

Difficultés de prise en charge néonatale des maladies héréditaires du métabolisme en Tunisie

Inborn errors of metabolism in neonatal period: a challenging management in tunisia

Fatma Zohra Chioukh¹, Ahlem Chaabane¹, Tarek Khemis¹, Awatef Jlassi², Naziha Kaabachi², Kamel Monastiri¹

1-Service de Réanimation et de Médecine Néonatale de Monastir/ Faculté de Médecine de Monastir

2- Laboratoire de Biochimie- La Rabta/ Faculté de Médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction : Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) à révélation néonatale sont particulières par le terrain dans lequel elles s'expriment et l'urgence diagnostique et thérapeutique qu'elles imposent.

Objectif : Relever les particularités cliniques des MHM à révélation néonatale et les difficultés dans leur prise en charge.

Méthodes : Etude rétrospective menée dans le service de réanimation et de médecine néonatale de Monastir sur une durée de 8 ans (2010-2017) portant sur les nouveau-nés pris en charge pour une MHM confirmée.

Résultats : Nous avons inclus 32 nouveau-nés. Soixante cinq pourcent étaient issus de mariage consanguin. Une histoire familiale de décès dans la fratrie et/ou de maladie métabolique confirmée a été retrouvée respectivement dans 56,3% et 40,6% des cas. La symptomatologie clinique était apparue dès la naissance dans 31% des cas et après un intervalle libre dans 69% des cas. Une détresse neurologique était le principal motif d'admission (72% des cas). Le traitement s'est basé sur une épuration endogène (régime spécial), ou exogène (exsanguino-transfusion ou dialyse péritonéale) et /ou un cocktail vitaminique. Le taux de mortalité était 72%.

Conclusion : Les MHM à révélation néonatale nécessitent un équipement sophistiqué et disponible afin d'entreprendre rapidement un traitement adéquat pour les pathologies curables, réduisant ainsi la mortalité et le risque de séquelles neurologiques à long terme, et d'établir le diagnostic en vu d'un conseil génétique.

Mots-clés

Nouveau-né, Maladies rares, Maladies héréditaires du métabolisme, Réanimation

SUMMARY

Objective: To assess clinical presentation of inborn errors of metabolism in neonatal period and to identify challenges in their management.

Methods: This is a retrospective study carried out in the department of Intensive Care and Neonatal Medicine of Monastir in Tunisia from January the 1st 2010 until December the 31st 2017. All hospitalized newborns with life-distress related to confirmed or suspected IEM were included.

Results: We identified thirty-two IEM with an incidence of 1/1630. Sixty five per cent were born to consanguineous parents. Symptoms were already present at birth in 31% of cases and after a symptom-free interval in 69% of cases. The most common presenting manifestations were neurological distress (72%). We confirmed the specific diagnosis for 26 patients, but 6 patients had unidentified IEMs because of difficulties to perform certain analyzes. The diagnosis was confirmed after death in 16% of cases. The most important measures used to manage the intoxication were removal of toxic products and vitamin therapy. The neonatal death rate was 72%.

Conclusion: The results illustrate challenges encountered in disease management highlighting the importance of prenatal diagnosis and newborn screening for inherited metabolic disorders, which is not yet available in our country.

Key-words

Newborn, Rare diseases, Inborn errors of metabolism, Intensive care.

INTRODUCTION

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) à révélation néonatale sont particulières par l'âge de début précoce qui rend compte de la gravité du déficit enzymatique et donc de la maladie. Elles posent un problème diagnostique par la difficulté de les repérer parmi les nombreuses pathologies néonatales, d'autant plus que le nouveau-né déclare souvent sa maladie par des symptômes non spécifiques. Ce qui nécessite de choisir et de réaliser rapidement les bilans adéquats qui confirmeront le diagnostic. Aussi, elles posent un problème thérapeutique par l'urgence de la prise en charge des perturbations métaboliques afin de réduire le risque de décès ou de séquelles graves, et ultérieurement par l'initiation, sans délais, du traitement étiologique. Ces caractéristiques rendent compte des spécificités des MHM en période néonatale et des impératifs de leurs prises en charge [1-3]. Nombreuses maladies demeurent, à nos jours encore non traitables. La priorité doit être donc de reconnaître une maladie traitable car le pronostic est fonction de la rapidité de sa prise en charge. L'objectif de cette étude était de relever les difficultés dans le diagnostic et le traitement des MHM à révélation néonatale en Tunisie.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, mono-centrique qui a porté sur les nouveau-nés pris en charge dans le service de réanimation et de médecine néonatale de Monastir pour une MHM. La période d'étude était de 8 ans, allant du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2017. Les interruptions médicales de grossesse pour une maladie héréditaire du métabolisme confirmée en anténatal ont été exclues de l'étude.

Résultats :

Durant la période d'étude, le nombre total des naissances vivantes (NV) enregistrées à la maternité de Monastir était de 52162 nouveau-nés. Nous avons identifié 32 patients atteints de MHM à révélation néonatale, soit une incidence globale de 1/1630. Ces patients étaient originaires de différentes régions de la Tunisie, principalement Monastir (N=12), Sousse (N=5) et Mahdia (N=4). Une consanguinité parentale était retrouvée dans 65% des cas (N=21) et 71% des parents étaient des cousins germains.

La symptomatologie clinique était apparue dès la naissance dans 10 cas, et après un intervalle libre

moyen de 55 heures dans 22 cas [1 heure - 16 jours]. L'âge moyen à l'admission était de 4 jours [1 heure - 21 jours]. Une détresse neurologique était le principal motif d'admission (72% des cas), essentiellement représentée par des convulsions et/ou des mouvements anormaux (9 cas) suivis d'une hypotonie (7 cas) (Tableau 1)

Tableau 1: Motifs d'admission

Motifs d'admission	Nombre	%
Convulsions	9	29
Hypotonie	7	22
Hypoglycémie	6	19
DRNN	3	9
Faible réflexe de succion	2	6
Diagnostic anténatal	2	6
Accès de cyanose	1	3
Coma	1	3
Vomissements	1	3

DRNN: Détresse respiratoire néonatale

A l'examen clinique, nous avons relevé une dysmorphie faciale chez 10 patients, une hépatomégalie chez un patient et une odeur particulière des urines de type fenugrec chez 5 patients, en l'absence de consommation de ce produit par la mère ou par le nouveau-né. Le délai moyen de réalisation du bilan métabolique par rapport à la naissance était de 7 jours [1 - 29 jours]. Le délai moyen de sa récupération était de 24 jours [7jours-2mois]. Nous avons pu confirmer le diagnostic spécifique chez 26 patients, et six autres étaient suivis pour une MHM non identifiée suite à des difficultés de confirmation. Neuf pathologies ont été diagnostiquées ; il s'agissait essentiellement des maladies peroxysomales (Syndromes de Zellweger (N=6) et Pseudo Zellweger (N=3)), de la Leucinose ou maladie du sirop d'érable (*Maple Syrup Urine Disease*) (N=5) et de l'hyperglycinémie sans cétose (N=4) (Tableau 2). Le diagnostic a été confirmé après le décès du patient dans 16 % des cas.

Nous avons relevé trois nouvelles co-morbidités dans notre étude: Une hyperglycinémie sans cétose chez un nouveau-né ayant un frère décédé par une leucinose néonatale et une hyperglycinémie sans cétose, une leucinose associée à une ichtyose lamellaire congénitale et un syndrome de Zellweger associé au syndrome de Noonan. Deux nouveau-nés avaient une MHM diagnostiquée en anténatal (Syndrome de Pseudo Zellweger et hyperglycinémie sans cétose), l'interruption médicale de grossesse a été refusée par les parents.

Tableau 2: Diagnostics retenus

Motif d'admission	Nombre	%
Syndrome de Zellweger	9	29
Leucinose	5	16
Hyperglycémie sans cétose	4	12
Acidurie organique	3	9
Cytopathie mitochondriale	3	9
Hyperinsulinisme congénital	1	3
Convulsions sensibles à l'acide folinique	1	3
MHM non étiquetées	6	19

MHM : maladies héréditaires du métabolisme

Un bilan sanguin et urinaire de débrouillage a permis d'orienter le diagnostic dans la majorité des cas. Les principales anomalies biologiques étaient une acidose métabolique retrouvée chez 50 % des patients, une acétonurie, une hyperammoniémie et une hyperlactacidémie retrouvées chacune chez 25 % des nouveau-nés. L'étude moléculaire de nos patients a permis d'identifier des mutations dans certaines pathologies (Tableau 3).

La prise en charge thérapeutique s'est basée sur un régime spécial (épuration endogène) pour les MHM par intoxication. Deux patients ayant une encéphalopathie sévère ont eu une épuration exogène par exsanguino-transfusion ou par dialyse péritonéale. Une supplémentation vitaminique a été administrée à 9 patients. La mortalité en période néonatale était de 21,8% et a concerné la totalité des patients ayant une maladie peroxysomale ou une hyperglycémie sans cétose. L'évolution était favorable pour huit patients qui sont actuellement suivis à la consultation externe. Le taux de décès global était de 72% avec une moyenne d'âge de 7 mois [4jours-4ans et demi].

Un conseil génétique a été délivré pour tous les parents des patients diagnostiqués atteint de MHM. Le diagnostic prénatal pour ces maladies qu'il soit enzymatique ou moléculaire, a été réalisé 12 fois. Il a indiqué une interruption médicale de la grossesse 5 fois, cependant, cette solution a été refusée pour 2 grossesses.

Tableau 3 : Anomalies moléculaires identifiées chez nos patients

MHM	Gènes étudiés	Mutations/délétions
Leucinose (MSUD)	BCKDHB	c.716A>G c.502C>T
Hyperglycémie sans cétose (NKHG)	GLDC	Del Exons 1 à 15 Del Exons1à15 c.1- ?_ 1850+ ?del
Acidurie Pyroglutamique	GSS	IVS9-1G>A
Syndrome Pseudo Zellweger	HSD17B4	N457Y c.1369A>T (p.Asn457Tyr)

BCKDHB : Branched chain keto acid dehydrogenase; GLDC : Pyridoxal phosphate dependent glycine decarboxylase ;GSS : Glutathione synthetase ;HSD17B4 :D-bifunctional protein gene.

DISCUSSION

Le diagnostic des MHM dans cette étude a été tardif dans la majorité des cas en raison des difficultés techniques de réalisation et d'acheminement des bilans métaboliques jusqu'au laboratoire de Biochimie La Rabta de Tunis (CAA, CAO, points redox...), actuellement le seul dans le pays à réaliser ces examens. A cela s'ajoutent parfois des difficultés d'interprétation soit du fait de prélèvements mal réalisés, soit parce que le tableau est atypique. La comorbidité, c'est-à-dire la coexistence de deux, voire trois maladies, chez un même individu ou chez des individus de la même famille, rend leur diagnostic encore plus difficile par l'intrication de plusieurs signes cliniques et/ou biologiques [4]. Développer un registre national des patients serait un outil précieux pour évaluer de manière plus appropriée le spectre de co-morbidité au niveau de la population Tunisienne. Par ailleurs, plusieurs examens spécialisés ne se faisant qu'à l'étranger, ont un coût élevé et ne sont pas toujours remboursés par la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). Ceci augmente le nombre de cas non étiquetés comme en témoigne nos résultats. La gravité de certaines MHM chez le nouveau-né, s'ajoutant à toutes ces difficultés d'exploration, explique aussi le pourcentage élevé de diagnostics obtenus après le décès, comme illustré dans notre étude.

Dans certaines pathologies, l'odeur des urines peut orienter le pédiatre. En effet, l'odeur de fenugrec dans le contexte d'une détresse neurologique néonatale doit faire évoquer le diagnostic d'une leucinose néonatale et indiquer le transfert du nouveau-né dans un service spécialisé [5]. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet de détecter plusieurs centaines de métabolites et donc

d'orienter le diagnostic de plusieurs MHM [6]. Dans notre série, le diagnostic de leucinose a été évoqué sur des éléments cliniques et rapidement orienté par la SRM avant le résultat du bilan métabolique. Ainsi, pour certaines MHM et lorsque les délais d'obtention des résultats sont longs, la SRM réalisée rapidement, peut constituer une alternative intéressante pour le diagnostic positif.

Le traitement des MHM à révélation néonatale, est lourd et d'application difficile dans notre pays. Ces pathologies, notamment les aminoacidopathies et les aciduries organiques, nécessitent un traitement prolongé et spécifique basé essentiellement sur des régimes spéciaux comportant des aliments de substitution qui ne sont pas considérés comme des médicaments spécifiques et sont hautement taxés. Par ailleurs, les thérapeutiques à visée substitutive ou épurative ne figurent pas dans le régime de base de la CNAM. Dans ces conditions de défaillance dans la prise en charge des frais de traitements des MHM, un dépistage néonatal systématique de ces maladies devient utopique. En effet, ces obstacles font perdre tout l'intérêt de la prise en charge précoce et adéquate, seule garant d'une survie sans séquelles. En Tunisie, ce dépistage néonatal des MHM se heurte à plusieurs problèmes, notamment le coût, la disponibilité immédiate des équipements nécessaires et la logistique complexe pour l'envoi et la récupération des résultats. Or, le dépistage doit se faire le plus précocement possible afin d'instaurer le traitement avant l'apparition des symptômes [7], encore faut-il que ce traitement soit disponible et pris en charge par un tiers payant.

Contrairement au dépistage néonatal qui doit être réalisé pour toutes les naissances vivantes d'une population, le diagnostic prénatal des MHM est indiqué à une échelle individuelle. En effet, il doit être proposé en cas d'antécédent de MHM confirmé chez un cas index et ceci par la mise en évidence d'un déficit enzymatique ou d'une mutation décelable par l'étude des cellules fœtales lors d'une grossesse subséquente ou en cas de MHM familiale connue [8].

La décision de faire une interruption médicale de grossesse (IMG) est difficilement acceptée dans notre société comme le montre le refus de deux familles dans cette étude. En effet, les parents se trouvent tiraillés entre le sentiment d'atteinte aux principes sacrés de droit à la vie et de la dignité de l'être humain, et entre le désir de l'enfant parfait.

CONCLUSION

La prise en charge des MHM à révélation néonatale est encore problématique dans notre pays avec des difficultés d'ordre diagnostique et thérapeutique. De plus, certaines maladies sont greffées de nombreuses complications nutritionnelles et infectieuses et d'une lourde mortalité. La collaboration avec la CNAM est indispensable voire vitale pour ces enfants étant donné le coût élevé des traitements médicamenteux et diététiques souvent non encore disponibles en Tunisie.

Conflits d'intérêt: Aucun.

Remerciement : Les auteurs remercient madame Aida Turki pour les efforts fournis pour la réalisation des prélèvements et leur acheminement aux laboratoires spécialisés ainsi que madame Noura Ladib pour sa prise en charge diététique des patients.

RÉFÉRENCES

1. El-Hattab AW, Sutton VR. Approach to Inborn Errors of Metabolism in Pediatrics. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):xix-xx. doi: 10.1016/j.pcl.2018.01.001.
2. Sedel F. Maladies héréditaires du métabolisme en réanimation: explorations, stratégies diagnostiques et principes thérapeutiques. Springer. 2012;21(5):572-82.
3. Lamireau D, Benoist JF, Labarthe F. Maladies métaboliques en période néonatale : Quand y penser ? *Arch Pédiatri.* 2012;19(6):H156-H8.
4. Romdhane L, Messaoud O, Bouyacoub Y, Kerkeni E, Naouali C, Cherif Ben Abdallah L, et al. Comorbidity in the Tunisian population. *Clin Genet.* 2016;89(3):312-9.
5. Monastiri K, Limame K, Kaabachi N, Kharrat H, Bousnina S, Pousse H, et al. Fenugreek odour in maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis.* 1997;20(4):614-5.
6. Galanaud D, Nicoli F, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Dormont D, Girard N, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy. *J Radiol.* 2007;88(3 Pt 2):483-96.
7. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):281-93.
8. Cleary MA, Wraith JE. Antenatal diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Dis Child.* 1991;66(7 Spec No):816-22.