



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie physico-chimique
Spécialité Génétique Fondamentale et Appliquée

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE DIPLOME
Master II en spécialité
Génétique Fondamentale et Appliquée

Réf :.....

THEME

Profils génétique, clinique, étude de cas des maladies génétiques rares de surcharge lysosomale dans le service pédiatrie de Bejaia

BOUCHERGUINE CELINA ET AISSOU REBIHA

Soutenu le 26/06/2023

Mme KARTOUT	Epse BENMESSAOUD Y.	MCB. Présidente.
Mme CHERAFT	Epse BAHLOUL N.	MCB. Encadrant.
Mme AHMANE	Epse MEGHERBI H.	Pr.Co-encadrant.
Mme BOUDAOU	Epse OUAHMED H.	MCB. Examinatrice.

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

En préambule à ce rapport nous remercions ALLAH qui nous a aidés et nous a donnés la patience et le courage durant toutes nos années d'étude.

Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de la vie, université Bejaia, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous tenons à remercier Dr Cheraft-Bahloul Nassima, notre encadrant de mémoire, pour tout le soutien, l'aide, l'orientation, ainsi que pour ses encouragements Lors de la réalisation de ce travail. Je remercie sincèrement Professeure Ahmane Hassina notre Co-encadrant au niveau de service pédiatrie de CHU Bejaia. Nous remercions tous les enseignants qui m'ont guidé durant les cinq années de formation surtout les enseignants de la spécialité de génétique Dr Ouhmade Hania, Dr Bribi Nourdine, Dr Benmasoude, notre chef département Mr ZAIDI et Et nous n'oublions pas toutes les personnes du corps médical de CHU Bejaia service pédiatrie.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Ma très chère mère

La mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon très cher père

Le père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour ; aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, éducation et le soutien permanent venus de toi.

Mes chers frères

Athman, FARES ,Badre dine, qui ont cessé d'être pour nous des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Ma chère sœur

Lydia qui présente tous de fédaliter

Ma famille

A tous mes oncles, abderaman, rabeñ et taher,

Mes oncles ali , nacer, cherchour, et boualam

Mes tantes hayate , kahina,

Ma cher cousine Baca que m'oriente toujours, qui m'aide à avancer dans ma vie, et qu'elle me donne toujours des conseils pour valider dans ma vie et toujours elle reste à mes cotes, qui dieu la garde à ces enfants et paix à son Mari tentant Nadir qu'il nous quitter tôt

Ma chère cousine Rima aussi je l'aime comme une sœur

A tous mes amis qui me sont chers wafia ,samia,

Ma binôme Rebiha depuis tout

L'année ont été ensembles mains à mains et on s'encourage

*Tous mes collègues de groupe génétique fondamentale et appliquée :
2022/2023*

Toutes les personnes que j'aime et que je les respecte.

céline

Dédicaces

C'est avec un grand plaisir et une grande fierté que je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents

A ceux qui m'ont aidé à découvrir le savoir le trésor inépuisable. Vous avez toujours été pour moi un exemple de respect, honnêteté, de la personne méticuleuse. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

A mon cher mari

Pour m'avoir encouragé durant toutes mes études, Pour son amour, sa confiance, ses conseils ainsi son soutien, c'est le

Précieux offre du dieu, qui doit ma vie, et qui me donne chaque jour la force d'avancer, pour la patience et le soutien dont il a fait preuve

A mes chères sœurs et frères et leurs petites familles

Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de vous avoir dans ma vie. Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans vous, je vous souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

A la mémoire de mes grands-parents

Les mots me manquent pour dire tous le bien que je connais de vous, vous représentez la principale raison qui justifie mon combat pour la réussite. J'espère que cet humble geste est une preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de vous âmes. Que dieu vous accueille en son paradis je vous aime et je le resterai pour toujours

A cousins et mes cousines

Qu'ils trouvent l'expression de mes grands attachements

A mon amie avant qu'elle soit mon binôme

Le compagnonnage a été long et difficile mais tu restes fidèle. Que dieu te donne la force pour atteindre à tes rêves et tes souhaits.

A tous les gens qui ont participé de près ou de loin pour la réussite de ce modeste travail

Rabiha

Sommaire

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	01

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

I.1 : Généralités sur lysosomes	02
I.1.A) : Lysosome	02
I.1.B) : Physiologies anatomiques	02
I.2 : Types de maladie de surcharge lysosomale	03
I.2.1 : Maladie de mucopolysaccharidose (MPS)	04
I.2.1. A : Définition	04
I.2.1 B : Epidémiologie	04
I.2.1 .C) : Génétique et mode de transmission	04
I.2.1. D : Physiopathologie	05
I.2.1. E : Diagnostic	05
I.2.1. F) : Diagnostic clinique	06
I.2.1.G : Manifestations cliniques communes et Précoces des formes atténuées de	06
I.2.1 .H) : -2Spécificités en fonction du type de MPS	07
I.2.1. I : Traitements symptomatique et spécifique de la maladie MPS	08
I. 2. 2 : Maladie de gaucher	09
I. 2.A) : Définition	09
I. 2. 2.B) Epidémiologie	09
I. 2. 2.C) : Classification	10
I. 2. 2.D) : Génétique et mode de transmission	11
I. 2. 2.E) :/Physiopathologie	12
I. 2. 2.F) : Diagnostic	12
I. 2. 2.I) : Traitement spécifique	13

Chapitre II Matériel et Méthodes

II.1 Matériel	14
II.1/1Population ciblée	14
II 2 Méthode	15
II.2.1. Réalisation du questionnaire	15
Chapitre II.2 Résultats et discussion	
II.2.1 Résultats	17

Maladie de mucopolysaccharidose

III.2.1 Etude descriptive des données individuelles	17
III.2.2Statue pathologique	20

III.2.3 Résultats des études des activités	
Enzymatiques.....	23
III.2.4 Résultats des examens paracliniques.....	24
III.2.5 Données thérapeutiques.....	26
Maladie de Gaucher	
III.2.7 Étude descriptive.....	27
III.2.8 Statue pathologique.....	27
III.2.9 Résultats des études des activités enzymatiques.....	28
III.2.10 résultats des examens paracliniques.....	28
III.2.11 Données thérapeutiques.....	29
III.2.12 Données biologiques.....	29.
II.2.2 Discussion.....	31
III Conclusion et perspectives.....	33
Références bibliographiques.	

Abréviations

LSD: Désordres de Stockage Lysosomale.

MPS : Mucopolysaccharidose.

GAG : Glycosaminoglycanes.

DS : Dermatane Sulfate.

HS : Héparane Sulfate.

KS : Kératanes Sulfate.

CS : Chondroïtine Sulfate.

AH : Acide Hyaluronique.

MG : Maladie de Gaucher.

Gcas : glucocerebrosidase

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

PC : Perimetre Crainien

IM : Insufisance Mitrale.

V G : Ventriculographie Gauche .

HTAp : Hypertension artérielle pulmonaire.

OG : Oreillette Gauche.

MRP : Medecin Phisique et de Réadaptation.

HTP : Hypertension Portale.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

GBA 1q21 : Glucocerebrosidaselocaliser au chromosome 1 q 21.

Liste des figures

Figure 1 : Fonction et structure des lysosomes.

Figure 2 : Dégradation des membranes des leucocytes et des érythrocytes.

Figure 3 : Mutations de gène GBA1 qui causent la maladie de Gaucher.

Figure 4 : Mutations du gène PSAP qui causent la maladie de Gaucher.

Figure 5 : Classement de 5 cas clinique atteints de la maladie mucopolysaccharidose (MPS) selon l'âge et le sexe.

Figure 06 : Répartition de 5 cas clinique atteints de la maladie mucopolysaccharidose (MPS) selon le poids en kg lors de la naissance .

Figure 07 : Classement de la population mucopolysaccharidose selon la taille en cm lors de la naissance.

Figure 08 : Classement de la population mucopolysaccharidose (MPS) selon le périmètre crânien.

Figure 09 : Distribution d'examen clinique de la peau de la population mucopolysaccharidose.

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des mucopolysaccharidoses.

Tableau II : Principales manifestations cliniques des MPS et leurs caractéristiques.

Tableau III : Spécificités en fonction du type de MPS.

Tableaux IV : Enzymothérapies substitutifs.

Tableau V : Atteintes liées à chaque type de maladie de Gaucher MG (8).

Tableau VI : Scolarisation, adresse et date d'admission des 5 cas cliniques atteints de la maladie mucopolysaccharidose.

Tableau VII : Examen clinique à l'admission des 5 cas cliniques atteints de la maladie mucopolysaccharidose.

Tableau VIII : Examen du faciès des 5 cas cliniques atteints de la maladie mucopolysaccharidose.

Tableau IX : Examen hépato- digestif des 5 cas cliniques atteints de la maladie mucopolysaccharidoses.

Tableau X : Examen pluri- pulmonaire des 5 cas cliniques atteints de la maladie mucopolysaccharidose.

Tableau XI : Résultats des analyses enzymatiques des 5 cas cliniques atteints de la maladie mucopolysaccharidose.

Tableau XIV : Bilans biologiques des 3 cas cliniques atteints de la maladie de Gaucher.

Introduction

Introduction

Les lysosomes ont des fonctions essentielles et multiples dans l'organisme. Ils assurent le maintien des processus cellulaires sains par leur implication dans l'autophagie, l'homéostasie du cholestérol et la réparation de la membrane plasmique, le remodelage osseux, la défense contre les agents pathogènes, la mort et la signalisation cellulaire. [Bekri ;2006](#).

Une carence ou une défaillance des enzymes lysosomales, causent une pathologie de surcharges lysosomales, qui sont des maladies héréditaires du métabolisme monogénétique. Cette pathologie provoque une accumulation indésirable de biomolécules à l'intérieur des lysosomes, entraînant un état pathologique qui conduit à des perturbations de l'autophagie, du stress oxydatif, une inflammation et une augmentation de l'apoptose, ainsi que des perturbations des voies de signalisation cellulaires [Vellodi A., 2005](#).

La maladie de surcharges lysosomales peut se manifester sous plusieurs types en fonction de l'enzyme atteinte. Pour la maladie mucopolysaccharidose (MPS), chaque type de MPS est associé au déficit de l'activité d'une enzyme lysosomale qui catalyse la dégradation des Glucosamino glucanes (Dermatane sulfate, Héparane sulfate, Chondroïtine sulfate, Kératane sulfate, Acide hyaluronique) [McKusick et al 1974.1998](#). Alors que la maladie de Gaucher (MG) fait partie de la classe des sphingolipidoses, causée par un déficit enzymatique en Glucocérébrosidase (Gcase), son déficit entraîne l'accumulation de son substrat, le glucocérébroside au rarement son activateur Saposine C [Atul B. Mehta.2019](#).

Dans le but de chercher l'incidence de ces pathologies à la wilaya de Bejaia, nous nous sommes intéressées à réaliser cette étude qui vise à recenser le nombre de cas de ces pathologies au niveau du service de pédiatrie Targa-Ouzamour du CHU(Bejaia). En mettant le point sur la nature des maladies les plus fréquentes qui touchent les différentes tranches d'âge des enfants à la wilaya de Bejaia, les facteurs précoces du diagnostic, la prise en charge de ces malades, l'impact de ces pathologies sur leur santé et la prévention contre ces maladies.

Chapitre I
Synthèse Bibliographique

Glossaire

Le lysosome: est un organe intracellulaire présent dans toutes les cellules de mammifères à l'exception des érythrocytes. Il se caractérise par son pH acide, à des fonctions essentielles et multiples dans l'organisme. Il assure le maintien des processus cellulaires sains par leur implication dans l'autophagie, l'homéostasie du cholestérol et la réparation de la membrane plasmique, le remodelage osseux, la défense contre les agents pathogènes, la mort et la signalisation cellulaire.

La mucopolysaccharidose (MPS) :est l'une des maladies de surcharge lysosomales, elle peut résulter de la dégradation des mucopolysaccharides ou des glycosaminoglycanes (GAG). Les GAG sont dégradés au sein des lysosomes grâce aux hydrolases acides grâce à des enzymes qui clivent séquentiellement les fragments de chaînes polysaccharidiques à partir de l'extrémité terminale non réductrice .

La maladie de Gaucher (MG): (sphingolipidose) est l'une des maladies de surcharge lysosomales, causée par un déficit enzymatique en glucocérebrosidase (GCCase) (appelée aussi acide bêta- glucosidase ou glucosylcéramidase).

I : Synthèse Bibliographique

I.1 Généralités sur lysosome

I.1.A) Lysosome

Le lysosome est un organe intracellulaire présent dans toutes les cellules de mammifères à l'exception des érythrocytes. Il se caractérise par son pH acide Bekri S. ;2006. Le lysosome maintient l'homéostasie cellulaire en fournissant aux cellules les monomères nécessaires à leur fonction et en dégradant les biomolécules ou organelles non fonctionnelles. Ils sont impliqués dans la dégradation des macromolécules intracellulaires (autophagie) ou extracellulaires en monomères. Plus de 50 hydrolases acides assurent cette action à savoir les phosphatases, les protéases, les glycosides, les lipases, les sulfatases, et les nucléases (Figure 1). Les maladies de surcharge lysosomales ou (désordres de stockage lysosomale (LSD) sont plus de nombre de 70 désordres métaboliques héréditaires qui résultent des anomalies dans les gènes codant pour les protéines lysosomales. La plupart de ces dernières sont des hydrolases lysosomales, des protéines de traficet des transporteurs membranaires Novikoff AB.,et al1973.

I.1.B) Physiologies anatomiques

Les lysosomes sont des organites dont les unités morphologiques et fonctionnelles sont essentielles dans les cellules humaines. Ils renferment des vésicules globulaires contenant plusieurs enzymes, les hydrolases acides qui digèrent les déchets de transformation au cours du métabolisme et la défense de l'organisme Pennock CA., 1976.

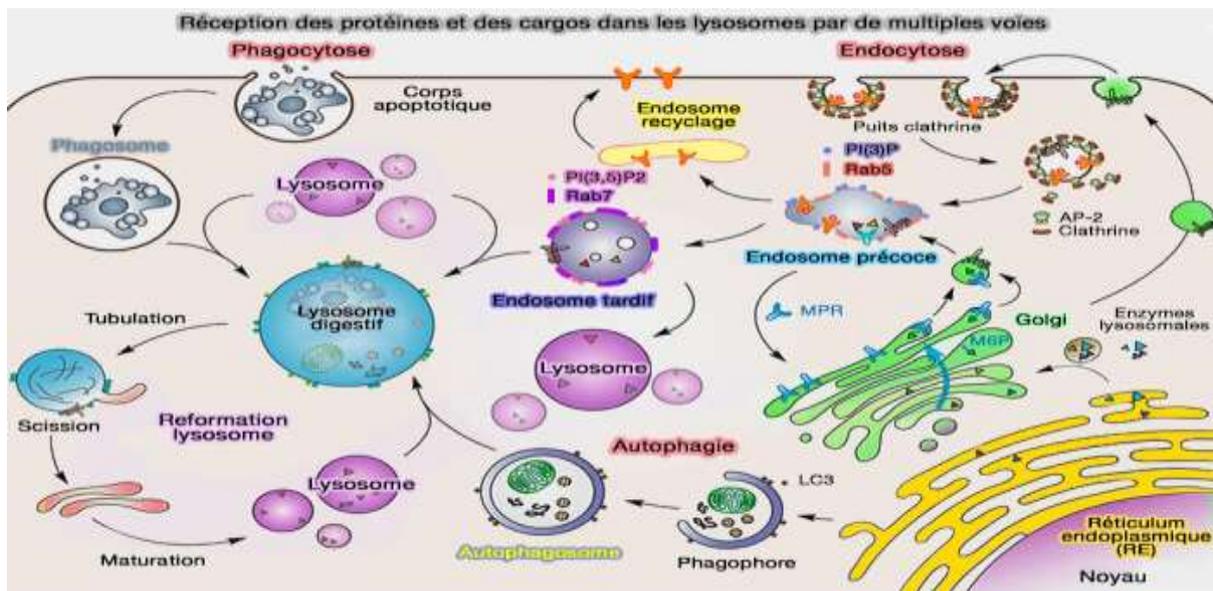


Figure 1 : Fonction et structure des lysosomes J Cell Biol (2021) 220 (6) : e 202102001.

I.2. Types de maladie de surcharge lysosomale

Selon la nature de la substance stockages, cette maladie est divisée en sous-catégories de sphingolipides, de mucopolysaccharidoses de glycoprotéines, de troubles de stockage des lipides et de troubles de stockage du glycogène [Pennock CA., 1976 .](#)

I.2.1 Maladie de mucopolysaccharidose (MPS)

I.2.1. A) Définition

La mucopolysaccharidose (MPS) est l'une des maladies de surcharge lysosomales, elle peut résulter de la dégradation des mucopolysaccharides ou des glycosaminoglycanes (GAG). Les GAG sont dégradés au sein des lysosomes grâce aux hydrolases acides grâce à des enzymes qui clivent séquentiellement les fragments de chaînes polys osidiques à partir de l'extrémité terminale non réductrice [FROISSART, R., et al 2014.](#)

Lorsque l'activité de ces enzymes est altérée, ces glycosaminoglycanes (Dermatane sulfate, Héparane sulfate, Chondroïtine sulfate, Kératane sulfate, Acide hyaluronique) s'accumulent à l'intérieure de lysosome et deviennent toxiques, d'où le terme de surcharge[07]. Il existe 7types des MPS (I, II, III, IV, VI, VII, IX), qui se caractérisent par une atteinte des organes internes,y compris le système musculo-squelettique, le cœur, le foie, la rate, le poumon, l'œil et parfois le système nerveux central. Cette pathologie peut survenir à différents âges, à savoir dès le stade fœtal (notamment la MPS VII), mais survient le plus souvent chez les adultes, avec des signes plus subtils et développement lent de la pathologie [CAILLAUD, C., 2014.](#)

I.2.1. B) Epidémiologie

L'incidence des MPS varié selon la région géographique. Le nombre de naissance est estimé entre 1/25 000 à 1/30 000 avec une prévalence de 2 à 3,5 par 100 000 [feillet,F.; et al 2016.](#) La prévalence du type des MPS les plus courants (I, III et IV) a été estimé à 0,63 ; 0,7 et 0,45 pour 100,000 naissances vivantes, respectivement [BenTurkia H.; et al 2009.](#) En Afrique, cette maladie est méconnue des professionnels de santé et du grand public, sa prévalence et son incidence sont sous-estimation. Les rares études africaines ont été menées en Afrique du Nord, portant principalement sur les types I et II, notamment en Tunisie et au Maroc. Il y a 07 types cliniques de MPS qui correspondent à 11 déficits enzymatiques différents [Chkioua.,et al2007.](#)

I.2.1.C) Génétique et mode de transmission

Les Mucopolysaccharidoses sont des anomalies génétiques : **IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, HYAL1.** Ces gènes sont à transmission autosomique récessif sauf le type II (maladie Hunter) qui se transmet selon le mode lié au chromosome X et elle atteint que les garçons, bien que des cas de filles atteintes aient

rapportés, causés par un phénomène appelé « inactivation du chromosome X » [Scarpa M., et al 2011](#). La sévérité de la maladie dépend de la mutation du gène responsable de la production d'une enzyme déficiente qui sont au total 11 déficits enzymatiques, à l'origine des différents types et sous types des mucopolysaccharidoses (Tableau I) [Pennock CA. 1976](#).

I.2.1.D) Physiopathologie

Chaque type de MPS est associé au déficit de l'activité d'une enzyme lysosomale qui catalyse la dégradation des GAGs [Stapleton M., et al 2018;2011](#). Il existe sept types des MPS dont les manifestations cliniques et la gravité varient d'une MPS à l'autre mais également au sein de même type de MPS (Tableau I) [McKusick ., et al 1998.,1974](#).

Tableau I : Classification des mucopolysaccharidoses [McKusick ., et al 1998.,1974](#).

Type MPS	Nom	Enzyme déficiente	GAGs accumulés	Nom du gène	Localisation du gène
I	Hurler/Scheie	Alpha-L-iduronidase	DS et HS	IDUA	4p16.3
II	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	DS et HS	IDS	Xq28
III A	Sanfilippo A	Héparane -N-sulfatase	HS	SGSH	17q25.3
III B	Sanfilippo B	Alpha-N-acétylglucosaminidase	HS	NAGLU	17q21
III C	Sanfilippo C	Acétyl-CoA alpha-glucosamine-N-acétyltransférase	HS	HGSNAT	8p11.1
III D	Sanfilippo D	N-acétylglucosamine-6-sulfatase	HS	GNS	12q14
IV A	Morquio A	Galactose-6-sulfatase(N-acétylgalactosamine-6-sulfatase)	KS et CS	GALNS	16q24.3
IV B	Morquio B	Béta-galactosidase	KS	GLB1	3p21.33
VI	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	DS et CS	ARSB	5q11.q13
VII	Sly	Béta-glucuronidase	DS,HS et CS	GUSB	7q21.11
IX		Hyaluronidase	AH	HYALI	3p21.3p21.2

DS : Dermatanesulfate, **HS** : Héparanesulfate, **CS** : Chondroïtine sulfate, **KS** : Kératanesulfate

AH : Acide hyaluronique.

I.2.1. E) Diagnostic

Le diagnostic des MPS repose sur des méthodes enzymatiques et le diagnostic génétique sur des prélèvements sanguins, cutanés ou l'amniocentèse. Une forme très sévère dont les symptômes peuvent débiter dès la période anténatale à une forme très modérée diagnostiquée à l'âge adulte. Le diagnostic prénatal est réalisé par la mesure de l'activité enzymatique des GAG dans le surnageant de liquide amniotique, qui révèle une excrétion accrue de dermatane et héparine sulfate [Benmansour et al., 2015](#).

I.2.1. F) Diagnostic clinique

L'expression clinique des MPS est extrêmement variable. Elle varie en fonction du type des MPS avec des particularités spécifiques de chaque type, elle peut être différente du même type de MPS. L'atteinte est généralement multi-systémique et progressive (tableau II et III) [Benmansour A., et al2015](#).

I.2.1.G) Manifestations cliniques communes et précoces des formes atténuées de MPS

Cette maladie touche plusieurs organes et entraîne des complications graves et même mortelles.

Le tableau II décrit les manifestations chroniques progressives avec des atteintes multi-systémiques.

Tableau II : Principales manifestations cliniques des MPSs et leurs caractéristiques [Benmansour A., et al2015](#)

Principales manifestations cliniques	Caractéristiques
Altération de croissance	La croissance staturo-pondérale normale (2 ou 3 ans), puis apparaît une cassure de la courbe de la croissance staturale, dans les MPS IVA et MPS VI. La courbe du périmètre crânien montre une macrocéphalie progressive aboutissant à un nanisme (taille inférieure à 1.60 mètre).
Dysmorphie faciale	Une macroglossie, les bosses frontales, microglossie, les narines larges, une dysmorphie souvent importante dans les formes pédiatrique, les traits sont épais, cheveux drus.
Symptômes articulaires	Mains en griffe, épaississement des articulations.
Atteinte stomatologique	Un microglossie, des kystes ou des abcès dentaires sont autant de signes évocateurs, un retard d'éruption, Une anomalie de l'émail

dentaire	dentaire, une diminution de l'ouverture buccale, une hypertrophie gingivale.
Atteintes osseuses	Une déformation du sternum, un cou court, un genou valgus, un enraidissement progressif des articulations, avec main en griffe dans les MPS I, MPS II et MPS VI, une hyper laxité distale dans la MPS IV. Le syndrome du canal carpien.
Atteinte cutanée	Les taches mongoloïdes étendues (MPS I, MPS II et MPS VI), aspect en peau d'orange, lésions papuleuses granuleuses, une hyperpilosité.
Atteinte viscérale et digestive	L'hépto-splénomégalie des hernies inguinales et ombilicales volumineuses, hernie inguinale (un nourrisson), les troubles du transit (diarrhées, constipation).
Atteinte ophtalmologique	Les opacités cornéennes, opacités du cristallin, rétinopathie, une myopie ou un astigmatisme.
Atteinte cardiaque	Une hypertension artérielle par sténose vasculaire, la valvulopathie, infiltration myocardique.
Atteinte neurologique	Retard mental, épilepsie, hypoplasie du processus odontoïde et instabilité atlante-axiale, troubles du comportement.
Atteintes ORL et pulmonaire	Un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, atteinte pulmonaire restrictive ou obstructive, des infections répétées, Hypertrophie amygdalienne, surdité de transmission et de perception.

I.2.1 .H) Spécificités en fonction du type de MPS

Il existe un spectre clinique commun à tous les types de MPS, chacun présente des particularités bien spécifiques .

Tableau III : Spécificités en fonction du type de MPS [McKusick ,V et al 1989](#).

Type des MPS	Spécificités
MPS I-H	Les enfants sont normaux à la naissance avec des signes apparaissent dès les premiers mois de vie avec des signes morphologiques, viscéraux et orthopédiques (hernies inguinales/ombilicales, cyphose thoraco-lombaire, enraidissement artulaire, macrocéphalie, infections ORL récidivantes ou encombrement respiratoire chronique).

MPS I-S	Un syndrome du canal carpien, des opacités cornéennes, une surdité, parfois une atteinte valvulaire cardiaque et une compression médullaire.
MPS I-HS	Atteints de déficience intellectuelle modérée avec des manifestations physiques, osseuses et viscérales moins sévères que dans le type I-H et plus sévères que dans le type I-S.
MPS II –A	Proche de celui de la MPS I-H avec une atteinte neurodégénérative, atteintes viscérales et orthopédiques, une dégradation neurologique entre 6 et 10 ans, pouvant être accompagnée d'une épilepsie. Une atteinte cutanée avec des lésions nodulaires de couleur ivoire.
MPS II-B	Atteinte viscérale et ostéoarticulaires et dans la forme neurodégénérative. - Pas d'atteinte neurodégénérative, pas d'opacités cornéennes dans la MPS II
MPS III	Atteinte du système nerveux central avec une atteinte somatique plus tardive, une atteinte neurodégénérative progressive avec un syndrome pyramidal, extrapyramidal associé à une épilepsie, L'hépatosplénomégalie tardive par rapport aux signes de régression neuro-développementale.
MPS IV-A	Anasarque fœto-placentaire, des formes intermédiaires. L'atteinte orthopédique avec une dysostose multiple, un retard statural sévère, une déformation thoracique en carène, une cyphose thoraco-lombaire, un micromilieu, un cou court, une protrusion du massif facial inférieur, une hyperlaxité articulaire contrastant avec les autres formes qui sont enraidissant.
MPS IV-B	Atteinte essentiellement orthopédique avec déformation rachidienne et retard statural variable. Absence d'atteinte neurodégénérative et d'opacité cornéenne.
MPS VI	-Déformations squelettiques, des opacités cornéennes, des traits du visage épais et une obstruction des voies aériennes supérieures. Atteintes essentiellement ostéo-articulaire et cardio-pulmonaire.
MPS VII	- L'âge de révélation est le plus souvent anténatal par une anasarque fœto-placentaire et le pronostic est sombre. Le tableau clinique est proche de celui de la MPS I (forme sévère ou atténuée) lorsque le début se fait dans l'enfance.
MPS IX	-Dernière MPS décrite et exceptionnelle, elle se manifeste par de multiples masses péri-articulaires dans les tissus mous et des kystes synoviaux.

I.2.1. I) Traitements symptomatique et spécifique de la maladie MPS

Le traitement de la maladie MPS est symptomatique et l'évaluation du degré de l'atteinte fait appel à de nombreuses spécialités à savoir, l'ophtalmologie, la neurochirurgie, la pneumologue, la cardiologie, l'ORL et kinésithérapie. Ainsi la prise en charge de patients atteints de cette pathologie nécessite des traitements spécifiques tels que la greffe de moelle ou de cellules souches, le recours à une thérapie enzymatique (le traitement par enzymothérapie (TES), qui consiste à apporter de façon exogène au patient les enzymes recombinantes ou de substitution, grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires, à vie et actuellement utilisée pour les MPS de type I, II, IV, et VI. Alors que pour ceux du type III et VII, des essais thérapeutiques sont en cours d'évaluation (tableau VI) [Benmansour,A et al 2015](#).

Tableau IV : Enzymothérapies substitutives [Benmansour,A et al 2015](#).

Type	DCI	Nom	Posologie	Voie Intra-veineuse	Durée
MPS I	Iaronidase	Aldurazyme	100UI/Kg/S	Perfusion	3 à4H
MPS II	L'idursulfase	Elapraxe	0.5mg/kg/S	Perfusion	3 à4H
MPS IV	L'elosulfasealpha	Vimizim	2mg/kg/S	Perfusion	3 à4H
MPS VI	Galsulfaset	Naglazyme	1mg/kg/S	Perfusion	3 à4H

I.2.2 MALADIE DE GAUCHER

I.2.2 A) Définition

La maladie de Gaucher (MG) (sphingolipidose) est l'une des maladies de surcharge lysosomales, causée par un déficit enzymatique en glucocérébrosidase (GCase) (appelée aussi acide bêta- glucosidase ou glucosylcéramidase). Cette enzyme catalyse la première étape de la transformation du glucocérébroside en glucose et céramide. Son déficit entraîne l'accumulation de son substrat (le glucocérébroside) ou rarement en son activateur (saposine c) dans les cellules hépatiques, le splénique, la moelle osseuse et dans les poumons. Le glucocérébroside est un lipide complexe issu de la dégradation cellulaire et principalement des hématies qui s'accumule dans différents tissus (figure 2) [Atul B. Mehta.2019](#).

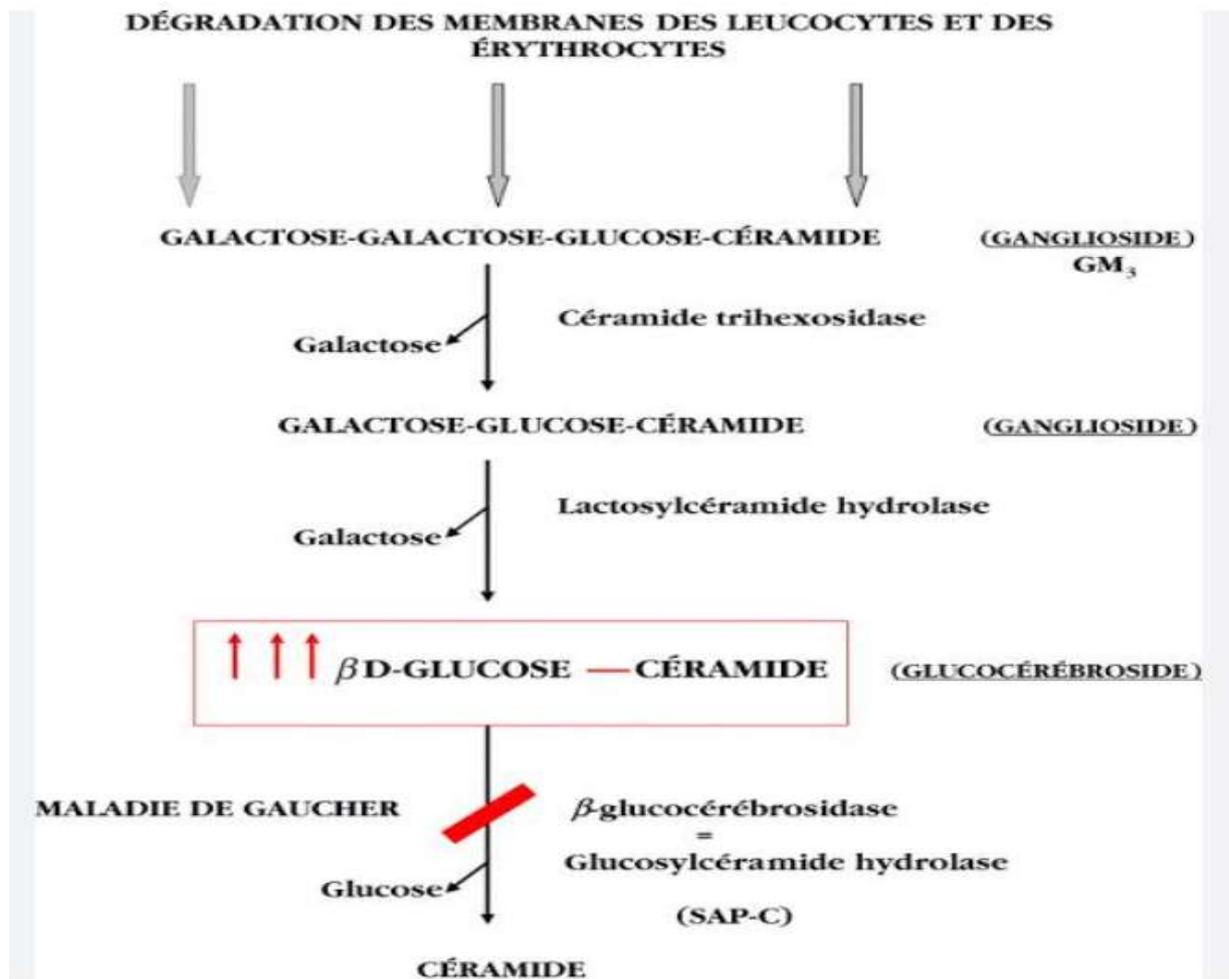


Figure 2 : Dégradation des membranes des leucocytes et des érythrocytes [L Yargui et al ,2005](#) .

I.2.2 .B)Epidémiologie

Dans la population générale : elle peut atteindre 1 /60000 naissances en 2002, dans la population juive ashkénaze : Elle peut atteindre 1 cas pour 800 naissances, avec 90 % des patients qui ont la MG de type 1 (dite forme non-neurologique), 1 cas pour 150,000 naissances atteint de MG de type 2 (dite neuronale aiguë) et 1 cas pour 200,000 naissances, qui ont la MG de type 3 [Stirnemann J et al 2001](#). [Meikle PJ 2007](#). En France : 502 patients ont été enregistrés dans le registre français de la MG, (446 adultes et 75 enfants) parmi lesquels 2/3 ont été traités, en 2015. Alors qu'en 2022 ,521 patients vivants ont été enregistrés dans le registre français, qui représente 1 cas pour 60,000naissances [Y Nguyen,et al 2019](#). En Suède : de nombreux cas de type 3 ont été décrits [Arnault p 2021](#)..En Afrique du Nord : Cette pathologie est considérée comme rare. En Tunisie :27 cas de la maladie MG ont été enregistrés entre 1983 et 2001, 20 cas de type 1 et 2 cas de type 2 et trois cas de type3 [M.chaabouniet al 2004](#). En Algérie : la prévalence est estimée à 1 / 70000 naissances [Berrah A 2021](#).

I.2.2 .C) Classification

Il existe 3 types de cette pathologie qui nécessitent des prises en charge différents. La classification est basée sur les symptômes. Les trois formes ont une évolution progressive (Tableau v) (25) [Regenboog, M et al., 2016.](#)

Tableau V : Atteintes liées à chaque type de MG. [Regenboog, M et al., 2016.](#)

	Type 1	Type 2	Type3
Neurologique	Pas d'atteinte	Atteinte grave	Convulsions troubles de la marche, ataxie cérébelleuse, syndrome extrapyramidal
Premiers symptômes	Tout âge	1ère année de vie	Enfance
Evolution de la maladie	Progressive	Progressive rapide	Progressive
Splénomégalie	Moins importante	Importante	Importante
Hépatomégalie	Moins importante	Importante	Importante
Ostéo articulaires	Douleurs fractures pathologiques tassement vertébraux ostéonécroses	Douleurs fractures pathologiques ostéonécroses	Douleurs fractures pathologiques Ostéonécroses

I.2.2.D) Génétique et mode de transmission

La MG est causée par des mutations du gène GBA 1q21. Son mode de transmission est autosomique récessif ; parmi les nombreuses mutations décrites (Figure4), 3 sont particulièrement fréquentes [Atul B. Mehta.2019.](#)

- La mutation N370S (Asn370 → Ser) : est la plus fréquente. La protéine Glucocérébrosidase (GCCase) aussi appelée (beta Glucosidase acide ou Glucosycéramidase) est altérée mais garde une activité résiduelle, expliquant sans doute que la majorité des patients présentant cette mutation ont une MG de type 1, sans atteinte neurologique [Pascal g et al 2023.](#)

- La mutation L444P (Leu444 → Pro) qui induit le phénotype plus sévère de la MG de type 3 et particulièrement en cas de forme homozygote [Pascal g et al 2023.](#)

- Enfin, la mutation G.84 ins G qui correspond à l'insertion d'une seconde Guanine au niveau du 84ème nucléotide. C'est une mutation non-sens où aucune protéine n'est synthétisée. Les

patients atteints sont hétérozygotes, car la forme homozygote serait létale [Pascal g et al 2023](#).

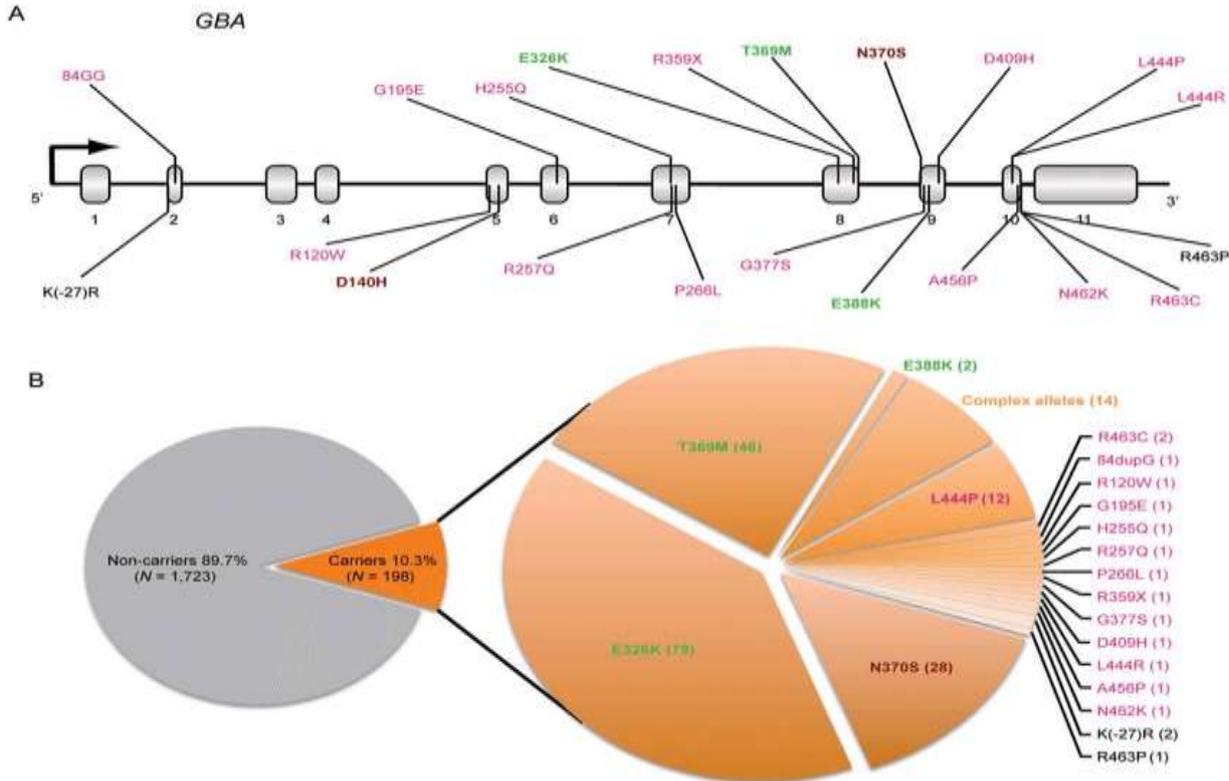


Figure 3 : Mutations de gène GBA 1q21qui causent la maladie de Gaucher [Pascal g et al 2023](#) .

Aussi, cette pathologie est causée par une autre mutation du gène PSAP, qui code pour son activateur saposine C responsable de la reconnaissance de Gcer par son enzyme Gcase (figure4) [Leurs a et al 2018](#) .

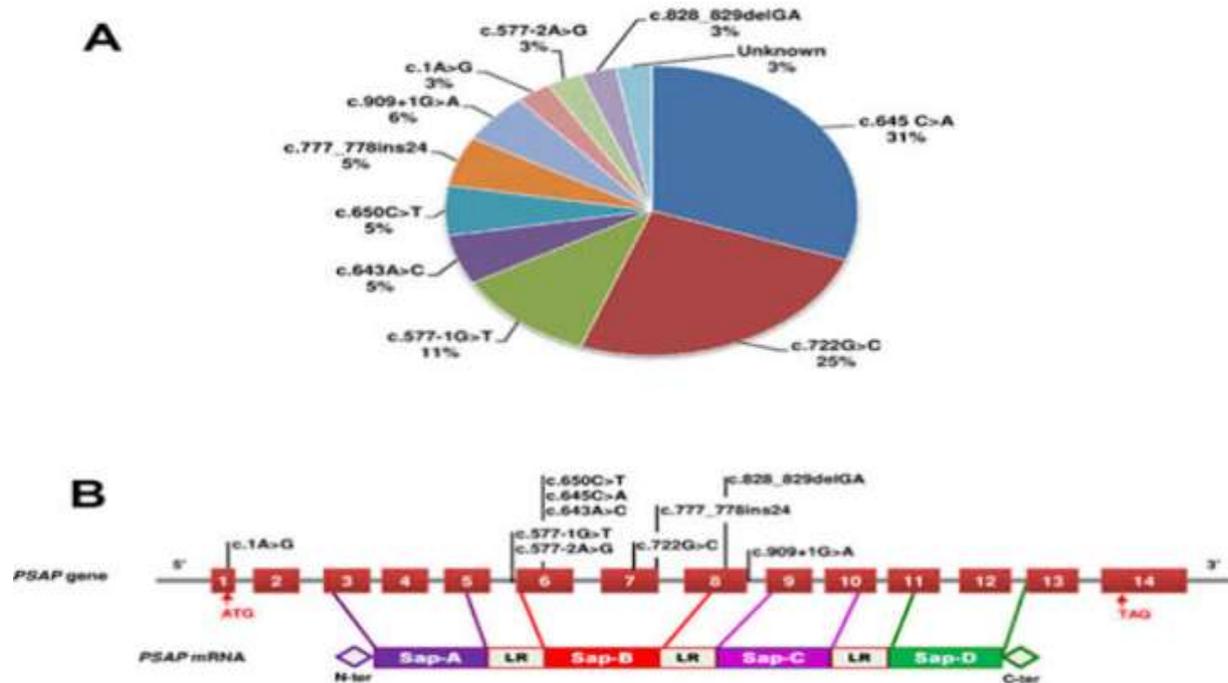


Figure 4 : Mutations du gène PSAP qui causent la maladie de Gaucher [Leurs a et al 2018](#) .

I.2.2. E Physiopathologie

De nouvelles stratégies ont été développées pour concevoir les mécanismes pathogéniques de la MG, telles que la voie métabolique alternative pour la Gcer qui est favorisée lorsque la voie classique de la Gcase est défectueuse [Berger M et Stirnemann J. 2016.](#) [Stirnemann et al. 2017.](#) [Hughes D et al. \(2019\).](#)

I.2.2. F) Diagnostic

Les symptômes de la maladie de Gaucher (MG) sont également présents dans d'autres maladies plus fréquentes, ainsi, un diagnostic de suspicion de la maladie de Gaucher peut être effectué sur la base des différents symptômes ainsi que de résultats de laboratoire. La confirmation est faite grâce à la mesure de l'activité de l'enzyme bêta-glucocérébrosidase dans un échantillon de sang qui révèle chez les patients atteints de la maladie de Gaucher une activité enzymatique fortement réduite. Une analyse génétique peut être effectuée chez ces patients afin de clarifier de façon précise l'origine génétique de ce défaut [Mistry PK, et al 2007.](#)

La majorité des patients atteints présentent une splénomégalie et une thrombocytopénie comme premiers symptômes [Pastores GM et al 2000.](#)[DynaMed et al 2017,](#) [Grabowski GA et al 2017.](#) Une anémie, une ferritine élevée, des anomalies des immunoglobulines et des lésions osseuses. Cependant, ces signes cliniques ou anomalies biologiques sont observés dans une variété

d'hémopathies malignes plus courantes [Lee JY et al 2012](#), [DynaMed 2017](#). Si le diagnostic de la maladie de Gaucher repose sur la quantité des enzymes défectueuses, des marqueurs sériques indiquant une surcharge macrophage (tels que la ferritine, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la chitotriosidase, etc.) peuvent également être testés. Par ailleurs, l'augmentation de la production de la chitotriosidase présente un marqueur d'atteinte de cette maladie. Il s'agit d'un marqueur biologique le plus sensible et le plus spécifique connu à ce jour pour cette maladie. La chitotriosidase permet de suivre l'évolution de la MG, notamment chez les patients bénéficiant d'un traitement. La présence de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse ne fournit pas de diagnostic formel, car plusieurs autres conditions médicales ont été associées à la présence de pseudo cellules de Gaucher, et les vraies cellules de Gaucher sont souvent confondues avec ces dernières. Les pseudos cellules de Gaucher sont observées dans plusieurs maladies hématologiques (myélome, maladie de Waldenström, lymphome, leucémie lymphoïde chronique, myélodysplasie) ou infectieuses (infections mycobactériennes) [DynaMed et al 2017](#). Aussi, l'observation des cellules de Gaucher dans une biopsie osseuse, sous microscope, oriente le médecin vers le diagnostic de cette pathologie. Les examens d'imagerie médicale peuvent permettre d'évaluer la taille de la rate et du foie et de déceler une éventuelle splénomégalie ou hépatomégalie [Cappellini MD et al 2017](#).

1.2.2 .I Traitement spécifique

Deux approches thérapeutiques spécifiques sont disponibles.

L'enzymothérapie de substitution qui est un traitement de première intention de la MG de type 1 symptomatique et de la MG de type 3 Il permet la dégradation du glycosylcéramide accumulé, améliorant ainsi les anomalies hématologiques, l'hépatosplénomégalie et la qualité de vie en quelques mois, Deux enzymes ont actuellement obtenu l'autorisation de mise sur le marché à savoir la : imiglucérase (AMM) (Cerezyme) et la vélaglucérase (VPRIV). Ces enzymes sont administrées en perfusions tous les 15 jours, Le traitement par réduction de substrat, miglustat (Zavesca) diminue l'accumulation du glucosylcéramide en excès. L'efficacité de ce traitement administré par voie orale est moins importante que le traitement enzymatique, et les effets secondaires plus fréquents ; d'où sa qualification d'un traitement de seconde intention. Le suivi des patients nécessite, en plus d'un suivi clinique régulier (tous les 3 à 6 mois), un suivi biologique comportant le dosage des différents marqueurs (tous les 6 à 12 mois), mais aussi un suivi radiologique osseux (IRM), tous les 6 mois au début, puis tous les 24 mois après stabilisation, et un suivi radiologique abdominal (échographie, IRM), tous les 12 à 24 mois, et une échographie cardiaque initiale chaque année en cas d'atteinte [Matt D 2021](#).

Chapitre II

Matériel et Méthodes

II. Matériel et méthodes

Notre étude s'est déroulée au niveau du service pédiatrie du Centre Hôpital Universitaire de Bejaia, durant une période de 15/03/2023 au 31/05/2023.

Objectifs du travail

Notre étude descriptive de la maladie de surcharge lysosomale dans la région de Bejaia a pour objectifs :

En premier lieu, faire une étude épidémiologique sur les cas enregistrés des maladies de surcharge lysosomale, qui touche les enfants au niveau du service pédiatrie de Targa Ouzemmour. Puis en deuxième lieu, établir le diagnostic clinique, génétique de ces patients, en mettant le point sur la nature des maladies les plus fréquentes qui touchent les différentes tranches d'âge des enfants à la wilaya de Bejaia, les facteurs précoces du diagnostic, la prise en charge de ces malades, le suivi thérapeutique pour chaque malade durant la période de notre stage. Mais aussi s'intéresser à l'impact de ces pathologies sur leur santé et les stratégies de prévention contre ces maladies.

II.1 Matériel

II.1.1. Population ciblée

Notre étude s'est déroulée au service pédiatrie du CHU Bejaia, sur des enfants atteints de différents types de maladies génétiques rares du surcharge des lysosomes. À cet effet, on a défini des critères d'inclusion portant les caractéristiques que doivent détenir les sujets ciblés par notre étude et d'autres critères d'exclusion qui ne doivent pas posséder ces patients

Collecte des données

La collecte des données a été faite quotidiennement de 9h à 16h sur une période allant de 15 Mars 2023 à 31 Mai 2023

II-2 Méthode

II.2.1. Réalisation du questionnaire

Nous avons établi un questionnaire (Annexe I), afin de collecter les informations sur les patients atteints des maladies du surcharge lysosomales. Le questionnaire a été anonyme. Il a été subdivisé en 2 parties. La première portait sur les informations recueillies auprès des

parents des patients, la deuxième partie a été consacrée au recueil des données à travers les dossiers des enfants malades. En outre, il a été laissé la possibilité d'apporter un commentaire libre en fin de questionnaire, qui été pris en compte pour avoir plus d'informations.

Il est important de souligner que ces informations obtenues à partir de plusieurs sources notamment auprès des parents des patients après leur accord, le médecin traitant, nous ont facilité la démarche dans la réalisation de cette étude et de noter des informations supplémentaires en plus de celles contenues dans les dossiers des patients.

Les parents des patients ont été rassurés sur le respect du secret professionnel et la confidentialité des informations recueillies.

A) Recueil des données auprès des patients

La collecte des données s'est faite d'une manière passive à partir des dossiers des malades d'une manière active, avec les parents des malades et leur médecin traitant.

Pour cela un questionnaire a été établi pour chaque patient, il contient :

- Âge
- Type de maladie de surcharge lysosomale
- Statut pathologique.
- âge du diagnostic de la maladie
- Circonstance du diagnostic de la maladie
- Sévérité de la maladie
- Signes cliniques
- Modalités thérapeutiques reçues.

À terme, les données génétiques obtenues,

B) Recueil des données à travers les dossiers

Elle a été effectuée sur la base des registres et des fiches de consultation ainsi que des registres d'hospitalisation et des dossiers médicaux des patients hospitalisés. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête préétablie qui comporte plusieurs volets :

- **Identité** : Nom, prénom, adresse complète, date d'entrée et de sortie.

- **Un volet épidémiologique** : le phénotype, le sexe, l'âge, l'origine géographique, l'enquête familiale, le suivi en pédiatrie.
- **Un volet clinique** : les signes fonctionnels et physiques, les complications aiguës et chroniques et l'hospitalisation.
- **Un volet biologique** : les analyses biologiques, enzymatiques, et des tests génétiques.

Chapitre II.3
Résultats et discussion

II 3. Résultats

Notre étude s'est déroulée au niveau du service de pédiatrie du CHU, Bejaia, sur 08 patients atteints de maladies du surcharge lysosomes, 05 patients atteints de maladie Mucopolysaccharidose de types (I, II, III), et 03 patients atteints de maladie Gaucher de types I.

➤ Âge et sexe

Notre étude a été réalisée sur 5 cas de malades mucopolysaccharidose confirmés. Ces malades sont âgés entre 4 ans et 13 ans. 3 d'entre eux sont du sexe féminin et 2 du sexe masculin

➤ Scolarisation, résidence et date admission au CHU

Les malades MPS sont tous de la wilaya de Bejaia. Dont 2 sont scolarisés, 2 non scolarisés et information manquante est notée pour 1 cas, Ils ont été admis au service de pédiatrie durant une période allant de 2019 jusqu'à 2023 (Tableau VI.).

Tableau VI : Données sur la scolarisation, l'adresse et la date d'admission au CHU des 5 cas cliniques mucopolysaccharidose .

Patients	Scolarisation	Adresse	Admission au CHU
P 01	Oui	Darguina	19/11/2019
P 02	Non	Feraoune	31/08/2020
P 03	Non	Seddouk	07/11/2022
P 04	Oui	Boukhalfa	25/05/2023
P 05	-	Bejaia	06/11/2019

➤ Données des antécédents

Les antécédents ont été déterminés pour tous les patients concernés par cette étude.

➤ Les antécédents personnels

Chaque patient présente des antécédents personnels propres à lui, avec certaines caractéristiques similaires avec les autres patients.

➤ Le poids lors de la grossesse

Le poids des nourissants à la naissance varie entre 2.8kg et 4.7kg. La macrosomie fœtale est marquée chez le patient 3 (figure 0

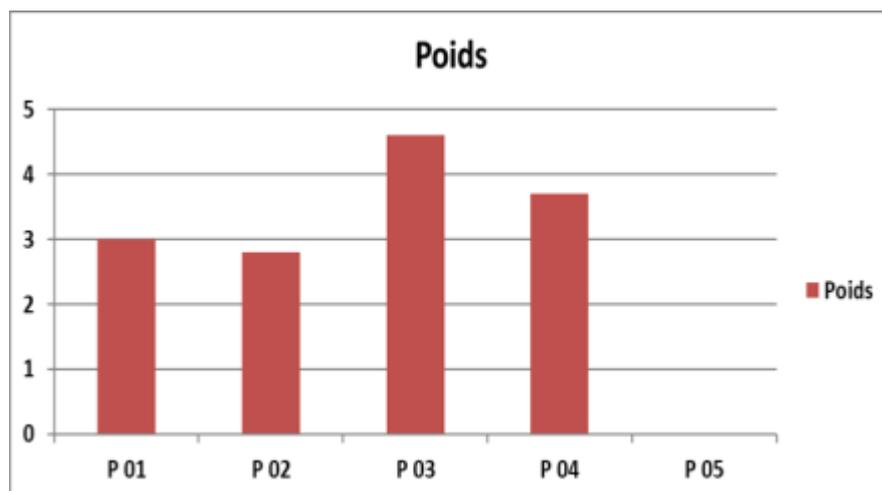


Figure 06 : Répartition de 5 cas cliniques atteints de la maladie Mucopolysaccharidose (MPS) selon le poids (kg) de naissance

➤ **La taille lors de la naissance**

Notre étude a été réalisée sur 5 cas de malades mucopolysaccharidose confirmés. Ces malades ont une taille lors de la naissance qui varie entre 40cm et 50cm(Figure 07).

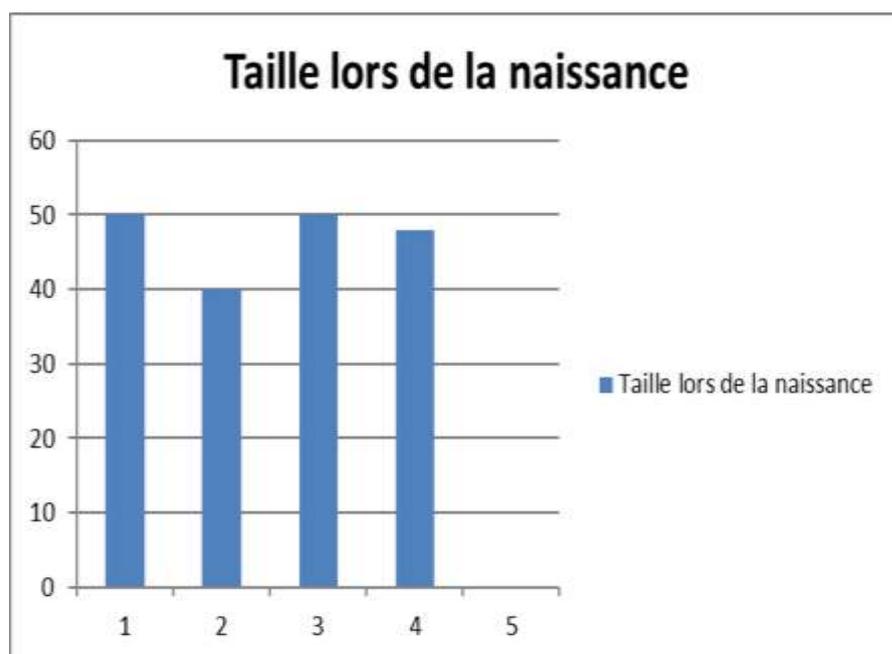


Figure 07 : Classement des 5 cas cliniques atteints de la maladie Mucopolysaccharidose (MPS) selon la taille es cm lors de la naissance

➤ La taille du périmètre crânien (PC) lors de la naissance

Concernant le périmètre crânien (PC) les valeurs sont normales.

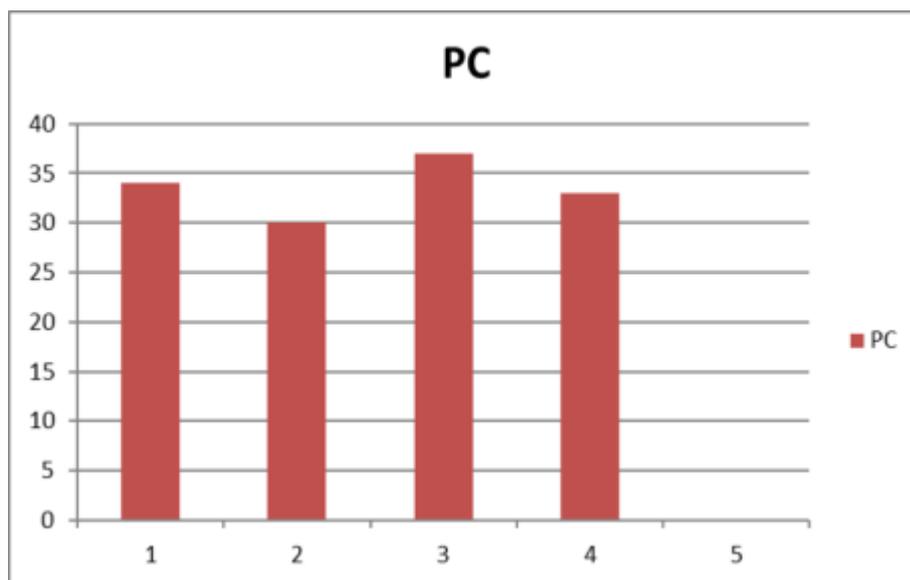


Figure 08 : Classement des 5 cas cliniques atteints de la maladie Mucopolysaccharidose (MPS) selon le périmètre crânien (PC) en cm.

Les antécédents pathologiques personnels

Les 4 cas cliniques souffrent de la rhinopharyngite et des angines à répétition, des otites à répétition, des complications respiratoires, des hépatomégalies, des splénomégalies. Par ailleurs, les patients 1, 2, 4 souffrent de complications cardiaques.

Le patient 1 est opéré pour une hernie, le patient 2 a fait une ablation de la végétation adénoïde et le 4^{ème} cas est opéré pour une hernie inguino-scrovale et a fait une ablation de testicules gauche.

➤ Les antécédents familiaux

Le 1^{er} et le deuxième cas sont issues de mariage consanguin, et ils ont les deux un frère décédé avant 1 ans suspecté qu'il était atteint de la maladie mucopolysaccharidose.

II.3.2 Statut pathologique

Le statut pathologique a été déterminé pour tous les patients concernés par cette étude. Ainsi, sur la base de l'interrogatoire, nous avons retrouvé 2 cas du mucopolysaccharidose de type I, et 2 cas de mucopolysaccharidose de type II, et seul 1 cas de mucopolysaccharidose de type III.

➤ Examens cliniques

Dans notre étude réalisée sur les 5 cas de mucopolysaccharidose, le gonflement de ventre, les saignements de nez et de la gencive, les crampes musculaires et l'apraxie oculomotrice ont été observés chez les 5 cas. Le retard mental est observé chez le 2^{ème} et le 3^{ème} cas et absent chez le 1^{er} et le 4^{ème} cas. Pour le 5^{ème} cas, les données ont été notées manquantes (tableau VII).

Tableau VII : Examen clinique à l'admission des 5 cas cliniques atteints de la maladie Mucopolysaccharidose (MPS)

Cas clinique	Gonflement de ventre	Saignements du nez et de la gencive	Crampes musculaires	Apraxie oculomotrice	Retard Mental	Retard de croissance
1 ^{er} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
2 ^{ème} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
3 ^{ème} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4 ^{ème} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
5 ^{ème} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui		

Par ailleurs, pour les 5 cas de mucopolysaccharidose, nous avons répertorié qu'ils présentent tous un faciès particulier, qui est un critère de diagnostic, des lèvres épaisses, des bosses frontales, l'exophtalmie, des oreilles basses implantées, et un cou court (tableau VIII)

Tableau VIII : Examen du faciès des 5 cas cliniques atteints de la maladie Mucopolysaccharidose MPS.

Cas clinique	Lèvres épaissies	Bosses frontales	Exophtalmie	Oreilles basses implantées	Cou court
1 ^{er} cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2 ^{ème} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
3 ^{ème} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4 ^{ème} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
5 ^{ème} Cas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

D'autres examens cliniques des 5 cas cliniques atteints de la maladie Mucopolysaccharidose (MPS) effectués ont été notés à savoir.

➤ **Examen de la peau**

Les cas cliniques 1, 2,3 et 5 présentent des infiltrations cutanées au niveau des mains et des pieds. Le cas clinique 4 présente l’Hirsutisme. Alors que, les cas cliniques 1, 2 et 4 présentent une légère limitation de l’articulation des épaules.

➤ **Examen ostéo-articulaire**

les cas cliniques 1,2, 3 et 4 ont des genoux valgus et flessum, le cas clinique 5 présente des pieds bot équin. Pour le cas clinique 4, il présente un thorax entonnoir.

➤ **Examen hépato-digestif**

Pour cet examen, nous avons marqué que le cas cliniques 1 et 4 présentent des examens difficiles gênés par la hernie ombilicale et la hernie ombilicale importante. Les cas cliniques 1,2, 3 et 4 : ont un transit conservé. Le cas clinique 5 a une auscultation : râles renflant et abdomen souple pas d’hépatomégalie (tableau IX).

Tableau IX : Examen hépato-digestif des 5 cas clinique atteints de la maladie mucopolysacharidose

Cas clinique	Examen hépato-digestif
1 ^{er} cas	Examen difficile gêné par la hernie ombilicale importante collet 10cm/6cm, transit conservé.
2 ^{ème} cas	Transit conservé
3 ^{ème} cas	Légère distension abdominale. Transit conservé.
4 ^{ème} cas	Examen difficile gêné par la hernie ombilicale. Transit conservé.
5 ^{ème} cas	Auscultation : râle renflant. Abdomen souple, pas d'hépatomégalie.

➤ **Examen pluri-pulmonaire**

De variables manifestations ont été notées pour cet examen où le cas clinique 1 n’a aucune déformation thoracique Alors que chez les cas cliniques 2 et 3, une ampliation thoracique symétrique a été signalée. Les cas cliniques 1 2 3 et 4 ont l’auscultation libre, et le cas clinique 5 présente une absence de détresse respiratoire obstruction nasale.

Tableau X : Examen pluri- pulmonaire des 5 cas cliniques atteints de la maladie mucopolysaccharidose.

Cas clinique	Examen pluri-pulmonaire
1 ^{er} cas	Pas de déformation thoracique, ampliation thoracique symétrique, auscultation libre.
2 ^{ème} cas	Déformation thoracique, ampliation thoracique symétrique, auscultation libre.
3 ^{ème} cas	Ampliation thoracique, auscultation libre
4 ^{ème} cas	Absence de détresse respiratoire, obstruction nasale, auscultation libre sans anomalie
5 ^{ème} cas	Absence de détresse respiratoire, obstruction nasale, auscultation libre sans anomalie Pas dyspnée

➤ **Examen cardio-vasculaire**

D'après les résultats obtenus, nous avons remarqué que l'examen cardiovasculaire est conservé chez tous les 5 cas cliniques.

➤ **Examen ORL**

Cas clinique 1 présente l'amygdalectomie et l'adénoïdectomie, le 3^{ème} cas clinique présente des angines à répétition. Alors que pour les Cas 4 et 5 les données sont manquantes.

II.3.3 Résultats des études des activités enzymatiques

Les analyses enzymatiques de 5 cas cliniques des MPS de la wilaya de Bejaia ont été étudiées (tableaux XI).

Plusieurs activités des enzymes responsables de la maladie MPS ont été dosées pour les cas cliniques identifiés au niveau du service pédiatrie de Bejaia. Les résultats obtenus ont révélé que chez le 1^{er} cas clinique, l'activité enzymatique de Alpha-iduronidase est 0 Umol/l/h, marqueur de l'atteinte de la maladie mucopolysaccharidose de type I(MPS I). Des tests génétiques ont été fortement recommandés.

Pour le 2^{ème} et 5^{ème} cas cliniques, les bilans enzymatiques sont manquants.

Pour le 3^{ème} cas clinique les résultats sont en faveur d'un déficit en iduronat-2sulfatase, maladie MPS type II(Hunter). Les autres activités enzymatiques étaient normales. Une diminution de l'activité enzymatique a été détectée pour le MPS II. Les Tests génétiques ont été recommandés, les symptômes cliniques ont suggéré tout type de mucopolysaccharidose. De même, pour 4^{ème} cas clinique, il a été diagnostiqué comme patient atteint de MPS type II

suite aux résultats obtenus avec une diminution de l'activité enzymatique Iduronat-2-sulfatase, où des tests génétiques ont été demandés.

5^{ème} cas clinique : bilan enzymatique manquant.

Tableau XI : Résultats des analyses enzymatiques des 5 cas cliniques atteints de la maladie mucopolysaccharidose.

Paramètre	Résultats des cas cliniques					Valeur de Références
	1 ^{er} cas	2 ^{ème} cas	3 ^{ème} cas	4 ^{ème} cas	5 ^{ème} cas	
Alpha-iduronidase	0	-	6.5	3.7	-	200-2614 u mol/L/h
Iduronat-2-sulfatase	12.50	-	0.0	0.0	-	6-32 u mol/L/h
N-Acetyl-glucosaminidase	4.90	-	12.0	3.4	-	0.75-5.2 u mol/L/h 74-
Galactosamin-6-sulfat sulfatase	1.72	-	-	-	-	0.2-4.4 u mol/L/h
Arylsulfatase B	13.26	-	3.7	5.0	-	6-120 u mol/L/h
Béta-glucuronidase						
Béta-Galactosidae						
N-Acetylgalactosamin-6-s	-	-	1.0	1.5	-	

II.3.4 Résultats des examens paracliniques

Les résultats des différents examens paracliniques effectués durant plusieurs visites médicales ont été notés pour chaque patient.

✓ 1^{er} cas clinique

Examen ophtalmologique : Acuité visuelle 10/10 pour les deux yeux.

Examen ORL a été noté normal.

Echographie abdomino-pelvienne : volumineuse éventration ombilicale à contenu mixte non compliqué.

Echo doppler cardiaque : les conclusions des analyses effectuées annuellement ont révélé :

18/06/2016 : Une mitrale importante d'origine rhumatismale par prolapsus incomplet de la grande valve mitrale.

08/03/2017 : une insuffisance Mitrale(IM) grade 3. Une dilatation modérée du ventriculographie Gauche(VG) sans HTAp et Une prophylaxie anti sorélienne

12/03/2018 : Une fuite mitrale stade 02. Légère dilatation du VG. Une bonne fonction VG. Un prolapsus de la grande valve mitrale. Une aorte régulière. Une Dilatation modérée d'Oreillette Gauche (OG).

30/01/2019 : des cavités non dilatées. Une bonne fonction systolique. Une fuite mitrale excentrée grade 02.

27/02/2019 : VG non hypertrophique non dilaté. Une bonne fonction VG. Une oreillette peu dilatée. Pas HTAp. Une valve mitrale épaissie hétérogène. Un Prolapsus de l'extrémité de la valve mitrale, calcifiée.IM grade 2 à 3 sans sténose. Un cordage fin souple de longueur normale.

03/09/2019 :IM grade2 à 3 avec un prolapsus de grande valve mitrale. VG modérément hypertrophique non dilaté. DTD à 41 cm. OG modérément dilaté. Pas HTAp. Un arrêt de caporal et Lasilix avec contrôle dans 1 an.

04/12/2019 : un audiogramme a été fait révélant une audition normale.

L'examen d'IRM cérébraux-médullaire a révélé un étage médullaire sans anomalie. Des lésions démolissant en plage péri -ventriculaires peu étendues bilatérales et symétriques. Une dilatation diffuse de l'ensemble des espaces sous arachnoïdiens et une dilatation diffuse des espaces de Virchow-robin. Une atrophie cortico-sous corticale fronton-temporale bilatérale et symétrique.

Echographie thoracique faite le **27/02/2023 a démontré l'absence** d'épanchement pleural liquidien, notamment à gauche. Une absence d'anomalie pariétal (costale) et respecte des tissus sous cutanés.

Examen IRM : Un examen IRM cérébro-médullaire en rapport avec un complexe lésionnel associant a été réalisé. Une lésion démyélinisant en plage péri ventriculaire peu étendues bilatérales et symétriques a été signalée. Avec une dilatation diffuse des espaces de Virchow-Robin une dilatation diffuse de l'ensemble des espaces sous arachnoïdiens. Aussi, une

Atrophie cortico-sous corticale fronton-temporale bilatérale symétrique a été conclue. L'ensemble de ces anomalies pouvant entrer dans le cadre d'une mucopolysaccharidose type I, sans anomalies à l'étage médullaire pas

✓ 2^{ème} cas clinique

***Echographie abdominale a été faite le 25/08/2019, révélant une** discrète splénomégalie homogène.

***Echo doppler cardiaque, (faite le 13/10/2019), a démontré une** fuite mitrale importante par prolapsus de la petite valve mitrale avec une dilatation des cavités gauches.

***Unité d'exploration Neuromusculaire l'examen a été fait le 15/12/2021.**

L'examen électro-neuromyographique met en évidence un ralentissement de la conduction sensitivomotrice des nerfs médians au passage des deux poignets. Le reste de l'examen est sans particularités. L'enfant nécessite une prise en charge spécialisée en Médecin Physique et de Réadaptation(MPR) et en appareillage (attelles cruro-pédieuses, attelles palmaires et une radiographie de la colonne totale de face debout).

***Echographie abdomino-pelvienne a été faite le 26/11/2021.** L'examen échographique s'est révélé sans anomalies.

IRM Cérébro-médullaire : fait le 08/02/2022 a mis en évidence une atrophie cortico sous corticale majeure diffuse et temporo-hippocampique. Une leucopathie diffuse inflammatoire ou dégénérative péri ventriculaire avec micronodules séquellaires du centre semi ovale. Une moelle attachée basse L3 sans anomalie de signal, Avec absence de sténose canalaire, et absence de compression médullaire. Notant au cours de cet examen sédation difficile.

Exploration d'électrophysiologique de l'audition PEA+ASSR : Cet examen est en faveur d'une atteinte auditive périphérique moyenne bilatérale ; le seuil auditif moyen est de 60 dB à droite et 70 dB à gauche.

✓ 3^{ème} cas clinique

Ce cas récemment diagnostiqué, pour cette pathologie, a effectué que deux examens

Le premier : examen Naso-Fibroscopie a été réalisé le 18/05/2023. Il a révélé une hypertrophie du cornet inférieure droite et une présence de sécrétions muqueuses de moyenne abondance dans le nasopharynx.

Le deuxième examen : Echo doppler cardiaque a été fait le **22/05/2023**. Les résultats ont signalé une échocardiographie sans anomalies. Une absence de vices valvulaires notables. Des cavités cardiaques non dilatées notables avec une bonne fonction VG systole – diastolique FE= 68 % une faible probabilité HTP et une péricarde sèche.

- ✓ **Par ailleurs**, les résultats de l'examen paraclinique des cas cliniques 4 et 5 sont manquants.

II.3.5 Données thérapeutiques

La stratégie thérapeutique appliquée est l'enzymothérapie substitutive. Les modalités thérapeutiques dépendent du patient, du type du MPS dont le patient est atteint et son degré de sévérité. Dans les cas identifiés au niveau du service pédiatrie de Bejaia, Une administration de l' Aldurazyme pour les malades de MPS type I et Hunterases pour les malades de MPS type II a été faite goutte à goutte par perfusion intraveineuse, selon ces modalités adoptées

Des examens et conduites communs ont été notés pour l'ensemble des cas cliniques à savoir la nécessité d'hospitalisation, faire les bilans biologiques complets (le bilan phosphocalcique et bilan hématologique) et des échographies de surveillance.

➤ **Conduites à tenir pour le 1^{er} cas clinique**

Une thérapie enzymatique substitutive a été effectuée chaque semaine pour le malade MPS I en administrant l'enzyme laronidase à 100u/kg /chaque semaine. Et cela en respectant une prémédication recommandée par le médecin à savoir : 20 mg de solumedrol en IVD. L'aldurazyme : 6.4 flacon à 500u+250cc SSI 0.9%. Débit : 5cc/h la 1ère heure.10cc/h la 2ème 20cc/h, la 3ème heure. 40 cc/h la 4ème heure et 80cc/h les heures suivantes.

➤ **Conduites à tenir pour le 2ème cas clinique**

La thérapie enzymatique substitutive (1er cuve d'Aldurazyme) est appliquée pour l'enfant âgé de 18mois, du poids10Kg atteint de la maladie MPS1, le 01/08/2020, par perfusion de 500 UI/5ml.

Une prémédication a été respectée en administrant : HHC, 5 mg/kg soit 50mg en Iv. Et en effectuant une perfusion d'Aldurazyme 100UI/Kg soit 1000UI soit (2flacons (10ml) d'Aldurazyme +90ml SSI).

➤ **Conduit à tenir pour le 3 ème cas clinique**

Le 3 ème cas clinique atteint de MPS II a reçu la 1ère cuve par perfusion Hunterase (2 mg/ml qui contient Iduresulfase-B), solution à diluer pour perfusion, a été faite le 12/2022

➤ **Conduite à tenir pour le 4ème cas clinique**

La même thérapie enzymatique substitutive a été appliquée pour le 4^{ème} cas clinique MPSII, le 05/06/2023, qui pèse 20Kg et âgé de 05 ans. Ce traitement consiste à administrer la 1^{ère} cuve par perfusion Hunterase(2 mg/ml) qui contient Iduresulfase-B)

➤ Il est à signaler que pour le 5^{ème} cas clinique les données sont manquantes.

II.3.6 Données individuelle des 3 cas cliniques atteints de la maladie de Gaucher (MG).

Nous avons trouvé 3 cas de patients atteints du malade de Gaucher de type I, au niveau du service de pédiatrie de Bejaia. Ils sont les trois de la wilaya de Bejaia, deux d'entre eux (2^{ème} et 3^{ème} cas) résident à Bejaia, alors que le 1^{er} cas est de Adekar.

Le 1^{er} cas clinique est un adolescent âgé de 14 ans scolarisé en 3^{ème} année moyenne, il a été admis au CHU de Bejaia le 24/12/2014 à l'âge de 5 ans pour prise en charge de la maladie Gaucher type I.

Alors que, le 2^{ème} patient est un enfant âgé de 8 ans scolarisé en 3^{ème} année primaire. Son diagnostic pour de la maladie Gaucher type I a été fait le 23/07/2018 à l'âge de 3 ans.

Le 3^{ème} cas a été diagnostiqué pour le même type de maladie de Gaucher I au même âge (3ans), cette patiente est 'une fille âgé de 10 ans, scolarisée en 5^{ème} année primaire.

II.3.7 Historique de la maladie

Les 3 cas ont été diagnostiqués atteint de cette pathologie, avec un début des symptômes marqué par une hépatomégalie, une splénomégalie, une thrombopénie, et une leucopénie. Après le dosage enzymatique en glucocérébrosidase (GCCase) (appelée aussi acide bêta-glucosides ou glucosylcéramidase). Une diminution de l'activité enzymatique de glucocérébrosidase (GCCase) (appelée aussi acide bêta- glucosides ou glucosylcéramidase) dans les leucocytes sanguins, la maladie de Gaucher de type I non neuropathique a été retenue. Il est à signaler que l'âge du diagnostic du patiente 3 a été fait précocement, après la confirmation de l'atteinte du 2^{ème} cas, Notant que les deux cas 2 et 3 sont frère et sœur.

II.3.8 Statue pathologique

Le statut pathologique a été déterminé pour tous les patients touchés par cette pathologie.

Examens cliniques

Les examens cliniques réalisés sur les 3 cas de maladie de Gaucher de type I ont révélé que le 1^{er} cas présente une micro adénopathie inguinal à gauche , une splénomégalie stade 05 et une

hépatomégalie .Le 2 éme cas clinique quant à lui, présente une hépatomégalie à 14 cm, une splénomégalie grade 05 et une adénopathie infra centimétrique au niveau inguinale , Aussi, le 3éme cas clinique présente une hépatomégalie à 14 cm, une splénomégalie grade 05 et une adénopathie infra centimétrique mais au niveau ombilicale

II.3.9 Résultats des études enzymatique et génétique

- ✓ **1er cas clinique** : Nous avons pu obtenir les résultats des bilans enzymatique et génétique effectués pour le 1 er cas. La mesure quantitative du marqueur lyso-GL-1 (lyso-GB1 : Glucosylsphingosine) a montré une concentration élevée (119.0MI) comparativement aux valeurs de références (0-14 MI). Ce résultat soutient le diagnostic de la maladie de Gaucher.

Par ailleurs, le test génétique a été effectué par la méthode PCR. Et a révélé des mutations qui ont été détectées à l'état hétérozygote (1226A>G), RecNcil(1258_1312del55 :1448T>C1483G-C:1497G-C). Les deux mutations ont été détectées à l'état hétérozygote, un allèle recombinant issu de la recombinaison entre GBA fonctionnel et le pseudo gène GBAP1.Le c.1226A-G entraine une mutation faux-sens bien connue p.N409 S. c'est-à-dire au niveau de codon 1226 le nucléotide A à était remplacé par G .La détection de deux mutations confirme la maladie de Gaucher.

✓ **2éme cas clinique**

Pour le 2 éme cas, nous avons pu avoir juste les résultats du test génétique. Ce dernier a été fait le 23/07/2018, par la méthode PCR. Deux mutations également ont été révélées pour ce cas clinique mais de nature hétérozygote. La première mutation est faux-sens pathogène fréquente : C.1226} G/P. N4095.La deuxième est une délétion connue dans l'exon 9. La détection de ces deux mutations confirme la maladie de Gaucher chez cet enfant.

II.3.10 Résultats des examens paracliniques

Les examens paracliniques ont été effectués en continu pour un meilleur suivi de l'état de santé du malade.

✓ **1er cas clinique**

L'examen TDM et IRM faits le 01/2015 : Absence totale d'atteinte pulmonaire ni cardiaque.

L'examen IRM abdominale : faite le 15/01/2015 a révélé une importante splénomégalie

homogène sans signes d'AH.TP, le rein gauche réduit en une poche liquidienne « Rein dysplasique kystique » et le rein droit sain, une hypertrophie compensatrice et absence de d'autres malformations du system urinaire. Une radiologie abdomino-pelvienne (faite le 24/02/2015) a signalé l'absence de RVU, de ce fait, l'examen a été conclu normal.

Par ailleurs, la scintigraphie rénale, un examen complémentaire a été effectué le 09/04/qui a démontré a que le rein gauche meut scintigraphiquement et le rein droit est fonctionnel avec un drainage satisfaisant. L'échographie abdomino-scrotale nous a renseigné sur un état de dysplasie kystique du rein gauche avec hypertrophie compensatrice du rein droite aspect homogène et une cryptorchidie inguinale bilatérale.

✓ **2ème cas clinique**

Pour le 2ème cas clinique une échographie abdominale lui a été faite le, 12/05/2018 a révélé une hépatho-splénomégalie homogène. Les radios du rachis, du crâne et radio des membres supérieures et inférieure ont été interprétées normales.

✓ **3ème cas clinique**

Concernant le 3ème cas clinique par manque de données des examens paracliniques, nous n'avons pas pu situer l'état de la patiente.

II.3.11 Donnes thérapeutiques

La prise en charge des cas atteints de la maladie de Gaucher a été la même pour les 3 patients avec la conduite à tenir à savoir, une hospitalisation établissement de bilans biologiques complets, phosphocalciques et hématologiques mais aussi des échographies de surveillance. Etant donné que les patients ont le même type de la maladie de Gaucher (Type I), la même thérapie enzymatique substitutive, d'imiglucérase, leur a été administrée goutte à goutte par perfusion intraveineuse. Cette thérapie enzymatique peut être appliquée à domicile. La dose recommandée est de 60 unités/une fois par 15 jours.

II.3.12 Donnes biologiques

Ces analyses biologiques ont été effectuées en moment du diagnostic.

Les bilans biologiques du 1^{er} et du 2ème cas marquent une diminution du taux d'hémoglobine (8.8g/dl et 8.0g/dl chez le 1^{er} et 2 ème cas respectivement) par rapport aux valeurs usuelles (Tableau XIV).

Tableau XIV : Bilans biologiques des 3cas cliniques atteints de la maladie de Gaucher de type I

Cas clinique	Bilan Biologique	Résultats	Référence
1er cas Fais-le 03/08/2014	HGB	8.8 g/dl	11-12g/dl
	GB	4.7 g/l	4.5-11.0g/l
2éme cas clinique	HGB	8.0g/l	4.5-11.0g/l
	GB	8.7 00	150000-
	PLQ	136 000	4500000g/l
	Hb	10	<10
	VS :1h	10	136-145
	2h :	30	
	Ionogramme : NA+	137,9	3.5-4.9
	K+	4,09	100-110
	Cl-	107,1	0.15-0.50
	Urée	0,31	1.2%
	Frottis sanguin	Normal	
	Sérologique : viral	(-)	
3éme cas clinique	Donnes manquantes		

II.4. Discussion

Discussion

Notre travail, s'est déroulé dans le Service de pédiatrie du C.H.U du Bejaia. C'est une étude de recherche active, descriptive sur une période de 03 mois sur les maladies génétiques rares à savoir sur les MPS et MG. Nous avons étudié les caractéristiques cliniques, paracliniques, biochimiques, et profils génétiques et épidémiologies des maladies de surcharge lysosomales. A base des données recueillies, les patients étaient âgés de 04 ans à 14 ans, la tranches d'âge concernées c'est l'enfance pour la maladie MPS. Ces dernières sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive, à l'exception de la MPS de type II qui est liée au chromosome X [Scarpa M., et al 2011](#) . À ce jour, 11 déficits enzymatiques donnant lieu à 7 types de MPS (I, II, III, IV, VI, VII, IX) ont été caractérisés. [Caillaud, C., 2014](#), Nos résultats ont révélé qu'il existe 2 patients de sexe féminin atteints de la maladie MPS I, 2 patients atteints par maladie MPS type II, et 1 patient atteint par la maladie MPS type III.

Par ailleurs, la plupart des patients ont été diagnostiqués pour cette maladie avant 5 ans., le diagnostic est difficile à faire car les premières manifestations de la maladie sont assez communes, comme la présence d'hernie inguinale ou ombilicale, d'opacités cornéennes, d'hépto-splénomégalie, un cou court, des infections ORL répétées, des anomalies du squelette, une gibbosité, des pieds varus ou valgus, des facies à traits grossiers et des signes cardiaques. Les manifestations tardives communes aux MPS sont la macrocéphalie, l'hydrocéphalie, des mains en griffe, des cheveux épais échaume, une surdité, des dents espacées et une arthropathie ils sont diagnostiqués sur la base de signes cliniques évocateurs. Une atteinte cognitive modérée chez les un patient de MPS I et d'autre patient de MPS II Le diagnostic a été confirmé par l'étude des GAG urinaires et de l'activité enzymatique.

Dans notre présente étude, 3 patients sont atteints de la maladie Gaucher type I. Deux patients de sexe masculin et 1 patiente de sexe féminin, ce qui confirme le mode de transmission de cette pathologie autosomique récessive.

La maladie de Gaucher reste sous-diagnostiquée car sa présentation clinique est peu spécifique et souvent méconnue. Les premières manifestations étaient souvent une splénomégalie et une thrombopénie. Le retard du diagnostic peut parfois excéder 10 ans et mener à des complications . Pour les 03 patients enregistrés atteints de maladie Gaucher types I, au niveau du service de pédiatrie CHU de Bejaia. Le diagnostic clinique a été fait selon les premières manifestations de la maladie qui sont à savoir, l'hépatomégalie, la Splénomégalie, la thrombopénie, la Leucopénie, micro adénopathie. Et qui a été confirmé par

le dosage de l'activité enzymatique de la B-Glucocérebrosidase, où une diminution de l'activité de B-Glucosides acide a été révélée dans les leucocytes sanguines, caractéristique de la maladie de Gaucher type I non neuropathique.

En ce qui concerne le statut pathologies de maladie de surcharge lysosomale dans la wilaya de Bejaia, notre étude a démontré que la maladie MPS est dominante sur la maladie Gaucher, Cette constatations est même au niveau national et mondial, en effet la maladie MPS est plus dominante que celle de Gaucher. Cette répartition des patients selon le type de maladie est fortement liée au type d'enzyme déficiente. Des analyses biochimiques et enzymatique permettent de confirmer le diagnostic en identifiant un déficit de l'activité enzymatique de la β -glucocerebrosidase pour la maladie gaucher et (Alpha-L-iduronidase, Iduronate-2-sulfatase Héparine-N-sulfatase alpha-N-acétylglucosaminidase acétyl-CoA: alpha-glucosamine-N-acétyltransférase N-acétylglucosamine-6-sulfatase Galactose-6-sulfatase (N-acétylgalactosamine6-sulfatase) Bêta-galactosidase Arylsulfatase B Bêta-glucuronidase Hyaluronidase)Pour la maladie des MPS.

En fonction des résultats obtenus, la thérapie enzymatique substitutive reste le moyen thérapeutique le plus utilisé afin de remplacer l'enzyme déficiente et de restaurer la fonction du lysosome. L'enzymothérapie substitutif permet d'améliorer la qualité de vie des patients qui présentent des maladies de surcharge lysosomale.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le but de notre étude était la détermination des profils épidémiologique, clinique et génétique des maladies de surcharge lysosomale dans la région de la wilaya Bejaia. Nous avons effectué des analyses des dossiers des patients atteints de cette pathologie. Après analyse des données recueillies au niveau du service pédiatrie de CHU Bejaia, nous avons identifié 5 patients, deux patients avaient MPS I, deux autres patients MPS II et un patient MPS III. Alors que pour la maladie de Gaucher, 3 patients ont été identifiés tous de type I.

Les mucopolysaccharidoses sont des maladies héréditaires rares dont le diagnostic d'orientation repose sur le dosage des mucopolysaccharides dans les urines. Le test génétique est le seul moyen de confirmation de la maladie et d'identification de types de MPS.

Le diagnostic de ces deux maladies génétiques rares est difficile à faire car les premières manifestations de la maladie sont assez communes. Ainsi, le diagnostic d'orientation repose sur le dosage des mucopolysaccharides dans les urines pour la maladie de MPS et Glucocérebrosidases(GCase) Pour la maladie de Gaucher. Le test génétique est le seul moyen de confirmation de la maladie et d'identification de types.

Le traitement de ces pathologies de surcharge lysosomale est basée sur l'enzymothérapie substitutif qui permet l'amélioration de la qualité de vie des patients de façon précoce pour éviter l'installation des signes et complications irréversibles.

Notre étude est préliminaire et les résultats obtenus, suggèrent une modification progressive des pratiques diagnostiques, en accord avec les recommandations actuelles. Et la recherche de la notion de consanguinité et de cas similaires familiaux est importante. C'est une maladie dont la prise en charge symptomatologique est multidisciplinaire.

Cette maladie semble mieux reconnue et donc diagnostiquée rapidement depuis 1990. Cette étude suggère également le rôle important du médecin interniste dans le diagnostic et la prise en charge des patients.

Références
Bibliographiques

Références

Atul B. Mehta. Common hereditary lysosomal storage diseases. *BMJ Best Practice*. Feb 2019.

Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H et al., "Incidence of Mucopolysaccharidoses in Tunisia", *La Tunisie Médicale*, vol. 87, no.11, pp. 782-785, 2009.

Benmansour A. Mucopolysaccharidoses. *Bata J Med Sci* 2015; 2:40-44, Baloghova J; Chief Editor: Elston DM. Mucopolysaccharidoses Type I-VII: emedicine.medscape.com/article/1115193-overview).

Benmansour, Abdelmadjid. Mucopolysaccharidoses. *Bata J Med Sci*, 2015, vol. 2,

Berger M, Stirnemann J. Maladie de Gaucher .*EMC Hématologie* 2016.11(1) :1-16(Article 13-012-I-10)

CAILLAUD, C. Principes des approches thérapeutiques pour les mucopolysaccharidoses. *Archives de Pédiatrie*, 2014, vol. 21, p. S39-S45.).

Chaabouni M ,Aoulou H, Tebib N, Hachicha M, Ben Becher S, Monastiri K , Yakoub M, Sfar T, M Elloumi M, Chakroun N, Miled M, Ben Dridi M. la maladie de Gaucher en tunisie (étude multicentrique) *la revue de médecine Interne* 2004 ,vol 25, pages 104-110

Dr ARNAULT PFERSDORFF, pédiatrie chroniqueur , "votre enfant de 0 à 16 ans "le nouveau guide tous les parents 2021, page 384.

feillet, F. ; Wiedemann, A. ; Jeannesson , E. ; Jaussaud, R. ; Journeau, P . Pédiatrie-maladie infectieuses Mucopolysaccharidoses. 1 avril 2016. volume 36, numéro 2, page 1-13

FROISSART, R. et BEKRI, S. Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses. *Archives de Pédiatrie*, 2014, vol. 21, p. S27-S31.).

FROISSART, R. et BEKRI, S. Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses. *Archives de Pédiatrie*, 2014, vol. 21, p. S27-S31 .

Grabowski, G.A. Phenotype, diagnostic and treatment of gaucher's disease. *Lancet* 2008, 372, 1263-1271. (GrossRef)

Groupement Maladies Héritaires du Métabolisme (G2M). Mucopolysaccharidoses. Filières de Santé Maladies Rares. Protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis La Plaine, France : Haute Autorité de Santé (HAS); 2016. Disponible à : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2659924/fr/mucopolysaccharidoses-mps. <https://fichesmanip.wordpress.com/2017/01/24/lorganisation-dune-cellule-eucaryote>

Huang WJ , Zhang X , Chen WW (2015). Gaucher disease : A lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 ; 19 : 1226.

Hughes D., Sidransky E. Gaucher disease : pathogenesis, clinical manifestation , and diagnostic (2019). Hahn S. (Ed), Up To Date. Waltham, MA : Up To Date Inc .

Hughes SD., Sidransky E. Gaucher disease : pathogenesis, clinical manifestation , and diagnostic (2019). Hahn S. (Ed), Up To Date. Waltham, MA : Up To Date Inc .

J Cell Biol (2021) 220 (6): e202102001

L. Chkioua, S. Khedhiri, Z. Jaidane, S. Ferchichi, S. Habib, R. Froissart, V. Bonnet, M. Chaabouni, A. Dandana, T. Jrad, H. Limem, I. Maire, M. Abdelhedi, S. Laradi. La mucopolysaccharidose de type I : identification des mutations du gène alpha-L-iduronidase dans des familles tunisiennes. *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 1183–1189)

L. Yargui, S. Mokhtari, M. Arab, A. Berhoun. le diagnostic biochimique de la maladie de Gaucher. *volme 12*, aout 2015, pages 1301-1309.

Leurs A ,chepy A ,Detonellare C, Pascal L , Galois P , Tran A, Caillaud C, Hatron P, Rose C ,Maladie de Gaucher de également de l'adulte ,vol 39 pages 589-593 juillet 2018.

Matt Demczko le manuel MDS version pour professionnels de la santé maladie de gaucher

McKusick ,V.A. :Mendelian Inheritance in Man.12th ed .1998 passarge,E.,et al.:Krankheiten infolge genetischer Defekte im lysosomalen Mucopolysaccharid-Abbau.Dtsch Med Wschr.99:144-158,1974

Meikle PJ, Fuller M, Hopwood JJ. Epidemiology and screening policy. In :Futerman AH, Zimran A, editors. Gaucher disease. Boca Raton : Taylor and Francis Group, LLC ed; 2007. p. 321–40

MICHAUD, M., BELMATOUG, N., CATROS, F., *et al.* Mucopolysaccharidoses: quand y penser? . *La Revue de Médecine Interne*, 2020, vol. 41, no 3, p. 180-188.

Mistry et al.(2010) . Glucocerebrosidase gen-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*,107(45),19473-19478.

Mucci,J, et Rozenfel, P.(2015) Pathogenesis of Bone Alteration in Gaucher Disease .The role of immune system .*Journal Of Immunologic Research* ,2015,1-6.

Novikoff AB, Novikoff PM, Quintana N DC. Studies IV. Interrelations reticulum. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1973; **21**: 1010.20

p.40-44)

Pascal G,Bernard G,Gérard C,incontournables en médecine générale ,vol 75-N 3 pages 198-206- mars 2008 .

Pastores,G.(2010).NeuropathicGaucherdisease.WienerMedizinische Wochenschrift,160(23_24),605-608

Pennock CA. Review and selection of simple laboratory methods used for the Study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of the Mucopolysaccharidoses.*J Clin Pathol* 29:111, 1976

Pennock CA. Review and selection of simple laboratory methods used for the Study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of the Mucopolysaccharidoses. *J Clin Pathol* 29:111, 1976

PETTAZZONI,Magali et FROISSART,Roseline .Diagnostic biochimique et moléculaire des maladies de surcharge lysosomale avec anomalies cytologiques.*Revue francophone des laboratoires*,2021,vol.2021,536, p. 58-66.

Pr Abdelkrim Berrah , Session d'information des journalistes sur les maladie rares en Algerie,a l'occasion de la celebration de la journée mondiale de lute contre les maladie rares, fevrier 2021.

Roux-Serratrice, C.; Grosbois, B.; et al. The French Gaucher's disease registry: Clinical characteristics,

Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, Mason RW, Tadao O, Tomatsu S. Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2018;125:4–17. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50(Suppl 5):v4–12.

Stimemann,J. ;Vigan,M. ;Hamroun,D. ;Heraoui,D. ;Rossi-Semerano,L. ;Berger,M.G. ;Rose,C. ;Camou,F. ;de Roux-Serratrice,C ; Grosbois,B.etal.The French

Gaucher's disease registry : Clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012, 7, 77, (Cross Ref)

Stirnemann J, Belmatoug N. Adult Gaucher disease. *Rev Med Interne.*

Stirnemann, J.; Vigan, M.; Hamroun, D.; Heraoui, D.; Rossi-Semerano, L.; Berger, M.G.; Rose, C.; Camou, F.;

Stirnemann et al. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International journal of molecular Sciences*, 18 (2), p441.

Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *British journal of haematology* 2005; **128**: 413-31.

Y Nguyen, et al. la maladie de Gaucher: quand y penser ? Gaucher disease: A review. *Rev Med interne.* 2019 Mai; 40(5): 313-322.

Annexe

République Algérienne Démocratique et Populaire.
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique.

Université Abderrahmane Mira Bejaia.
Faculté des sciences de la nature et de la vie.
Département biologie physico-chimique.
CHU TargaOuZemmour. Service pédiatrie.

Merci de votre collaboration en répondant à ce questionnaire dans le cadre d'une étude : cela ne vous prendra que 2 a 3 minutes.

Profils génétique, clinique et
épidémiologique des maladies génétiques
rares de surcharge lysosomale, dans le
service pédiatrie de Bejaia

1/Êtes-vous de à
Bejaia ?

la wilaya de

Oui

Non

.Si oui précisez :

.....

2/ Sexe ?

Féminin

Masculin

3/Age ?

0 - 3 Ans

4-10 Ans

11-16 Ans

4/Poids (kg) ?

0-3

4-10

11-22

23-34

35 -45

5/Êtes-vous scolarisé ?

Oui

Non

Niveau :

6/Êtes -vous atteint de la maladie du surcharge lysosomale ?

Oui

Non

.Si oui précisez le type de la maladie :

[Mucopolysaccharidoses](#)

[Sphingolipidoses](#)

[Mucolipidoses](#)

Si oui précisez :

Type 1

Type 2

Type 3

Précisez le nom de la maladie :

7/avez -vous fait des analyses ?

Oui

Non

.Si oui précisez le type des analyses effectués

A. Biochimique

NFS

Glycémie

Acide Urique

Protéines urinaires

Urée sanguine

Créatinine urinaire

Dosage enzymatique (beta glucoséribrosidase)

Dosage des marqueurs

Autre (précisez)

.....

B. Avez –vous fait des tests génétiques ?

Oui

Non

.si oui précisez :

.....

C. Avez –vous fait des tests radiologiques ?

Oui

Non

.si oui précisez :

.....

8/Est ce qu'un membre de votre famille est atteint par cette pathologie ?

Oui

Non

. précisez la personne atteinte :

Père

Sœur

Frère

Grand-père (cote parental)

Grand-mère (cote parental)

Grand-père (cote maternel)

Grand-mère (cote maternel)

Autre (précisez)

.....

9/Avez –vous un traitement en cours ?

Oui

Non

.si oui précisez :

.....

a- Le nom des médicaments :

.....

b-la posologie des médicaments :

.....

10/ Êtes-vous déjà hospitalisé ?

Oui

Non

11/avez-vous subi une opération ?

Oui

Non

A -Préciser le type d'opération :

.....

B-Préciser le type l'anesthésié appliquée

Local

Général

Autres (préciser)

.....

12/ avez-vous des effets secondaires reliés à l'anesthésié ?

Oui

Non

.Si oui précisez :

Maux de tête

Maux de gorge

Enrouement

Difficulté à avaler

Autre (préciser)

.....

13/ avez-vous une allergie :

Oui

Non

.si oui précisez contre quoi ? :

.....

14/ Sentez-vous des douleurs ?

Oui

Non

.Si oui précisez l'endroit

.....

.L'intensité de douleurs

Légère

Moyen

Intense

15/ Quelles sont les symptômes observés

Gonflement du ventre

Saignement du nez

Saignement de la gencive

Bleus hématomes

16/Avez-vous des problèmes respiratoires ?

Oui

Non

17/Avez-vous des crampes musculaires ?

Oui

Non

18/Avez-vous une atteinte neurologique ?

Oui

Non

19/Avez-vous une hépatomégalie ?

Oui

Non

20/Avez-vous une splénomégalie ?

Oui

Non

21/Avez-vous une Apraxie oculomotrice ?

Oui

Non

22/Etes-vous effectuer, pour un traitement ?

Enzymothérapie

Chimiothérapie

Immunothérapie

Dialyse

Radiothérapie

Autre (précisez)

.....

23/Quels sont les médecins qui ont diagnostiqué votre maladie ?

Médecin généraliste

Le pédiatre

L'hématologiste

Le neurologue

Autre (préciser)

.....

24/ pouvez-vous arrêter ce traitement ?

Oui

Non

25/votre croissance est-elle normale ?

Oui

Non

26/Quel est votre traitement pour cette pathologie ?

Les molécules chaperonnent

Des réducteurs du substrat

Autres (préciser)

.....

27/êtes- vous vacciné contre la COVIDE 19 ?

Oui

Non

28/Cette pathologie a -elle un impact sur votre vie ?

Oui

Non

. Si oui, préciser

.....

29/Cette pathologie a -elle un impact sur votre scolarisation ?

Oui

Non

. Si oui, préciser

.....

30/Quelles sont les précautions à prendre pour mener une vie normale ?

.....
.....
.....

Observations :

.....
.....
.....
.....

Etudiantes

-AISSOU Rebiha

-BOUCHERGUINE Celina

Encadreur : Dr CHERAFT- BAHLOUL Nassima.

Co-Encadreur : Pr.AHMANEHassina.

*** Merci pour votre coopération ***

Résumé

Dans Notre étude, nous nous sommes intéressés à effectuer faire une étude épidémiologique sur les cas enregistrés des maladies génétiques rares de surcharge lysosomale, qui touchent les enfants au niveau du service pédiatrie de Targa Ouzemmour (Bejaia). Puis établir le diagnostic clinique, génétique de ces patients, en mettant le point sur la nature des maladies les plus fréquentes qui touches les différentes tranches d'âge des enfants à la wilaya de Bejaia, les facteurs précoces du diagnostic, la prise en charge de ces malades, le suivi thérapeutique pour chaque malade durant notre étude. Mais aussi s'intéresser à l'impact de ces pathologies sur leur santé et les stratégies de prévention contre ces maladies. Deux maladies de déférents types ont été détectées à savoir la maladie mucopolysaccharidose (MPS) et la maladie de Gaucher. 5 patients atteints de la maladie (MPS), dont 2 filles atteintes de type MPS I (hurler), 2 garçons atteints de types MPS II (hunter), une fille atteinte de type MPS III (sanfilippo) et 3 patients atteints de la maladie de Gaucher tous de type I. Des analyses biochimiques, enzymatiques et génétiques ont confirmé le diagnostic retenu pour les patients. Qui ont été suivis et traités par l'enzymothérapie substitutive.

Mots clé : Lysosome, MPS, Gaucher, Enzymothérapie substitutive.

Summary

In our study, we were interested in carrying out an epidemiological study on the recorded cases of rare genetic lysosomal storage diseases, which affect children at level of the pediatric service of Targa Ouzemmour (Bejaia). Then establish the clinical diagnosis, genetics of these patients, by highlighting the nature of the most frequent diseases that affect the different age groups of children in the wilaya of Bejaia, the early factors of diagnosis, the care of these patients, therapeutic follow-up for each patient during our study. But also be interested in the impact of these pathologies on their health and the prevention strategies against these diseases. Two types of vas diseases were detected, namely the disease mucopolysaccharidosis (MPS) and Gaucher disease. 5 patients with the disease (MPS), including 2 girls with MPS I type (howler), 2 boys with MPS II types (hunter), one girl with type MPS III (sanfilippo) and 3 patients with Gaucher disease, all type I. Of the biochemical, enzymatic and genetic analyzes confirmed the diagnosis retained for thepatients. Who have been monitored and treated with enzyme replacement therapy.

Keywords: Lysosome, MPS, Gaucher, Enzyme replacement therapy

ملخص

في دراستنا ، كنا مهتمين بإجراء دراسة وبائية على الحالات المسجلة للأمراض الوراثية النادرة من الحمل الزائد الليزوزومي ، والتي تؤثر على الأطفال في خدمة طب الأطفال في تارغا أوزيمور (بيجايا). ثم قم بتأسيس التشخيص ، السريري الوراثي لهؤلاء المرضى ، من خلال وضع الأمراض الأكثر شيوعًا في الفئات العمرية للأطفال المختلفين إلى العوامل المبكرة للتشخيص ، رعاية هؤلاء المرضى ، متابعة علاجية لكل مريض أثناء المريض أثناء دراستنا. ولكن كن مهمًا أيضًا بتأثير هذه الأمراض على صحتهم واستراتيجيات الوقاية ضد هذه الأمراض. تم الكشف عن مرضين من ، بما (MPS) والمرض اليسار. 5 مرضى يعانون من المرض (MPS) الأنواع التأبحية ، وهما مرض الغشاء المخاطي III ، وفتاة من النوع MPS II (Hunter) في ذلك فتاتان مع نواب من النوع الأول (الصراخ) ، واثنين من الأولاد مع جميعهم من النوع الأول. أكدت التحليلات الكيميائية Gaucher و 3 مرضى يعانون من مرض دي (Sanfilippo) الحيوية والأنزيمية والوراثية التشخيص المختار للمرضى. التي تم اتباعها وعلاجها بالعلاج الإنزيمي البديل.

الكلمات المفتاحية: الليزوزوم ، نائبا ، من اليسار ، والعلاج الإنزيمي البديلة