

Année: 2021

Thèse N°: 416

PRINCIPALE AMINOACIDOPATHIE RENCONTRE CHEZ L'ENFANT : Manifestations cliniques et conduite thérapeutique

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Anas AOUDAD

Né le 11 Mars 1993

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Aminoacidopathie; Phenylcetonurie; Leucinose; Thyrosine

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

صدق الله العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLOGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement


Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***



Dédicaces



*Mes mots ne serait guere a la hauteur
de ce grand moment
c'est tout simplement que je dédie cette thèse ...*

Avant tout, à Dieu tout puissant

*Je remercie en premier lieu Allah, tout miséricordieux,
qui m'a inspiré qui m'a guidé sur le droit chemin.*

Je vous dois tout ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A Mes très chers parents

Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir l'affection parentale.

Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma forte reconnaissance! Je vous aime Bouchra et Abdelah.

Vous faites certainement partie de ce travail!

Que Dieu vous protège!

A Ma chere femme et mon enfant

En témoignage de l'amour et des profonds sentiments que je vous porte et de l'attachement eternal qui nous unit.

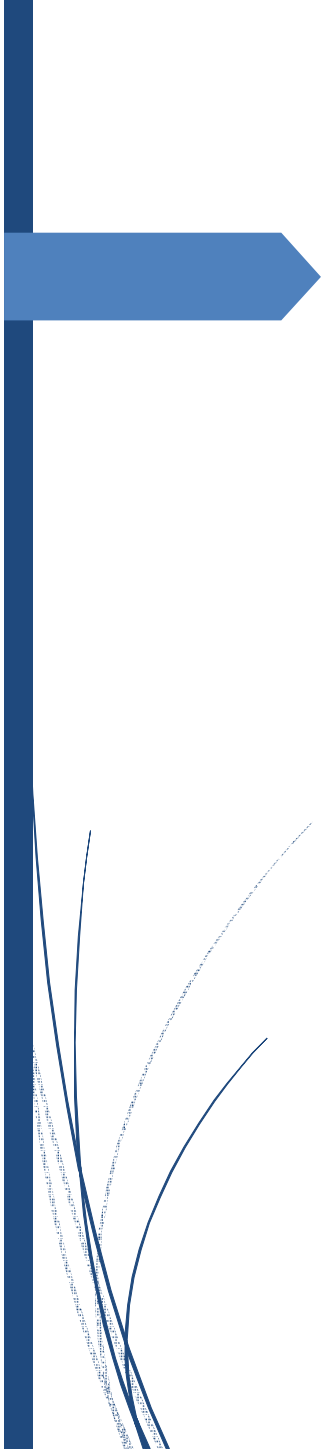
Je vous promet Mouna et Abdelhamid Soulaymane de vous proteger , soutenir et aimer .

A ma petite famille

*En gage de témoignage de mes sentiments les plus respectueux,
je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur.*

A mon ami,

Je te remercie pour les moments que nous avons partagé et que nous partagerons pour le soutien infini que tu m'a apporté tout au long du chemin, mon cher ami Mehdi.



Remerciements

***A Notre Maître et Président de thèse
Monsieur Le Professeur Zouhdi
Professeur de Bacteriologie***

*C'est tout à notre honneur que vous soyez
notre Président du jury.*

*Votre aptitude intellectuelle, votre compétence professionnelle,
ainsi que votre modestie, ont bien marqué notre parcours.*

*Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable
par sa modestie, sa rigueur, et son sérieux dans l'exercice
de sa profession.*

*A travers cette dédicace, nous espérons vivement pouvoir
exprimer nos respects les plus profonds, ainsi que notre vive
reconnaissance.*

À notre maître et rapporteur de thèse,

Madame Telal

Professeur de Biochimie

Vous m'avez fait l'honneur de me superviser dans ce travail.

La flexibilité, la compréhension et la disponibilité ont été les qualités les plus remarquables au cours de cette collaboration.

La simplicité de votre accueil, pour un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles incontestables vous valent l'admiration et le respect et font de vous l'exemple parfait à suivre.

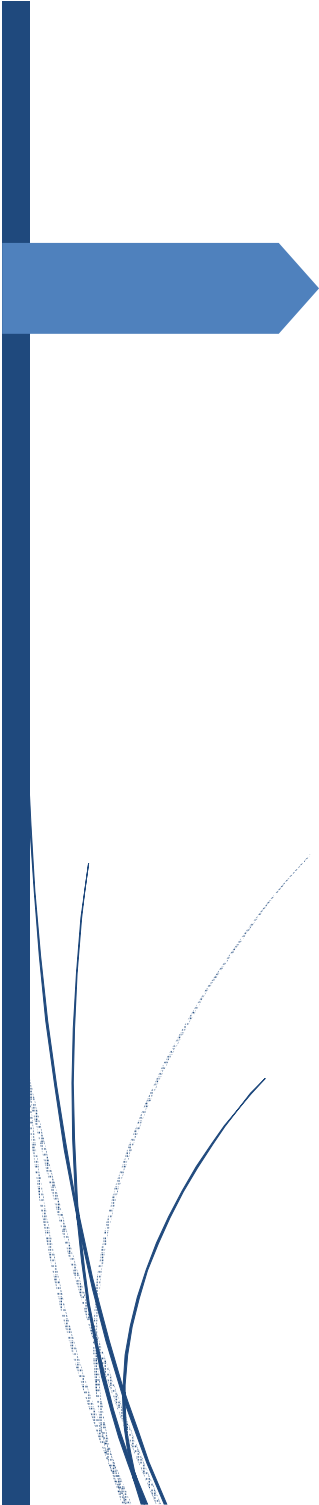
J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous adresse ma gratitude pour tout cela.

***A Notre Maître et juge de thèse Madame
le Professeur Jabouirik
Professeur de pédiatrie***

*C'est un grand honneur que vous nous accordiez
en acceptant de juger notre travail.*

*Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout que nous
avons toujours apprécié au cours de nos études.*

*Nous voudrions vous transmettre, à travers cette dédicace,
l'expression de nos respects les plus dévoués.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC : Anticorps

ADH : Arginine dihydrolase

BGNnF : Bacille gram négatif non fermentatif

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CMI : Concentration minimale inhibitrice

ECP : Electrophorèse en champ pulsé **ELISA** : Enzyme-linked immunosorbent assay **IV** : Intraveineux

EPS : Exopolysaccharide

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LPS : Lipopolysaccharide

PCR : Polymerase chain reaction

PN : Polynucléaire

QS : Quorum sensing

RAPD : Random Amplified Polymorphic DNA

Rep-PCR : Repetitive element-polymerase chain reaction

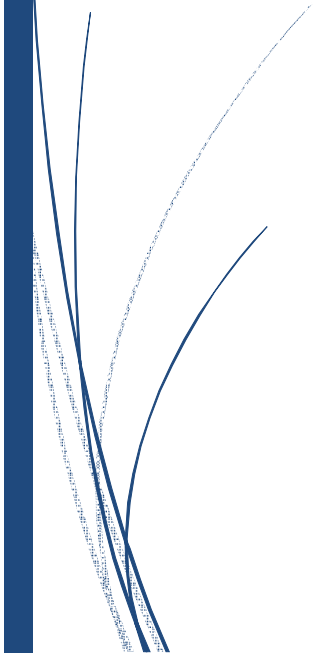
STY : Sérotypage

TDA : Tryptophane désaminase

AMM : Autorisation de mise sur le marché



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

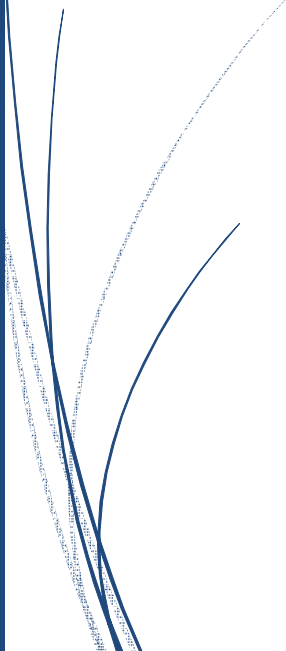
Figure 1: Métabolisme de la phénylalanine dans l'organisme.....	9
Figure 2: Réponse à la tétrahydrobioptérine chez les patients atteints de phénylcétonurie selon les concentrations du sang initial de la phénylalanine.....	17
Figure 3: Aperçu de la voie catabolique de la BCAA.....	24
Figure 4: Aperçu de l'algorithme des tests de leucinoase dans NBS.....	31
Figure 5: Métabolisme de l'homocystéine.....	42
Figure 6 : Métabolisme phénylalanine	57
Figure 7 : voie de dégradation de la tyrosine	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les différents concentrations cibles de phénylalanine ($\mu\text{mol/L}$) , de plusieurs pays et par groupe d'âge	13
Tableau 2: Leucinose : génétique, phénotype clinique et caractéristiques biochimiques	28
Tableau 3; régime alimentaire quotidien recommandé chez patient asymptomatique atteint de leucinose	35
Tableau 4: Particularités de chaque formule HT1	59



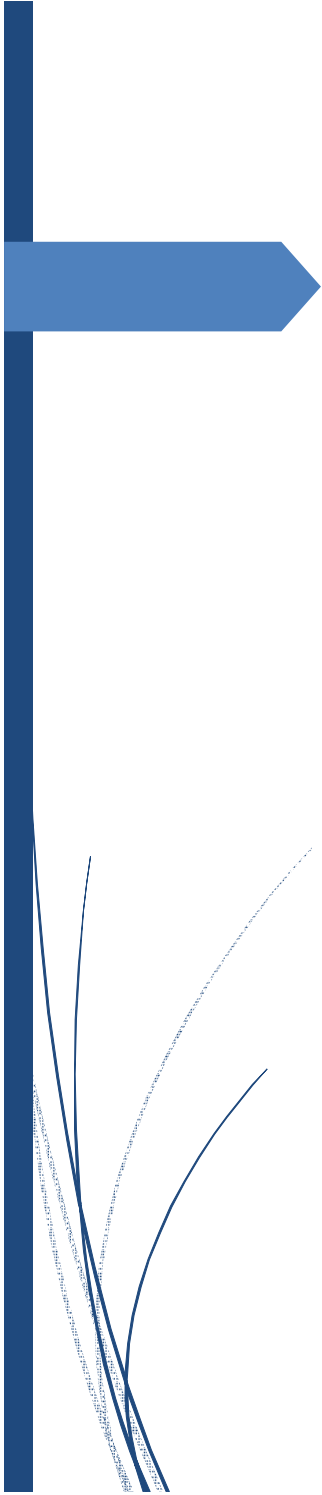
Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PHENYLACETONURIE	4
1. DEFINITION :	5
2. ÉPIDEMIOLOGIE :	7
3. PHYSIOPATHOLOGIE :	8
4. MANIFESTATIONS CLINIQUES :.....	10
a. Les symptômes :.....	10
b. Les Formes cliniques :.....	11
c. La phénylacetoneurie et la grossesse :	11
5. DIAGNOSTIC.....	12
6. TRAITEMENT.....	12
a. But	12
b. Les moyens	14
7. EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	19
LA LEUCINOSE	20
I /DEFINITION :	21
II/EPIDEMIOLOGIE :	21
III/PHYSIOPATHOLOGIE :	21
IV/MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	25
V/DIAGNOSTIC	29
1/NBS	29
2/Bilan biochimique	32
3/Surveillance chez les patients adultes.....	33
4/Génétique moléculaire de leucinoze :.....	33

VI/TRAITEMENT	34
1/Gestion de la nutrition médicale	34
2. assurer l'hydratation et le soutien calorique,	36
HOMOCYSTINURIE	39
I/DEFINITION :	40
II/PHYSIOPATHOLOGIE	41
III/ ÉPIDEMIOLOGIE.....	45
IV/MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	46
V/DIAGNOSTIC.....	47
VI/TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE.....	50
TYROSINEMIE TYPE I	52
I/DEFINITION :	53
II/ÉPIDEMIOLOGIE :.....	53
III/PHYSIOPATHOLOGIE	54
Figure 6 : Métabolisme phenylalanine.....	57
IV/MANIFESTATIONS CLINIQUES :.....	58
□ Formes cliniques	58
1. La forme aiguë :.....	58
2. La forme subaiguë	58
3. La forme chronique.....	58
VI/ DIAGNOSTIC DE HT1.....	60
VII/ TRAITEMENT DU HT1.....	62
1/ Régime alimentaire restrictif.....	62
2/Foie orthotopique	62
3/ NTBC.....	62
CONCLUSION	65
RESUMES	68
BIBLIOGRAPHIE	72



Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (AAH), aussi appelées aminoacidopathies congénitales, sont des erreurs innées qui regroupent un ensemble de désordres affectant le métabolisme des acides aminés. Ils font partie des Maladies héréditaires du métabolisme le plus souvent par intoxication endogène du fait de l'accumulation de métabolites toxiques en amont du déficit enzymatique, sur la voie de dégradation des acides aminés.

La grande majorité de ces désordres métabolique sont d'ordre génétique et peuvent être classées en deux catégories, les anomalies de transport membranaire atteignant la membrane plasmique des cellules tubulaires rénales et/ou entérocytes ou les membranes intracellulaires , mitochondries et lysosomes , et les enzymopathies touchant le catabolisme de l'azote aminé (1).

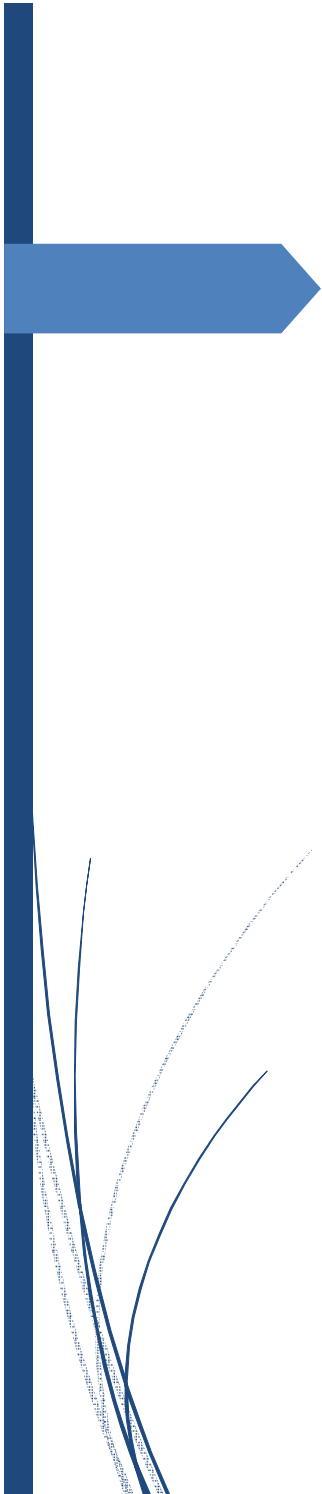
Elles sont rares et souvent graves ; et concernent chacune moins d'une naissance sur 10 000 mais elles représentent une part considérable de la pathologie néonatale et pédiatrique et elles peuvent revêtir un large spectre phénotypique (2).

Elles se manifestent, par des manifestations neurologiques qui s'accompagnent de perturbations métaboliques. Le plus souvent dans la période néonatale mais peuvent aussi survenir plus tard chez le grand enfant voire chez l'adulte.

L'espérance de vie des patients diagnostiqués dans l'enfance a considérablement augmentée du fait de la prise en charge précoce de ces maladies qui est assurée par les pédiatres (3). Elles peuvent être une urgence de révélation brutale par une insuffisance hépatique ou un coma néonatal (4).

On distingue les principales aminoacidopathies ayant un retentissement sur l'acido-basé et dont le diagnostic de certitude est effectué grâce à la seule chromatographie des acides aminés :

- L'homocystinurie
- la phénylcétonurie
- la leucinose
- les tyrosinémies,



***P**henylketonurie*

1. DEFINITION :

La Phénylcétonurie est le trouble le plus répandu des aminoacidopathies, causé par une erreur innée dans le métabolisme de l'acide aminique.

Il résulte de mutations dans le gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH) (5) . La PAH transforme le phenylalanine en Tyrosine et nécessite pour celà le cofacteur tétrahydrobioptérine (BH4), l'oxygène et le fer . Ainsi la perte d'activité des PAH va entraîner une augmentation de concentrations de phénylalanine dans le sang et de concentrations toxiques dans le cerveau.

La phénylcétonurie non traitée est associée à une déficience intellectuelle progressive, accompagnée d'une constellation de symptômes supplémentaires, notamment l'éruption eczémateuse, l'autisme, les convulsions, et les déficits moteurs. Ces problèmes de développement, de comportement aberrant et les symptômes psychiatriques deviennent souvent visible à mesure que l'enfant grandit.

Jusqu'aux années 1960, la plupart des enfants nés avec la phénylcétonurie sont devenus profondément mentalement handicapés, dépensant souvent les soins en établissement spécialisés.

Les fondements de la détection précoce et gestion moderne de la Phénylcétonurie dépendent de trois découvertes majeures :

- Dans les années 1930, Asbjørn Følling (6) a identifié l'augmentation de la phénylalanine dans le sang (hyperphénylalaninaémie) comme étant la cause sous-jacente des déficits neuropsychologiques .

- Dans les années 1950, Horst Bickel (7) a introduit un régime alimentaire avec une faible teneur en phénylalanine pour traiter la phénylcétonurie.
- Dans les années 1960, Robert Guthrie (8) introduit un test de diagnostic adapté au dépistage de masse de l'hyperphénylalaninaémie, le test de Guthrie.

Aujourd'hui, de nombreux pays dans le monde incluent un test pour l'hyperphénylalaninémie dans les programmes de dépistage néonatal, c'est-à-dire le test Guthrie ou des systèmes basés sur la spectrométrie de masse en tandem.

Ces programmes de dépistage identifient les individus avec la phénylcétonurie permettant l'initiation d'un régime restreint à la phénylalanine très tôt après la naissance qui va empêcher la plupart des complications neuropsychologiques.

2. ÉPIDEMIOLOGIE :

La prévalence de la phénylcétonurie varie considérablement dans le monde.

L'Afrique semble avoir une prévalence très faible de phénylcétonuria (9).

En Europe, la prévalence est d'environ un cas par 10 000 naissances vivantes (10). L'hyperphénylalaninémie persistante est détectée dans environ une naissance sur 4000 en Turquie , à cause des taux élevés de consanguinité dans la population (11,12). La Finlande a la prévalence la plus faible en Europe avec un cas pour 100 000 (13) . L'Espagne a une prévalence particulièrement élevée de légère hyperphénylalaninémie.

Aux États-Unis, la prévalence est de 1 sur 15000 et en Amérique latine, il varie d'environ un cas pour 50 000 à un cas pour 25 000 naissances .

Le taux de prévalence en Asie varient d'environ un pour 15 000 à un par 100 500 naissances dans les régions de la Chine(14) et moins d'un par 200 000 en Thaïlande, (14) et environ un pour 70 000 au Japon (15).

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'entrée de la phénylalanine dans le cerveau est médiée par un grand transporteur aminoacide neutre L' aminoacide transporteur 1 (LAT1).

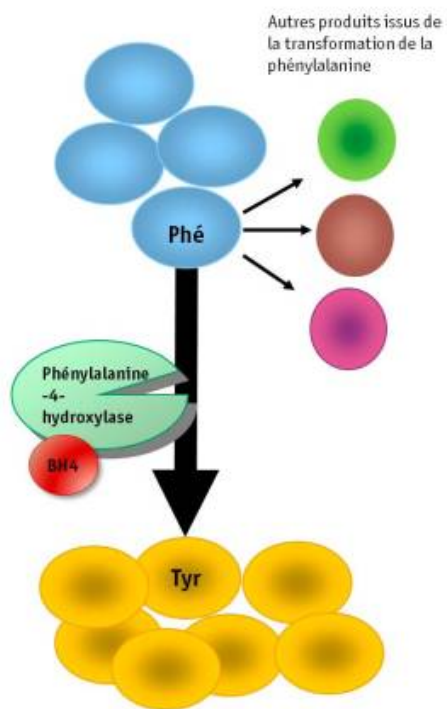
L' augmentation des concentrations de phénylalanine dans le cerveau peut altérer la fonction neuropsychologique grâce à plusieurs mécanismes. Des études d'imagerie ont décrit des lésions de la substance blanche associées à une formation réduite de myéline dans la matière blanche du cerveau, bien qu' aucun lien causal entre la dysmyélinisation et une déficience neuropsychologique n'a été établie (16). Toutefois, Anderson et ses collègues (17) , ont démontré un lien entre les anomalies de la matière blanche et la déficience neuropsychologique.

Deux autres aminoacides neutres — la tyrosine, qui est un précurseur de la dopamine et de la norépinéphrine, et le tryptophane, qui est un précurseur de la sérotonine , rentrent dans le cerveau via le transporteur LAT1 (18)

Les Concentrations élevées de phénylalanine dans le sang peuventt inhiber LAT1 et les autres grands aminoacides neutres qui pénètrent dans le cerveau, augmentatant leur potentiel de neurotransmission , leur dysfonctionnement et leur disponibilité pour la synthèse des protéines (19).

Parmi les autres mécanismes possibles des lésions cérébrales causées par l'hyperphénylalaninémie, mentionnons la réduction de l'activité du pyruvate kinase, (20) la neurotransmission glutamatergique qui est perturbée(21) et la réduction de l'activité de l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A reductase (22). et de la fonction de la monoamine oxydase B en tant que gène modificatif .

Conditions normales



Phénylcétonurie

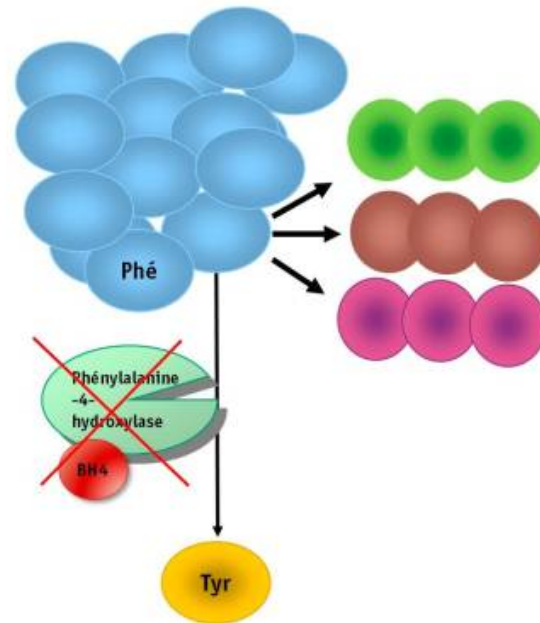


Figure 1: Metabolisme de la phénylalanine dans l'organisme

4. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

a. Les symptômes :

Les nouveaux Nés avec laphénylcetonurie n'ont initialement aucun symptômes, cependant sans traitement , ils developpent souvent des signes après quelques mois d'évolution .

Ces manifestations cliniques peuvent être modérer à sévère et incluent :

- Odeur de moisi dans l'haleine, la peau ou l'urine, causée par une excès de phénylalanine dans le corps
- Des convulsions
- Éruptions cutanées comme l'eczéma
- Peau claire et yeux bleus, car la phénylalanine ne peut se transformer en mélanine .
- Microcéphalie
- Hyperactivité
- Déficience intellectuelle
- Retard de développement
- Problèmes comportementaux, émotionnels et sociaux
- Troubles psychiatriques

b. Les Formes cliniques :

La sévérité de la phénylcétonurie dépend du type .:

- **Phénylcétonurie classique :** La forme la plus sévère , l'enzyme responsable est fortement réduite ou carrément absente , entraînant un haut niveau de phénylalanine dans le sang et des dommages cérébraux sévères .
- **Phénylcétonurie moins sévère :** Dans les formes légères à modérer , l'enzyme conserve certaines fonctions , et donc les taux de phénylalanine ne sont pas trop élevés , et donc entraîne moins de risque de dommages cérébraux importants .

c. La phénylcétonurie et la grossesse :

Les nouveaux-nés de mère avec un taux de phénylalanine élevé n'héritent pas forcément de la phénylcétonurie , mais peuvent avoir des conséquences sévères si le taux de la phénylalanine s'élève durant la grossesse entraînant ainsi des complications à la naissance qui incluent :

- Faible poids à la naissance
- Développement retardé
- Anomalies faciales
- Microcéphalie
- Anomalies cardiaques et autres problèmes cardiaques
- Déficience intellectuelle
- Problèmes de comportement

5. DIAGNOSTIC

Chaque enfant identifié par dépistage néonatal avec une hyperphenylalanémie doit être évalué dans un centre métabolique le plus rapidement possible. L'évaluation initiale se fait par analyse sanguine des aminoacides, si le nourrisson a une hyperphenylalanémie, l'analyse va révéler une augmentation des concentrations de phénylalanine supérieur à 120 $\mu\text{mol/L}$, et un taux normal ou réduit de la tyrosine avec un ratio de phénylalanine/tyrosine > 2 , et des concentrations normales des autres aminoacides. C'est la présentation typique de toutes les formes de phénylcétonurie. Par la suite on doit déterminer si l'enfant a un déficit ou non de synthèse de BH₄, et si cette hyperphenylalanémie peut être traitée soit par un simple régime stricte seulement ou une injection de BH₄, ou l'association des 2 méthodes est nécessaire.

6. TRAITEMENT

a. But

L'objectif principal du traitement sera d'augmenter le taux de phénylalanine dans le sang et de le maintenir dans le temps, et qui va aboutir à une réduction des risques d'atteinte neuropsychiatrique chez le patient.

Cependant, il existe une grande incohérence entre les pays en ce qui concerne les concentrations cibles de phénylalanine dans le sang après le traitement, même pendant la première et la plus importante décennie de la vie.

Tableau 1: Les différents concentrations cibles de phénylalanine ($\mu\text{mol/L}$) ,
de plusieurs pays et par groupe d'âge

	<2 years	2-6 years	7-9 years	10-12 years	13-15 years	>16 years
Australia	100-350	100-350	100-350	100-450*	100-450*	100-450*
Austria	40-240	40-240	40-240	40-900	40-900	40-1200
Croatia	130-240	130-360	130-360	130-600	130-600	130-960
Denmark	120-300 (<4 years)	120-400 (4-8 years)	120-600 (8-10 years)	120-700	120-900	120-900
France	120-300	120-300	120-300	120-600	120-900	120-1200
Germany	40-240	40-240	40-240	40-900	40-900	40-1200
Hungary	120-360	120-360	120-480	120-480	120-480 (7-14 years)	120-600 (>14 years)
Italy	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-600
Japan	120-240	120-360	180-360	180-480	180-600	180-900
Netherlands	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-600
Poland	120-360	120-360	120-360	120-720	120-720	120-720
Portugal	120-360	120-360	120-360	120-360	120-480	120-480
Spain	<360	<360	<480	<480	<720	<720
Switzerland	100-300	100-400	100-400	100-600	100-600	100-600
Turkey	60-240	60-240	60-240	60-240	60-240	60-240
UK	120-360	120-360	120-480	120-480	120-700	120-700
USA	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-900

b. Les moyens

➤ Eviction alimentaire de la phénylalanine :

La restriction de la phénylalanine alimentaire reste le moyen de référence pour la gestion de la phénylcétonurie, et généralement commence immédiatement après la confirmation de l'hyperphénylalaninaémie chez un nouveau-né.

Les patients atteints de la phénylcétonurie doivent accepter la formule sans phénylalanine et éviter :

- ❖ les aliments riches en protéines (p. ex., viandes, œufs, œufs) .
- ❖ Le pain, et la plupart des fromages, des noix et des graines
- ❖ Les aliments et boissons contenant de l'aspartame, du soja, de la bière ou de la crème, et les liqueurs.
- ❖ Les aliments naturels à faible teneur en protéines comme les pommes de terre, certains légumes, et la plupart des céréales peuvent être consommés, mais seulement en quantités très limitées.

Les Variantes à faible teneur en protéines de certains aliments existent, comme le pain à faible teneur en protéines et les pâtes alimentaires à faible teneur en protéines. La quantité de protéines principalement obtenus à partir de produits fabriqués, commercialement les substituts protéiques disponibles sans phénylalanine.

Le traitement avec cofacteur BH4 dans certains cas ou de gros suppléments d'acide aminé neutre peut être utile.

Pendant la petite enfance, l'adhésion à l'alimentation est simple car les parents de l'enfant contrôlent la nutrition

Plus les enfants grandissent , plus ils adhèrent moins au régime, par conséquent, le respect de l'alimentation est souvent faible, surtout lorsque le patient atteint l'adolescence, qui est mis en évidence par un mauvais contrôle de la phénylalanine sanguine dans ce groupe d'âge (23,24).

Le régime alimentaire est particulièrement difficile à maintenir chez les adultes. Beaucoup d'adultes l'interrompent ou refusent d'y retourner, qui est un défi continu dans le suivi de la phenylcetonurie.

Le maintien du régime alimentaire est important, car Il est difficile de revenir à une conformité alimentaire adéquate après une période de régime sans restriction.

Les recommandations diététiques varient selon la concentration cible de la phénylalanine.

- ❖ Le manque d'observance stricte du régime peut être du :
- ❖ La complexité du régime alimentaire ,
- ❖ L'effet psychosocial et émotionnel ,
- ❖ La cohésion familiale ,
- ❖ L'implication des parents pour le respect du régime ,
- ❖ la connaissance de la maladie ,
- ❖ L'attitude envers les professionnels de santé ,
- ❖ Le manque de remboursement des suppléments .

➤ **Glycomacropéptide**

Le glycomacropéptide est une protéine dérivée du fromage lactosérum riche en acides aminés essentiels spécifiques, mais ne contient pas de tyrosine, de tryptophane ou de phénylalanine (25)

Cette protéine peut être un complément utile régime stricte de phénylalanine, lorsqu'elle est fabriquée pour une pureté suffisante pour s'assurer qu'il est exempt de phénylalanine qui pourrait être contenu dans des traces d'autres protéines de lactosérum, et avec supplémentation d'acides aminés aromatiques manquants.

Des études sur des patients atteints de phénylcétonurie suggèrent que les aliments contenant du glycomacropéptide sont acceptables (26)

➤ **BH4**

Certaines mutations sont associées à une sensibilité BH4 au phénotype de la phénylcétonurie, dans lequel donner des doses pharmacologiques de BH4 exogène entraîne l'augmentation de l'activité de PAH qui est suffisante pour réduire la circulation de phénylalanine à un seuil thérapeutique cible .

Ces mutations sont habituellement présentes ayant une activité résiduelle importante lorsqu'elles sont exprimées recombinamment dans les systèmes cellulaires eucaryotes et sont situées dans toutes les régions des PAH . Cependant la relation entre le génotype et la réactivité du BH4 est complexe (27).

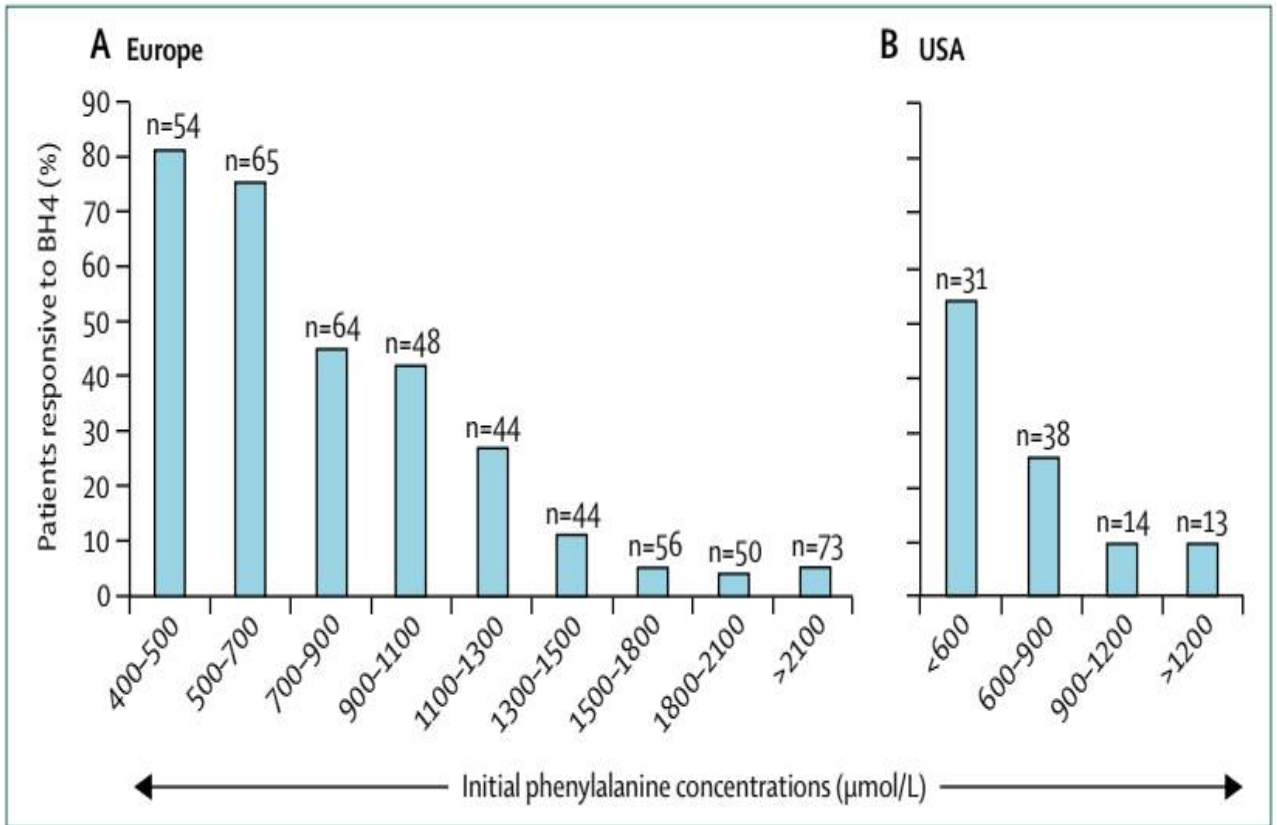


Figure 2: Réponse à la tétrahydrobioptérine chez les patients atteints de phénylcétonurie selon les concentrations du sang initial de la phénylalanine

❖ Grands aminoacides neutres

Parce que la phénylalanine est en concurrence avec d'autres grands aminoacides neutres pour le transport dans le sang et le cerveau, la supplémentation avec ces acides aminés autres que la phénylalanine pourrait fournir un autre potentiel traitement.

Donner ces acides aminés après une charge de phénylalanine par voie orale abolit la hausse de phénylalanine dans le cerveau des patients avec phénylcétonurie.

❖ Phénylalanine ammoniac lyase

Phénylalanine ammoniac lyase est une bactérie dérivée d'enzyme qui catalyse la conversion de la L phénylalanine à l'acide transcinnamique et à l'ammoniac sans cofacteur (28)

❖ Thérapie génique

En principe, la restauration de la fonction de l'enzyme pourrait être accompli avec une thérapie génique . Par exemple, une étude a signalé la restauration de l'activité hépatique des PAH après l'injection intramusculaire de Vecteurs des gènes PAH chez des souris déficientes (29)

L'approche a protégé ces souris déficientes en PAH des effets tératogènes de l'hyperphénylalaninémie (30)

Une autre étude sur les animaux a montré des expression simultanée de PAH avec deux autres enzymes dans la voie biosynthétique pour BH4 (31).

La Transplantation des cellules avec PAH pleinement fonctionnel/ BH4 métabolisme (ou même une transplantation hépatique) ou la thérapie génique avec la phénylalanine ammoniac lyase sont des approches alternatives.

7. EVOLUTION ET PRONOSTIC

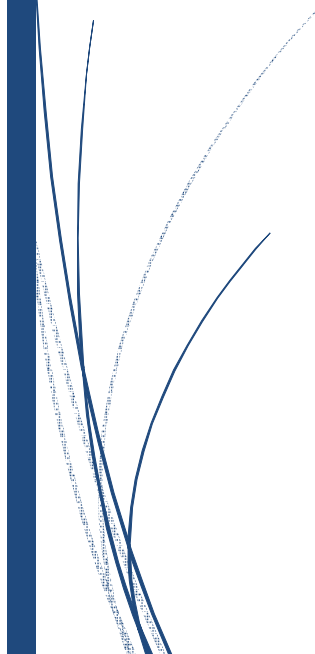
Durant ces dernières années les études génétique , physiopathologique et sur l'évaluation de la phénylcétonurie ont augmentées et ont permis une meilleure connaissance sur la pathologie .

En particulier on comprends mieux l'importance de maintenir un contrôle diététique et notamment réduire les risques de conséquences neuro-psychiatrique néfastes .

A long terme , l'observance du régime thérapeutique et des traitements associés sont une clé importante pour l'amélioration future du pronostic et l'évolution chez les patients atteints , surtout chez les adolescents et jeunes adultes , les femmes désirant une grossesse et pendant la grossesse .



La Leucinose



I/DEFINITION :

La leucinose (MSUD) est une maladie autosomique récessive caractérisé par une perturbation de l'activité normale de la chaîne ramifiée-le complexe cetoacide déshydrogénase (BCKAD), la deuxième étape de la voie catabolique des acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA) qui comprennent la leucine, l'isoleucine et la valine.

II/EPIDEMIOLOGIE :

Dans la population générale, sa fréquence est de 1/150 000 naissances avec des fréquences parfois beaucoup plus importantes. La prévalence de la leucinose est d'environ 1/185.000 naissances en Europe. Environ 45% des individus atteints sont porteurs de mutations du gène BCKDHA, 35% du gène BCKDHB et 20% du gène DBT. Dans certaines populations (par exemple les Mennonites), il existe un effet fondateur d'une mutation et la prévalence de la maladie peut atteindre 1/200 naissances.

III/PHYSIOPATHOLOGIE :

La leucinose est un trouble métabolique causé par une diminution de la fonction du complexe enzymatique BCKAD. Les variantes pathogènes bi alléliques dans les composants catalytiques de la BCKAD diminuent son activité, augmentant ainsi les niveaux de BCAA et provoquant une toxicité dans le muscle squelettique et le tissu cérébral (32). Le catabolisme de la BCAA est essentiel pour les fonctions physiologiques normales (33). La première étape comprend la conversion de la leucine, de l'isoleucine et de la valine en α -cétoacides par aminotransférase à chaîne ramifiée dans les mitochondries (figure 3). Contrairement à la plupart des autres métabolisme aminoacide, la

majorité de ce processus n'a pas lieu dans le foie, mais plutôt dans les muscles squelettiques (34). BCAA peuvent être trouvés dans les régimes riches en protéines et comptent parmi les neuf acides aminés essentiels à la vie humaine, jouant des rôles importants dans la synthèse et la fonction des protéines, la signalisation cellulaire et le métabolisme du glucose (35). Au cours de la deuxième étape du catabolisme BCAA, le complexe BCKAD initie une décarboxylation oxydative des α -cétacés (36), ce processus entraîne la conversion des α -acétoacides en acétoacétate, acétyl-CoA et succinyl-CoA, comme l'illustre la figure 3. Le complexe BCKAD est composé de plusieurs composants, dont les sous-unités E1 α et E1 β , E2 et E3. L'augmentation des concentrations de BCAA dans le corps en raison de l'anomalie génétique provoquent la leucinose, conduisant à une variété de symptômes, y compris le dysfonctionnement du système immunitaire, du muscle squelettique et du système nerveux central (CNS) (36).

Dans le cerveau, la BCAA a pour fonction le maintien des niveaux de glutamate (37). Le glutamate sert de neurotransmetteur dans le SNC et joue un rôle important dans le développement du cerveau et les fonctions cognitives comme l'apprentissage et la mémoire. Les troubles du métabolisme du BCAA peuvent causer des anomalies dans la synthèse de glutamate menant à divers problèmes neurologiques chez les patients (38). Les concentrations plasmatiques de BCAA sont essentielles à la prévention ces symptômes. En outre, l'accumulation de leucine est hautement neurotoxique (37). L'altération de l'homéostasie de l'azote diminue elle aussi les niveaux de glutamate, augmente le stress oxydatif, et rivalise avec d'autres acides aminés importants dans le SNC tels que la tyrosine, qui est impliqué dans la signalisation des protéines. En plus,

il existe des preuves que l'acide α -cetoisopraic intermédiaire dans le métabolisme de la leucine, est une neurotoxine majeure contribuant au syndrome encéphalopathie. Bien que les résultats spécifiques des anomalies BCAA n'ont pas été entièrement caractérisées, il est évident que les variantes génétiques de certaines composantes de cette voie mènent à la leucinose, plusieurs autres troubles ont été associés au métabolisme des BCAA, y compris l'insulino-résistance ,diabète type 2 ,les hépatopathie et certains types de cancer, élargissant ainsi ses rôles respectifs en santé humaine (33).

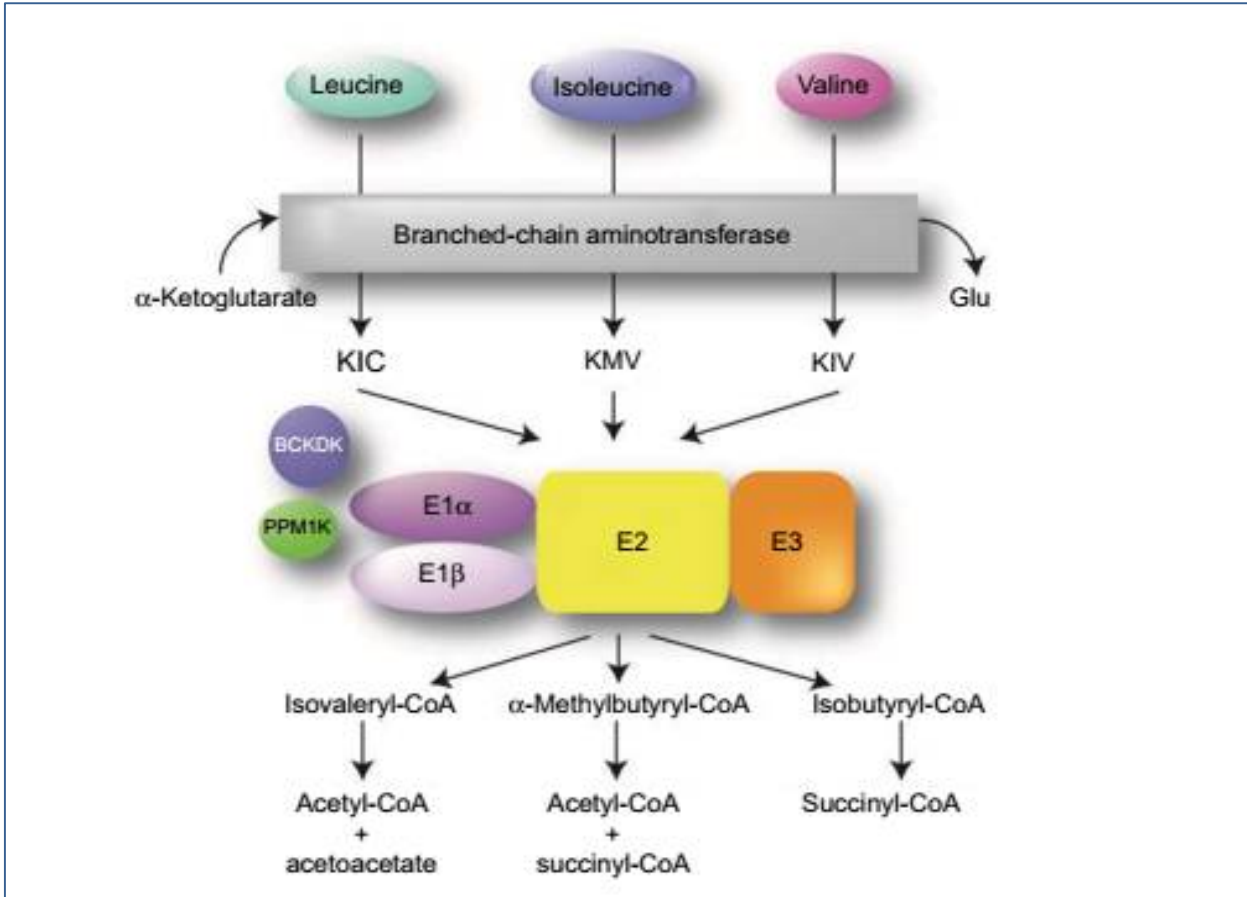


Figure 3: Aperçu de la voie catabolique de la BCAA.

IV/MANIFESTATIONS CLINIQUES

Il existe cinq phénotypes cliniques distincts de la leucinose, sans une bonne corrélation génotype-phénotype. Cependant, les formes de la leucinose peuvent être classées en fonction de l'âge au début, de la gravité des symptômes, la réponse à la supplémentation en thiamine et les résultats biochimiques (tableau 1). La forme classique de la leucinose ou la forme déficiente en E3 est présente habituellement au cours de la période néonatale, tandis que les formes intermédiaires, intermittentes et sensibles à la thiamine peuvent se présenter à tout moment de la vie, avec des décompensations pendant les périodes de maladie ou de stress. La présentation clinique de la maladie dépend de l'activité résiduelle de la BCKAD, bien que la classification phénotypique repose sur la tolérance à la leucine et la réponse métabolique à la maladie.

Les individus avec la forme néonatale classique ont 2% d'activité résiduelle enzymatique de la BCKAD et présente une odeur typique des urines et du cérumen semblable à celle de sirop d'érable pendant les premiers jours de vie.

En l'absence du traitement, le nouveau-né peut devenir irritable, léthargique, dénutri, apnéique, opisthotonique, suivis par le coma et la mort prématurée due à l'œdème cérébrale (39). Chez les personnes âgées, l'augmentation du taux de leucine (leucinose) provoque des douleurs épigastriques, anorexie, vomissements, fatigue musculaire, altération du niveau de conscience, des symptômes psychiatriques, des troubles du mouvement et l'ataxie. De plus, des manifestations cliniques similaires à l'encéphalopathie de Wernicke ont été signalés chez des patients en décompensation aiguë. Pendant les périodes de catabolisme de la protéine endogène, comme la fièvre, les

infections, l'exercice, le traumatisme ou la chirurgie, les personnes avec la leucinoase peuvent développer une détérioration neurologique due à intoxication aiguë à la leucine. La forme intermédiaire de la leucinoase est caractérisée par 30 % de l'activité résiduelle de la BCKAD, le nouveau-né peut sembler sain pendant la période néonatale, bien que l'odeur de sirop d'érable dans le crachats peut être présente. Pendant les premières années de leur vie, ils peuvent avoir des problèmes d'alimentation, une faible croissance, un déficit intellectuel, et sont susceptibles d'avoir des troubles neurologiques semblables à celles des personnes ayant la forme classique (40). Dans la troisième forme, les personnes atteintes de leucinoase intermittente sont complètement asymptomatiques, ayant une croissance et un développement neurologique normaux, même avec un régime sans restriction. Pendant les états cataboliques, les caractéristiques cliniques et biochimiques de la forme classique peuvent survenir chez les patients, et doivent être contrôlés de la même façon que les individus avec la forme sévère. La leucinoase sensible à la thiamine est un phénotype rare associé à des variantes pathogènes dans la DBT qui code la sous-unité E2 de la BCKAD. Les personnes touchées présentent des symptômes semblables à la forme intermédiaire et nécessitent habituellement une combinaison de restriction alimentaire BCAA et de supplémentation en thiamine. Cependant, il y a eu un cas de réaction complète à la thiamine sans restriction diététique. La dihydrolipoamide déshydrogénase agit comme sous-unité E3 pour trois complexes enzymatiques mitochondriaux : complexe à chaîne ramifiée alpha-cétogène déshydrogénase (BCKAD), le complexe α -cétoglutarate déshydrogénase (α KGDH), et le complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDH), donc les individus avec la forme de leucinoase à déficit en E3 peuvent présenter un large spectre phénotypique, allant du stade neurologique précoce

a la maladie hépatique isolée à l'âge adulte. La forme la plus fréquente est la forme sévère caractérisée par une acidose métabolique, une encéphalopathie, des difficultés d'alimentation, une insuffisance hépatique et une mort précoce. Outre les caractéristiques biochimiques de la maladie, les patients ont des niveaux accrus de lactate, d'alanine et de α -cétogutarate, qui sont liés à la dysfonction mitochondriale. Les personnes atteintes de manifestation hépatique peuvent présenter des signes et des symptômes à tout âge, des épisodes récurrents d'hépatopathie qui diminuent avec l'âge et sont souvent déclenchés par des états hyper cataboliques (41). Les différentes variantes cliniques de la leucinose sont résumées au tableau 1.

Tableau 2: Leucine : génétique, phénotype clinique et caractéristiques biochimiques

MSUD type	Age of onset	Genes	BCKAD subunit	Clinical features	Biochemical features
Classic	Neonatal	<i>BCKDHA</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT</i>	E1 α ; E1 β ; E2	Neonatal period: maple syrup odor in cerumen and urine, irritability, poor feeding, lethargy, intermittent apnea, opisthotonus, "bicycling" movements. Infant and toddler: nausea, anorexia, dystonia, ataxia. Older: cognitive impairment, hyperactivity, sleep disturbances, hallucinations, focal dystonia, choreoathetosis, ataxia	Elevated BCAAs and alloisoleucine in plasma; elevated branched-chain ketoacids in urine
Intermediate	Variable	<i>BCKDHA</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT</i>	E1 α ; E1 β ; E2	Neonatal period: maple syrup odor in cerumen and urine. Older: feeding problems, poor growth, developmental delay	Similar but less severe than the classic form
Intermittent	Variable	<i>BCKDHA</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT</i>	E1 α ; E1 β ; E2	Normal growth and neurological development. In stress situations, may present with encephalopathy Similar to the intermediate form	Normal BCAAs when well; similar to the classical form during illness
Thiamine-responsive	Variable	<i>DBT</i>	E2		Improvement of leucine tolerance and levels of BCAAs when on thiamine supplementation
E3-deficient	Variable	<i>DLD</i>	E3	Early-onset neurologic phenotype: hypotonia, developmental delay, emesis, hepatomegaly, lethargy, seizures, spasticity, Leigh syndrome, failure to thrive. Hepatic phenotype: nausea, emesis, hepatomegaly, hepatic encephalopathy	Elevated BCAAs, alloisoleucine, lactate, pyruvate, and alanine in plasma; elevated branched-chain ketoacids and α -ketoglutarate in urine

V/DIAGNOSTIC

1/NBS

Le dépistage de la leucinose est actuellement intégré dans l'ensemble des États-Unis, cinq provinces canadiennes, 22 pays européens, deux pays d'Amérique latine (Costa Rica et Uruguay), et huit de la région Asie-Pacifique. NBS a été effectué depuis 1964 lorsque le test d'inhibition bactérienne de la leucine sur les taches de sang séchées (Guthrie spécimen) a été introduit. Aujourd'hui les anomalies du métabolisme des BCAA impliquent généralement des profilage des acides aminés plasmatiques par SM/SM (figure 4) (42). Si des élévations de BCAA sont détectées, le laboratoire peut effectuer des études supplémentaires, y compris l'analyse des acides organiques de l'urine par chromatographie en phase gazeuse (CG)-SM/SM, test de la dinitrophénylhydrazine (DNPH), acides aminés plasmatiques quantitatifs par liquide chromatographie (LC)-MS/MS et confirmation moléculaire dans les cas suspects. Le diagnostic de la leucinose repose sur la présence de caractéristiques cliniques, moléculaires et biochimiques, y compris les élévations des BCAA et de l'allo isoleucine dans le plasma ainsi que la présence de α -hydroxy acides à chaîne ramifiée et α -cétacés à chaîne ramifiée dans l'urine.

L'analyse MS/MS porte sur la concentration en leucine-isoleucine et son rapport avec d'autres acides aminés, y compris l'alanine, glutamate, glutamine, tryptophane, méthionine, histidine, phénylalanine et tyrosine (39). Les cas de MS/SM positifs peuvent nécessiter des tests de deuxième niveau comme LC-MS/MS (figure 4). Les formes moins sévères de la leucinose sont souvent manquées par le NBS ceci est attribuable aux niveaux normaux de leucine au cours de la période néonatale. Les individus présentant des formes légères avec

une activités enzymatiques résiduelle importante n'apparaissent généralement qu'après la période néonatale, habituellement avant la deuxième année de vie (40) .Toutes les formes classiques de la leucinose ont des élévations pathognomoniques de l'allo isoleucine; cependant, même les tests de deuxième niveau peuvent manquer l'identification des cas qui ne peuvent être détectés que pendant une maladie aiguë ou des crises métaboliques.

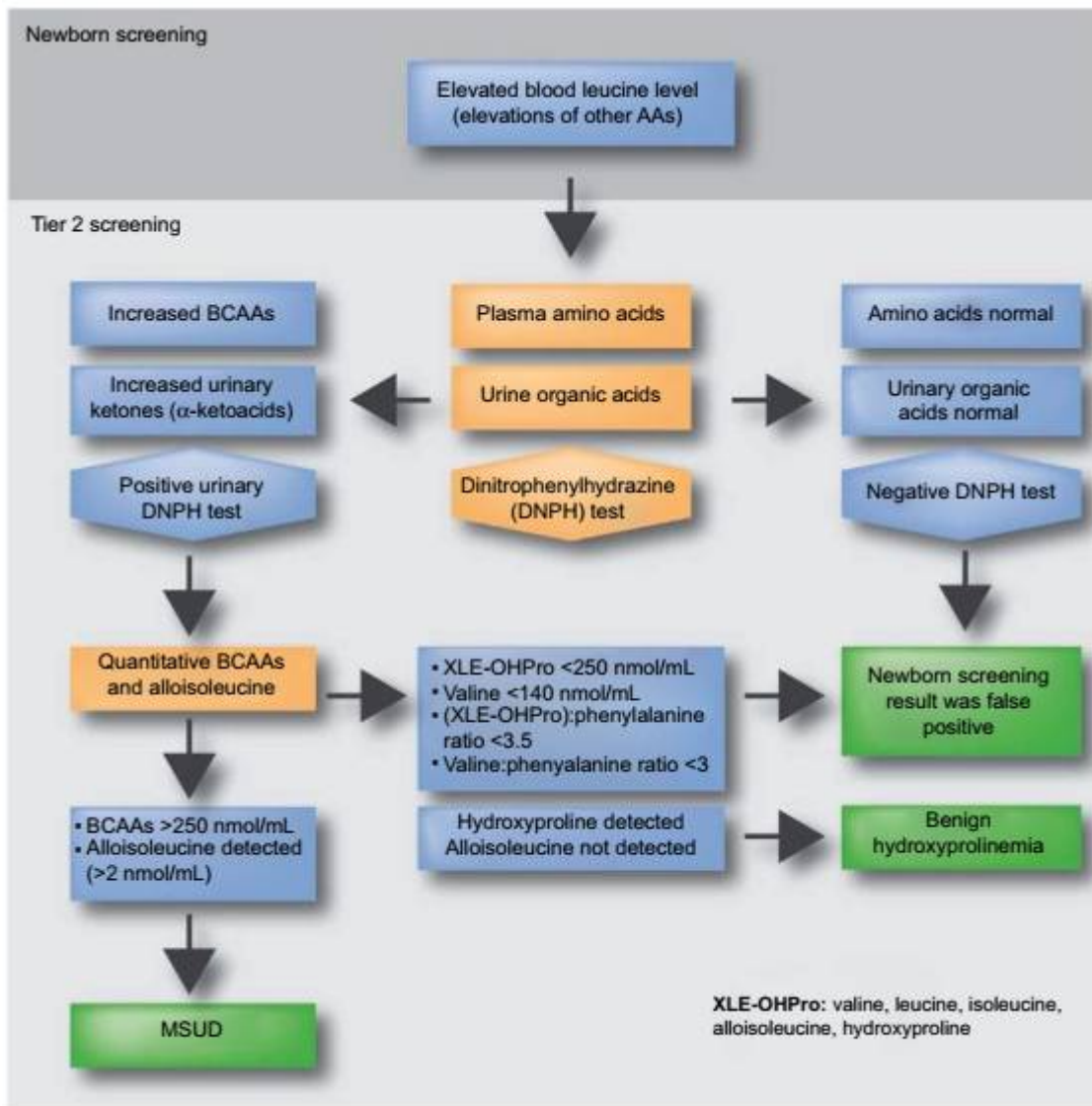


Figure 4: Aperçu de l'algorithme des tests de leucine dans NBS

2/Bilan biochimique

La leucinose chez un nouveau-né peut être soupçonnée en raison de la présence d'une maladie et/ou d'un dépistage néonatal anormal. L'odeur de sirop d'érable caractéristique est généralement présente dans le cérumen et peut être détectés dès 12 heures après la naissance. NBS par MS/MS peut montrer des élévations de BCAAs sur les échantillons de sang séché. Chez les patients atteints, au niveau plasmatique la leucine, l'isoleucine et la valine sont généralement élevées, mais peuvent varier de normale à légèrement réduite. Les BCAA peuvent être accompagnées d'une diminution des concentrations d'autres acides aminés, conduisant à des rapports de concentration élevés. Le profilage plasmatique des acides aminés qui comprend la détection de l'allo isoleucine fournit les preuves les plus solides à l'appui d'un diagnostic.

L'analyse des acides organiques de l'urine par GC-MS/MS pour détecter la BCKA (y compris α -cetoisocaproate, α -ceto- β -méthylisovalérate, α -cetoisovalérate) fournit également la preuve à l'appui d'un diagnostic. L'élévation des BCK peut être détectée 48 à 72 heures après la naissance et correspondent à des élévations massives de BCAA.

Le test de dépistage du DNPH, un test de dépistage non quantitatif, peut être effectué au lieu du test d'acide organique dans l'urine et permet de détecter α -cetoacides dans l'urine. Cétonurie peut servir de substitut marqueur suggérant un trouble métabolique sous-jacente et peut être détecté à l'aide de bandelettes urinaire, en particulier dans les environnements pauvres en qui n'ont pas accès à la DNPH ou autres méthodes analytiques.

3/Surveillance chez les patients adultes

Le test DNPH peut également être utilisé en consultation externe pour la détection des BCK urinaires pendant les épisodes de décompensation métabolique. S'il est détecté tôt, de nombreux patients peuvent être traité à la maison par restriction alimentaire des BCAA (leucine en particulier) et l'administration des formules à calories élevées accompagnées de tests de suivi fréquents.

4/Génétique moléculaire de leucinose :

Des études génétiques antérieures ont déterminé que la leucinose est une maladie autosomique récessive causée par des variantes pathogènes dans les gènes codant les composants E1 α , E1 β , E2 et E3 de BCKAD. En 1989, les premières variantes génétiques liées à la leucinose ont été découverts dans la sous-unité E1 α (BCKDHA) du complexe BCKAD. L'analyse de l'activité du BCKDH dans les fibroblastes de culture a montré que le père et la mère avaient des niveaux qui étaient à 50% de la normale, tandis que les niveaux du patient atteint étaient à environ 5 % du séquençage normal de l'ADN, chaque parent était porteur de différentes variantes pathogènes dans la BCKDHA et que l'homologation touchée était hétérozygote. Depuis, plus de 190 agents pathogènes différents ont été identifiés dans E1 α et les autres composants de la BCKAD, y compris E1 β (BCKDHB), E2 (DBT) et E3 (DLD). Toutes les variantes pathogènes ont été identifiés sont homozygotes ou composés hétérozygotes

Les tests génétiques sont essentiels pour un diagnostic clinique et pour déterminer la sous-unité déficiente, ce qui pourrait être utile à l'avenir pour déterminer les thérapies individualisées (43).

VI/TRAITEMENT

1/Gestion de la nutrition médicale

❖ Notions de base de la gestion :

L'un des principaux objectifs du traitement est de gérer le régime alimentaire en réduisant les BCAA et fournir des macronutriments adéquats pour prévenir le catabolisme et aider à maintenir les concentrations plasmatiques du BCAA dans les gammes ciblées.

L'instauration de la gestion alimentaire commence habituellement au cours de la période néonatale après un résultat NBS positif et une confirmation clinique. Les quantités de BCAA sont titrées dans l'alimentation par une surveillance étroite des valeurs biochimiques de laboratoire et de la croissance tout au long la petite enfance, l'enfance et jusqu'à l'âge adulte (tableau 3) (44). Le traitement à long terme nécessite une manipulation minutieuse des calories, une restriction des BCAA alimentaires et supplémentation par un mélange d'acides aminés sans BCAA pour fournir des nutriments pour la synthèse des protéines.

La gestion de la nutrition consiste en une gestion médicale sans BCAA alimentaire spécialement formulés pour fournir de 80 à 90 % des protéines et la majorité des besoins en énergie et en micronutriments tout au long de la vie (45). Les besoins en leucine sont généralement satisfaisants en utilisant du lait maternel ou des préparations pour nourrissons. Leucine du lait maternel ou les préparations pour nourrissons sont remplacées par des aliments solides lorsque le nourrisson est prêt pour la diversification. La restriction de protéines alimentaires doit être complétée par la valine et isoleucines, car leur teneur tend à être plus faible que la leucine dans les aliments médicaux. L'apport en micronutriments devrait être surveillés et complétés au besoin.

Tableau 3; régime alimentaire quotidien recommandé chez patient asymptomatique atteint de leucine

Age	Nutrient					
	LEU (mg/kg)	ILE (mg/kg)	VAL (mg/kg)	Protein (g/kg)	Energy (kcal/kg)	Fluid (mL/kg)
0-6 months	40-100	30-90	40-95	2.5-3.5	95-145	125-160
7-12 months	40-75	30-70	30-80	2.5-3.0	80-135	125-145
1-3 years	40-70	20-70	30-70	1.5-2.5	80-130	115-135
4-8 years	35-65	20-30	30-50	1.3-2.0	50-120	90-115
9-13 years	30-60	20-30	25-40	1.2-1.8	40-90	70-90
14-18 years	15-50	10-30	15-30	1.2-1.8	35-70	40-60
19 years+ ^a	15-50	10-30	15-30	1.1-1.7	35-45	40-50

❖ Gestion aiguë

Les personnes atteintes de leucine sont à risque de décompensation métabolique. Les familles et les individus devraient être équipés d'un protocole d'urgence fourni par le médecin traitant. L'objectif est de supprimer le catabolisme et de promouvoir les protéines anabolisme. Les patients doivent avoir une prescription de « jour de maladie » pour gérer la maladie à la maison, bien que cette pratique ne soit universelle. Ce protocole comporte habituellement des lignes directrices sur l'augmentation de l'apport en acides aminés sans BCAA à 120 % de l'apport habituel, en diminuant l'apport en leucine de 50 % à 100 %, et de fournir des aliments en faible quantité mais de façon fréquents tout au long de 24 h. La surveillance des concentrations plasmatiques de BCAA est nécessaire pour guider les ajustements alimentaires appropriés au cours de la maladie (45) . Dans les cas graves, des approches plus

agressives devraient être pris (p. ex., dialyse, hémofiltration, nutrition parentérale..) (44). Le traitement alimentaire doit être suffisant sur le plan énergétique (jusqu'à 150% de la consommation d'énergie normale), à base de formule sans BCAA et l'administration de liquides (jusqu'à 150 mL/kg) (44). Dans les cas où l'administration gastro-intestinale n'est pas tolérée, il existe des formulations sans BCAA (Coram Specialty Infusion Services)(45).

❖ **Gestion de la crise métabolique aiguë chez les adultes**

Les patients adultes en crise métabolique peuvent être difficiles à gérer. Généralement, la plupart des compétences pour la gestion des erreurs innées du métabolisme repose dans les centres métaboliques pédiatriques universitaires. En outre, la plupart des généticiens biochimiques sont formés en pédiatrie et manque d'expérience dans le traitement des patients adultes.

Les stratégies de prise en charge chez les adultes sont similaires à ceux de l'enfant dans la mesure où les principaux objectifs sont de :

1. arrêter l'apport en protéines pendant 24 à 72 heures,
2. assurer l'hydratation et le soutien calorique,
3. corriger les anomalies métaboliques,
4. éliminer les substances toxiques
5. s'attaquer à la cause sous-jacente de la crise,
6. envisager la supplémentation des cofacteurs, et
7. minimiser les séquelles cliniques associées.

Une fois que le patient démontre une amélioration clinique, les protéines peuvent être réintroduites progressivement dans une fourchette de 25 % à 50 % de l'apport normal initialement en utilisant la nutrition parentérale totale et puis augmenté à 100 % par voie orale sur une période de 3 à 5 jours selon le cours clinique du patient. Le soutien calorique est crucial pour soutenir l'anabolisme protéique. Les taux de liquides d'entretien pour les adultes sont de 2 à 3 L de liquides par jour. Idéalement, les liquides devraient être administrés à raison de 10 % à 12,5 % de dextrose. L'insuline IV devrait être envisagée pour favoriser anabolisme et devrait également être utilisé pour contrôler l'augmentation de taux de glucose après l'utilisation de dextrose IV. Une erreur commune dans la prise en charge des patients en décompensation aiguë est que les médecins traitants réduisent les taux de perfusion de dextrose IV si la glycémie est significativement élevée. Dans ce scénario, plutôt que de diminuer taux de liquide, le taux de perfusion d'insuline devrait être augmenté. Les anomalies métaboliques doivent être corrigées au besoin. Le bicarbonate de sodium intervenant doit être pris en compte lorsque l'acidose sanguine est inférieure au pH 7,2 ou au bicarbonate de sérum 14 Meq/L. Le sodium plasmatique doit être surveillé de près pour éviter l'hyponatrémie et le risque d'œdème cérébral, et doit être maintenu dans la gamme de 140–145 Meq/L. Les acides aminés devraient être surveillés quotidiennement pour guider la prise en charge.. Si les symptômes sont très graves et que le patient est dans le coma avec des anomalies associées telles que l'acidose réfractaire ou les anomalies électrolytiques, l'hémodialyse doivent être prises en considération. Normalement, il y a un facteur de stress métabolique qui provoque une décompensation aiguë chez les adultes et les enfants. Les causes les plus courantes sont l'infection, la chirurgie, les blessures ou changement alimentaire significatif. Ceux-ci doivent être traités comme il convient.

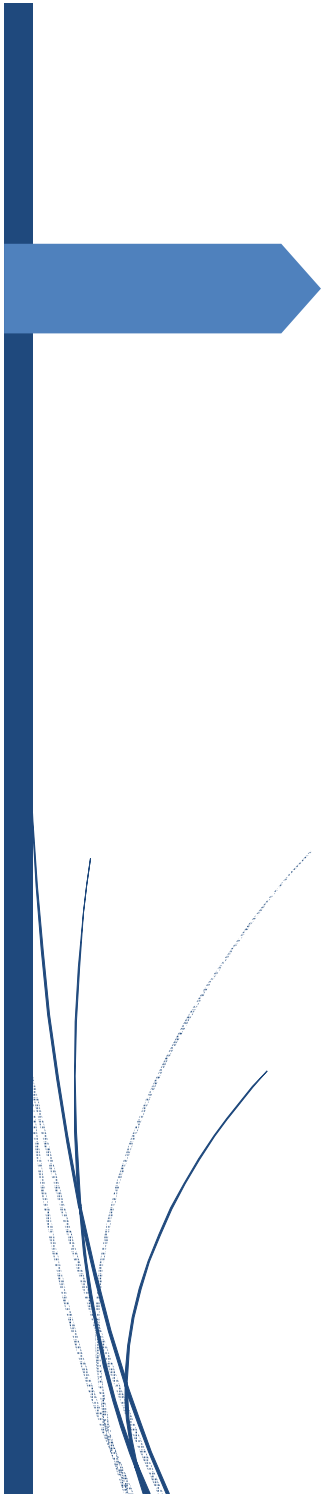
Options de traitement

Transplantation hépatique

Transplantation hépatique orthotopique chez les patients atteints de leucine classique a été un traitement très réussi. Dans une étude de 52 individus ayant subi une greffe de foie, tous ont pu suivre un régime sans restriction. Fait intéressant, les risques associés à la chirurgie et à l'immunosuppression à vie étaient semblables à d'autres populations de greffes hépatiques chez les enfants. La méthode de transplantation la plus fréquente consiste à utiliser le foie de personnes décédées non apparentées, mais lorsque la disponibilité du tissu du donneur décédé est limitée, le foie du donneur vivant peut être utilisé.

Phénylbutyrate de sodium

Phénylbutyrate de sodium (NaPBA), un agent de récupération de l'azote, est couramment utilisé pour le traitement des patients avec des troubles du cycle de l'urée. Il a été noté chez ces patients que le NaPBA abaisse les niveaux d'acides aminés de la BCAA. Le NaPBA n'a actuellement aucun rôle clinique; toutefois, des études en cours évaluent son efficacité.



Homocystinurie

I/DEFINITION :

L'homocystinurie est un trouble du métabolisme de la méthionine qui entraîne une accumulation anormale d'homocystéine et de ses métabolites (homocystéine, complexe homocystéine-cystéine et autres) dans le sang et l'urine. Normalement, ces métabolites ne se trouvent pas en quantités appréciables dans le sang ou l'urine. L'homocystinurie est une maladie autosomique héréditaire récessif de la voie de transsulfuration (homocystinurie I) ou de la voie de méthylation (homocystinurie II et III).

L'homocystéinémie, une entité distincte mais apparentée, est définie comme l'élévation du niveau d'homocystéine dans le sang. Cette condition a également été appelé homocyste(e)inemia pour refléter les métabolites qui peuvent s'accumuler. Une légère élévation de l'homocystéine plasmatique peut exister sans homocystinurie. L'homocystéinémie peut être due à une prédisposition génétique à une activité anormale dans les mêmes voies que l'homocystinurie. Des facteurs nutritionnels et environnementaux, ainsi que des médicaments spécifiques, peuvent aggraver cette anomalie et provoquer des symptômes (46).

II/PHYSIOPATHOLOGIE

L'accumulation de l'homocystéine et de ses métabolites est causée par la perturbation de l'une des trois voies interdépendantes du métabolisme de la méthionine, soit une carence de l'enzyme cystathionine B-synthase (CBS), une synthèse de méthyl cobalamine défectueuse, ou une anomalie de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR). Les syndromes cliniques résultant de chacune de ces anomalies métaboliques ont été appelés homocystéinurie I, II et III.

Trois cofacteurs/vitamines différents — 5-phosphate de pyridoxal, méthyl cobalamine et folate — sont nécessaires pour les trois voies métaboliques différentes.

La voie, commençant par la méthionine, progressant à travers l'homocystéine, et plus loin à la cystéine, est appelée la voie de transsulfuration. La conversion de l'homocystéine en méthionine, catalysée par le MTHFR et la méthyl cobalamine, est appelée voie de remise en état. Une légère remise en état a lieu par une autre voie utilisant la bétaine comme donneur de méthyle (47).

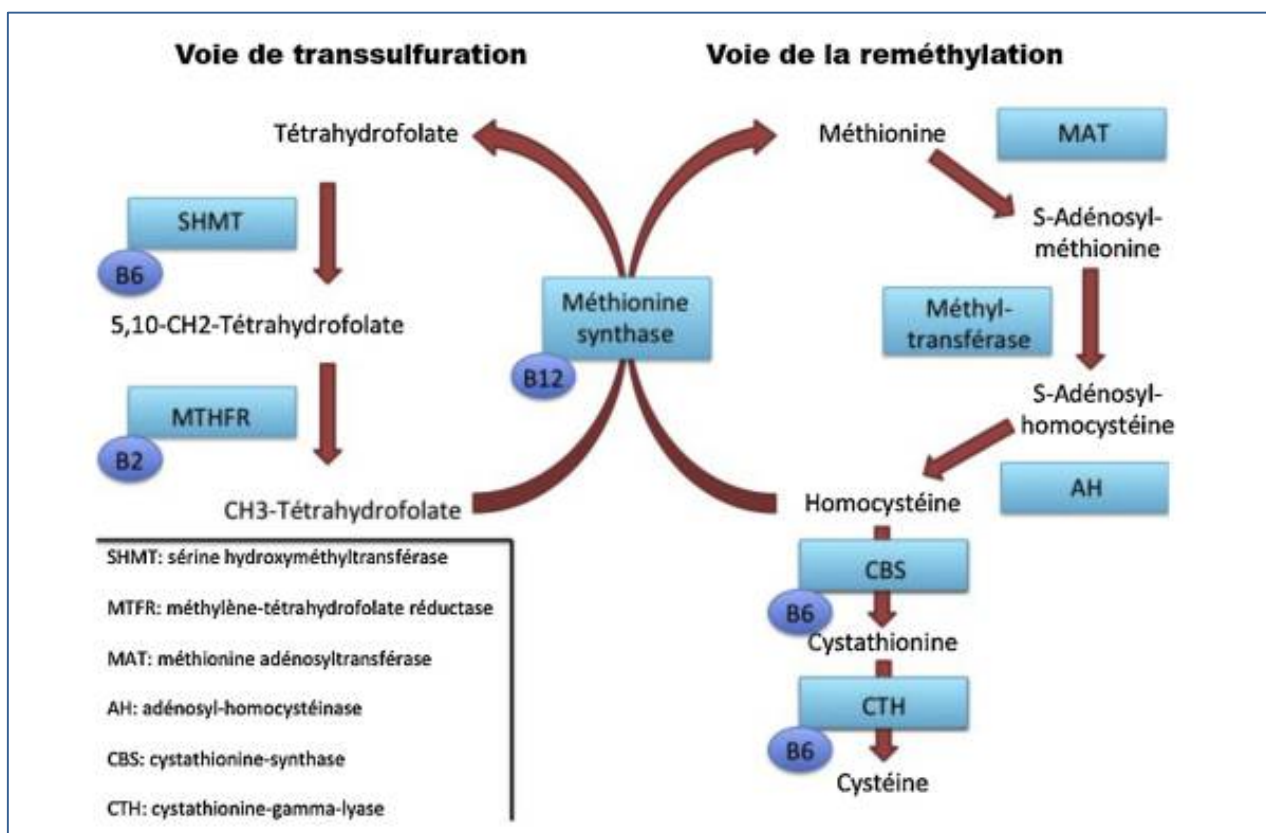


Figure 5: Métabolisme de l'homocystéine.

L'homocystéinémie pourrait théoriquement être le résultat de défauts à l'un de ces 3 endroits. Ces anomalies pourraient résulter uniquement d'une prédisposition génétique ou d'une prédisposition génétique aggravée par des conditions concomitantes et/ou des facteurs nutritionnels et environnementaux. Ces conditions et facteurs peuvent être liés au MTHFR anormal, à l'insuffisance rénale chronique, à l'hypothyroïdie, aux tumeurs malignes, au traitement au méthotrexate, à la contraception orale, à la consommation de protéines animales et au tabagisme. Un gène anormal sur le chromosome 1 a été proposé comme cause de réduction du MTHFR ; toutefois, on ne sait pas si cette mutation seule peut mener à des événements cérébrovasculaires ou si elle nécessite un manque supplémentaire d'acide folique dans l'environnement ou sur le plan nutritionnel pour causer l'homocystéinémie symptomatique (48).

L'augmentation du taux d'homocystéine est associée à un risque plus élevé d'accidents vasculaires cérébraux. La sténose carotidienne semble avoir une réponse graduelle à l'augmentation des taux d'homocystéine. L'augmentation de l'épaisseur de la plaque carotidienne a été associée à une forte homocystéine et à de faibles concentrations de B-12. Yoo et al ont étudié les vaisseaux intracrâniens et extra crâniens par angiographie par résonance magnétique et ont signalé que les taux d'homocystéine étaient plus élevés chez les patients présentant des sténoses de 2 ou 3 vaisseaux que chez ceux présentant une sténose à 1 vaisseau (46). Chez les patients dont le taux de référence d'homocystéine dépasse 9,1 umol/L, la supplémentation en vitamines B a ralenti la progression de l'épaisseur médiale de la carotide(CIMT).

Plusieurs mécanismes ont été suggérés comme cause possible de maladie vasculaire accélérée, y compris les suivants :

- Lésions des cellules endothéliales
- Prolifération des cellules musculaires lisses
- Peroxydation lipidique
- Régulation ascendante des facteurs pro thrombotiques (XII et V)
- Régulation descendante des facteurs anti thrombotiques ou de monoxyde d'azote dérivé de l'endothélium.

III/ ÉPIDEMIOLOGIE.

L'incidence de l'homocystéinurie aux États-Unis est d'environ 1 pour 100000. À l'échelle internationale, l'incidence déclarée d'homocystéinurie varie entre 1 sur 50 000 et 1 sur 200 000.

Le diagnostic et l'intervention précoces ont aidé à prévenir certaines des complications de l'homocystéinurie, y compris l'ectopie lente, le retard mental et les événements thromboemboliques. Mudd et al ont signalé un taux de mortalité de 18% à l'âge de 30 ans chez 629 patients souffrant d'une carence enzymatique de la SCS (49). La mort est principalement due à des causes cérébrovasculaires ou cardiovasculaires.

Les enfants présentant une déficience en CBS (homocystinurie I) peuvent être normaux à la naissance. Les données de Mudd et al suggèrent qu'à partir d'environ 20 ans, ces patients ont une probabilité croissante de souffrir d'un événement thromboembolique. Les patients présentant une synthèse de méthyl cobalamine défectueuse ou un métabolisme de tétrahydrofolate défectueux peuvent se présenter au début de la petite enfance.

IV/MANIFESTATIONS CLINIQUES.

L'homocystinurie est associée aux symptômes suivants :

- Luxation vers le bas du cristallin (ectopie lente)
- Cheveux blonds fins
- Ostéoporose et genu valgum
- Retard mental
- Les signes et symptômes d'accidents vasculaires cérébraux dans toute distribution vasculaire : hémiplégie, aphasie, ataxie et paralysie pseudobulbaire figurent parmi les constatations les plus courantes.

Les patients atteints d'homocystéinurie classique peuvent d'abord être reconnus en raison d'une luxation vers le bas du cristallin (ectopie lente) (50), d'un habitus marfanoïde, d'un retard mental (50) et/ou de convulsions. Les patients présentant une synthèse de méthyl cobalamine défectueuse peuvent présenter toutes ces caractéristiques, ainsi que des symptômes d'acidémie méthyl malonique.

Des symptômes aigus d'AVC peuvent survenir chez ces patients.

Les facteurs de risque traditionnels — l'hypertension, le tabagisme et le diabète — peuvent être présents ou non.

Les patients atteints d'homocysténémie peuvent présenter des événements thrombotiques vasculaires, avec ou sans les facteurs de risque traditionnels d'un AVC. Si les facteurs de risque habituels ne sont pas présents, une recherche plus rigoureuse des causes plus rares d'accident vasculaire cérébral devrait être entreprise. Ce groupe de patients peut déjà avoir des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde dans la troisième ou la quatrième décennie de la vie.

V/DIAGNOSTIC.

Plusieurs études ont souligné que le diagnostic précoce et l'institution de traitements et de restrictions alimentaires sont susceptibles de ralentir la progression de la maladie et d'inverser certaines des caractéristiques. Si les antécédents familiaux et les antécédents de la fratrie suggèrent l'homocystéinurie, des tests de dépistage devraient être conseillés.

Les premiers signes de myopie et d'anomalies du cristallin ne peuvent être ignorés. Les anomalies osseuses et de la posture corporelle peuvent être confondues avec le syndrome de Marfan; cependant, le syndrome de Marfan suit un modèle autosomique dominant, tandis que l'homocystéinurie suit un modèle récessif.

Le diagnostic différentiel comprend les éléments suivants :

- Dyscrasie sanguine et AVC
- Maladie métabolique et AVC : maladie de Fabry
- Maladie métabolique et AVC : acidémie méthyl malonique
- Maladie métabolique et AVC : acidémie propionique

D'autres problèmes à considérer incluent la maladie de carotide et l'AVC.

Le diagnostic et le traitement des accidents vasculaires cérébraux aigus exigent que certaines études de laboratoire, comme la numération formule sanguine complète, les analyses chimiques, la prothrombine/temps de thromboplastine partielle activée (PT/aPTT), l'imagerie cérébrale, l'échocardiographie et les études vasculaires, soient effectuées pour exclure les causes habituelles, dont certaines peuvent être traitées ou évitables.

Si l'on soupçonne l'homocystéinurie sur la base de l'histoire, de l'examen physique et des antécédents familiaux, le patient peut être transféré à un centre de soins tertiaires, où l'expertise dans une variété de domaines pertinents est plus susceptible d'être disponible.

Études de laboratoire pour l'homocystéinurie.

Si les patients présentent des signes et des symptômes systémiques, des tests de dépistage suivis de tests de confirmation peuvent être effectués. Le test de dépistage urinaire pour les acides aminés contenant du soufre, appelé test de nitroprusside cyanuré, peut être entrepris ; cependant, des taux élevés de faux négatifs ainsi que de faux positifs sont rapportés.

Un test de dépistage néonatal, appelé test de Guthrie, détecte des niveaux élevés de méthionine dans le sang au talon. Ce test est effectué régulièrement dans plusieurs états pour la détection de la phénylalanine, de la leucine et de la méthionine. En raison des résultats faussement négatifs élevés chez les patients homocystéinuriques, un rapport récent a suggéré d'abaisser le seuil de méthionine pour qualifier comme anormal.

Des tests quantitatifs pour l'homocystine dans l'urine et le sang sont disponibles. L'échantillon de sang doit être manipulé d'une manière spécifique.

La mesure de l'activité de CBS dans les fibroblastes de culture fournit un support définitif pour le diagnostic.

Des tests de cellules amniotiques et de villosités chorioniques sont également disponibles.

Tomodensitométrie et IRM.

Dans les études d'imagerie de routine, les anomalies osseuses, y compris l'ostéoporose, peuvent être facilement apparentes. Un TDM de la tête est obtenu régulièrement chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral aigu. Le cas échéant, l'IRM avec des techniques plus récentes telles que l'imagerie de diffusion et de perfusion et l'angiographie par résonance magnétique peuvent également être utilisées en situation aiguë. Les résultats de l'IRM (51) et de la tomodensitométrie avec homocystinurie ou homocystinémie classique peuvent montrer des accidents vasculaires cérébraux à grands vaisseaux ou lacunaires, potentiellement dans n'importe quelle distribution vasculaire.

VI/TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE.

❖ Homocystinurie

La pyridoxine, à une dose de 100-500 mg/j, est le médicament de choix.

Les patients peuvent être divisés en groupes sensibles à la pyridoxine et insensibles à la pyridoxine. Dans le premier groupe, la pyridoxine, l'acide folique et la vitamine B-12 sont prescrits. Ces 3 vitamines, en combinaison, réduisent les taux d'homocystéine et procurent un avantage clinique. La prévention des accidents vasculaires cérébraux secondaires repose sur la réduction des facteurs de risque. L'aspirine, le clopidogrel et l'aspirine-dipyridamole ont été suggérés pour la prophylaxie d'AVC secondaire, mais on ne sait pas si d'autres agents antiplaquettaires ou anticoagulants sont également ou plus efficaces.

La mesure des taux d'homocystine peut être utilisée pour surveiller l'efficacité du traitement. Si la pyridoxine seule n'est pas efficace, l'acide folique et la vitamine B-12 peuvent être ajoutés au régime. Si les patients sont insensibles à la pyridoxine, un régime à faible teneur en méthionine amorcé au moment du diagnostic, ainsi qu'une supplémentation en bétaine, peut aider à réduire les niveaux d'homocystéine (52).

❖ Homocysténémie.

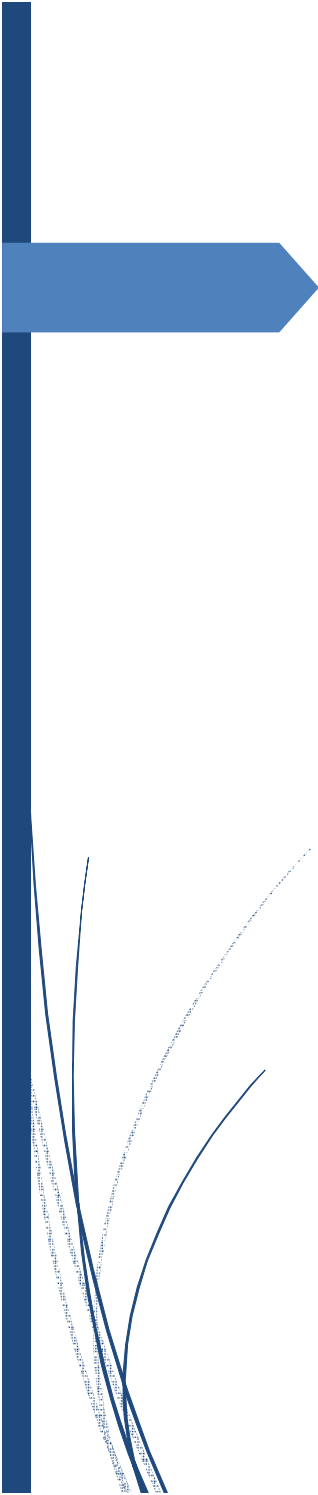
Il n'existe aucun consensus sur les approches optimales pour le traitement de l'homocysténémie.

Les taux plasmatiques d'homocystéine sont réduits par supplémentation en acide folique. Avec l'enrichissement obligatoire de céréales avec de l'acide folique aux États-Unis, la carence en B-12 (ou la carence relative en B-12) peut

influencer l'homocysténémie. La dose optimale , la voie d'administration du B-12 , la dose d'acide folique et l'effet sur les résultats cliniques n'ont pas été étudiés prospectivement. Le début du traitement par le B-12, l'acide folique et le B-6 tend à normaliser l'homocystéine en 4 à 8 semaines.

The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISIP) n'a révélé aucune différence dans le résultat de l'accident vasculaire cérébral entre les groupes de supplémentation en vitamine à forte et faible dose (B-12, B-6, acide folique) (53) .L'analyse des sous-groupes a révélé que les patients ayant un taux d'homocystéine de base élevé et ayant reçu une faible dose de vitamines présentaient un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral.

L'essai Reanalysis of the Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE 2) a révélé une incidence réduite d'accidents vasculaires cérébraux non mortels avec un traitement à long terme (>3 ans) aux vitamines B(54).



Tyrosinemie type I

I/DEFINITION :

La tyrosinémie de type I (tyrosinémie hépatorénale, HT-1) est une maladie héréditaire récessif autosomiques responsable d'insuffisance hépatique accompagnée de comorbidités rénales et du système neurologique (55).

Elle est due à un déficit en fumarylacétoacétase dans la voie de dégradation de la tyrosine.

Dans cette maladie on observe des manifestations hépatorénales qui sont dues à l'accumulation en amont, des fumarylacétoacétate et maléylacétoacétate .

II/ÉPIDEMIOLOGIE :

L'incidence de HT1 est d'environ 1/100000 naissances mondiales .L'incidence la plus élevée de HT1 se trouve dans la région de Saguenay-Lac-StJean (SLSJ) (province de Québec, Canada), où 1:1846 enfants ont HT1 .

Un deuxième groupe de mutations de HT1 est trouvé dans La Scandinavie, plus précisément dans la population finlandaise de Pohjanmaa où 1/5000 individu est atteint de HT1 et l'incidence globale de HT1 en Finlande est de 1/60000 (56).

III/PHYSIOPATHOLOGIE

En 1977, le fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) a été identifié comme l'enzyme déficiente responsable du HT-1 (figure 6). Cette enzyme est l'étape terminale de la voie catabolique de la tyrosine(57).Le HT-1 est différencié d'une autre anomalie avec des niveaux de tyrosine sanguins dramatiquement élevés qui produit une symptomatologie dermatologique et ophtalmologique sévère (tyrosinemia type II).Chez les patients HT-1, la restriction alimentaire de la phénylalanine et de la tyrosine, même si elle a commencé au cours du premier mois de vie, n'a pas éliminé le développement de complications hépatiques, rénales ou neurologiques. La transplantation hépatique orthotopique est devenue l'option thérapeutique pour les patients qui ont développé des complications hépatiques ou neurologiques. Une solution de rechange comportant apparemment moins de complications est devenue disponible au cours des deux dernières décennies grâce à l'introduction d'une thérapie pharmacologique réussie avec NTBC.

La voie catabolique tyrosine des mammifères a été décrite au début des années 1950 par Edwards et Knox (58).Fumarylacetoacetate (FAA) est le substrat naturel des FAH, mais les FAH utilisent aussi le succinylacetoacétate (SAA) comme substrat (figure 6).

La FAA et la SAA s'accumulent dans la déficience en FAH1. Le mécanisme de réduction de la FAA en SAA n'a pas été établi, mais il est probablement catalysé par une enzyme encore non caractérisée, la FAA-réductase.

Une carence en FAH ne devrait pas entraîner une élévation de la tyrosine dans le sang, étant donné que le FAH est un processus de cinq étapes catabolique initiale de la dégradation de la tyrosine (figure 1). Par conséquent, les taux élevés de tyrosine dans le sang chez HT-1 sont plus susceptibles d'être dus à une inhibition secondaire des étapes proximales de la dégradation de la tyrosine et non à la carence en FAH (59).

Chez les souris mutantes Fah, l'ARNm pour la tyrosine amino transférase (Tat), l'enzyme limitant la vitesse dans la dégradation de la tyrosine, est absente. L'activité du 4-hydroxyphénylpyruvic dioxygénase (HPD), la deuxième étape de la voie de dégradation de la tyrosine, est diminuée dans les échantillons de foie HT-1 humain (59). Ces observations suggèrent que les effets cliniques associés au HT-1 sont dues à d'autres métabolites résultant d'une carence en FAH, et non à l'élévation de la tyrosine dans le sang.

Cliniquement, les taux plasmatiques élevés de tyrosine observés dans des conditions associées à des déficiences dans la voie de dégradation de la tyrosine autre que HT-1 ne sont pas toxiques pour le foie ou les reins. Les taux élevés de tyrosine dans le sang ne causent que des problèmes dermatologiques, ophtalmologiques et peut-être neurologique chez les patients atteints de tyrosinémie de type II (déficit en TAT, syndrome de Richner-Hanhardt). Les patients atteints de tyrosinémie de type III (déficit en HPD) ont également des niveaux élevés de tyrosine sanguine, mais ne manifestent pas de maladie du foie ou de dysfonction tubulaire rénale. Les tyrosinémies de type II et III réagissent de manière variable aux thérapies diététiques restreintes à la tyrosine, contrairement aux maladies hépatiques et rénales du HT-1.

La FAA, qui s'accumule dans le déficit en FAH, est hautement électrophile et un puissant alkylateur, causant des dommages oxydatifs aux cellules dans lesquelles elle est générée en réagissant avec les groupes glutathion et sulfhydryle de protéines. La FAA semble endommager directement seulement les hépatocytes et les tubules proximaux rénaux dans lesquels elle est produite et non les cellules adjacentes(60). En raison de sa réactivité rapide, la FAA elle-même ne se trouve pas dans les liquides organiques des patients atteints de HT-1. La SAA et la SA, dérivées de la réduction de la FAA, sont les principaux métabolites diagnostiques de la FAA (figure 6). Lorsque le traitement efficace (c.-à-d. NTBC) pour réduire ces métabolites est fourni aux patients avec HT-1, les complications cliniques associées à la carence en FAH sont prévenues (dans les cas présymptomatiques) ou améliorées.

IV/MANIFESTATIONS CLINIQUES :

HT1 se caractérise par une maladie hépatique progressive dysfonctionnement tubulaire rénal conduisant au rachitisme hypophosphatémique.

De plus, c'est l'IEM avec la plus forte incidence de carcinome hépatocellulaire (CHC) (61)(tableau 4).

Le HT1 est classé en trois principaux formes cliniques : aigu, subaigu et chronique ,selon l'âge d'apparition et les manifestations cliniques (62).

❖ Formes cliniques

1. La forme aiguë :

Elle se manifeste avant l'âge de 2 mois et se caractérise principalement par une insuffisance hépatique grave associée à la cirrhose, à l'hépatomegalie et à spléno-mégalie, une coagulation sanguine anormale et une hypoglycémie entraînant la mort au cours des premiers mois de la vie (tableau 4). Les dysfonctionnements tubulaires rénaux comme le syndrome de Fanconi et le rachitisme ont également été considérés comme des caractéristiques du HT1 (63).

2. La forme subaiguë

Elle est similaire à la forme aiguë mais l'intervalle de l'apparition des symptômes est entre 2 et 6 mois (64)(tableau 4).

3. La forme chronique

Elle est initialement moins agressive et se présente après l'âge de 6 mois. Bien que son apparition soit insidieuse et progressive, les manifestations

rénales, comme la tubulopathie proximale, sont prédominantes et peuvent même être le problème qui se pose (tableau 4). Les patients présentent une altération des fonctions de réabsorption tubulaire rénale menant au syndrome de Fanconi, à l'acidose tubulaire rénale, à l'aminocidurie généralisée, au rachitisme hypophosphatémique résistant à la vitamine D et au retard de croissance (65) .

Tableau 4: Particularités de chaque formule HT1

	Acute	Subacute	Chronic
Age at manifestation	0–2 months	2–6 months	After 6 months
Progression	Fast	Fast	Slow
Life expectancy when untreated	0–1 year	0–1 year	0–10 years
Characteristic symptoms	Severe hepatic dysfunction	Rickets	Cirrhosis
	Hepatomegaly	Failure to thrive	Renal tubular Dysfunction
		Easy bruising	Growth retardation
	Abnormal blood coagulation	Hepatomegaly	
Main cause of death	Liver failure	HCC	HCC
	Recurrent bleeding	Liver failure	Porphyria
Extent of mutation reversion	Low (1.6%)	Low to moderate (22%)	Moderate (36%)
FAH activity	Absent	Absent to residual	Residual

VI/ DIAGNOSTIC DE HT1

La déficience de FAH donne lieu à des concentrations plasmatiques élevées d'acides aminés tels que la tyrosine et la méthionine ainsi que l'excrétion de métabolites inhabituels de la tyrosine comme la SA (55).

Bien que la tyrosine et l'AFP sont indicatifs de HT1, le marqueur de diagnostic biochimique le plus fiable consiste en la présence de SA dans l'urine, le sang et le liquide amniotique (66).

Au Québec, où l'incidence de HT1 est observée, un programme de dépistage néonatal de la maladie a été établi en 1970 et consiste à mesurer les niveaux de SA sur taches de sang séchées. Spectrométrie de masse (MS/MS) est maintenant utilisé comme un sensible et rapide test pour le dépistage du HT1 en mesurant la SA.

Le diagnostic biochimique prénatal peut également être effectué en mesurant le niveau de SA dans le liquide amniotique entre la 14^e et la 16^e semaine de grossesse(66)

Cependant, certains faux positifs ont été déclarés en utilisant cette méthode.

Un dosage enzymatique basé sur l'activité FAH mesurés sur les fibroblastes de culture, le sang ou l'échantillon de foie a également été utilisé pour le diagnostic (67).

Cependant, cette méthode est moins fiable sur l'échantillon de foie pour certains patients qui ont une expression mosaïque des FAH dans

leur foie en raison de la réversion de la mutation(67).

Des tests de diagnostic génétique sont également effectués lorsque les antécédents familiaux ou l'origine du patient suggère qu'un parent peut être porteur de l'anomalie. Ce type de test a été facilité par les progrès technologiques réalisés dans la dernière décennie et l'identification de mutations prédominantes dans certains groupes ethniques.

Le meilleur exemple est le test de dépistage génétique conçu pour détecter la mutation la plus courante trouvée dans le HT1. La méthode est l'amplification de la région génomique de l'ADN contenant la mutation par PCR suivie d'un clivage enzymatique de la séquence amplifiée dans l'ordre de distinguer l'allèle muté de la séquence naturelle.

Des tests moléculaires similaires ont été développés pour la plupart des mutations et peuvent être effectués sur du sang, des villosités chorioniques ou en culture amniocytes.

Cependant, avec l'amélioration des nouvelles technologies de séquençage, il devient très simple de réaliser le séquençage du gène FAH.

VII/ TRAITEMENT DU HT1

1/ Régime alimentaire restrictif

Avant les années 1990, aucun traitement n'était disponible pour le HT1 sauf la transplantation hépatique. Les patients qui ont suivi un régime restrictif avec une faible consommation de phénylalanine et de tyrosine leur a été bénéfique au début, mais n'a pas empêcher complètement les lésion hépatique ultérieure et le dysfonctionnement rénale.

2/Foie orthotopique

La transplantation hépatique orthotopique (OLT) est effectuée dans les cas HT1 les plus graves en raison des risques associés à la chirurgie. OLT est essentiellement curative mais ne corrige pas complètement les perturbations métaboliques en HT1 puisque les reins continuent à excrète SAA, SA et ALA dans l'urine (68). Seulement la moitié du foie des patients greffés présentent une amélioration partielle de la fonction rénale mais encore, la taille des reins a été modifiée et l'architecture persiste .

3/ NTBC

Le NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzyl)-1,3 cyclohexanedione, Nitisinone) a été le premier utilisé en 1992 (69).

Il agit sur l'inhibition de la deuxième enzyme de la voie catabolique de la tyrosine, le HPD (fig. 6).

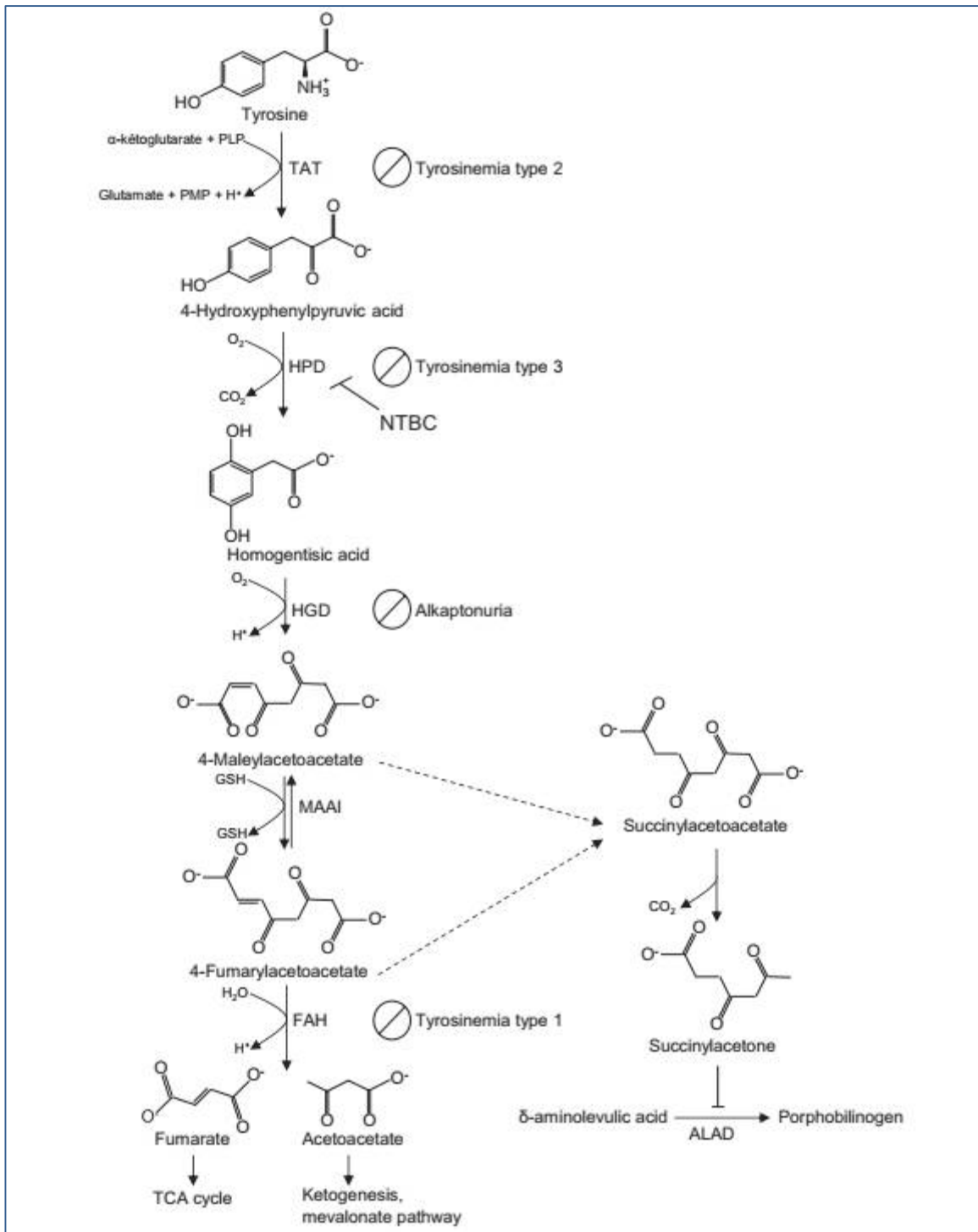
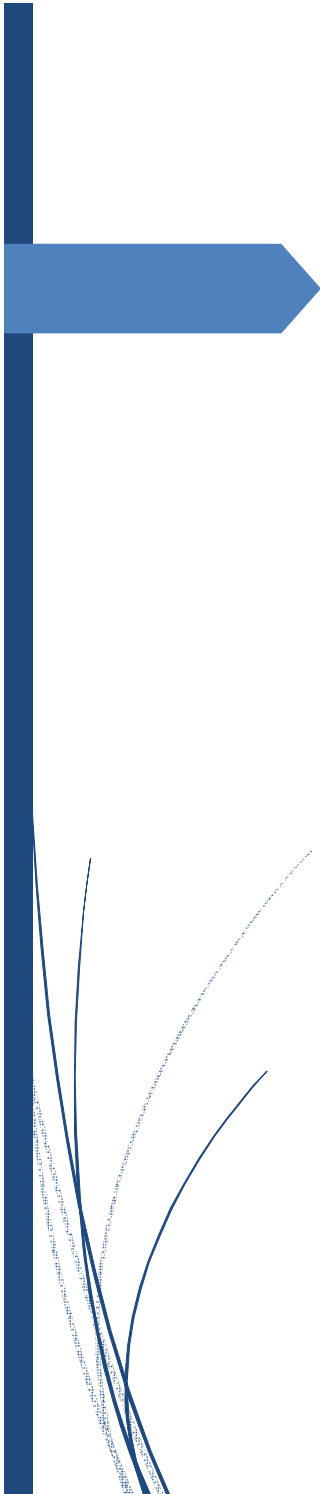


Figure 7 :voie de dégradation de la tyrosine

L'avantage de bloquer la voie catabolique à cette étape est d'empêcher l'accumulation de la FAA et de l'AAM et, par conséquent, celle de SA aussi.

L'utilisation de NTBC combinée à un régime à faible teneur en tyrosine/phénylalanine s'est avérée très efficace pour prévenir la progression du HT1, par le traitement des dysfonctionnements hépatiques et rénaux (70).

Il est très efficace particulièrement lorsqu'il est introduit tôt dans la vie , mais on ne sait toujours pas s'il sera suffisant pour prévenir les problèmes à long terme.



Conclusion

Les aminoacidopathies sont un ensemble de désordre affectant le métabolisme des acides aminées .

Ce sont des maladies rares, la plupart des données recueillis sont obtenues à partir d'études de cas ou de séries de cas. A ce sujet, la , principale complication décrite est l'atteinte neurologique dont le pronostic est très sévère, d'où l'intérêt de donner plus d'importance dans la recherche, les études et les moyens de prise en charge précoce des quatre pathologies, phénoylcétonurie , homocysténurie , leucinosé et la Tyrosine type I , sujet de ce travail.

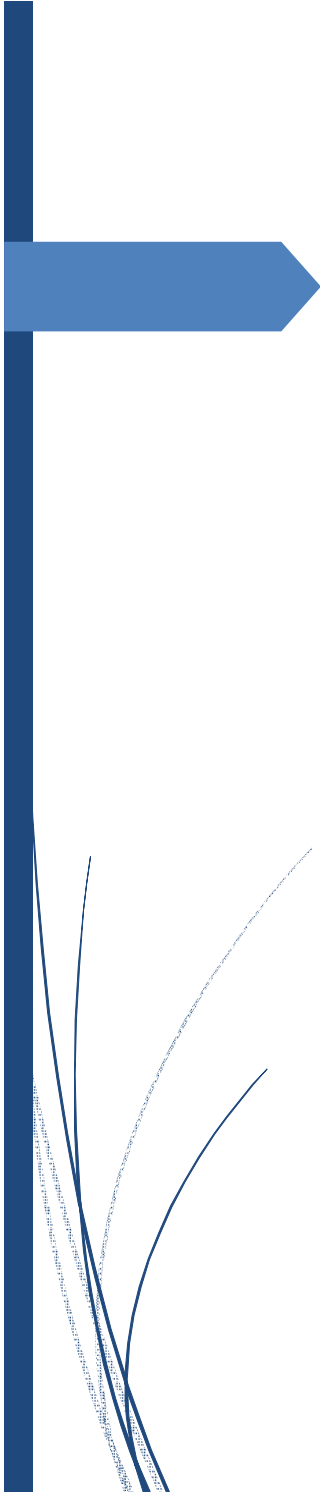
Le dépistage néonatal de ces maladies doit constituer une partie intégrante du programme national de dépistage néonatal , permettant ainsi un diagnostic et une prise en charge précoce , améliorant le pronostic chez les patients concernés et la réduction du risque de complications .

L'expression clinique est polymorphe , et se présentent sous 3 types de formes : aiguë , subaiguë , et chronique , et peuvent apparaître à tout âge .

La prise en charge nutritionnelle, constitue la pierre angulaire du traitement, de nouveaux traitements voient le jour, notamment pour la phénylcétonurie, chez de tests thérapeutiques sont actuellement réalisés .

Une surveillance rigoureuse du régime alimentaire thérapeutique est souvent de mise , et qui a fait preuve d'efficacité .

Le rôle du diététicien et l'éducation thérapeutique sont de ce fait prépondérants. La prise en charge est en perpétuelle évolution , grâce notamment aux associations de patients .



Résumés

RESUME

Titre: Les principales aminoacidopathies rencontrées chez l'enfant

Auteur: Anas Aoudad

Rapporteur : Pr Saida Talal

Mots-clés: *Aminoacidopathie*, phenylcetonurie, leucinose, thyrosine type 1 , homocysteinurie .

Les aminoacidopathies sont des maladies causées par une anomalie biochimique déterminée génétiquement dans la voie métabolique des acides aminés. Dans la plupart des cas, les défauts impliquent l'altération d'une enzyme interrompant le catabolisme normal d'un acide aminé; dans quelques cas, les défauts impliquent un médiateur de protéine nécessaire au transport des acides aminés.

Les MHM sont individuellement très rares (fréquence de 1/5 000 à 1/500 000) mais restent néanmoins très nombreuses puisqu'il est admis que sur les 4 000 à 6 000 maladies potentiellement existantes, seuls 500 environ sont actuellement identifiées . Elles s'expriment dans la période néonatale, souvent par des manifestations neurologiques et s'accompagnent de perturbations métaboliques. Il est particulièrement important que les prélèvements d'échantillons biologiques soient effectués préalablement à tout traitement ; la majorité des situations d'urgence peut être élucidée à l'aide de tests simples parmi lesquels la chromatographie des acides aminés.

Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. Dans d'autres cas, elles se manifestent par une décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles (déficit intellectuel, troubles neurologiques, retard de croissance).

La prise en charge nécessitent une restriction protéique et la stimulation de voies métaboliques alternatives , cependant le développement de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a révolutionné le paysage des programmes de dépistage néonatal (DNN) dans le monde entier permettant ainsi un diagnostic plus rapide.

SUMMARY

Title: The main aminoacidopathies encountered in children

Author: Anas Aoudad

Reporter: Pr Saida Talal

Keywords: Aminoacidopathy, phenylketonuria, leucinose, tyrosine type 1 , homocysteinuria .

Amino acids are diseases caused by a genetically determined biochemical abnormality in the amino acid metabolic pathway. In most cases, defects involve the alteration of an enzyme interrupting the normal catabolism of an amino acid; in some cases, defects involve a protein mediator necessary for the transport of amino acids.

MHMs are very rare individually (frequency 1/5 000 to 1/500 000) but still very numerous since it is recognized that of the 4 000 to 6 000 potentially existing diseases, only about 500 are currently identified. They are expressed in the neonatal period, often by neurological manifestations and are accompanied by metabolic disturbances. It is particularly important that biological samples are taken prior to any treatment; the majority of emergency situations can be solved using simple tests including amino acid chromatography.

The most serious cases can lead to death in the first weeks of life. In other cases, they are manifested by metabolic decompensation which may lead to sequelae irreversible (intellectual deficit, neurological disorders, stunting).

Management requires protein restriction and the stimulation of alternative metabolic pathways , however the development of tandem mass spectrometry (MS/MS) has revolutionized the landscape of neonatal screening programs (NNDs) worldwide, allowing a faster diagnosis.

ملخص

العنوان الاعتلالات الأمينية الرئيسية التي تصادف الأطفال

المشرف طلال سعيدة

المؤلف أنس أوداد

الكلمات الأساسية: اعتلال الأحماض الأمينية ، بيلة الفينيل كيتون ، داء اللوكينات ، نوع الثيروزين 1 ، بيلة هوموسستينية

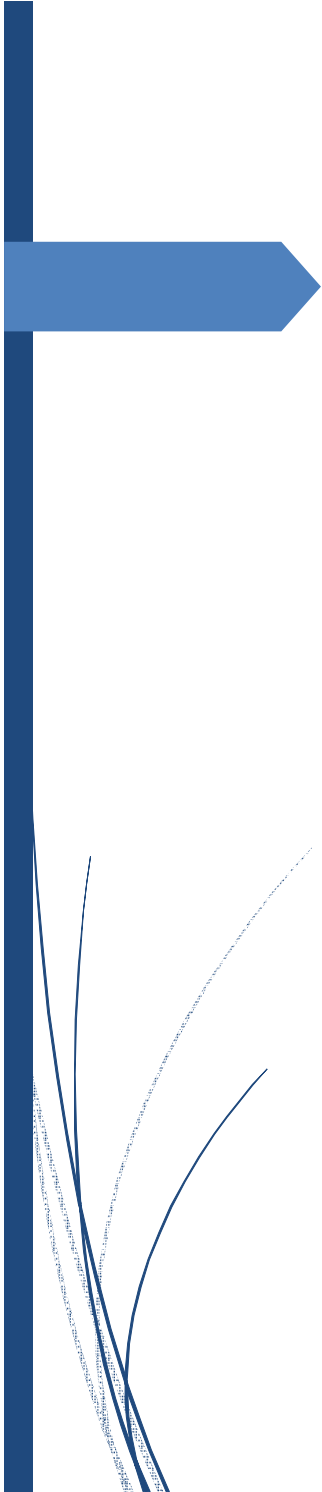
أمراض الأحماض الأمينية هي أمراض يسببها شذوذ كيميائي حيوي محدد وراثيا في مسار الأيض للأحماض الأمينية. في أغلب الحالات ، تنطوي العيوب على تغيير إنزيم يؤدي إلى انقطاع التيار الكلوي العادي لأحد الأحماض الأمينية ؛ وفي بعض الحالات ، تنطوي العيوب على وسيط البروتين الضروري لنقل الأحماض الأمينية.

نادرة جدا (تواتر 1/5 000 إلى 1/500 000) ولكن لا تزال كثيرة جدا نظرا لأنه من المسلم به أنه من بين 4 000 6 000 الأمراض التي يحتمل أن تكون موجودة ، لا يتم حاليا تحديد سوى حوالي 500. ويعبر عنها في فترة المواليد الجدد ، وغالبا ما تكون بمظاهر عصبية وتكون مصحوبة باضطرابات في الأيض. ومن الأهمية بمكان أن تؤخذ العينات البيولوجية قبل أي علاج ؛ ويمكن حل غالبية حالات الطوارئ باستخدام اختبارات بسيطة تشمل كروماتوغرافيا الأحماض الأمينية.

الحالات الأكثر خطورة يمكن أن تؤدي إلى الموت في الأسابيع الأولى من الحياة. وفي حالات أخرى ، تظهر عن طريق عدم التعويض الأيضي الذي قد يؤدي إلى التتابع.

(عجز ذهني لا رجعة فيه ، اضطرابات عصبية ، توقف).

وتتطلب الإدارة تقييد البروتين وتحفيز المسارات الأيضية البديلة ، إلا أن تطوير قياس مطيافية الكتلة بالترادف أحدث ثورة في المشهد الطبيعي لبرامج فحص المواليد الجدد في مختلف أنحاء العالم ، الأمر الذي سمح بتشخيص أسرع.



Bibliographie

- [1] Thioulouse E, Berthe M-C, Couderc R. Les aminoacidopathies héréditaires (AAH). *Rev Francoph Lab.* 1 sept 2010;2010(425):53-64.
- [2] Ogier H, Touati G. Aminoacidopathies. In: *EMC Endocrinologie Nutrition.* 1994. p. [10-378-A-10]. (Ed. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux;).
- [3] Saudubray J-M, Sedel F. Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte. *Ann Endocrinol.* 1 mars 2009;70(1):14-24.
- [4] De Lonlay P, Valayannopoulos V, Lorrain MP, et al. Aminoacidopathies. 2008 [4-059-P-10]. In: *EMC Pédiatrie - Maladies infectieuses.* 2008. p. [4-059-P-10]. (Ed Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux;).
- [5] Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th edn. New York: McGraw-Hill, 2001: 1667-724.
- [6] Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Inbicillität. *Ztschr Physiol Chem* 1934; 227: 169.
- [7] Bickel H, Gerrard JW, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2: 812-19.
- [8] Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.
- [9] Phenylketonuria (PKU): screening and management. NIH Consensus Statement. October 16-18, 2000; 17: 1-33.

<http://consensus.nih.gov/2000/2000Phenylketonuria113PDF.pdf> (accessed Feb 10, 2010).

- [10] Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 430–38.
- [11] Ozalp I, Coskun T, Tokatli A, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 97–101.
- [12] Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 100: 189–94.
- [13] Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet* 1995; 32: 976–78.
- [14] Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr* 2009; 5: 136–39.
- [15] Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 608.
- [16] Pearsen KD, Gean-Marton AD, Levy HL, Davis KR. Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1990; 177: 437–40.
- [17] Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol* 2007; 32: 645–68.

- [18] Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999; 103: 1169–78.
- [19] Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruijm J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 177–82.
- [20] Horster F, Schwab MA, Sauer SW, et al. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res* 2006; 59: 544–48.
- [21] Martynyuk AE, Glushakov AV, Sumners C, Laipis PJ, Dennis DM, Seubert CN. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. *Mol Genet Metab* 2005; 86 (suppl 1): 34–42.
- [22] Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, et al. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse? *J Neurosci Res* 2000; 61: 549–63.
- [23] Walter JH, White FJ. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health* 2004; 16: 41–5.
- [24] Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 627–37.
- [25] Laclair CE, Ney DM, MacLeod EL, Etzel MR. Purification and use of glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria. *J Food Sci* 2009; 74: E199–206.
- [26] Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 32–39.

- [27] Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a meta-analysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1309–17.
- [28] MacDonald MJ, D’Cunha GB. A modern view of phenylalanine ammonia lyase. *Biochem Cell Biol* 2007; 85: 273–82.
- [29] Rebuffat A, Harding CO, Ding Z, Thony B. Comparison of AAV pseudotype 1, 2, and 8 vectors administered by intramuscular injection in the treatment of murine phenylketonuria. *Hum Gene Ther* 2010; 21: 463–77.
- [30] Jung SC, Park JW, Oh HJ, et al. Protective effect of recombinant adeno-associated virus 2/8-mediated gene therapy from the maternal hyperphenylalaninemia in offspring of a mouse model of phenylketonuria. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 877–83.
- [31] Ding Z, Harding CO, Rebuffat A, Elzaouk L, Wolff JA, Thony B. Correction of murine PKU following AAV-mediated intramuscular expression of a complete phenylalanine hydroxylating system. *Mol Ther* 2008; 16: 673–81.
- [32] Lang CH, Lynch CJ, Vary TC. BCAT^m deficiency ameliorates endotoxin-induced decrease in muscle protein synthesis and improves survival in septic mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(3):R935–R944.
- [33] Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):723–736.
- [34] Wahren J, Felig P, Hagenfeldt L. Effect of protein ingestion on splanchnic and leg metabolism in normal man and in patients with diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1976;57(4):987–999.
- [35] Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr*. 2006;136(1 Suppl):207S–211S.

- [36] Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet.* 2014;23(R1):R1–R8.
- [37] Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Lazarow A. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. *J Nutr.* 2005;135(6 Suppl):1531S–1538S.
- [38] Scaini G, Tonon T, de Souza CF, et al. Serum markers of neurodegeneration in maple syrup urine disease. *Mol Neurobiol.* Epub 2016 Sep 22.
- [39] Strauss KA, Wardley B, Robinson D, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):333–345.
- [40] Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1971–2006.
- [41] Brassier A, Ottolenghi C, Boutron A, et al. Dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency: a still overlooked cause of recurrent acute liver failure and Reye-like syndrome. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1): 28–32.
- [42] Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem.* 2003;49(11):1797–1817.
- [43] Couce ML, Ramos F, Bueno MA, et al. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(6):652–659.

- [44] Frazier DM, Allgeier C, Homer C, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):210–217.
- [45] van Calcar S. Nutrition management of maple syrup urine disease. In: Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases.* Switzerland: Springer International Publishing; 2015:173–183.
- [46] Yoo JH, Chung CS, Kang SS. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke.* 1998 Dec. 29(12):2478-83.
- [47] Richard E, Desviat LR, Ugarte M, Pérez B. Oxidative stress and apoptosis in homocystinuria patients with genetic remethylation defects. *J Cell Biochem.* 2013 Jan. 114(1):183-91.
- [48] Rozen R. Molecular genetic aspects of hyperhomocysteinemia and its relation to folic acid. *Clin Invest Med.* 1996 Jun. 19(3):171-8.
- [49] Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985 Jan. 37(1):1-31.
- [50] Kaur M, Kabra M, Das GP, Suri M, Verma IC. Clinical and biochemical studies in homocystinuria. *Indian Pediatr.* 1995 Oct. 32(10):1067-75.
- [51] van den Berg M, van der Knaap MS, Boers GH, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Valk J. Hyperhomocysteinaemia; with reference to its neuroradiological aspects. *Neuroradiology.* 1995 Jul. 37(5):403-11.
- [52] Schiff M, Blom HJ. Treatment of inherited homocystinurias. *Neuropediatrics.* 2012 Dec. 43(6):295-304.

- [53] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Feb 4. 291(5):565-75.
- [54] Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke*. 2009 Apr. 40(4):1365-72.
- [55] Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B. et al. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
- [56] Iscoff R. Think of it as money, doctor. *Dent Econ - Oral Hyg*. 1 avr 1972;62(4):36-9.
- [57] National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. *PEDIATRICS*. 1 oct 2001;108(4):972-82.
- [58] Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet*. 23 oct 2010;376(9750):1417-27.
- [59] Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochem Genet*. avr 2018;56(1-2):7-21.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 416

سنة: 2021

الاعتلالات الأمينية الرئيسية التي تصادف الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيد أنس أوداد

المزاد في 11 مارس 1993

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: اعتلال الأحماض الأمينية؛ داء اللوكينات؛ نوع التيروزين؛
جيلة الفينيل كيتون

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال