

Phénotype clinique et spectre mutationnel de la maladie de Gaucher pédiatrique en Tunisie

Hadhami Ben Turkia*, Imène Riahi*, Hatem Azzouz*, Saloua Ladab ***, Wafa Cherif **, Amal Ben Chehida*, Mohamed S. Abdelmoula*, Catherine Caillaud****, Jalel Chemli*****, Sonia Abdelhak **, Néji Tebib*, Marie F. Ben Dridi*.

*UR 25/04, Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta, Tunis

**UR 26/04, Laboratoire de Génétique, Institut Pasteur de Tunis

***Service d'Hématologie et de Greffe de moelle osseuse, Centre National de greffe de moelle osseuse, Tunis

****Laboratoire de Biochimie et de Génétique métabolique, Hôpital Cochin, Paris

***** Service de Pédiatrie, Hôpital Sahloul, Sousse

H.Ben Turkia, I.Riahi, H.Azzouz1, S. Ladab, W.Cherif, A.Ben Chehida, M.S. Abdelmoula, C.Caillaud, J.Chemli, S.Abelhak, N.Tebib1, M.F. Ben Dridi.

H.Ben Turkia, I.Riahi, H.Azzouz1, S. Ladab, W.Cherif, A.Ben Chehida, M.S. Abdelmoula, C.Caillaud, J.Chemli, S.Abelhak, N.Tebib1, M.F. Ben Dridi.

Phénotype clinique et spectre mutationnel de la maladie de Gaucher pédiatrique en Tunisie

Phenotype and mutational spectrum in Tunisian pediatric Gaucher disease

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°03) : 158 - 162

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°03) : 158 - 162

R É S U M É

Prérequis: La maladie de Gaucher est une sphingolipidose d'expression très hétérogène, les données phénotypiques et génotypiques de cette affection sont peu connues au Maghreb, elles le sont encore moins pour les formes pédiatriques.

But: Analyse des particularités phénotypiques, évolutives et génotypiques d'une cohorte pédiatrique de la maladie de Gaucher dans la population Tunisienne.

Méthodes: étude rétrospective des données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives d'une série pédiatrique atteinte d'une maladie de Gaucher.

Résultats: Vingt et un cas de MG ont été répertoriés (13 cas de type 1, cinq de type 3 et trois de type 2). Un tiers des patients de type 1 ont présenté les premiers symptômes avant l'âge de 1 an. Le phénotype clinique était sévère avec un score de sévérité élevé et un retentissement sur la croissance chez la moitié des malades. Une hypertension portale a été retrouvée chez huit patients. Trois patients de type 3 sont décédés avant la déclaration de l'atteinte neurologique. Le phénotype clinique était intermédiaire entre la forme classique de type 2 et son variant périnatal léthal. Trois patients sont traités par enzymothérapie substitutive et quatre par allogreffe de moelle osseuse avec de bons résultats.

Trois mutations dominent le spectre génotypique de la maladie de Gaucher, en dehors de la mutation N370S, les mutations L444P et RecNciI semblent plus fréquentes comparativement aux formes révélées à l'âge adulte.

Conclusions: Nos résultats confirment la sévérité particulière de la maladie de Gaucher se déclarant dans l'enfance; la plus grande fréquence des mutations corrélées aux formes sévères confortent cette hypothèse. La greffe de moelle osseuse a constitué une alternative thérapeutique efficace en l'absence de thérapie enzymatique.

Mots-clés

Maladie de Gaucher – Enfance - Greffe de moelle osseuse - Thérapie enzymatique- Génotype

S U M M A R Y

Background: Gaucher disease (GD) is a sphingolipidosis with heterogeneous phenotypic expression. The vital and / or functional prognosis may be threatened by an early visceral severe involvement in type 1 or a neurological degeneration in the more rarest neuronopathic forms. The phenotypic and genotypic data regarding Gaucher disease are poorly known in Maghrebian countries; they are even less for pediatric forms.

The aim of the study is to highlight the specific phenotypic and genotypic changing among the widest Gaucher pediatric cohort in the Tunisian population.

Methods: a retrospective study of a sample of children involved by Gaucher disease.

Results: Twenty one cases of GD were identified, divided into 13 cases with type 1, 5 with type 3 and 3 children with acute neurological form. The first symptoms occurred before 1 year age in one third of patients with type 1GD. The clinical phenotype was severe according to the high severity score index and proportion of growth retardation. Portal hypertension was found in 8 patients. Three type 3 GD patients died before occurrence of the neurological signs. The phenotype was intermediate between the classic type 2 GD and its perinatal lethal variant. Three patients were treated with enzyme replacement therapy and 4 others had allogeneic bone marrow transplantation with a favorable outcome.

Three mutations dominate the genotypic spectrum of GD in this cohort. Additionally to the N370 mutation, L444P and RecNciI mutations seem to occur more frequently compared to the GD forms presenting in adulthood.

Conclusion: This data confirm the particular severity of Gaucher disease manifesting in childhood. This was enhanced through the high frequency of severe mutations. Further studies on largest cohort are needed to more clarify the phenotypic and genotypic features of Gaucher disease in Tunisia.

Key- words

Gaucher disease - Childhood – Genotype - Bone marrow transplantation - Enzymatic replacement therapy

La maladie de Gaucher (OMIM : 230800) est une maladie génétique très hétérogène secondaire au déficit en α -Glucosidase acide lysosomale. Elle se traduit par une atteinte multisystémique de sévérité variable [1,2].

Trois phénotypes sont individualisés sur la base de la présence ou non et la progression de l'atteinte neurologique. Le type 1 ou forme non neuroneuropathique est souvent considérée comme l'apanage de l'adulte bien que l'âge de début soit très variable. Ainsi, la maladie peut ne se manifester qu'à l'âge adulte ; ailleurs le pronostic vital peut être rapidement engagé à un âge précoce [1,2]. Soixante six % des patients colligés à l'international collaborative Gaucher group (ICGG) ont présenté des symptômes avant l'âge de 20 ans; dont 40 % avant l'âge de 5 ans [3].

Les formes pédiatriques de la MG de type 1 (MG1) sont sévères; une organomégalie massive et un retard de croissance sont observés chez plus de la moitié des patients. Par ailleurs l'asthénie et les douleurs osseuses fréquemment observés peuvent affecter les performances scolaires et la qualité de vie des enfants les plus sévèrement atteints [4,5].

Les séries pédiatriques de la MG sont rarement rapportées dans la littérature ; peu de données sont connues sur le phénotype clinique et le spectre mutationnel de la MG pédiatrique dans les pays maghrébins. D'un autre côté, cette maladie reste confrontée au coût excessif de la thérapie enzymatique qui n'est pas toujours accessible. La greffe de moelle osseuse s'est imposée en Tunisie comme alternative thérapeutique pour les patients les plus sévèrement atteints en présence d'un donneur familial compatible.

Nous nous proposons dans ce travail de présenter les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de la plus large série pédiatrique suivie au service de référence des maladies métaboliques héréditaires de Tunis.

PATIENTS ET MÉTHODES

Une étude rétrospective a été réalisée à partir des dossiers des patients atteints de la MG diagnostiqués dans l'enfance sur la période allant de 1988 à 2008 au service de pédiatrie de l'hôpital La Rabta de Tunis. Le diagnostic a reposé dans tous les cas sur la baisse de l'activité enzymatique de la α -glucosidase acide leucocytaire ; le dosage des marqueurs sériques et de l'activité enzymatique ont été réalisés au laboratoire de biochimie métabolique de l'hôpital Cochin de Paris.

Une étude moléculaire a été réalisée après consentement des tuteurs légaux des patients. Les mutations N370S, L444P, ϕ 409H, 84 insG et l'allèle recombinant RecNciI ont été recherchées par PCR/RFLP et confirmées par séquençage direct. Ce choix s'est basé sur les résultats de l'étude préliminaire du spectre mutationnel d'une cohorte de patients tunisiens atteints[6].

L'analyse a porté sur l'évaluation clinique initiale et évolutive de la viscéromégalie, de la croissance staturopondérale et de la puberté ainsi que des paramètres biologiques hématologique et hépatique chez les patients traités et non traités. L'atteinte

osseuse a été évaluée par radiologie conventionnelle, l'IRM du rachis et des fémurs réalisée chez quelques malades et par une ostéodensitométrie chez les enfants âgés de plus de 5 ans. Les scores de Zimran (severity score index SSI) et français ont été utilisés pour apprécier la gravité de la maladie [7,8].

Tableau n°1 :Caractéristiques Cliniques et Paracliniques des Patients de type 1

| | Nombre | Fréquence | Moyenne | Extrêmes | |
|-------------------------|--------------|-----------|---------------------------------|----------|---------|
| De patients | d'anormalité | | explorés | | |
| Taille | 11 | 4/11 | | | |
| Niveau statural | | | -1.1 \pm 1.97 DS | -6.4 | +1.45 |
| Hémoglobine | 11 | 8/11 | 8.89 \pm 3 g/dl | 4.1 | 12.6 |
| leucocytes | 11 | 5/11 | 4990 \pm 1733/mm ³ | 2400 | 7900 |
| Plaquettes | 11 | 8/11 | 108.103/mm ³ | 45 | 165.103 |
| Zscore L1-L4 | 6 | 3/6 | -2.37 DS | -5.2 | -0.58 |
| Chitotriosidase sérique | 11 | 10/11* | 27715 nmol/h/ml | 3400 | 54000 |

*Taux normal de chitotriosidase sérique par déficit du gène

RÉSULTATS

Vingt et un cas de maladie de Gaucher, 14 garçons et 7 filles, ont été colligés à partir de 16 familles non apparentées. Il s'agit de 13 patients atteints du type 1, cinq du type 3 et trois patients atteints du type 2. La consanguinité a été notée chez 11 des 16 familles. En dehors des quatre familles multiplex dont deux à trois membres sont inclus dans la présente étude, une histoire familiale évoquant une MG est retrouvée dans 4 autres familles.

1- MG type 1 :

Parmi les 13 patients atteints de MG de type 1; deux enfants encore asymptomatiques ont été dépistés dans le cadre de l'enquête familiale. L'âge moyen de début des symptômes et au diagnostic était de 4.19 \pm 3.93 ans et de 8.19 \pm 4.73 ans, respectivement. Cinq patients /13 ont été diagnostiqués avant l'âge de 5 ans, 4 patients /11 ont présenté les premiers symptômes avant l'âge de 1 an et 8/ 11 avant 5 ans.

Une hépatosplénomégalie a représenté la circonstance de diagnostic chez la majorité des patients (10/11) ; des épisodes pseudo-ostéomyélitiques récurrents ont orienté le diagnostic chez un patient après la découverte d'une splénomégalie.

Des manifestations hémorragiques ont été notées chez 62 % des patients, une asthénie et des douleurs osseuses aiguës ou chroniques sont relevées chez la moitié des malades. Une hépatosplénomégalie était retrouvée chez tous les patients. La splénomégalie était massive chez 82 % des patients. Alors qu'une hépatomégalie, légère à modérée, était notée chez tous les patients, une hypertension portale a été objectivée chez quatre patients en dehors de toute cirrhose éliminée histologiquement. Un patient a été diagnostiqué au stade de cirrhose compensée et une cardiomyopathie restrictive a compliqué l'évolution chez une patiente à l'âge de 3 ans. Quatre

patients sur 11 avaient un retard statural et un retard pubertaire a été noté chez un patient sur deux en âge de puberté. Une anémie et une thrombopénie sont retrouvées chez 73 % des patients ; 5 patients sur 11 ont nécessité un support transfusionnel. Une diminution de la densité minérale osseuse a été objectivée chez trois des six patients explorés et trois patients ont développé des lésions d'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales (1 patient) ou diaphysaires (3 cas). Le SSI et le score français étaient de 11/25 et de 3.4/15 respectivement.

Après un recul évolutif moyen est de 3.87 ± 2.85 ans (0.5-8 ans) ; deux patients sont décédés, par rupture post-traumatique de la rate chez un patient et par une insuffisance respiratoire aigue compliquant un traitement morphinique chez l'autre. Le tableau 1 résume les paramètres biologiques initiaux.

2- MG type 3 :

Le phénotype clinique était sévère chez tous les patients classés MG type 3, avec un début précoce des premiers symptômes avant la 2^{ème} année de vie, une organomégalie massive chez tous les patients et une hypertension portale documentée chez trois cas et présumée chez deux autres patients. Un syndrome hépatopulmonaire et une rupture de varices oesophagiennes a causé le décès chez un patient à l'âge de trois ans. La splénectomie réalisée chez trois patients a précipité l'aggravation rapide de l'atteinte osseuse et de l'atteinte hépatique avec issue fatale à l'âge de sept ans chez deux s'urs et l'atteinte neurologique avec survenue de convulsions et de retard mental chez la 3^{ème} patiente à l'âge de 8 ans. L'atteinte neurologique précoce était d'emblée présente à l'âge de 16 mois chez un autre patient constituée d'un retard du langage et d'un strabisme fixé bilatéral, quoique apparu dans les suites d'un traumatisme crânien à l'âge de neuf mois et d'une hypercyclophose dorsolombaire.

3- MG type 2 :

Trois patients appartenant à deux familles non apparentées présentaient un phénotype intermédiaire entre une MG type 2 classique et son variant périnatal. Une cholestase néonatale avec splénomégalie massive sans intervalle libre et un syndrome d'activation macrophagique ont révélé la maladie dans une famille ; Le décès est survenu suite à une atteinte hépatique et pulmonaire sévère sans qu'aucune dégradation neurologique ne soit décelée jusqu'à l'âge de cinq mois. Une ichtyose néonatale a précédé la dégradation neurologique chez le 3^{ème} patient avec une issue fatale à l'âge de quatre mois par une atteinte bulbaire sévère traduite par des apnées et des pneumopathies d'inhalation.

4- Thérapeutique :

trois patients ont bénéficié d'une enzymothérapie substitutive par Cérézyme*. Quatre malades ; trois de type 1 et un de type 3 âgés en moyenne de 10.75 ans ; ont été traités par transplantation médullaire à partir d'un frère HLA compatible. Quatre patients ont été splénectomisés, avant l'allogreffe de moelle osseuse et devant une résistance au traitement enzymatique substitutive chez un patient. Les tableaux 2 et 3 résument l'évolution des différents paramètres cliniques et paracliniques des patients traités.

Tableau n°2 :Caractéristiques cliniques et Génotype des patients traités

| Age au Dg (ans) | Type | Thérapie | Recul (ans) | Viscéromégalie* | | Niveau taille (DS) | | Autre atteinte | SSI | Génotype |
|-----------------|-----------|----------|-------------|-----------------|---------------|--------------------|---------|-----------------|-----|--------------|
| | | | | avant / après | | avant / après | | | | |
| P1 | 13 - 14 | 1 | TES | 75 | +++ / + | -26 / +1 | | cirrhose | 17 | N370S/RecNgl |
| P2 | 8 - 9 | 1 | TES | 5 | + / 0 | +0.98 / +0.2 | | ONA | 7 | N370S/RecNgl |
| P3 | 25- | 4 | 13 | TES | 3 | +++ / S-HMG+ | -4 / -2 | Cardiomyopathie | 20 | N370S/? |
| | | | | | +++ / S-HMG+ | | | HIP | | |
| | | | | | | | | ONA | | |
| P4 | 5 - 8 | 1 | AMO | 2 | | -4.7 / -2.3 | | Cardiomyopathie | 14 | ?? |
| | | | | | +++ / S-HMG0 | | | restriptive | | |
| P5 | 5 - 7 | 1 | AMO | 2 | | -0.9 / +1.4 | | HIP | 9 | N370S/RecNgl |
| P6 | 3 - 11.5 | 1 | AMO | 15 | +++ / S-HMG++ | -4 / -2.9 | | HIP | 11 | ?? |
| P7 | 13 - 16.8 | | AMO | 09 | +++ / S-HMG++ | -6.4 / -5.4 | | HIP | 11 | ?? |
| | | | | | | | | HTAP | | |

*+++ : massive, ++ : modérée, + : légère, 0 : absente - TES : thérapie enzymatique substitutive - AMO : allogreffe de moelle osseuse - HIP : hypertension portale - ONA : ostéonécrose - S : splénectomie - HMG : hépatomégalie

Tableau n°3 :Evolution des paramètres biologiques et de la densité minérale osseuse sous traitement

| | Hb (g/dl) | | Plaquettes (103/mm3) | | Zscore (DS) | | Chitotriosidase | | Activité enzymatique (%) | | |
|----|-----------|-------|----------------------|-------|-------------|--------|-----------------|-------|--------------------------|-------|-------|
| | Avant | Après | Avant | Après | Avant | Après | Avant | Après | Avant | Après | |
| P1 | 8 | 13.9 | 111 | 427 | -3 | normal | 24000 | - | 6600 | - | |
| | | | | | | | | | | | (5) |
| P2 | 13 | 13.5 | 298 | 234 | -0.58 | -1.64 | 16000 | - | 2200 | - | |
| | | | | | | | | | | | (3) |
| P3 | 2.8 | 10.9 | 7 | 595 | -3.6 | -1.7 | 26500 | - | 1400 | - | |
| | | | | | | | | | | | (3) |
| P4 | 8.4 | 12.4 | 45 | 323 | -2 | normal | 51500 | - | 9200 | 1 | - |
| | | | | | | | | | | | (2) |
| P5 | 10.4 | 13.1 | 68 | 529 | normal | normal | 23750 | - | 13500 | 1 | - |
| | | | | | | | | | | | (1.5) |
| P6 | 8.8 | 12.2 | 65 | 592 | -2.9 | normal | 40500 | - | 15000 | 0 | - |
| | | | | | | | | | | | (1) |
| P7 | 6.4 | 11.4 | 70 | 373 | -5.2 | -3.4 | 54000 | - | 14300 | 1.5 | / |
| | | | | | | | | | | | (0.6) |

L'étude génétique a concerné 14 familles ; le tableau 4 illustre le spectre mutationnel retrouvé sur cette série. Une mutation est retrouvée sur 78 % des allèles. La mutation N370S représente 50 % allèles, suivie par la mutation L444P (32 % des allèles) et l'allèle recombinant Rec NciI (21.5 % des allèles). Le tableau 4 indique le spectre génotypique et le phénotype correspondant dans cette série.

Tableau n°4 :Distribution des Génotypes et corrélation génotype/phénotype

| Génotype | Nb | % de familles | Phénotype |
|-----------------|----|---------------|---------------------|
| N370S/ Rec NciI | 6 | 5/14 | 3 modéré / 3 sévère |
| N370S/ N370S | 3 | 1/14 | modéré |
| N370S/ ? | 1 | 1/14 | sévère |
| L444P/L444P | 4 | 3/14 | Type 3 sévère |
| L444P/ ? | 1 | 1/14 | Type 2 |
| ?/ ? | 1 | 1/14 | Type 3 |
| ?/ ? | 2 | 2/14 | Type 1 sévère |

DISCUSSION

Notre série comprend la plus large cohorte tunisienne d'enfants atteints de la MG, en effet parmi les 84 patients colligés à travers une étude multicentrique tout phénotype compris, vingt neuf patients MG 1 ont été diagnostiqués dans l'enfance alors que 19 seulement ont été diagnostiqués à l'âge adulte (données non publiées). Ceci rejoint les données du registre international de la MG, qui à travers 2600 patients répertoriés, 66 % ont été diagnostiqués avant l'âge de 20 ans[4]. Le diagnostic a été établi avant l'âge de 15 et 10 ans, respectivement chez 44 et 30 % des patients français suivis par le CETG[8]. Il semblerait que les formes adultes soient sous diagnostiqués en Tunisie du fait d'une sévérité moindre du phénotype ne motivant pas le recours aux soins.

Malgré un âge de début des symptômes comparable à celui retrouvé dans la série française [9], le délai diagnostique plus long a fait que le diagnostic a été établi à un âge plus avancé (8.19 ans) que celui rapportée par la majorité des séries pédiatriques [10]. Soixante douze % de nos patients (8/11) ont déclaré les premiers signes de la maladie avant l'âge de 5 ans. Plusieurs auteurs ont insisté sur la sévérité des formes révélées chez l'enfant[11,12]. Le jeune âge au moment du diagnostic, représente pour Zimran un critère majeur de gravité [7]. Sidransky et al ont souligné l'importance d'un diagnostic précoce avant la survenue de complications graves et irréversibles[13]. Beutler et al recommandent de traiter tous les enfants dont le diagnostic est porté avant l'âge de 6 ans[11].

Le phénotype clinique de notre série est particulièrement sévère comme le démontre les scores de sévérité supérieurs à ceux observés dans la série française et la proportion plus

importante (50 %) d'enfants ayant un retard de croissance (30 et 24 % dans les séries de Zevin et Caubel) [9,14]. L'hypertension portale, complication plus fréquemment observée dans le type 3, a été notée chez 36 % de nos patients de type 1 et tous les patients de type 3. Elle peut exister même en l'absence de cirrhose ce qui a été démontré chez quatre de nos patients[15-17]. Cette complication associée ou non à une insuffisance hépatique rend le pronostic péjoratif, trois patients parmi cinq sont décédés d'une insuffisance hépatique ou d'une rupture de varices oesophagiennes dont deux avaient été splénectomisés. Une hépatite fibrosante liée à la maladie de Gaucher peut évoluer pour son propre compte malgré le traitement enzymatique bien conduit [18]; en effet une évolution fatale a été rapportée chez quelques patients traités au décours de la transplantation hépatique[7-18], Un de nos patients traité tardivement au stade de cirrhose avec insuffisance hépatique débutante a bien évolué sous CERZYME* ; l'HTP a bien évolué chez les quatre patients greffés.

L'homozygotie pour la mutation L444P, retrouvée chez quatre de nos patients s'est associée à une atteinte viscérale sévère et précoce mais sans atteinte neurologique jusqu'au décès. Ce génotype est habituellement associé au type IIIA norbottnien et dans d'autres populations à un phénotype sévère et une paralysie oculomotrice de l'horizontalité (type IIIB) [1,2]. Cependant en l'absence d'une évaluation neuro-ophtalmologique spécialisée, on ne peut être certain de l'existence d'anomalies oculomotrices frustes ou d'une évolution vers une atteinte neurologique si la survie avait été plus prolongée. Des patients de phénotype similaire d'origine Turque et Roumanaise ont été rapportés[19,20]. Par ailleurs 25 % des patients ayant ce génotype sont classés type 1 dans le registre mondial [21,22]. Alpan et al à travers une revue de 32 patients homozygotes L444P, ont décrit des tableaux cliniques variables depuis une atteinte systémique et/ou neurologique précoce aboutissant au décès précoce à des formes paucisymptomatiques, une atteinte neurologique minime et des capacités cognitives normales. En dehors des gènes modificateurs potentiellement responsables, certains facteurs environnementaux peuvent avoir un impact sur la progression de la maladie[23]. C'est ainsi que l'épilepsie et le ralentissement cognitif ont été précipités par la splénectomie chez une patiente et qu'un traumatisme crânien a été le facteur aggravant du tableau neurologique avec apparition secondaire d'un strabisme fixé chez un autre patient.

L'âge de survenue des anomalies oculomotrices et de l'épilepsie est variable et peut aller jusqu'à la fin de l'enfance, il est ainsi recommandé que les enfants porteurs de cette mutation soient évalués périodiquement sur le plan neuro-ophtalmologique avant de conclure qu'il s'agit d'une MG type 1[23].

Le génotype N370S/ RecNciI est le génotype le plus fréquemment rencontré dans cette série pédiatrique, l'allèle complexe RecNciI, considéré comme plus sévère que la mutation L444P, n'a été retrouvé que chez un seul patient adulte tunisien atteint d'une forme viscérale sévère associée à la maladie de Parkinson (données non publiées). L'homozygotie N370S retrouvée dans une seule famille de notre série a été par

contre retrouvée chez six adultes non apparentés parmi 12 explorés ; ceci apporte un argument de plus de la sévérité des formes pédiatriques.

CONCLUSION

L'étude de cette série a confirmé que la maladie de Gaucher est sévère chez l'enfant et que la corrélation génotype phénotype est imparfaite. Les phénotypes cliniques et les génotypes entre les patients diagnostiqués dans l'enfance et les patients dont la maladie ne s'est déclarée qu'à l'âge adulte sont différents. Par ailleurs, il semblerait exister des phénotypes intermédiaires parmi les formes neurologiques de la MG. L'analyse de l'histoire naturelle de tous les patients diagnostiqués dans l'enfance d'une part et celle des patients diagnostiqués à l'âge adulte d'autre part est en cours; elle permettra certainement de mieux tracer le phénotype clinique tunisien de la maladie de Gaucher en vue d'établir un algorithme thérapeutique décisionnel adapté au contexte économique du pays. De même l'étude génotypique à plus grande échelle actuellement réalisée en Tunisie permettra de mieux étudier la corrélation génotype phénotype.

Références

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. 2001 New York: McGraw-Hill: 3635-68.
2. Germain DP. Gaucher disease: clinical, genetic and therapeutic aspects. *Pathol Biol* 2004; 52:343-50.
3. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease *Arch Intern Med*. 2000 ;160 :2835-43
4. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144:112-20
5. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble TJ, Wappner RS, Wisch JS, Weinreb NJ. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase *J Pediatr*. 1996;129:149-53
6. W. Cherif, H. Ben Turkia, N. Tebib, O. Amaral, F. Ben Rhouma, M.S. Abdelmoula H. Azzouz, E. Barkaoui, C. Caillaud, M.C. Miranda, S. Abdelhak, M.F. Ben Dridi Mutation Spectrum Of Gaucher Disease In Tunisia :High Prevalence Of Heterozygote Composite N370s/Rec Ncii. *Arch Inst Pasteur Tunis*.2007;84:65-70
7. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet*. 1989; 12:349-52.
8. Stirnemann J, Caubel I, Kettaneh A, Fain O, Belmatoug N. Epidemiologic, clinical, biological and therapeutic aspects of Gaucher disease *Presse Med*. 2003; 32:503-11
9. Caubel I, Billette de Villemeur T, Belmatoug N. Comité d'étude du traitement de la maladie de Gaucher. Gaucher's disease in children: first clinical signs, natural course and benefits of enzyme replacement therapy. *Arch Pediatr*. 2003;10:681-8
10. Levrat V, Forest I, Fouilhoux A, Guffon N. Gaucher disease in childhood *Rev Med Interne*. 2007 Oct;28 (Suppl 2):S183-6
11. Beutler E, Demina A, Laubscher K et al. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis*. 1995; 21:86-108.
12. Kolodny EH, Ullman MD, Mankin HJ, Raghavan SS, Topol J, Sullivan JL. Phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 48 biochemically verified type 1 patients and comment on type 2 patients. *Prog Clin Biol Res*. 1982; 95:33-65
13. Sidransky E, Tayebi N, Ginns EI. Diagnosing Gaucher's disease: early recognition, implications for treatment and genetic counseling. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34:365-71.
14. Zevin S, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Kannai R, Levy-Lahad E, Horowitz M, Zimran A. Adult-type Gaucher disease in children: genetics, clinical features and enzyme replacement therapy. *Q J Med*. 1993;86:565-73
15. Choulout JJ, Bargiarella M, Saint-Martin J. Portal hypertension complicating Gaucher's disease *Arch Fr Pediatr*. 1981; 38:267-8.
16. James SP, Stromeyer FW, Chang C, Barranger JA Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease *Gastroenterology*. 1981;80:126-33
17. Aderka D, Garfinkel D, Rothem A, Pinkhas J. Fatal bleeding from esophageal varices in a patient with Gaucher's disease. *Am J Gastroenterol*. 1982;77:838-9
18. Perel Y, Bioulac-Sage P, Chateil JF, Trillaud H, Carles J, Lamireau T, Guillard JM Gaucher's disease and fatal hepatic fibrosis despite prolonged enzyme replacement therapy *Pediatrics*. 2002;109:1170-3
19. Gürakan F, Terzioğlu M, Koçak N, Yüce A, Ozen H, Ciliv G, Emre S Analysis of three mutations in Turkish children with Gaucher disease *J Inher Metab Dis*. 1999;22:947-8
20. Drugan C, Procopciuc L, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Dussau J, Poenaru L, Caillaud C Gaucher disease in Romanian patients: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations *Eur J Hum Genet*. 2002; 10:511-5
21. Filocamo M, Mazzotti R, Stroppiano M, Seri M, Giona F, Parenti G, Regis S, Corsolini F, Zoboli S, Gatti R Analysis of the glucocerebrosidase gene and mutation profile in 144 Italian gaucher patients *Hum Mutat*. 2002;20:234-5
22. Erdos M, Hodanova K, Taskó S, Palicz A, Stolnaja L, Dvorakova L, Hrebicek M, Maródi L Genetic and clinical features of patients with Gaucher disease in Hungary *Blood Cells Mol Dis*. 2007;39:119-23
23. Goker-Alpan O, Hruska KS, Orvisky E, Kishnani PS, Stubblefield BK, Schiffmann R, Sidransky E Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers *J Med Genet*. 2005; 42:e37