

Les Maladies Héréditaires du Métabolisme en Tunisie

de la mise en place
à l'organisation actuelle

M.F. BEN DRIDI



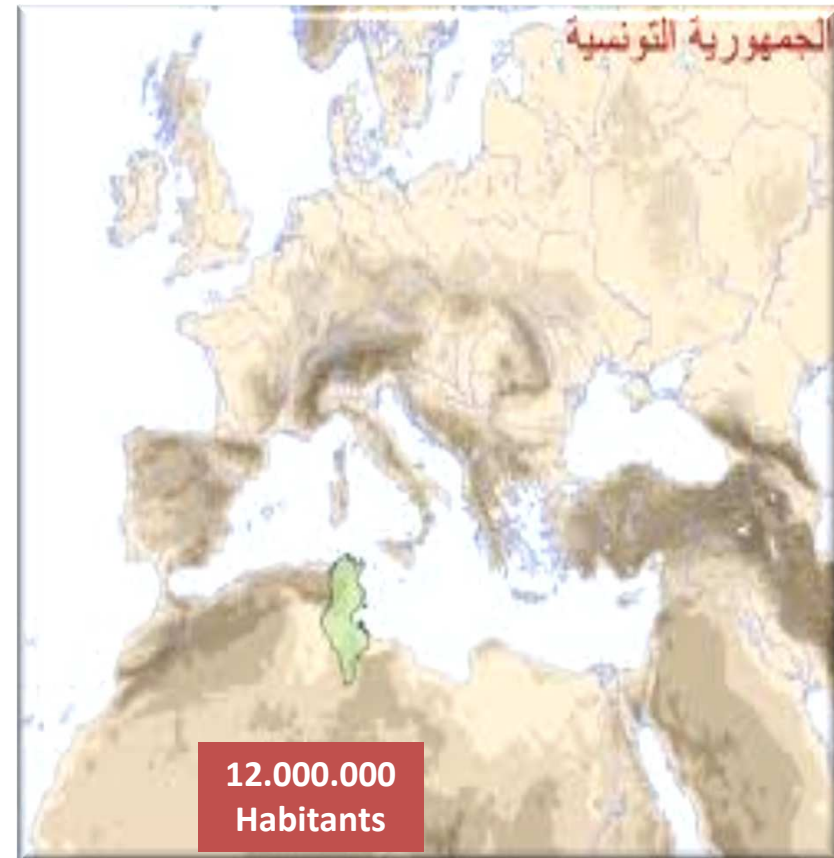
Tunisie et Maladies Rares

Tunisie « sillonnée » par de nombreuses populations

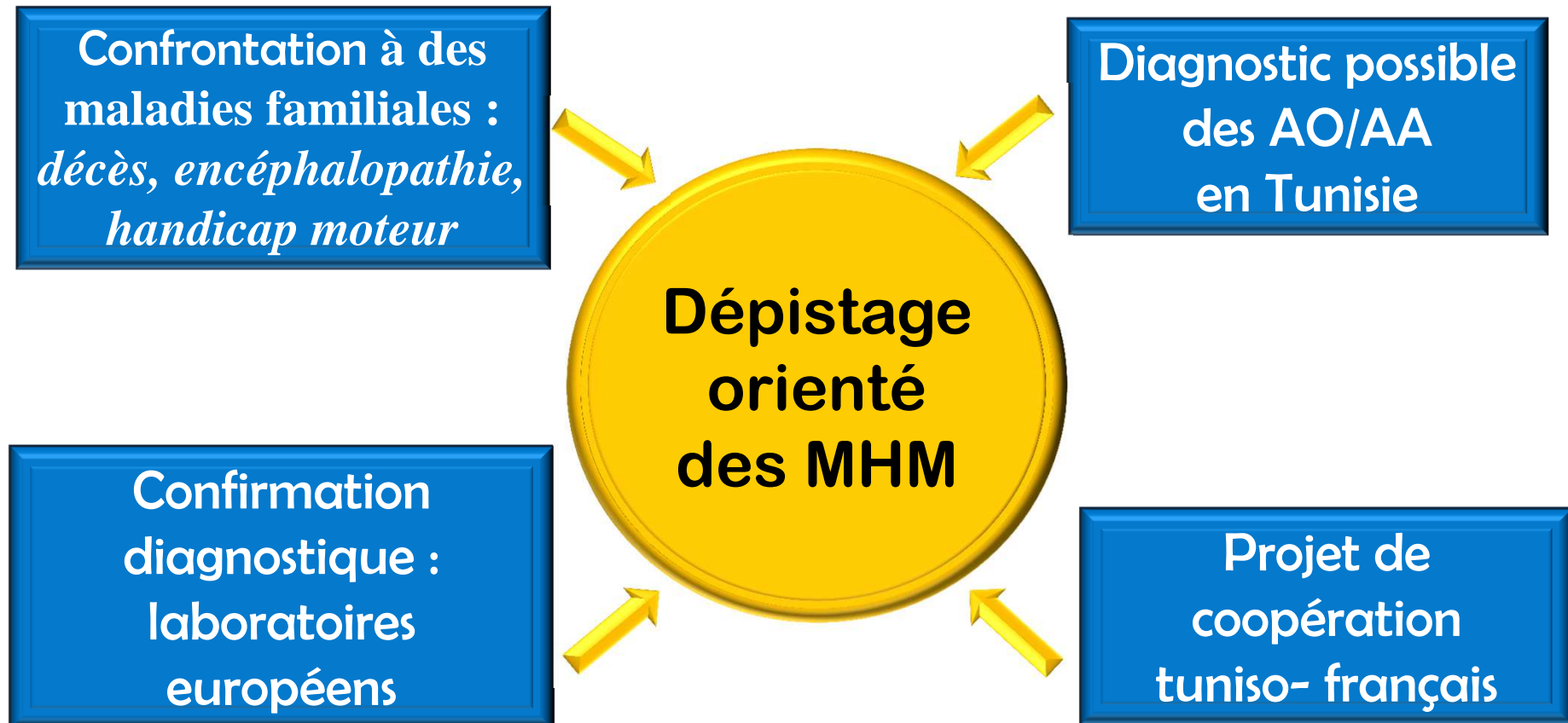
Consanguinité élevée

- population générale 32 %
- groupe de pathologies 50 à 90 %

Maladies pas aussi rares
MAIS orphelines



Intérêt pour les MHM : 1987



- Estimation de la fréquence
- Formation de professionnels spécialisés
- Sensibilisation des médecins et les autorités
au dépistage et à la prise en charge précoce
- Développement de la recherche
- Développement du plateau technique
- Prise en charge des malades

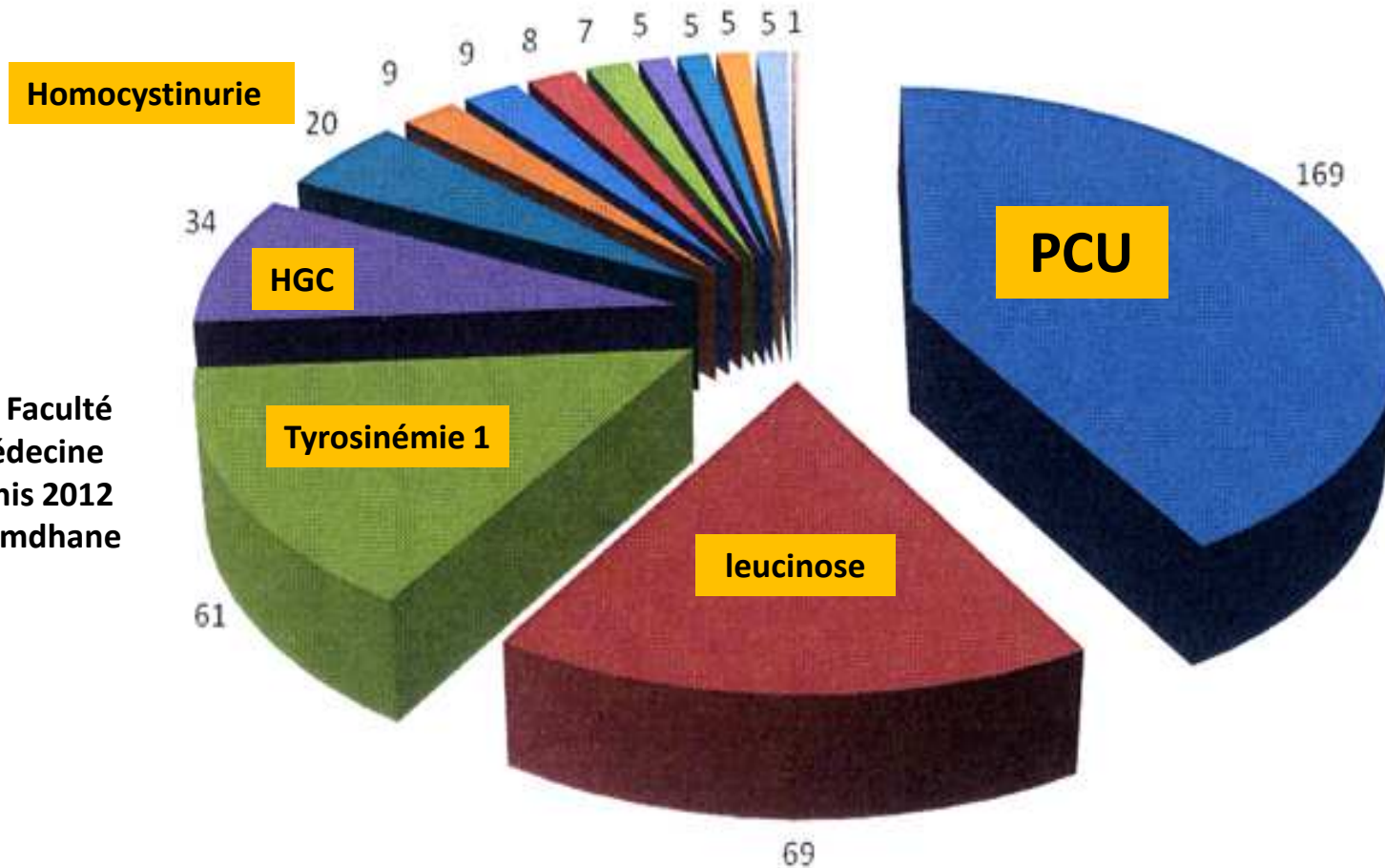


- **Estimation de la fréquence**
- **Formation de professionnels spécialisés**
- **Sensibilisation des médecins et les autorités au dépistage et à la prise en charge précoce**
- **Développement de la recherche**
- **Développement du plateau technique**
- **Prise en charge des malades**



407 Aminoacidopathies (1/4170)

Labo. Biochimie La Rabta 1987-2009



Thèse Faculté
de Médecine
de Tunis 2012
M. Romdhane



Fréquence comparée MHM intermédiaire

		Globale	Exemples dans le monde		Tunisie (IC)
AA	Phénylcétonurie		France 1/10148	Europe 1/16101	1/3606 1/4200 1/7000
	Leucinose	1/120 000			1/13716
	Tyrosinémie type 1	1/100 000	Québec 1/1846		1/14808
	Homocystinurie	1/200 000 à 1/300 000	Japon 1/1 000 000	Irlande 1/50000	1/32679
	Hyperglycinémie sans cétose	Rare			1/26109
AO	Acidurie méthylmalonique		Québec 1/83000	Massachussetts 1/48000	1/16144
	Acidurie propionique				1/23176*
HC	Glycogénose de type 1				1/100000



Fréquence comparée des MPS

	I	II	III	IV	VI
Irlande du Nord	1/61.000	1/72000	1/280.00	1/76.000	
Australie	1/110.000	1/160.00	A 1/73.000	1/200.000	1/248.000
Hollande	1/84.000	1/77.000	A 1/53.000	1/455.000	1/667.000
Allemagne	1/145.000	1/77.000	1/63000	1/263.000	1/435.000
Etude multicentrique Tunisienne 96 cas	1/160.000	1/346.000	B 1/143.000	1/81 000	1/333.000



Maladie de Niemann Pick B

Pays (Durée d'étude)	Nombre de cas	Prévalence de Naissance/10 ⁵ naissances vivantes
Portugal (1982-2001) : 20 ans	3	0.1 (B)
Hollande (1970-1996) : 27 ans	27 13	0.52 (A et B) 0.13 (A ou B)
Australie (1980-1996) : 17 ans	17	0.4 (A/B)
France (1974-2006) : 33 ans	110 ¼ Maghrébins	0.5 (B)
Série Tunisienne (1988-2008) : 21 ans	34 (B) 10 (A)	0.5 (B)



Maladie de Gaucher

	Type 1	Type 2	Type 3
Registre Tunisien (1973-2012) 105 cas	46 61 %	17 24 %	11 15 %
Registre mondial (1991-2009) 5323 cas	4720 92 %	56 1 %	364 7 %
Registre français 2010 523 cas	401 77 %	31 5 %	18 3.5 %



Actions prioritaires 1987-2013

- Estimation de la fréquence
- **Formation de professionnels spécialisés**
- Sensibilisation des médecins et les autorités
au dépistage et à la prise en charge précoce
- Développement de la Recherche
- Développement du plateau technique
- Prise en charge des malades



Centre MHM La Rabta



Pédiatres*
6

Biologistes
3

Nutritionniste*
4

1 Pédiatre #
2 Biologistes

Neuropédiatres
Internistes

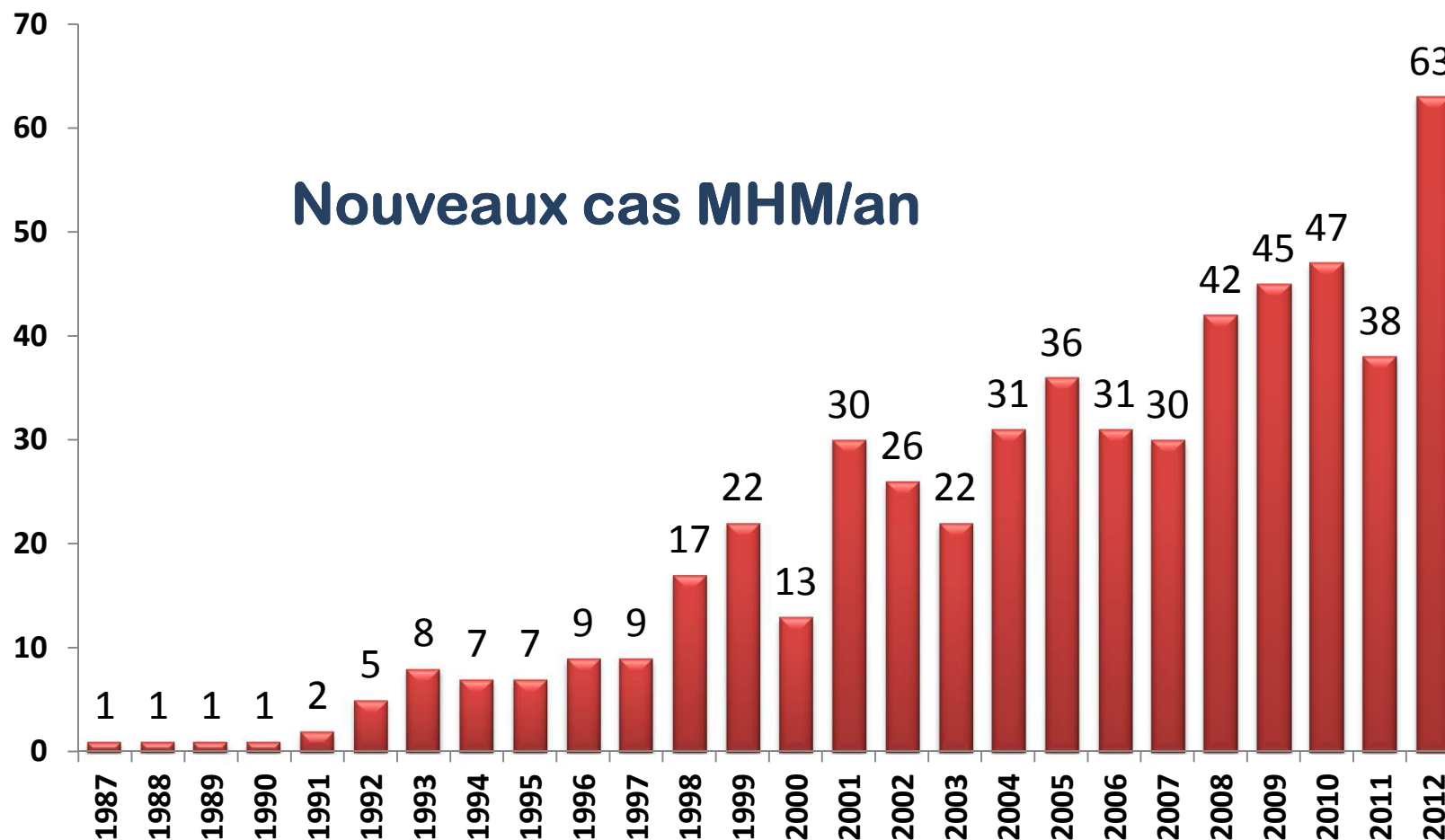
Orthophonistes
Psychologue*
Assistante sociale
Kinésithérapeutes

**H. Robert Debré Paris- Dr H.OGIER*

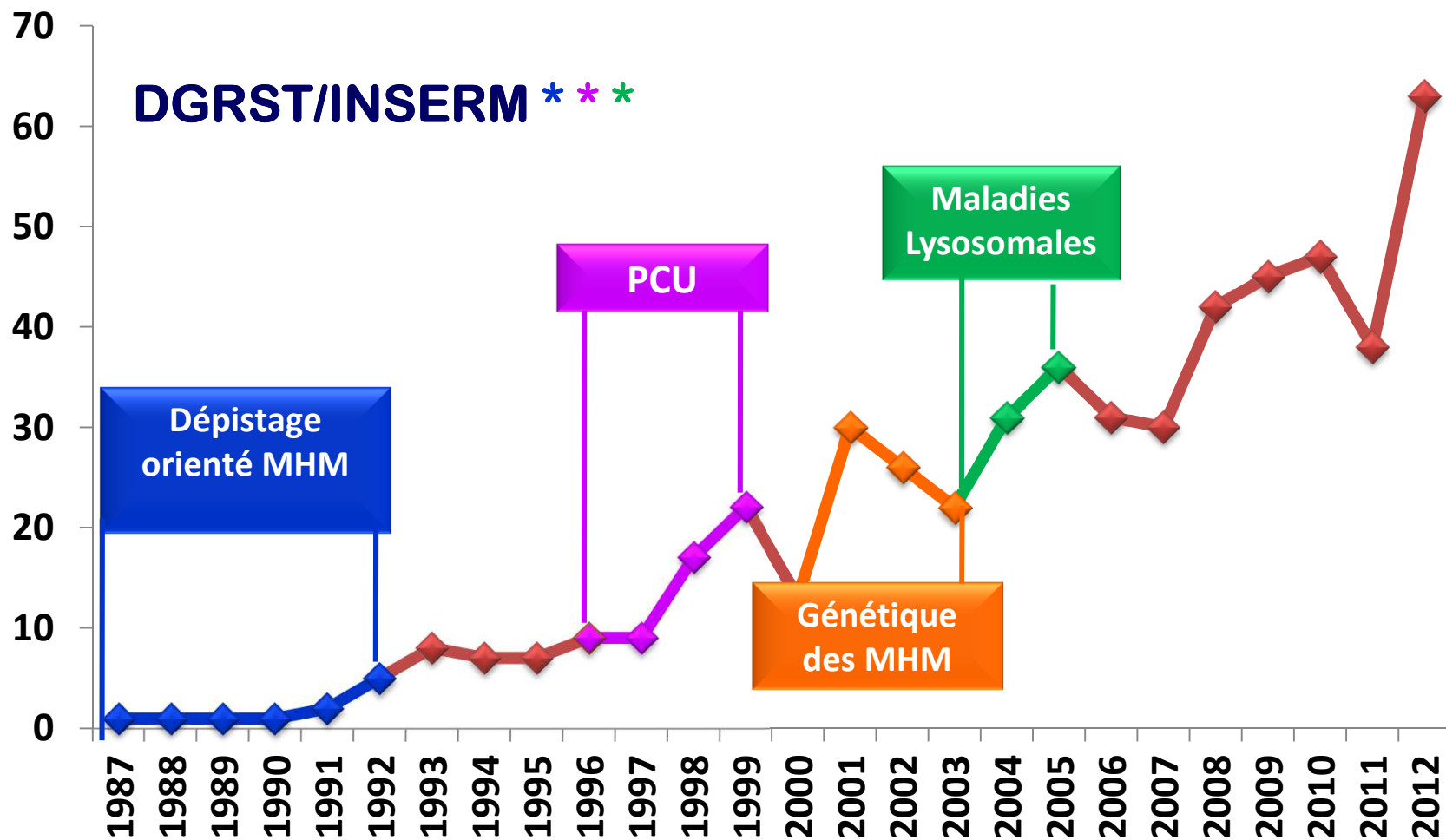
#H. N.E.Malades Paris- Dr JM SAUDUBRAY



Centre MHM La Rabta /Tunis



Projets de Coopération

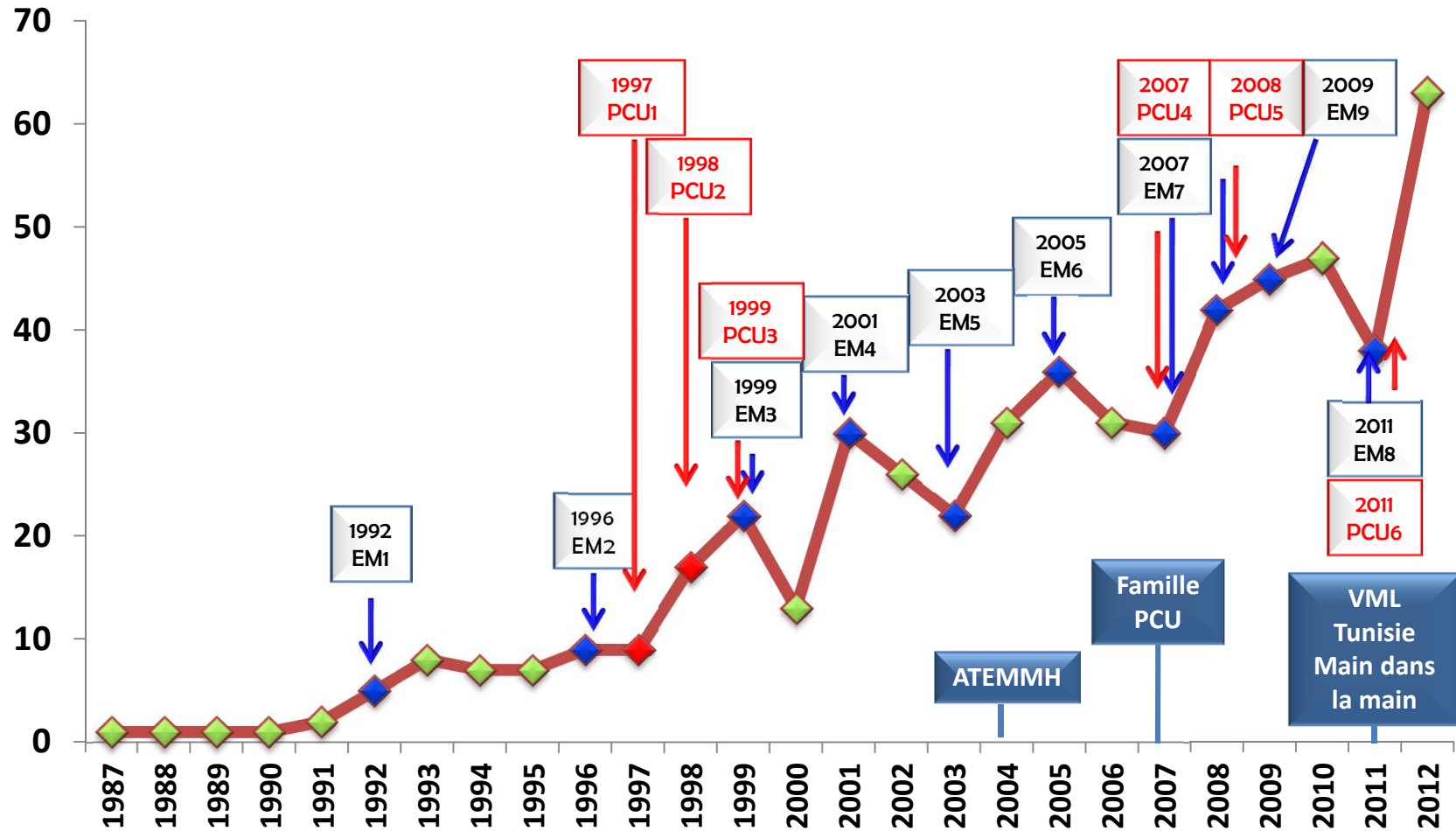


Actions prioritaires 1987-2013

- Estimation de la fréquence
- Formation de professionnels spécialisés
- **Sensibilisation des médecins et les autorités
au dépistage et à la prise en charge précoce**
- Développement de la Recherche
- Développement du plateau technique
- Prise en charge des malades



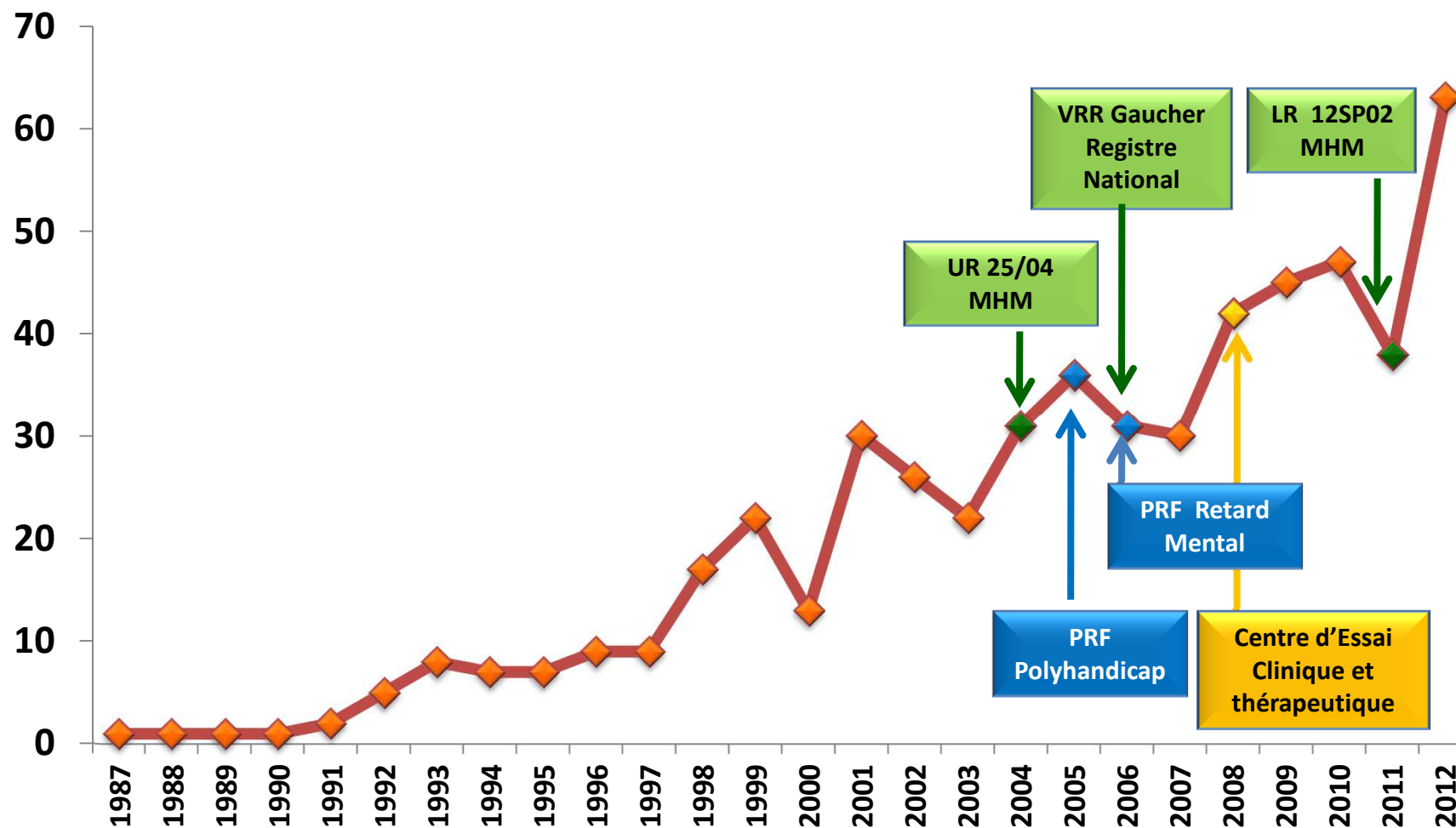
Moyen de sensibilisation et de formation



- Estimation de la fréquence
- Formation de professionnels spécialisés
- Sensibilisation des médecins et les autorités au dépistage et à la prise en charge précoce
- **Développement de la recherche**
- Développement du plateau technique
- Prise en charge des malades

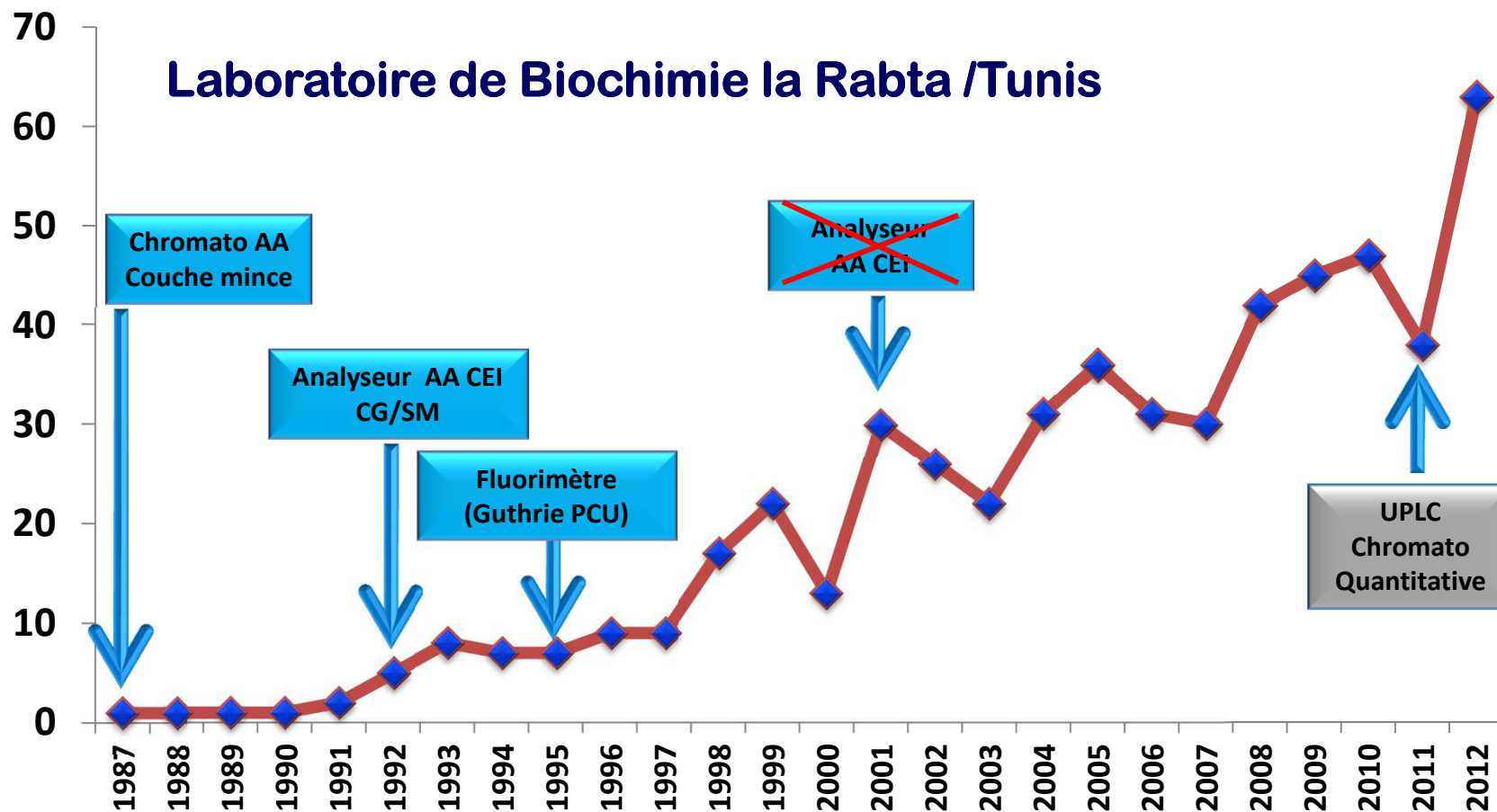


Recherche en MHM



- Estimation de la fréquence
- Formation de professionnels spécialisés
- Sensibilisation des médecins et les autorités au dépistage et à la prise en charge précoce
- Développement de la recherche
- **Développement du plateau technique**
- Prise en charge des malades





Exploration du métabolisme Intermédiaire en Tunisie en 2013

Exploration	Maladie	Lieu
Chromato AA couche mince	Aminoacidopathies	Laboratoire Biochimie la Rabta/ Tunis
Autoanalyseur AA CEI	Aminoacidopathies	
Chromato CG/SM	Aciduries organiques	
Fluorimètre	Phénylcétonurie	
Homocystéine plasmatique totale	Homocystinurie	
Dosage quantitatif AMM	Acidurie méthylmalonique	
Succinylacétone	Tyrosinémie	
Couple Redox	Anomalies chaîne respiratoire	
AGTLC	Maladie du peroxyse	
Dosage de la Carnitine	Déficit en Carnitine	
Dosage Créatine	Trouble du métabolisme créatine	
Dosage UDP Gal	Galactosémie	Hôpital Sahloul/Sousse
Biologie Moléculaire	Glycogénose type I et III	Institut Pasteur Tunis



Exploration	Maladie	Mise en Place	Lieu
Screening urinaire	Mucopolysaccharidoses et Oligosaccharidoses	1992	Biochimie la Rabta/ Tunis Biochimie F. Hached/Sousse
Biologie moléculaire	Maladie de Gaucher MPS I	2003	I. Pasteur Tunis F. Hached/Sousse
Dosage enzymatique	Maladie de Gaucher MPS I Leucododystrophie métachromatique	2005	Biochimie F. Hached/Sousse



- Estimation de la fréquence
- Formation de professionnels spécialisés
- Sensibilisation des médecins et les autorités au dépistage et à la prise en charge précoce
- Développement de la recherche
- Développement du plateau technique
- **Prise en charge des malades**



- **Maladies du métabolisme intermédiaire**

- Glycogénose I et III : *80 malades pris en charge*

- Aminoacidopathies et aciduries organiques

- * Mixtures d'acide aminé (depuis 1999)

- * Régime : suivi par nutritionnistes spécialisées

livre de recettes à base de Maïzena + farine hypoprotidique
non prise en charge

livret éducatif (PCU, tyrosinémie)

atelier éducatif pour les familles

*62 PCU traités sur 187 diagnostiqués : 17 à la naissance, 45
entre 6 mois et 6 ans et demi*

- * NTBC (depuis 2001) : *24 malades traités sur 60 diagnostiqués*



- **Maladies de surcharge lysosomale**

- * Cystinose

- * **Maladie de Gaucher**

- Grefe de moelle osseuse : *5 patients*

- Enzyme de substitution : Essai clinique (*8 patients*)
Compassionnel (*1 patient*)

- Réducteur de substrat : Essai clinique (*6 patients*)

- * **MPS I**

- Grefe de moelle osseuse : *1 patient*



- **Trois Centres de Médecine physique** pour la Tunisie :
Délai de consultation, retard à l'appareillage
- **URR (Unité Régionale de Réhabilitation)**
Une par gouvernorat , manque en ressources humaines
et équipement
- Pas de **consultation multidisciplinaire** organisée mais
personnes compétentes spécialisées identifiées
- Problème de **transport et d'acheminement** aux différents
centres



- Laboratoires d'investigation tunisiens
- Services spécialisés tunisiens

- Laboratoires d'investigation étrangers
 - Hôpital Cochin Paris (*L. Poenaru, C. Caillaud*)
 - Hôpital Debrousse Lyon (*M.Th. Vanier, Ch. Saban, I. Maire, R. Froissard, Ph. Latour*)
 - Hôpital Necker Enfants malades Paris (*P. Kamoun, D. Rabier*)
 - CHRU Lille (*JL. Dhont, G. Briand*)
 - Hôpital Pitié Salpêtrière Paris (*C. Jardel, A. Lombes*)
 - CHU Bicêtre Paris (*M. Brivet, A. Boutron*)



- **Sociétés pharmaceutiques**
 - SHS, Genzyme, Shire, Sobi, Orphan, Nutricia, Actelion, Comida Med

- **Associations Scientifiques étrangères**
 - AFDPHE, SFEIM, CETL, SSIEM, MESIEM, MEMG

- **Association de parents de malades Tunisiens :**
 - VML Tunisie main dans la main

- **Associations étrangères de parents de malades**
 - VML France, les Feux follets





Constatations

Points Forts	Points Faibles
Estimation de la fréquence	
<ul style="list-style-type: none">• Études multicentriques• Registre National de la Maladie de Gaucher	<ul style="list-style-type: none">• Absence de dépistage systématique néonatal• Sous estimation par insuffisance de diagnostic



Constatations

Au plan diagnostique

- Centre de référence pour le Maghreb:
 - Laboratoire spécialisé
 - Expertise clinique
 - Histoire naturelle de certaines MMH
 - Spectre mutationnel de certaines MMH (effets fondateurs)
- Plateau technique insuffisant :
 - Un seul laboratoire spécialisé qui assure la routine d'un hôpital
 - Techniques développées dans le cadre de la recherche s'arrêtent faute de recrutement
 - Limitation du partenariat bénévole européen (obligations économiques)



Constatations

Prise en charge

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Accessibilité au traitement pour certaines MMH• Contextualisation de régimes spécifiques• Accessibilité au diagnostic anténatal• Choix d'alternatives thérapeutiques• Sensibilisation au diagnostic et à la prise en charge en Tunisie et au Maghreb | <ul style="list-style-type: none">• Diagnostic et traitement tardifs• Absence de certains traitements spécifiques (Coût et accessibilité)• Difficulté dans la réhabilitation
• Problèmes éthiques pour la GMO
• Absence de réseau de diagnostic et de prise en charge national ou maghrébin |
|--|---|



Constatations

Au plan social

- Association scientifique
- Associations de parents
- Frustration des parents, du personnel soignant

Au plan recherche

- Laboratoire de recherche
- Budget limité : indemnisation des chercheurs, manque de moyens



1- Mettre en place le dépistage systématique néonatal pour les maladies traitables : choix à faire selon le contexte tunisien

2- Diagnostiquer précocement les maladies les plus fréquentes et traitables :

- Plateau technique opérationnel
 - * LC/MSMS
 - * Analyseur d'acides aminés
 - * Fluorimètre
 - * Flux laminaire
 - * Séquenceur d'ADN
- Compétences en MHM : pédiatres, néonat., neurologues,
- radio, biologistes, méd. physique, internistes,



• 3- Traiter précocement et régulièrement

- * Accessibilité pour tous les malades
- * Accessibilité aux thérapeutiques spécifiques :
prix préférentiels pour la Tunisie, fabrication industrielle locale
- * Accessibilité aux régimes : taxes douanières
- * Appareil d'hémodialyse
- * Rééducation optimale pour tous
- * Consultation multidisciplinaire+++

4- Mettre en place un réseau de diagnostic et de prise en charge

Tunisien – Maghrébin – Européen

5- Développer des registres nationaux

6- Renforcer le partenariat associatif



Equipe du Centre MHM la Rabta/Tunis

