalopathie infantile (P2)
- **Développement psychomoteur**
 - Retard psychomoteur d'emblée (P1)
 - Régression psychomotrice à 2 mois (P2)
- Hospitalisées à l'âge de 8 mois (P1) et 9 mois (P2)
- **Examen neurologique :(Figure 1)**

Tableau clinique	P1	P2
Hypotonie	+	+
Macrocrânie acquise	- (+1DS)	+ (+3DS)
Epilepsie	+	-
Spasticité	+	+
Dystonie	+	+
Troubles de déglutition	-	+
Atteinte visuelle	+	+
Atteinte auditive	+	+

Figure 1: signes de l'examen neurologique chez P1 + P2

Résultats 2

- **IRM cérébrale:(Figure 2)**
 - **Leucodystrophie démyélinisante diffuse** sus et sous tentorielle (**A et B**) avec **atteinte des fibres en U**
 - Atteinte **bipallidale et des thalami**
 - **Dégénérescence mutlikystique** de la substance blanche(**C**)
- **Spectroscopie:** Pic de **NAA (D)**
- **Chromatographie des acides organiques (CAO)** : augmentation du taux de l'acide N acétyl aspartique dans les urines
- **Evolution:**
 - Aggravation sur le plan moteur (P1)
 - Aggravation et décès (P2)

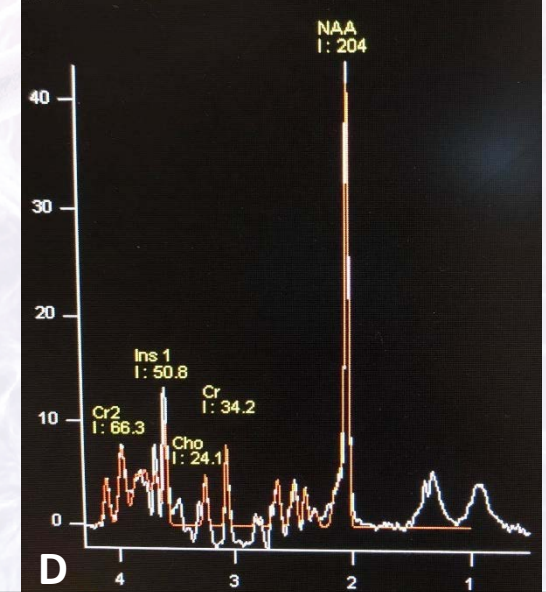
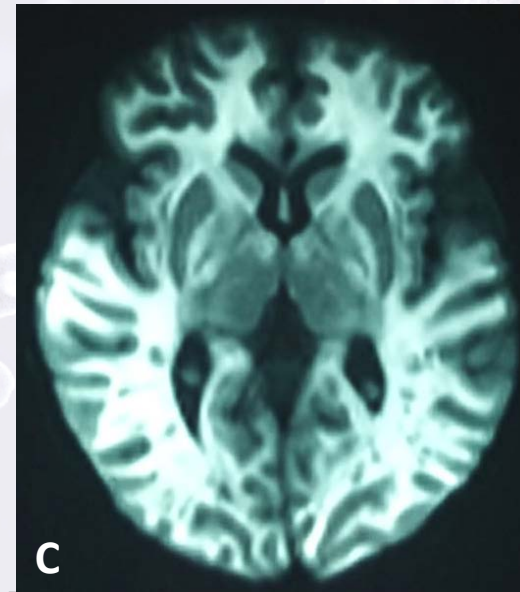
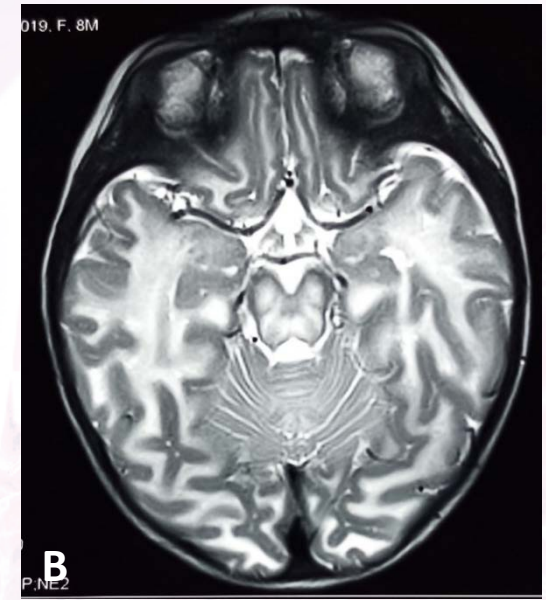
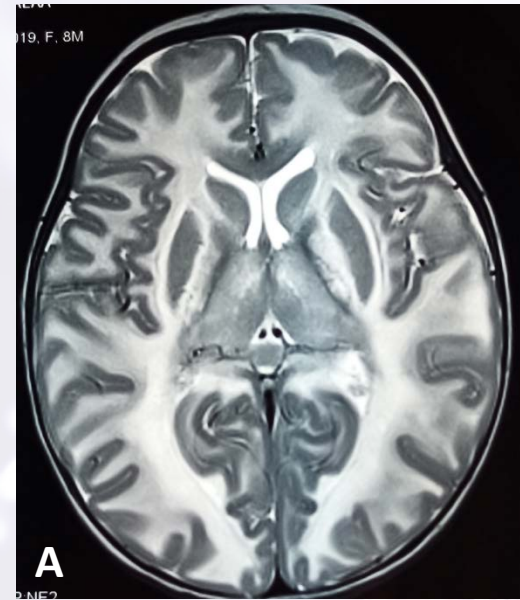


Figure 2: images IRM cérébrale+spectroscopie dans la MC

Conclusion

- Le diagnostic de la MC est facilement évoqué sur les données de l'IRM cérébrale
- La **spectroscopie** permet de confirmer le diagnostic en montrant un **pic de NAA** qui est également mis en évidence dans les urines par **CAO**
- La recherche des mutations du gène *ASPA* permet d'établir un conseil génétique de cette maladie au **pronostic réservé**



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

« Stroke like » épisodes révélant un déficit du cycle de l'urée

H. Blibeche¹, I. Kraoua¹, T. Ben Younes¹, H. Klaa¹, A. Rouissi¹, H. Benrhouma¹, I. Khamassi²,
I. Ben Youssef-Turki¹

¹Service de Neurologie Pédiatrique, LR18SP04. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Rabta, Tunis.

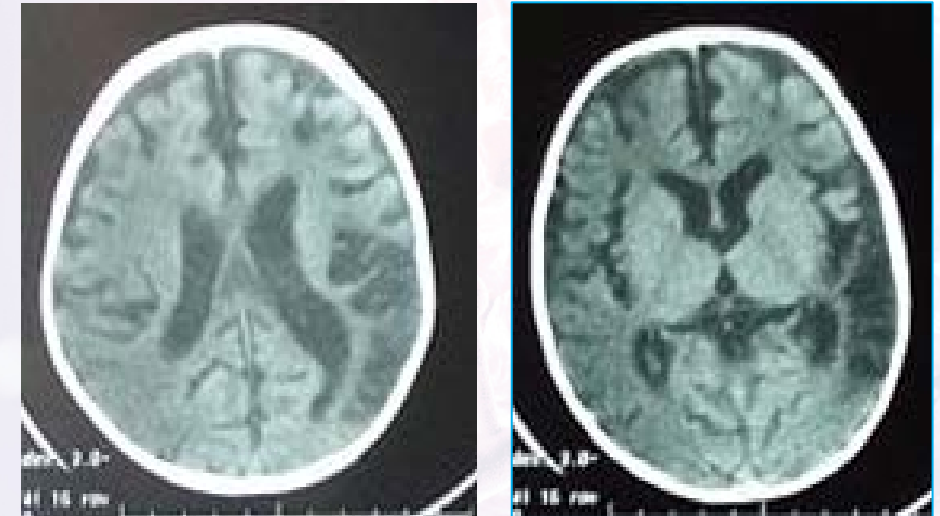
²Service de Pédiatrie. Hôpital Universitaire de Bizerte.

Objectifs, Méthodes

- ❖ Les déficits du cycle de l'urée (DCU): maladies héréditaires du métabolisme par déficit d'une des six enzymes catalysant les réactions biochimiques dans le cycle de l'urée permettant de convertir l'ammoniaque en urée ; entraînant ainsi une hyperammoniémie qui est hautement neurotoxique
- ❖ Les DCU sont responsables typiquement d'un tableau d'intoxication aigue associant une encéphalopathie et des troubles digestifs survenant après un intervalle libre de quelques heures à quelques jours et précipitée par un facteur intercurrent (apport excessif de protéine, état de catabolisme)
- ❖ Les présentations neurologiques des DCU sont moins bien définies
- ❖ Nous rapportons l'observation d'un nourrisson ayant un DCU révélé par des épisodes « stroke-like »

Résultats I

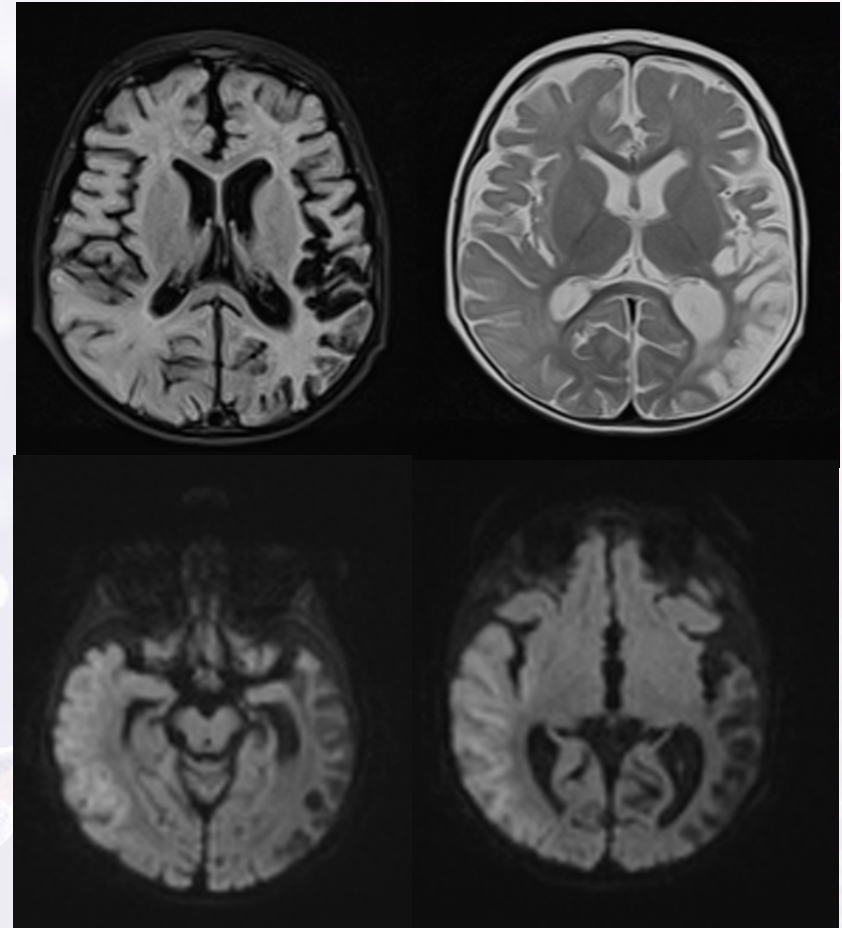
- ❖ Garçon âgé de 13 mois, issu d'un mariage consanguin du 1^{er} degré
- ❖ Antécédents familiaux: décès néonataux et en bas âge
- ❖ Pas d'antécédents périnataux notables et ayant un bon développement psychomoteur
- ❖ **A l'âge de 05 mois: déficit du membre supérieur droit et clonies hémicorporelles droites avec notion de vomissements** récurrents suite à l'introduction de lait de vache
- ❖ **A l'âge de 01 an: Etat de mal épileptique**
- ❖ **Biologie:**
 - ❖ **Insuffisance hépatocellulaire et ammoniémie** élevée à 3x la normale
 - ❖ Lactacidémie, Gaz du sang et ponction lombaire: normaux
- ❖ TDM abdominale: sans anomalie



TDM cérébrale
atrophie cortico-sous corticale temporo
Pariétale gauche séquellaire

Résultats 2

- ❖ Diagnostic suspecté: **Déficit du cycle de l'urée** et déficit de la bêta oxydation des acides gras
- ❖ Traitement: Dépakine puis Gardéнал et un régime hypoprotidique
- ❖ Evolution: amélioration clinique initiale puis à la suite de l'arrêt du régime, **récidive des crises épileptiques, régression psychomotrice et déficit du membre supérieur gauche**
- ❖ Examen: Hypotonie axiale, monoparésie flasque du membre supérieur gauche et un syndrome quadripyramidal prédominant à droite
- ❖ Réintroduction du **régime hypoprotidique** avec amélioration manifeste
- ❖ **Acide orotique: élevé** dans les urines en faveur d'un déficit du cycle de l'urée (OTC?)



IRM cérébrale: hypersignal T2 cortico sous cortical dans le territoire de l'artère sylvienne gauche et un aspect en hyperdiffusion cortico-sous cortical droit

Conclusion

- ❖ Le déficit du cycle de l'urée doit être évoqué devant tout nourrisson ou enfant ayant un **tableau stroke-like** et doit faire pratiquer une **ammoniémie** en urgence
- ❖ La présence de facteur intercurrent et de signes digestifs associés est d'une grande valeur diagnostique
- ❖ Des épisodes « stroke like » ont été décrits chez les patients ayant un **déficit en OTC, Carbamoyl phosphate synthétase I (CPS)** et Citrullinémie. L'acide orotique est normal dans le déficit en CPS mais son taux est élevé dans le déficit en OCT et citrullinémie (déficit en ASS)
- ❖ La chromatographie des acides aminés dans le sang + acide orotique urinaire permettront de faire la différence
- ❖ Le diagnostic précoce est crucial car il s'agit d'une **maladie traitable** dont le pronostic est complètement transformé par une prise en charge diététique spécifique



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héréditaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

SYNDROME DE REYE-LIKE REVELANT UN DEFICIT DU CYCLE DE L'UREE

M.Naffeti 1, W.Barbaria 1, H.Jebli 1 , A .Ben chehida2 , E.Talbi 3, I.Kraoua4, I.Khamassi .

1: service de pédiatrie et de néonatalogie .Hôpital universitaire de Bizerte.

2: Service de pédiatrie. Hôpital La Rabta-Tunis.

3 : service de biochimie . Hôpital La Rabta.

4: service de neurologie pédiatrique . Institut National de Neurologie-Tunis.

Objectifs, Méthodes

Introduction

*Les erreurs innées du métabolisme sont des pathologies rares individuellement mais fréquentes dans leur ensemble (1/1000) .

*Ces maladies sont particulièrement fréquentes en Tunisie du fait de l'augmentation du taux de consanguinité (30%) .

*Les déficits du cycle de l'urée sont très peu répandues (1/25000 à 1/45000 selon les régions) .

*Le diagnostic est établi suite à une complication hépatique ou neurologique .

***L'objectif de ce travail était de rapporter l'observation d'un déficit en ornithine carbamyl transférase révélé par un syndrome de pseudo-Reye**

Observation

Observation

- *A.B un garçon de 1 an
- *ATCDS familiaux de décès en bas âge
- *Mariage consanguin de 1^{er} degré
- *Pas d'ATCDS périnataux particuliers
- *Etat de mal convulsif hémicorporel droit sans fièvre

Examen en post critique :

- * Stabilité de l'état hémodynamique et respiratoire
- Examen neurologique: Etat de conscience fluctuant, pas de signes de localisation, reflexes ostéo-tendineux présents et symétriques.
- Abdomen souple, pas d'hépatomégalie.
- Glycémie au doigt:0,97g/L.
- Biologie : insuffisance hépatocellulaire
 cytolyse hépatique modérée
 Pas d'hypoglycémie
 GDS : alcalose respiratoire non compensée

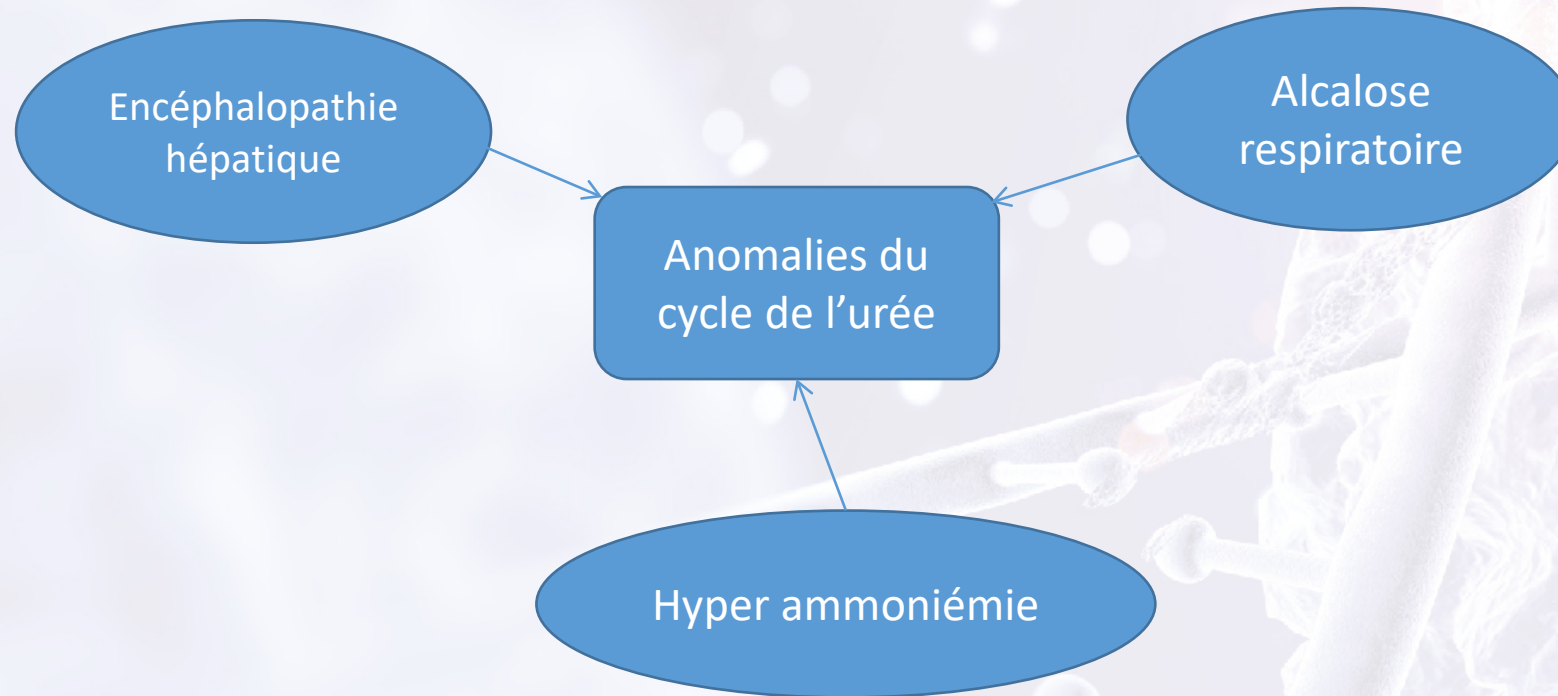
- Recherche de toxiques dans le sang et les urines: négative
*IRM cérébrale: normale

Ammoniémie : 111 Umol/L contrôlée à 234 Umol/L

Chromatographie des acides organiques: Présence anormale d'acide orotique dans les urines (10%)

Discussion

- *Pathologie rarissime .
- *Conduit classiquement au décès dans la période néonatale .
- * Forme de révélation tardive comme dans notre cas : avec persistance d'une activité enzymatique résiduelle .
- * **Chez notre patient :**
 - **Diagnostic évoqué** : devant la triade



Discussion

- confirmation du diagnostic :

CAO: dosage d'acide orotique dans les urines anormalement élevé (10%) .

-PEC :

1- à court terme

→ L'urgence est d'éliminer les métabolites toxiques ----->

EER

Hemodialyse

+

Benzoate de
sodiuim

2- à long terme

→ **PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE CAPITALE**

◇ Régime hypo protidique hypercalorique.

◇ Supplémentation en arginine ou en citrulline selon le type du déficit enzymatique (citrulline dans notre cas) .

-PRONOSTIC :

◇ Corrélé à un diagnostic et surtout une prise en charge précoce .

◇ Education des parents +++++ .

◇ **Attention aux facteurs de décompensation : jeune prolongé , fièvre , infection , troubles digestifs**



Conclusion

- Le diagnostic d'encéphalopathie hyper ammoniémique par déficit en enzymes du cycle de l'urée doit être évoqué devant toute encéphalopathie inexpliquée .
- Le dosage de l'ammoniémie doit faire partie des premières investigations devant une altération de l'état neurologique et même en présence de convulsions localisées .C'est à ce moment là que le résultat est le plus fiable .



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

P | 9: DOSAGE DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE DE LA BETA-GLUCOSIDASE ACIDE SUR GOUTTE DE SANG SECHEE PAR FLUORIMETRIE

R. Makhoulouf^{1,2}, M. Naifar^{1,2}, A. Charfi^{1,2}, K. Ben Hassen², H. Boudabous³, F. Ayedi^{1,2}

¹ Laboratoire de Biochimie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

² Laboratoire de recherche Bases moléculaires de la pathologie humaine LRI 9ESI3, Faculté de Médecine de Sfax

³ Service de pédiatrie, CHU la Rabta, Tunis

Objectifs, Méthodes

Objectif :

Mettre en place un protocole de dosage de l'activité enzymatique de la beta-glucosidase acide (GBA) sur goutte de sang séché ou « *Dried blood spot* » (DBS) par fluorimétrie.

Méthodes :

Notre protocole a été basé sur la méthode de Chamoles et al. (1) :

1. Une tâche de sang de 3,2 mm de diamètre (punch) a été éluée par une solution d'éluion (30 µl du tampon phosphate de sodium et 40 µl d'une solution de taurodéoxycholate de sodium).
2. Dans une plaque à fluorescence, 50 µl de l'éluât et 50 µl de 4-méthylumbelliféryl-β-D-glucoside (substrat) ont été incubés à 37 ° C pendant 20 heures.
3. La réaction a été terminée par l'addition de 200 µl de tampon de glycine carbonate.
4. La fluorescence (excitation: 365 nm ; émission: 450 nm) du produit enzymatique (4-méthylumbellyférone) a été automatiquement mesurée dans un lecteur fluorimètre.
5. Les lectures de fluorescence ont été corrigées pour les blancs et comparées à la fluorescence d'un étalon 4méthylumbellyférone (4-MU).
6. L'activité enzymatique a été exprimée en pmol/punch/h.

Résultats I

La courbe d'étalonnage a été établie sur une échelle linéaire en ordonnée (Fluorescence) et en abscisse (Concentrations du 4-MU) :

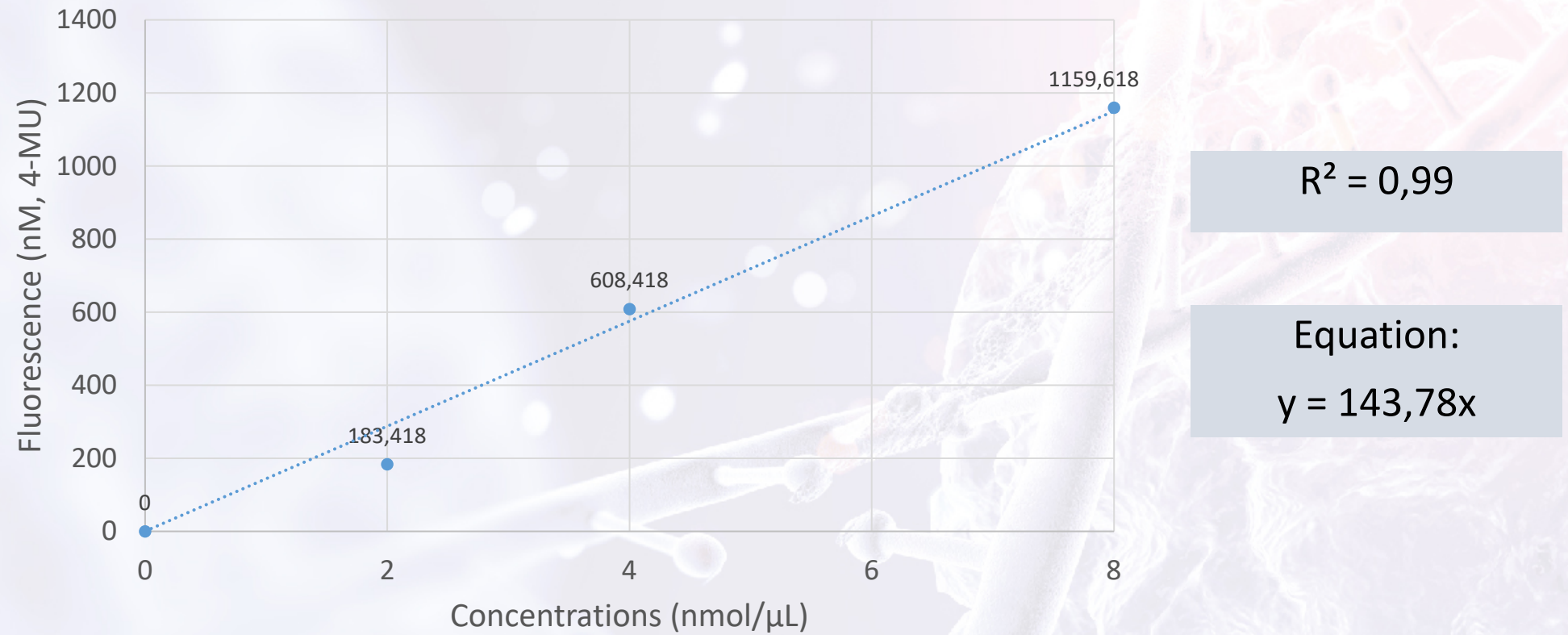


Figure 1: Courbe d'étalonnage 4-MU

Résultats II

- ✓ La limite de détection = 1,07 pmol/punch/h
- ✓ Activité moyenne GBA = $3,1 \pm 1,6$ pmol/punch/h
n= 15 adultes témoins
- ✓ Un échantillon d'un malade connu a été analysé et l'effondrement de son activité enzymatique de la GBA a été vérifié.
- ✓ Les coefficients de variation inter et intra séries étaient supérieurs au regard des recommandations.

Conclusion

- L'analyse sur DBS est une technique en plein essor dans le domaine des maladies héréditaires du métabolisme.
 - Nestor Chamoles et ses collaborateurs ont développé l'utilisation de substrats artificiels fluorescents marqués à la 4-méthylumbelliférone pour l'analyse des enzymes lysosomales dans les DBS (1).
 - Le dosage de la GBA par fluorimétrie sur DBS présente l'avantage d'être moins contraignant et plus facile à réaliser que la méthode sur leucocytes (1). Les études antérieures recommandaient le dosage sur DBS par fluorimétrie pour le dépistage de la MG (2).
 - Mais: Répétabilité et reproductibilité non acceptables
- Il est nécessaire d'optimiser ce protocole qu'on a procédé afin de valider cette méthode en portée B dans le respect des exigences normatives en vigueur pour les examens de biologie médicale (NF EN ISO 15189).

Références

1. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann–Pick diseases—enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. Clin Chim Acta. mars 2002;317(1-2):191-7.
2. Lei K, Zhao Y, Sun L, Liang H, Luo R, Sun X, et al. A pilot screening of high-risk Gaucher disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China. Orphanet J Rare Dis. 6 avr 2018;13.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Une forme atténuée de la mucopolysaccharidose de type II : à propos d'un patient tunisien

*H. Ben Youssef¹, H. Jilani¹, S. Hizem¹, W. Ben Yedder¹, Y. Laaribi¹, H. Ouerda², H. Boudabous³,
N. Siala², N. Tebib³, L. Ben Jemaa¹*

1 : service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim

2 : Service de pédiatrie, Hôpital Mongi Slim

3 : Service de pédiatrie et des maladies métaboliques, Hôpital La Rabta

Objectifs ,Méthodes:

- La mucopolysaccharidose de type II (MPS2) ou maladie de Hunter est une maladie de surcharge lysosomale due à un déficit enzymatique en iduronate-2-sulfatase (**IDS**).
- Elle est caractérisée par l'accumulation tissulaire de mucopolysaccharides (MPS).
- La maladie est due à une mutation du gène **IDS** situé sur le bras long du chromosome X (**Xq28**) et se caractérise par une grande hétérogénéité phénotypique avec survenue d'une forme sévère dans 60 à 80% des cas.
- Nous rapportons le cas d'un garçon âgé de 3ans présentant une forme atténuée de MPS2, confirmée par le dosage enzymatique et l'étude moléculaire du gène **IDS**.

Résultats I

- Il s'agit d'un enfant âgé de 3 ans suivi en pédiatrie pour Hépatosplénomégalie, dysmorphie faciale et broncho-pneumopathies à répétition.
- Retard du langage.
- Clinique:
 - † Avance staturo-pondérale
 - † Dysmorphie faciale (figure 1) :
 - Traits grossiers
 - Front bombé
 - Sourcils épais
 - Rétraction de l'étage moyen
 - Narines antéversées
 - Lèvres épaisses
 - Rétrognathisme
 - Petites oreilles
 - † Cyphose dorsale



Figure 1 : dysmorphie faciale avec des sourcils épais et des lèvres épaisses

Résultats 2

Dosage urinaire de MPS: 82,6mg/g de créatinine → Diagnostic de MPS confirmé

Bilan lésionnel:

- Radiographie du rachis: Dysostose multiple.
- Échographie cardiaque: Valve mitrale dysplasique.
- IRM cérébrale:

Lésions kystiques du corps calleux

Dilatation radiaire des espaces de Virchow Robin au niveau du carrefour ventriculaire.

Hypertrophie du ligament transverse C1.

Platyspondylie et diminution de la lordose cervicale et de la cyphose dorsale.

Détermination du type de MPS :

- Dosage enzymatique de l'IDS : Effondrée ($< 0,8 \mu\text{mol/L/h}$) → MPS type 2
- Etude moléculaire du gène IDS : Mutation c.880-2A>G à l'état hémizygote au niveau de l'intron 6

Conclusion

- L'étude moléculaire du gène *IDS* a permis d'identifier la **mutation intronique c.880-2A>G à l'état hémizygote** qui est probablement **délétère** avec un effet sur **l'épissage**. Cette mutation a été décrite par Bunge et al. en 1993 chez un patient (H2) âgé de 3 ans ayant une forme intermédiaire.
- L'observation de ce patient permet de conclure à **une forme atténuée de la maladie**.
- Il est important de confirmer le diagnostic sur le plan enzymatique et/ou génétique pour instaurer une prise en charge rapide par **enzymothérapie**.
- La recherche de la mutation chez la mère permettra de voir si elle est héritée ou *de novo* afin de pouvoir donner un conseil génétique adéquat.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

10 ans de patience récompensés

C. Adhoum, I. Ouertani, D. Ismail, H. Sassi, A. Chichti, F. Maazoul,
M. Trabelsi, R. Mrad

Service des maladies congénitales et héréditaires,
Hôpital Charles Nicolle, Tunis

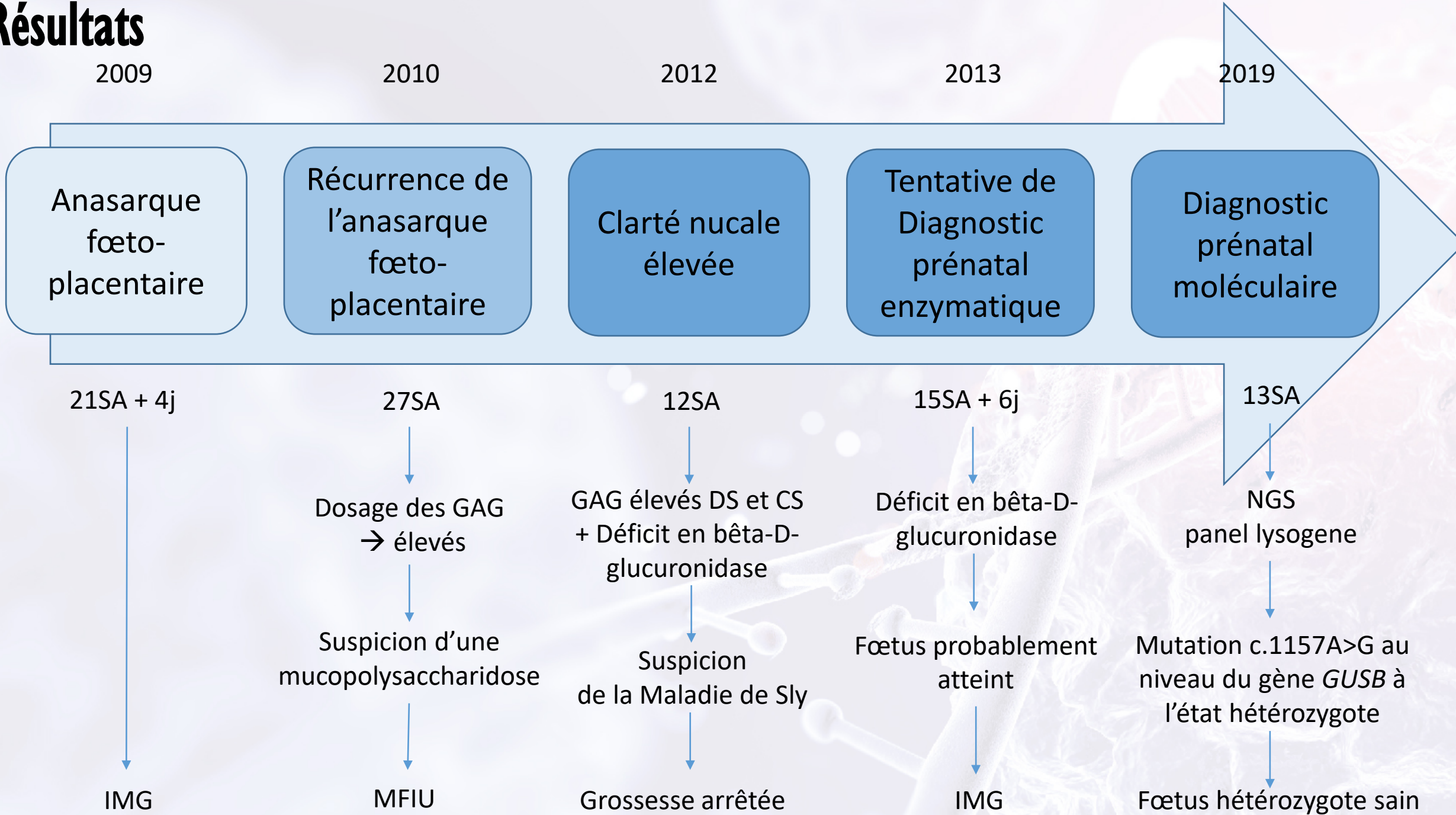
Objectif

Souligner l'intérêt de l'étude moléculaire dans la prise en charge de la maladie de Sly.

Méthode

Etude du dossier d'une patiente âgée de 41 ans et demi, suivie depuis 2009, ayant une seule fille bien portante, 1 grossesse arrêtée, 1 MFIU et 2 IMG en rapport avec la maladie de Sly pour laquelle un diagnostic prénatal fiable n'a pu être proposé qu'après 10 années d'errance diagnostique.

Résultats



2009

2010

2012

2013

2019

Anasarque fœto-placentaire

Récurrence de l'anasarque fœto-placentaire

Clarté nucale élevée

Tentative de Diagnostic prénatal enzymatique

Diagnostic prénatal moléculaire

21SA + 4j

27SA

12SA

15SA + 6j

13SA

Dosage des GAG → élevés

GAG élevés DS et CS + Déficit en bêta-D-glucuronidase

Déficit en bêta-D-glucuronidase

NGS panel lysogène

Suspicion d'une mucopolysaccharidose

Suspicion de la Maladie de Sly

Fœtus probablement atteint

Mutation c.1157A>G au niveau du gène *GUSB* à l'état hétérozygote

IMG

MFIU

Grossesse arrêtée

IMG

Fœtus hétérozygote sain



Conclusion

Pendant 10 longues années, notre patiente a dû subir à maintes reprises des tentatives de diagnostic prénatal par plusieurs outils (dosage biochimique et enzymatique) sans aboutir à un résultat fiable.

L'avènement de nouvelles technologies de séquençage (NGS) a permis la confirmation moléculaire de la maladie de Sly et enfin un DPN précoce et fiable.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Maladie de Morquio et instabilité cervicale

Zairi.M, Ghrissi.S, Msakni.A, Saied.W, Boussetta.R, Mensia.K,
Bouchoucha.S, Nessib.M.N

Service de chirurgie orthopédique pédiatrique
Hôpital d'enfants Béchir HAMZA de Tunis

Objectifs, Méthodes

- La maladie de Morquio ou syndrome de Morquio est une mucopolysaccharidose de type IV.
- Elle est due à une maladie lysosomale caractérisée par un déficit en N-acétyl galactosamine -6-sulfatase avec absence de dégradation du kératane-sulfate, qui s'accumule dans les tissus conjonctifs.
- Les manifestations ostéo-articulaires constituent les premiers éléments du diagnostic. Parmi ces manifestations, une attention particulière la charnière cervico-occipitale.
- Le but de notre travail est mettre l'accent sur l'instabilité cervico-occipitale et sa prise en charge thérapeutique
- Nous rapportant 08 cas d'enfant atteint de maladie de Morquio, suivi dans notre service pour une instabilité de la charnière occipito-cervicale avec un déficit neurologique incomplet (tétraparésie flasque).

Résultats I

- A l'IRM, il y avait une compression médullaire au niveau de la charnière occipito-cervicale et signes d'instabilité ligamentaire. Ceci engage aussi bien le pronostic fonctionnel que vital.
- La priorité était de lever la compression et stabiliser le rachis. Pour se faire, tous nos patients ont eu une laminectomie de C1, un élargissement du trou occipital et une arthrodèse occipito-cervicale (C2).
- Les résultats étaient bons avec une nette amélioration de la symptomatologie neurologique

Résultats 2

- La présence d'une instabilité cervico-occipitale est un élément déterminant dans le pronostic de la maladie de Morquio.
- La prise en charge ne peut être que chirurgicale et dans les délais avant l'installation d'une tétraplégie complète avec son retentissement sur la fonction respiratoire et cardiaque.

Conclusions



- L'instabilité du rachis cervical et la sténose canalaire occipito-rachidienne constituent un tournant évolutif majeur au cours de la maladie de Morquio.
- La prise en charge chirurgicale est indiquée tôt avant l'apparition de complications graves.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

La gangliosidose à GM1 dans sa forme infantile type I : A propos d'un cas

M. Nassid, F. Semlali, I. Chahid, A. Abkari

*Service de Pédiatrie 3, Hôpital d'enfants Abderrahim Harouchi,
CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc*

Objectifs, Méthodes

Nous rapportons un cas de gangliosidose à GM1 dans sa forme infantile type I, hospitalisé au service de Pédiatrie 3 , à l'hôpital d'enfants Abderrahim Harouchi de Casablanca au Maroc afin de sensibiliser les médecins sur cette pathologie, de décrire les éléments diagnostic et de relever les problèmes de la prise en charge de cette maladie.

Résultats I

Nous rapportons l'observation d'une fille âgée de 9 mois, issue d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré, ayant une sœur présentant une paralysie cérébrale d'origine non étiquetée.

La patiente présente une hypotonie axiale, une dysmorphie faciale de pseudo-hurler, ainsi qu'une hépato-splénomégalie.

Résultats 2

L'étude des oligosaccharides urinaire a objectivée la présence anormale de galactosyloligosaccharides sans sialyloligosaccharides confortant le diagnostic de Gangliosidose à GM1, la mesure de l'activité enzymatique de la β -Galactosidase sur leucocytes était très diminuée.

Sur le plan génétique, une mutation homozygote a été identifiée sur le gène GLB1.

Conclusion

La Gangliosidose à GM1 est une maladie héréditaire dont l'approche clinique repose avant tout sur un examen clinique général détaillé. En effet, à l'heure où de nouveaux traitements permettant de traiter efficacement ces pathologies apparaissent, un diagnostic précoce, avant l'apparition de lésions définitives, paraît indispensable.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

Les anomalies du métabolisme et du transport de la thiamine : étude clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutive d'une cohorte pédiatrique

A. Zioudi¹, I. Kraoua¹, M. Hechmi², S. Galai³, H. Klaa¹, T. Ben Younes¹, A. Rouissi¹, H. Benrhouma¹, S. Omar³, R. Kefi², I. Ben Youssef-Turki¹

¹Service de Neurologie Pédiatrique. LR18SP04. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie. Tunis. Tunisie

²Laboratoire de Génomique Biomédicale et oncogénétique. Institut Pasteur de Tunis. Tunisie

³Laboratoire de Biochimie. Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie. Tunis. Tunisie

Introduction, Objectif:

- Les **défauts génétiques du transport et du métabolisme de la thiamine** sont des maladies neurométaboliques rares, liées à des mutations des gènes *SLC19A2*, *SLC19A3*, *SLC25A19* et *TPK1*
- Il s'agit d'une cause **traitable** de **syndrome de Leigh mais méconnue (SL)**
- Nous décrivons les aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients suivis pour un des anomalies du métabolisme et du transport de la thiamine confirmés génétiquement

Résultats I

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et évolutives

Familles et patients		Sexe	Gène	Age (ans)	Age de début	DPM	Symptomatologie	Examen clinique	Evolution sous thiamine (délai tt)	
F1	Csg+	P1	M	TPK1	Décès à l'âge de 19 ans	3 ans	Retard puis régression	Dystonie + chorée + régression psychomotrice (après épisode infectieux)	Hypotonie axiale, Dystonie + chorée	Perte de toutes les acquisitions, aggravation de la dystonie, vomissements, difficultés alimentaires, Décès à l'âge de 19 ans (non traité)
		P2	M		11	1 an	Régression	Torticolis + myoclonies (contexte fébrile)	Torticolis	Amélioration initiale modérée puis épisodes de décompensation lors d'infections avec aggravation de la dystonie, difficultés alimentaires (5 mois)
F2	Csg+	P3	F	SLC19A3	8	5 ans	Limite	Trouble de la marche + dysarthrie	Dystonie généralisée, monoparésie crurale	Amélioration notable (11j)
		P4	F		6	2 ans 11 mois	Normal	Instabilité à la marche, strabisme, altération de la conscience, douleurs abdominales	Somnolence, dystonie généralisée, troubles oculomoteurs, ptosis, nystagmus	Amélioration totale (12j)
F3	Csg+	P5	M	SLC25A1 9	7	14 mois	Régression	Crises épileptiques (fébriles), irritabilité, Régression PM	Hypotonie globale, ROT faibles	Amélioration progressive (malgré un autre épisode encéphalitique au cours de l'évolution), acquisition de la marche+ langage (3 ans)
		P6	F		3	3 ans et demi	Normal	Somnolence, trouble du comportement, vomissements (fébrile)	Somnolence, ataxie, tétraparésie flasque	Amélioration spectaculaire, récupération totale (4 j)
F4	Csg+	P7	M	SLC19A3	7	13 mois	Retard puis régression	Dystonie, instabilité à la marche, régression PM (contexte fébrile)	Irritable, syndrome quadripyramidal, hypotonie des MI, dystonie généralisée	Amélioration partielle (3mois)

Résultats 2

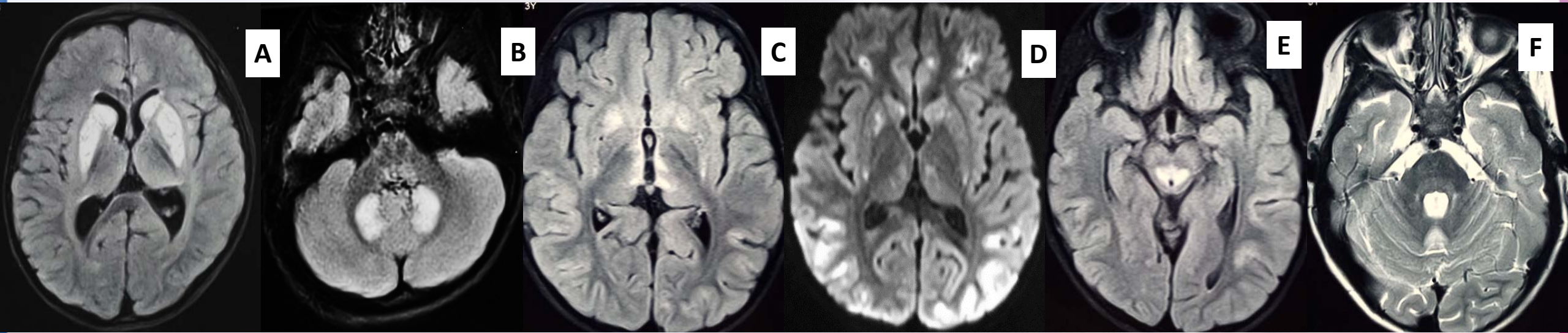


Fig. 1: A et B : IRM cérébrale de P2 en coupe axiale séquence T2 FLAIR montrant un aspect de SL avec un hypersignal bistriatal et des noyaux dentelés

C à F: IRM cérébrale de P4 en coupe axiale montrant des Hypersignaux T2 FLAIR (C) et diffusion (D) du striatum, des thalami et cortico sous corticaux diffus. A l'étage sous tentoriel, anomalie de signal périaqueducal en hypersignal T2 FLAIR (E), et du vermis en hypersignal T2 (F)

- **Spectroscopie** : pic de lactate chez 3 patients (P2, P3 et P5)
- **Lactate dans le LCR** : élevé chez P6
- **Point redox** : lactate post prandial avec rapport L/P élevés chez 2 patients (P1 et P5)
- **ENMG** : neuropathie sensitive des membres inférieurs chez P7
- **Fond d'œil** : pâleur papillaire chez P1

Conclusion

- Les anomalies génétiques du métabolisme et du transport de la thiamine sont caractérisées par des **épisodes pseudo-encéphaliques** avec des troubles de la conscience, des **mouvements anormaux** et une **régression psychomotrice**
- Les **troubles oculomoteurs** sont surtout retrouvés en cas de mutation du gène **SLC19A3** Une **tétraparésie flasque** est évocatrice d'une mutation du gène **SLC25A19**
- L'imagerie montre souvent un aspect de **syndrome de Leigh**
- Devant tout syndrome de Leigh, l'instauration du traitement par **thiamine** (5-10 mg/kg/j) doit être précoce afin d'éviter les complications de la maladie et améliorer le pronostic

P32



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héréditaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

CYTOPATHIE MITOCHONDRIALE : APPORT DE L'IRM CÉRÉBRALE DANS LE DIAGNOSTIC

R. Ben Khelifa, I. Selmi, E. Marmech, N. ben Abda, Z. Khlayfia, H. Ouerda, S. Haloui, O.Azzabi,
N.Siala

Service de pédiatrie Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunisie

Objectifs :

➤ Déterminer les caractéristiques cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives d'un cas de cytopathie mitochondriale.

Méthodes:

➤ Etude rétrospective

➤ Service de pédiatrie du CHU Mongi Slim La Marsa en 2020.

➤ 1 cas de cytopathie mitochondriale.

Observation

▪ Antécédents périnataux :

- Sexe masculin
- Mariage consanguin de 1^{er} degré
- Grossesse compliquée de RCIU, menée à terme
- Accouchement par césarienne pour SFA/ Apgar:7-8-9

*Hospitalisation à la naissance pour hypotonie axiale modérée avec un bilan étiologique négatif: le bilan infectieux, le bilan thyroïdien et l'échographie transfontanellaire sont normaux → évolution favorable.

▪ Motif d'admission:

Réadmis à l'âge de 8 mois pour régression psychomotrice avec dystonie généralisée et tétraparésie spastique

▪ Examen :

- *Eutrophique pour l'âge
- *Hypotonique
- *Pas de dysmorphie faciale
- *Pas de poursuite oculaire
- *Strabisme convergent bilatéral
- *Myoclonie du membre supérieur droit

▪ **Biologie et examens complémentaires:**

- * Pas de syndrome inflammatoire biologique
- * Pas de cytolysé hépatique
- * Fonction rénale correcte
- * PL avec recherche de l'herpes virus par PCR : négative
- * Hyperlactatémie: 3,5 μ mol/l

* **Spetro-IRM cérébrale:**

des hypersignaux des noyaux gris centraux, du tronc cérébral et de la substance blanche dont l'aspect était compatible avec une mitochondriopathie

* **Une extraction d'ADN** a été pratiquée pour confirmer le diagnostic retenu devant un faisceau d'arguments : clinique, biologique et radiologique.



Figure1: Spetro-IRM cérébrale

Evolution

Elle était marquée par l'aggravation de son état neurologique et le décès survenant dans un tableau de pneumopathie hypoxémiante.

Conclusion

Les maladies mitochondriales sont considérées comme les plus fréquentes des maladies métaboliques. Elles sont caractérisées par un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire et se traduisent par un déficit énergétique.

Les cytopathies mitochondriales restent difficile à diagnostiquer du fait de la grande hétérogénéité des présentations cliniques et le grand nombre de gènes impliqués.

La démarche diagnostique repose sur la présentation clinique, les explorations biochimiques, l'imagerie et l'histopathologie. Le bilan doit comporter impérativement une IRM cérébrale. Mais seule la mise en évidence du gène causal permet de confirmer le diagnostic de maladie mitochondriale. En l'absence de traitement, elle permet également un conseil génétique adéquat pour les parents.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héréditaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

PRISE EN CHARGE DES MYOPATHIES METABOLIQUES DE L'ADULTE: A PROPOS D'UN CAS

²M.Jamoussi, ³ A.Ben Chehida, ¹N.Ben Ali, ² M.Kolsi, ²I.Fennira, ³ N.Tebib, ¹
M.Fradj, ²E.Cheour

1: Service de neurologie, EPS Charles nicolle, Tunis

2: Centre de traitement de la douleur, EPS La Rabta, Tunis

3: Service de pédiatrie, EPS La Rabta, Tunis

Introduction

Les glycoséoses: groupe de maladies rares, héréditaires, affectant le métabolisme du glycogène (de la synthèse au métabolisme lysosomal) de sévérité variable allant du décès en bas âge aux formes relativement bénignes [1].

Complications multiples : cirrhose hépatique voire dégénérescence hépatocellulaire (CHC), atteinte cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique), atteinte rénale et surtout atteinte musculaire ou *myopathie métabolique*. [4]

Formes hépato-musculaires (les plus fréquentes) marquées par des signes musculaires souvent intermittents avec un examen non concluant entre les épisodes.

L'atteinte musculaire, *parfois sévère*, prend toute leur ampleur à l'âge adulte d'où l'intérêt d'un suivi régulier et multidisciplinaire. La transition enfant-adulte mérite d'être connue.

Le traitement médical basé sur un régime diététique adapté, une supplémentation vitaminique et protidique reste décevant.

La réadaptation fonctionnelle précoce et la prise en charge des complications est la pierre angulaire de la prise en charge de ces myopathies. [9]

Observation

Homme de 42 ans, mariage consanguin.
Antécédents familiaux de décès en bas âge et de myopathie sévère chez une sœur (décédée à l'âge de 40 ans par insuffisance rénale).

A l'âge de 16 ans: fatigabilité musculaire permanente, intolérance au jeûne prolongé, hépatomégalie: glycogénose familiale suspecté et confirmé sur biopsie du foie et étude génétique (**Glycogénose type II**)

Régression de l'atteinte hépatique à l'âge adulte mais il développe une cardiomyopathie hypertrophique (FEVG à 40%), une ostéoporose, une atteinte musculaire et un syndrome postural complexe secondaire occasionnant des douleurs invalidantes.

L'amyotrophie marquée et le tracé sur l'**EMG** mimaient une atteinte neurogène mais l'histoire clinique et l'examen n'étaient pas en faveur (pas d'aréflexie ni de fasciculations). Diagnostic de **myopathie métabolique sévère** retenu.



Photo1: contraction en boule du biceps



Photo2: Hypercyphose dorsale + scoliose lombaire



Photo3: Amyotrophie marquée, surtout membres inférieurs

Observation

Bilan de son atteinte neuromusculaire: **testing musculaire** complet concluant à un déficit proximo-distal des 4 membres prédominant au niveau de la ceinture pelvienne.

Score de Hammersmith (20/40): atteinte importante des capacités fonctionnelles motrices.

Degré d'autonomie jugé bon par **une mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF)= 122**.

Schéma de prise en charge personnalisé en médecine physique établi au terme du bilan pour préserver l'autonomie (ergothérapie, rééducation, orthèses).

Suivi multidisciplinaire et mise sous traitement (régime hyperprotidique, hygiène de vie, supplémentation vitaminique, traitements cardio, neuro et néphro protecteurs).

Prise en charge des douleurs secondaires aux complications ostéo-articulaires et de la fatigue (évaluée par le **Fatigue Severity Scale**: importante, score 49/67).

Prise en charge psychologique jugée nécessaire après recherche des signes d'anxiété/dépression par **l'échelle HADs (Hospital Anxiety and Depression scale)**.

Dicussion

Les myopathies héréditaires: habituellement signes musculaires frustes et intermittents (crampes, myalgies, intolérance à l'effort) avec un examen neurologique non concluant entre les épisodes. Diagnostic difficile lorsque la pathologie sous-jacente est méconnue et que le début est tardif [1,2,10].

Dans certains cas: fatigue musculaire permanente et amyotrophie marquée avec baisse de la force musculaire (exemple: les anomalies du métabolisme des lipides (MADD, carnitine, triglycéride lipase et certaines glycoséoses hépatiques dont la glycoséose type III ou maladie de Forbes/Cori) [3,4].

La glycoséose type III: l'une des formes les plus rares et caractérisée par une atteinte musculaire fréquente de l'ordre de 80% d'où l'appellation de glycoséose hépato-musculaire par certains auteurs [4]

Les cas de glycoséoses musculaires sévères avec amyotrophie marquée sont rares mais non exceptionnels. Brunberg et al ont rapporté en 1971 le premier cas de glycoséose musculaire de découverte tardive à l'âge de 43 ans avec une présentation clinique similaire. [10]

Dicussion

L'atteinte musculaire est latente au jeune âge (âge de découverte des glycogénoses hépatiques) et ne devient parfois patente qu'à l'âge adulte *mais* potentiellement handicapante et peut conditionner le pronostic fonctionnel (faiblesse musculaire, ostéoporose, complications ostéoarticulaires) [3] voire vital (cardiomyopathie, dégénérescence hépatocellulaire) [5]

Nécessité d'un suivi régulier et prolongé au-delà de l'âge pubertaire même si l'évolution de l'atteinte hépatique est bénigne vu que ces myopathies ne vont souvent s'exprimer qu'à l'âge adulte.

La prise en charge et le suivi des myopathies métaboliques doivent être **multidisciplinaires**.

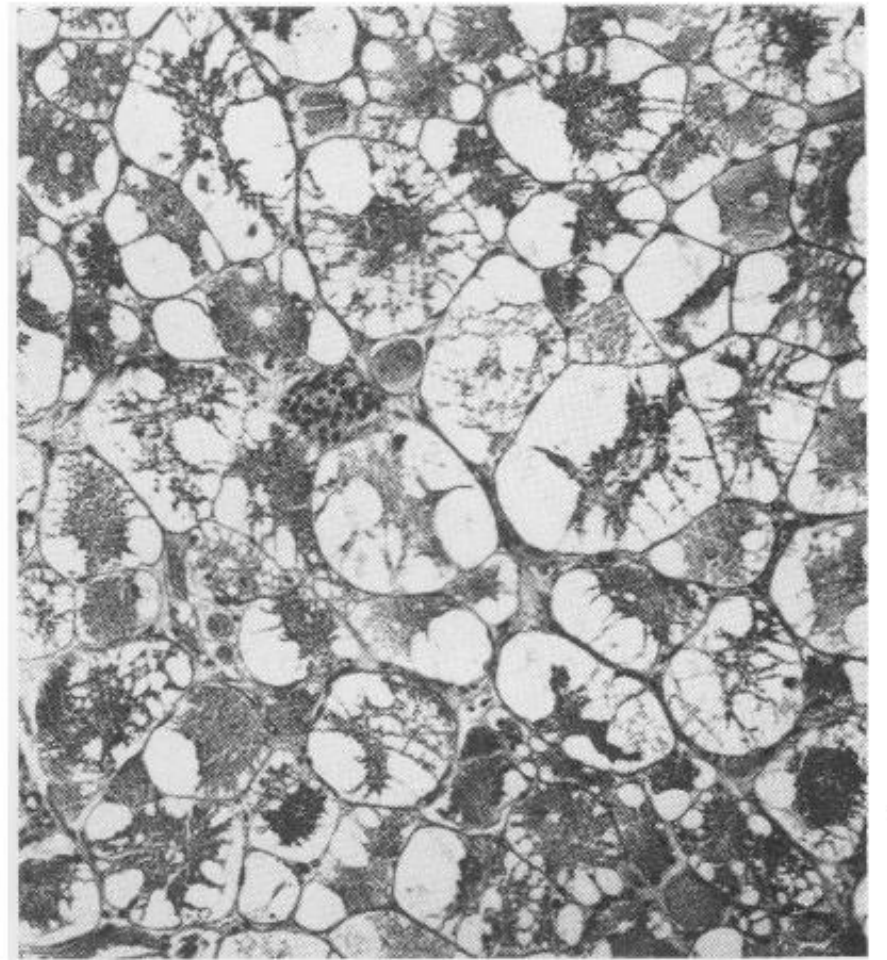


Figure 4: Biopsie musculaire montrant une myopathie vacuolaire sévère avec dégénérescence myofibrillaire et myo-phagocytose

Brunberg, J. A. (1971). *Type III Glycogenosis*. *Archives of Neurology*, 25(2), 171. doi:10.1001/archneur.1971.00490020089011

Dicussion

Un bilan neuromusculaire complet comportant: un testing musculaire, une évaluation de l'handicap par des échelles spécifiques aux myopathies non acquises, un ENMG, un bilan sanguin (rhabdomyolyse) doit être fait régulièrement par le clinicien au cours du suivi [1,5].

La plupart des échelles actuellement disponibles sont destinées aux enfants (notamment pour les dystrophies musculaires et les amyotrophies spinales) [6]. Leur utilisation en pratique pour l'adulte est peu sensible/spécifique.

Nous avons utilisé certaines échelles traduites en arabe (*Fatigue Severity Scale, HAD*).

Le développement d'échelles utiles pour la transition enfant-adulte et leur traduction est nécessaire pour diagnostiquer ce groupe de myopathies, améliorer leur suivi et établir un pronostic. [9]

Les douleurs dues à l'atteinte musculaire mais également ostéo-articulaire sont fréquentes. **La fatigue** représente parfois la plainte unique (intérêt des échelles de sévérité).

Les myopathes développent souvent **un syndrome anxio-dépressif** réactionnel qu'on doit rechercher et traiter pour améliorer la qualité de vie et l'observance au traitement (régime diététique, réadaptation fonctionnelle). [7,8]

Conclusions

Les glycosés hépatiques: rares et potentiellement létales.

Les formes hépato-musculaires sont fréquentes. les myopathies métaboliques ne s'expriment parfois qu'à l'âge adulte et peuvent être sévères.

Un suivi régulier et prolongé est primordial même après amendement des signes d'atteinte hépatique.

Une évaluation du retentissement (impotence fonctionnelle, fatigue, douleurs, dépression) est importante pour le maintien de l'indépendance, la réinsertion sociale et, si possible, professionnelle. Une prise en charge multidisciplinaire est impérative.

Des échelles de retentissement fonctionnel des myopathies métaboliques de l'adulte doivent être établies.

Références:

1. Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. Continuum (Minneapolis, Minn). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1829-1851. doi: 10.1212/CON.0000000000000403. PMID: 27922496
2. Dimitri, D., & Eymard, B. (2012). *Myopathies inflammatoires, myopathies nécrosantes auto-immunes, myopathies génétiques de l'adulte : frontières diagnostiques. La Revue de Médecine Interne, 33(3), 134–142.* doi:10.1016/j.revmed.2011.11.018
3. Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015 Jul;18(4):415-21. doi: 10.1097/MCO.0000000000000181. PMID: 26001652.
4. Sybil Charrière, Glycosés hépatiques : prise en charge à l'âge adulte, JNDES, 2018
5. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, Steuerwald U, Beauchamp NJ, Taybert J, Laforêt P, Petit FM, Hubert A, Labrune P, Smit GPA, Derks TGJ. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. J Inher Metab Dis. 2016 Sep;39(5):697-704. doi: 10.1007/s10545-016-9932-2. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27106217; PMCID: PMC4987401.
6. Ramsey D, Scoto M, Mayhew A, et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. PLoS One. 2017;12(2):e0172346. Published 2017 Feb 21. doi:10.1371/journal.pone.0172346
7. Terkawi AS, Tsang S, AlKahtani GJ, et al. Development and validation of Arabic version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. Saudi J Anaesth. 2017;11(Suppl 1):S11-S18. doi:10.4103/sja.SJA_43_17
8. Alsobayel, Hana & Al-Hoqail, Hind & Alsaif, Ranyah & Albawardi, Nada & Alnahdi, Ali & Daif, Abdulkader & Al-Arfaj, Hussein. (2016). Validation of an Arabic version of Fatigue Severity Scale. Saudi Medical Journal. 37. 73-78. 10.15537/smj.2016.1.13055
9. Philippe Vuadens, Andreas Mühl, Thierry Kuntzer. Maintien des capacités physiques des myopathes ou l'art de prescrire l'exercice physique. Rev Med Suisse ; volume 10. 958-961. 2014. <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-428/Maintien-des-capacites-des-myopathes-ou-l-art-de-prescrire-l-exercice-physique>
10. Brunberg, J. A. (1971). *Type III Glycogenosis. Archives of Neurology, 25(2), 171.* doi:10.1001/archneur.1971.00490020089011



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

CHOLESTASE INTRAHÉPATIQUE PROGRESSIVE FAMILIALE (PFIC) À RÉVÉLATION NÉONATALE: PREMIÈRE ÉTUDE MOLÉCULAIRE TUNISIENNE

I. Selmi, R. Ben Khelifa, E. Marmech, A. Ferjani, Z. Khlayfia, H. Ouerda, S. Haloui, O. Azzabi,
N. Siala

Service de pédiatrie Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunisie

Objectifs, Méthodes

Objectifs:

➤ Déterminer les particularités cliniques, biologiques, génétiques et évolutives des patients hospitalisés dans le service de pédiatrie et de néonatalogie de l'Hôpital Mongi Slim, pour cholestase intrahépatique familiale à début néonatal.

Méthodes:

- Etude rétrospective
- Durée : 5 ans (Janvier 2014 – Décembre 2019)
- Colligeant les cas pédiatriques de cholestase intrahépatique familiale (PFIC) à début néonatal.

Résultats I


➤ 4 observations: 2 garçons/2 filles (tous issus d'un mariage consanguin)

Données cliniques et paracliniques

	Sexe	Age	Examen physique initial	Biologie	Imagerie
Cas 1	M	27j	*Eutrophique *Pas de dysmorphie faciale *Ictère prolongé *Urines claires *Selles normocolorées *Hépatomégalie *Pas de splénomégalie *Abdomen ballonné	*Cholestase à γ GT normales	* <u>Echographie abdominale:</u> hépatomégalie homogène, pas de dilatation de la VBP.
Cas 2	F	24j		*Phosphatases Alcalines élevées	
Cas 3	F	17j		*Pas d'insuffisance hépatocellulaire *Une cytolyse hépatique *Le bilan thyroïdien normal	
Cas 4	M	14j		*Pas de cytolyse hépatique *Hypothyroïdie centrale	+ <u>IRM cérébrale:</u> sans anomalies

Résultats 2

Données diagnostiques, thérapeutiques et évolutives

	Diagnostic : Etude moléculaire	Prise en charge	Evolution
Cas 1	<p>PFIC2: une nouvelle mutation à l'état homozygote, à type de transition T>A (NM003742.2:c.1062T>A) affectant la séquence de l'exon 10 du gène ABCB11.</p> <p style="text-align: center;"></p> <p><u>une mutation décrite pour la première fois dans la littérature</u></p>	<ul style="list-style-type: none">*Acide ursodésoxycholique*Supplémentation en vitamines liposolubles ADEK*Rifampicine en cas de prurit*Régime hypercalorique et supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes.	*Cirrhose hépatique
Cas 2			*Décès à l'âge de 13 mois dans un tableau d'IHC
Cas 3			*22 mois
Cas 4			*Prurit intense grade 3
			*Alimentation par sonde gastrique
			*9 mois
			*Prurit grade 2
			Pas d'IHC
			*17 mois
			*Prurit intense grade 4
			*Dérivation biliaire interne

Conclusion

La cholestase intrahépatique progressive familiale est un groupe hétérogène d'hépatopathies rares, de transmission autosomique récessive. Le début néonatal est caractéristique des types 1 et 2 de la maladie, qui résultent respectivement des mutations dans les gènes *ATP8B1* et *ABCB11*.

Des progrès ont été faits concernant le diagnostic moléculaire de PFIC, et ceci particulièrement grâce au séquençage de la nouvelle génération. En effet, celle-ci permet d'optimiser les possibilités d'un diagnostic plus précis, en évitant le recours à d'autres explorations plus invasives; il en résulte une prise en charge thérapeutique précoce et adéquate, ainsi qu'un conseil génétique approprié.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héritaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

HYPERGLYCINEMIE SANS CETOSE : FORME NEONATALE A PROPOS DE CINQ CAS

*Ben Guedria.M, Bellalah.M, Mghirbi.O, Briki.I, Ghaith A, Dkhil A, Nouri
S, Methlouthi J, Mahdhaoui N*

Service de néonatalogie ,CHU Farhat Hached, Sousse , Faculté de médecine de
Sousse

Objectifs, Méthodes

Introduction

L'hyperglycinémie sans cétose (HGSC) est une erreur innée du métabolisme. Elle résulte d'un trouble de la dégradation de la glycine et son accumulation au niveau des tissus notamment le cerveau et les fluides corporels . Cette encéphalopathie métabolique rare de transmission autosomique récessive. débute dans 80% des cas dès les premières heures de vie, avec un coma et une hypotonie massive. Il existe également des formes tardives dans lesquelles le diagnostic est plus difficile à évoquer.

Objectif :

rappeler les modes de révélation, les moyens diagnostiques et l'évolution de cette encéphalopathie

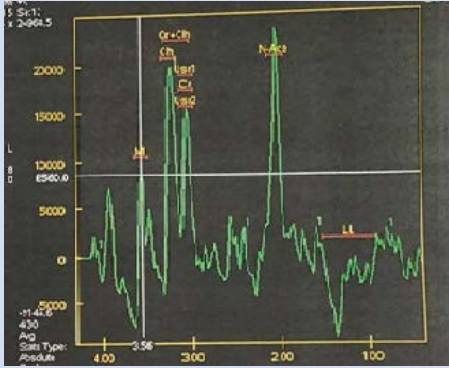
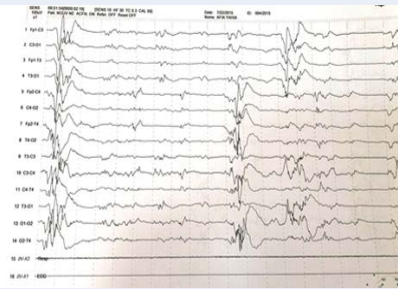
Matériel et Méthodes

Nous avons étudié les dossiers des malades hospitalisés au service de néonatalogie du CHU Farhat Hached de Sousse durant la période étendue de 2014 à 2020 chez qui le diagnostic d'hyperglycinémie sans cétose était confirmé ou probable.

Résultats I

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
sexe	masculin	féminin	masculin	féminin	Féminin
Antécédents	Pas de consanguinité Pas de décès en bas age	Consanguinité 3 ^{ème} degré HGSC dans la fratrie décès j8 et j10 de vie Amniocentèse normale	Pas de consanguinité HGS dans fratrie décédé à j 30 de vie	Pas de consanguinité HGSC dans la fratrie (cas 3)	Pas de consanguinité Pas de décès en bas age
accouchement	Césarienne 39 SA Apgar 9-10-10 eutrophique	Voie basse 40SA Apgar 9-10-10 Eutrophique	Césarienne 40SA+2J SFA Apgar9-9-10 Eutrophique	Voie basse 41SA Apgar 9-10-10 eutrophique	Césarienne 40SA+4j Apgar 9-9-10
Motif d'admission	Détresse neurologique H21	Détresse neurologique H16	Détresse neurologique H23	Détresse neurologique H17	Détresse neurologique H20
Examen clinique	Hypotonie axiale et périphérique Convulsion: clonie des 4 membres – hoquet	Hypertonie axiale et périphérique Hyporéactivité Mauvais reflexe de succion	Hypotonie axiale Hyporéactivité Mauvais reflexe de succion Convulsion:clonie des membres	Hypotonie axiale et périphérique Hyporéactivité Mauvais reflexe de succion Hoquet	hypotonie axiale et périphérique convulsion: révulsion de globe oculaire hyporéactivité.
Examens Paraclinique	PL négative Iono calcémie normale Lactate –ammoniemie normales ETF normale	PL négative Iono calcémie normale Lactate –ammoniemie normales ETF normale	PL négative Iono – Calcémie normale Lactate –ammoniemie normales ETF normale	PL négative Iono calcémie normale Lactate –ammoniemie normales ETF normale	PL négative Iono calcémie normale Lactate –ammoniemie normales ETF normale T4-TSH normale
CAO/CAA	une élévation des taux de glycine dans le plasma et LCR glycine dans LCR/ plasma= 0.17	une bande de glycine dans le sang et LCR évocatrice de HGSC pas de dosage quantitatif	Augmentation de glycine	Non faite	Non faite

Résultats 2

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
IRM avec spectro	<p>élévation des lactate diminution de la NAA pic de glycine dans le pic de myoinositol → hyperglycinémie sans cétose</p>	Non faite	<p>Agénésie du corps calleux Pic de glycine</p> 	pic de myoinositol avec un petit pic de glycine cadrant avec une hyperglycinémie sans cétose	hyper signal bilatéral et symétrique en t1 et t2 et diffusion au niveau des faisceaux pyramidaux des pédoncules cérébraux et des noyaux dentelés pic de glycine
EEG	<p>suppression burst → souffrance cérébrale sévère</p> 	Non fait	<p>Hypsarythmie Tracé discontinue déprimé → Souffrance cérébrale sévère</p>	Non fait	Non fait
Évolution	<p>Apnée intubation et ventilation mécanique anticonvulsivant (gardéna)l Décès à j15</p>	<p>Coma profond Intubation ventilation mécanique décès à j6</p>	<p>Coma profond Intubation ventilation Anticonvulsivant (gardéna)l phentolep) Décès j 15 de vie</p>	<p>Coma profond Intubation ventilation mécanique Anticonvulsivant (gardéna)l – rivotril) Décès à j10</p>	<p>récidive des convulsions traitement anti-convulsivant (gardéna)l à j7: choc septique/INC : ventilation mécanique + NAD Extubation J 10 hypotonie axial et périphérique avec un reflexe de succion biberon j 25 de vie Décès à 2mois et demi</p>

Conclusion

Le pronostic de l'encéphalopathie glycinique dépend du degré de gravité de la maladie. La majorité des patients avec la forme néonatale ont une évolution dramatique comme le cas de nos observations.

Cette maladie est rare et doit être évoquée devant toute situation de détresse neurologique néonatale qui ne fait pas rapidement la preuve de son origine.

Un diagnostic précis permet de prédire le risque de récurrence lors des grossesses ultérieures et parfois de proposer un diagnostic prénatal quand c'est possible.



Association Tunisienne d'Etude
des Maladies Métaboliques Héréditaires ATEMMH

2^{ème} Congrès National

13-14 | 20
Novembre | 20

URGENCE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE : L'HYPERINSULINISME CONGÉNITAL

Briki I, Bellalah M, Mghirbi O, Ben Guedria M, Ghaith A, Barka M, Mokni H, Nouri S, Methlouthi J, Mahdhaoui N

Service de néonatalogie, CHU Farhat Hached Sousse, Faculté de médecine Sousse

❖ *Introduction*

- **l'hyperinsulinisme congénital (HI)** est une maladie endocrinienne rare dont la **prévalence** est estimée à **1/50000**.
- Elle est considérée comme **la cause la plus fréquente d'hypoglycémie sévère et persistante pendant la période néonatale.**
- C'est une **urgence thérapeutique** du fait du **risque des séquelles neurologiques.**

❖ *Matériel et Méthodes*

- Nous avons rapporté les cas d'hyperinsulinisme congénital admis dans le service de néonatalogie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse.
- L'objectif de notre travail est de rappeler à travers ces cas
 - ◆ La présentation clinique.
 - ◆ Les particularités thérapeutiques.
 - ◆ Les facteurs pronostiques de l'HI.

❖ Résultats

Deux frères issus de
parents non consanguins

Une fille et un garçon issus de
parents consanguins (2ème degré)

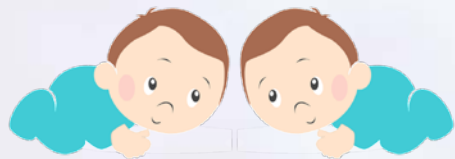
Un garçon
parents non consanguins

Dysgravidies? dépistage du diabète gestationnel négatif

Terme de l'accouchement: à terme

Motif d'admission : hypoglycémie symptomatique de détresse respiratoire

Macrosomes



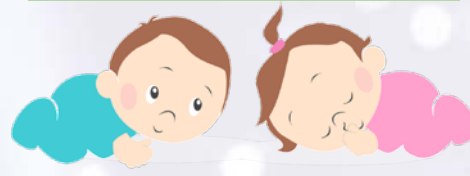
19

28

45.3

7

Eutrophiques



22

20

27

50

Eutrophique



27

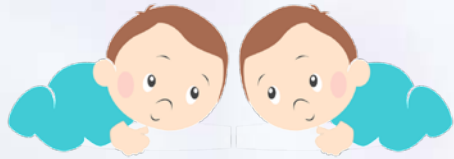
23

Apport glucidique maximal
(g/kg/j)

Taux d'insulinémie au
moment de
l'hypoglycémie (ul/mL)

❖ Résultats

Deux frères issus de
parents non consanguins



Diazoxide

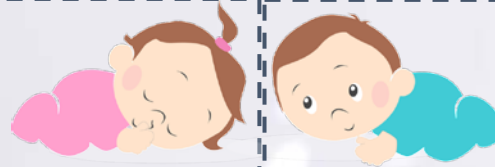
persistance de l'hypoglycémie
⇒ pancréatectomie subtotale



Diabète insulino-dépendant
+ Bon développement
psychomoteur

⇒ Mutation KCNJ 11

Une fille et un garçon issus de
parents consanguins (2ème degré)



Diazoxide +
glucagon

Diazoxide +
sandostatine

⇒ Normoglycémie

J 40:

- tableau œdème
- insuffisance rénale
- détresse respiratoire
- troubles hémodynamiques.

⇒ **Décès**

Un garçon
parents non
consanguins



Diazoxide + Glucagon

⇒ Normoglycémie



❖ *Conclusion*

- L'hyperinsulinisme congénital est une pathologie lourde qui nécessite un suivi à long terme.
- La normoglycémie doit être rapidement maintenue pour éviter des lésions cérébrales irréversibles.
- Le pronostic dépend aussi en cas de pancréatectomie de l'intolérance au glucose et le diabète sucré qui peut compliquer ce traitement.
- Le diagnostic anténatal est possible quand le cas index a été identifié.