



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 47

LES ANOMALIES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES AROMATIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Rim SOULAMI
Née le 2 novembre 1996 à Kénitra

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Phénylcétonurie; Tyrosinémies; Alcaptonurie; Albinisme;
Maladie de Hartnup

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

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**

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

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

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

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. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen FMFA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie

***Enseignant militaire**

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

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
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. 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 FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phthysologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

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

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

Janvier 2005

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

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

****Enseignant militaire***

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

Anesthésie Réanimation
 Médecine interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

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
 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. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Ophtalmologie
 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. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
 Pédiatrie

****Enseignant militaire***

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*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 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

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 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
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
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
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie

***Enseignant militaire**

Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
 Ne Urologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. FILALI Karim*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

****Enseignant militaire***

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

****Enseignant militaire***

Pr. BOUFETTAL Monsef
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT Hicham*
 Pr. BOUKHRIS Jalal*
 Pr. CHAFRY Bouchaib*
 Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie

****Enseignant militaire***

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

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 <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR***

****Enseignant militaire***



Dédicaces



A la mémoire de ma maman chérie ZHANI Mouna

*Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude A l'âme de ma maman
A cette femme exceptionnelle qui m'inspire depuis toujours et à qui je dois tout
A cette femme tolérante et bienveillante qui m'a donnée l'amour.*

Je te dois tous ce que je suis et ce que je serais.

*En écrivant ces mots, les souvenirs envahissent mon esprit et je me sens
bouleversée, je pense à l'amour qui nous lie et qui rayonne mon univers.*

*Ma maman chérie, ton départ était mon premier chagrin qui a changé
toute mon existence, en brisant l'harmonie de mon monde féérique.*

*Ma maman chérie, je me considère chanceuse car j'ai eu le privilège
te vivre avec toi, de partager les moments les plus précieux
de mon existence avec toi.*

*Ma maman chérie, j'aurais vraiment voulu te garder
à mes côtés le plus longtemps possible.*

*Ma maman chérie, tes paroles continuent à illuminer le trou béant
que ton départ a laissé, ton amour me pousse à agir et à chercher
la clé d'un avenir lumineux et prospère.*

*Ma maman chérie, les mots ne sont pas assez fort
pour exprimer mon amour pour toi*

Je t'aime très fort Maman, et je t'aimerai jusqu'à mon dernier souffle.

*Que Dieu t'accorde sa sainte miséricorde et t'accueille
dans son vaste paradis*

***A mon cher Papa SOULAMI Mostafa
et mon petit frère SOULAMI Raid***

*A cet homme qui doit ma vie, et tout mon respect mon cher papa
A cet homme qui m'a soutenu et encouragé durant toutes ces années
A cet homme qui a sacrifié beaucoup de choses pour mon bonheur et ma réussite
A cet homme qui m'a offert son amour inconditionnel et son affection
A cet homme qui me procure tant de joie
Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance
Je t'aime Papa et je t'aimerai toujours*

A mon petit frère

*Tu es mon fils, mon frère, mon meilleur ami et ma raison de vivre,
Tu es ma source d'inspiration, le jour où j'ai vu tes yeux pour la première fois,
mon univers s'est coloré de belles teintes
Je ne saurais t'exprimer l'amour que je te porte
Je serai toujours là pour toi et je te soutiendrai toujours
Que Dieu vous accorde une longue vie mes chers*

***A mes grands-parents SOULAMI Hassan
et AIT YOUSSEF ZHOR***

*A mon cher grand papa Hassan,
tu as toujours été un homme très tendre et affectueux
A cet homme cultivé qui cherche toujours à aiguïser mon intelligence
Je n'oublierai jamais l'amour et la tendresse dont
tu nous as entourés depuis notre enfance
A ma grand-mère, j'admire ta persévérance
et ta détermination qui t'ont permis
d'atteindre tes objectifs
Je vous aime*

Que Dieu vous accorde une longue vie

***A la mémoire de mes grands-parents
ZHANI Abdallah et HAMLILI Fatima***

A mon grand-père Abdallah,
*Je voyais toujours l'amour et l'affection dans tes yeux
surtout après le décès de ma maman
A ma grand-mère Fatima,*
*Malheureusement, tu as quitté ce monde avant ma naissance,
mais je sens toujours ta présence, une connexion émotionnelle avec toi
Tout le monde me dit que tu étais une femme gentille et très tendre
Je vous aime*

Que Dieu vous accorde la paix éternelle

A mes chères Tantes Saloua et Rajae ZHANI

*A ma chère Tata Saloua, tu as toujours su me transmettre
le sens de la responsabilité et du courage avec amabilité
Tu m'as toujours accueillie avec beaucoup d'amour et de joie
Tes encouragements m'aident toujours à avancer dans la vie*

A ma chère Tata Rajae,

*tu as su garder le lien qui nous unit, malgré la distance
Merci pour vos encouragements, je vous aime
Merci pour votre amour inconditionnel,
je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie
Que Dieu vous accorde une longue vie*

A mes chères Kawtar et Loubna BOU

*A mes chères Kawtar et Loubna, ma source d'amour, mon soutien
Vous étiez toujours là pour moi, toujours prêtes à me conseiller et à me soutenir
Malgré vos responsabilités, vous continuez à prêter une oreille attentive
Vous continuez à veiller sur moi, à me transmettre votre amour inconditionnel
Vous êtes toutes les deux mes sœurs d'amour
Je vous aime
Que Dieu vous accorde une longue vie*

A la mémoire de mon cher oncle SOULAMI Jalal

*Je suis privilégiée d'avoir eu un oncle comme toi
Un oncle au grand cœur qui donnait sans compter
Tu étais un oncle tendre et une personne très altruiste
Merci cher oncle pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble
Merci pour ta patience et ton partage
Je t'aime
Que Dieu t'accorde la paix éternelle*

A mes chers oncles SOULAMI EL Moncef et Achraf

*A mes chers oncles qui ont marqués mon enfance
Merci pour les bons moments qu'on a partagés ensemble
Je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie
Que Dieu vous accorde une longue vie*

A mes chères Abir et Amal Soulami

*Mes chères cousines d'amour,
Merci pour les bons moments qu'on partagés ensemble
Merci pour votre bonté et bienveillance, je vous aime
Que Dieu vous accorde une longue vie*

A ma meilleure amie BAHOU Nassima

Ma chère amie Nassima,

Merci pour ta loyauté et ton partage

Merci pour les bons moments qu'on a partagés ensemble

Je t'aime

Que Dieu t'accorde une longue vie

***A mes chères Tata HAMLILI Souad, Tata Zhor,
Tata Fatima, Naima et mes cousins Yassine, Salima, Anass, Zyad,***

Adam, Amir, Nada, Réda, Oussama et Issam

Que Dieu vous donne une longue et joyeuse vie

Je vous aime

***A Toute ma famille paternelle SOULAMI
et maternelle ZHANI***

Merci pour votre amour

Je vous aime



Remerciements



***A notre maitre et président de jury,
Monsieur Mimoun ZOUHDI
Professeur de microbiologie à la faculté
de Médecine et de Pharmacie de RABAT***

*Pour le grand honneur que vous m'accordez
en acceptant de présider notre jury*

Je vous suis très reconnaissante de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Je vous remercie de votre enseignement et gentillesse

*Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage
de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.*

***A notre maitre juge de thèse
Madame TELLAL Saida
Professeur de Biochimie à la faculté
de Médecine et de Pharmacie***

*Je tiens à remercier Madame TELLAL, notre chère Professeure,
qui m'a encadrée tout au long de cette thèse et qui m'a fait
partager ses brillantes intuitions.*

*Je suis ravie d'avoir travaillé sous votre direction
Que vous soyez aussi remerciée pour votre gentillesse, votre disponibilité
permanente et pour vos encouragements
Veuillez trouver ici, Professeur l'expression de ma profonde gratitude.*

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le Professeur GAOUZI Ahmed
Professeur Pédiatre à l'hôpital des enfants

*Je vous remercie de votre gentillesse. Qu'il me soit permis
de vous présenter à travers ce travail le témoignage
de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.
Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur DAMI Abdellah

Professeur de Biochimie à faculté de Médecine et de Pharmacie

*Vous me faites un immense plaisir en acceptant de juger cette thèse
Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage
de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: Acide aminé
AAA	: Acide aminé aromatique
AAP	: Acide aminé plasmatique
AAV	: Virus adéno-associés
ACMSA	: 2 amino-3-carboxymuconate semialdéhyde
ACU	: Alcaptonurie
AFMID	: Arylformidase
AFP	: Alpha-foetoprotéine
AHG	: Acide homogentisique
ALA	: Acide delta- aminolévulinique
AMPc	: AMP cyclase
AMRM	: Alliance des maladies rares au Maroc
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AR	: Aldose réductase
ASMT	: Acétylsérotonine O-méthyltransférase
BDNF	: Brain –Derived Neurotrophic Factor
BH₄	: Tétrahydrobioptérine
BQA	: Benzoquinone acétique
CGMP	: Glycomacropeptide
CHS	: Syndrome de Chediak-Higashi
CRISPR/Cas9	: Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées /Cas9
D	: Deutérium
DCT	: Dopachrome tautomérase
DDC	: DOPA décarboxylase
DHFR	: Dihydrofolate réductase

DβH	: Dopamine beta hydroxylase
EMA	: Agence européenne des médicaments
FAA	: Fumarylacétoacétate
FAH	: Fumarylacétoacétate hydrolase
FDA	: Food and drug administration
FHONDA	: Hypoplasie fovéale, défaut de décussation du nerf optique et dysgénésie du segment antérieur
GOT	: Glutamate oxaloacétique transaminase
GSTZ	: Glutathion S-transférase zêta 1
GTP	: Guanine triphosphate
GTPCH	: GTP cyclohydrolase 1
HAA	: Hartnup amino acid
HAAO	: 3-hydroxyanthranilique
HGA	: Acide homogentisique
HGD	: Homogentisate 1,2-dioxygénase
HGO	: Homogentisate oxydase
HPA	: Hyperphénylalaninémie
HPL	: 4- hydroxyphényllactate
HPP	: 4- hydroxyphénylacétate
HPPD	: 4- hydroxyphénylpyruvate dioxygénase
HPS	: Syndrome de Hermansky – Pudlak
HT	: Hypertyrosinémie
IDO 1,2	: Indoleamine-2,3-dioxygénase
ITP	: Indice de thiolation des protéines
KAT 1-3	: Kynurénine aminotransférase
Kyn	: Kynurénine
LAT-1	: L- type aminoacide transporter 1
L-DOPA	: 3,4 dihydroxyphénylalanine

LNAA	: Acides aminés neutres
LROs	: Organelles liées aux lysosomes
MAA	: Maléylacétoacétate
MEC	: Matrice extracellulaire
NAT	: Sérotonine N-acétyltransférase
NO	: Oxyde nitrique
OA	: Albinisme oculaire
OAA	: Other amino acids
OCA	: Albinisme oculocutané
PA	: Acide picolinique
PAH	: Phénylalanine hydroxylase
PAL	: Phénylalanine ammonia lyase
PBG	: Porphobilinogène
PCD	: Ptérin 4 α – carbinolamine déhydratase
PCU	: Phénylcétonurie
PGs	: Protéoglycanes
Phe	: Phenylalanine
PHPAA	: P-hydroxyphénylacétate
PHPLA	: P-hydroxyphényllactate
PHPPA	: P-hydroxyphénylpyruvate
PLP	: Phosphate de pyridoxal
PNMK	: Phényléthanolamine N- méthyltransférase
PPA	: Acide phénylpyruvique
PT	: Prothrombine
PTPS	: 6-pyruvoyltétrahydroptérine synthase
SA	: Succinylacétone
SAA	: Sérum amyloïde A
SAA	: Succinylacétoacétate

SAM	: S-adénosyl-L-méthionine
SNAT	: Acide aminé couplé au Sodium
SNC	: Système nerveux central
SPR	: Sépiaptérine réductase
TAT	: Tyrosine aminotransférase
TDO 2	: Tryptophane 2 ,3-dioxygénase
TPH	: Tryptophane hydroxylase
Trp	: Tryptophane
Tyr	: Tyrosine



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : structure chimique de la phenylalanine de la tyrosine et du tryptophane.....	8
Figure 2 : système d'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine	15
Figure 3 : structure cristalline de la PAH humaine	19
Figure 4 : structure de base du gène PAH humain situé sur le bras long du chromosome 12	20
Figure 5 : voie de biosynthèse de la tétrahydrobioptérine (BH4)	25
Figure 6 : voies alternatives du catabolisme de la phénylalanine dans la phénylcétonurie ...	27
Figure 7 : voie de dégradation de la tyrosine	30
Figure 8 : centre actif lp (plp lié à la lys280)	33
Figure 9 : structure de base du gène HGD	37
Figure 10 : voie réactionnelle complète pour la synthèse des catécholamines	41
Figure 11 : (A1) structure du gène de la tyrosine hydroxylase humaine et du transcrit primaire.....	43
Figure 12 : les étapes de synthèse de la mélanine	49
Figure 13 : les étapes de l'iodation de la tyrosine et formation de la thyroxine et la triiodothyronine	52
Figure 14 : la voie de la kynurénine dans le métabolisme du tryptophane	55
Figure 15 : les étapes de biosynthèse de la sérotonine	57
Figure 16 : la voie de synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale	59
Figure 17 : le docteur Ivar Asbjørn Følling	63
Figure 18 : le docteur Horst Bickel	63
Figure 19 : Borgny et Harry egeland et leurs enfants 2 ans avant le diagnostic de la phénylcétonurie	64
Figure 20 : prévalence de la PCU(tous les phénotypes) dans 64 pays de 6 régions du monde	67
Figure 21 : la structure 3D de la sous unité monomère de la phénylalanine hydroxylase avec les emplacements des variants les plus courants	73
Figure 22 : Structure physique du gène de la PAH montrant la répartition des variants dans l'ensemble du gène en soulignant un nombre important de variants dans les exons 3, 6,7, 11	74

Figure 23: Imagerie par résonance magnétique du cerveau	81
Figure 24 : Pyramide alimentaire pour la phénylcétonurie	91
Figure 25 : Evolution aiguë et chronique de la pathologie hépatique dans la tyrosinémie ..	101
Figure 26: Voie de dégradation de la tyrosine .HT -1 est due à un déficit en FAH. NTBC entraîne une inhibition proximale dans la voie de la tyrosine avec réduction des métabolites toxiques	107
Figure 27 : Technique de thérapie génique par CRISPR/cas9 in vivo chez les lapins montrant la correction de l'expression du gène FAH qui se traduit par une réparation des dommages au foie et aux reins	109
Figure 28 : Opacification cornéenne centrale	113
Figure 29 : Plaques hyperkératosiques sur la plante des pieds	113
Figure 30 : le métabolisme de la phe /tyr en bref et les principaux symptômes cliniques de l'alcaptonurie	122
Figure 31 : Aperçu du nombre de patients atteints d'alcaptonurie signalés dans le monde ..	123
Figure 32 : Distribution des variantes A122V et de la nouvelle variante R225C dans l'exon 10 en montrant les variantes faux-sens précédemment signalés qui se trouvent à la même position, marqué d'un astérisque rouge	126
Figure 33: Stress oxydatif induit par l'AHG et les mécanismes proposés pour contribuer à l'oxydation des protéines et à l'ochronose	127
Figure 34: Représentation schématisée de l'hypothèse du collagène exposé	131
Figure 35 : Ochronose dans les tissus d'un patient atteint d'ACU	132
Figure 36: la prévalence de l'albinisme dans différents pays du monde	141
Figure 37 : Images cliniques des cas japonais atteints d'OCA	152

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Symptômes neuropsychiques de la PCU en fonction du début du traitemen	78
Tableau II : Caractéristiques analytiques des méthodes utilisées pour détecter la PCU	83
Tableau III : Classification de l'hyperphénylalaninémie	88
Tableau IV : Résultat cliniques et biochimiques chez des patients présentant un déficit en 4-HPPD	118
Tableau V : Types et gènes d'albinismes	146
Tableau VI : Mutations en SLC6A19 associées à la maladie de Hartnup	158



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE :	4
1. GENERALITES SUR LES ACIDES AMINES AROMATIQUES (PHENYLALANINE, TYROSINE, TRYPTOPHANE).....	5
1.1 Définitions.....	5
1.2 Origine et source	8
1.2.1 L'aspartame	9
2. ETUDE DES VOIES METABOLIQUES DES AA AROMATIQUES	13
2.1 Voies métaboliques de la phénylalanine.....	13
2.1.1 Histoire de découverte	13
2.1.2 Conversion de la phénylalanine en tyrosine (voie majeure)	14
2.1.2.1 Phénylalanine hydroxylase	16
2.1.2.2 Tétrahydrobioptérine	22
2.1.3 Voies mineure	26
2.2 Voies métaboliques de la tyrosine.....	28
2.2.1 Catabolisme de la tyrosine	28
2.2.1.1 La tyrosine transaminase (tyrosine aminotransférase).....	31
2.2.1.2 La 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase	34
2.2.1.3 L'homogentisate1, 2- dioxygénase	35
Le gène HGD est situé sur la région (3q 13 .33), contient 14 exons qui codent un polypeptide de 445 acides aminés et la structure hexamérique de la protéine HGD (un dimère de deux trimères en forme de disque)	37
2.2.1.4 Le fumarylacétoacétate hydrolase	38
2.2.2 Biosynthèse des catécholamines.....	39
2.2.2.1 La tyrosine hydroxylase	42
2.2.2.2 La DOPA décarboxylase	44
2.2.2.3 La dopamine β hydroxylase	46
2.2.2.4 La phényléthanolamine N-méthyltransférase.....	47
2.2.3 Biosynthèse des mélanines	47

2.2.2.5 La tyrosinase.....	50
2.2.4 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	50
2.3 Voies métaboliques du tryptophane	53
2.3.1 Voie de la kynurénine	53
2.3.2 Biosynthèse de la sérotonine	56
2.3.2.1 La tryptophane hydroxylase	57
2.3.3 La biosynthèse de la mélatonine	58
DEUXIEME PARTIE	60
1. LA PHENYLCETONURIE	61
1.1 Histoire de la maladie	61
1.2 Epidémiologie	65
1.2.1 Au niveau mondial	65
1.2.2 Au Maroc	68
1.3 Physiopathologie	68
1.4 Bases génétiques de la maladie	71
1.5 Classification	75
1.6 Manifestations cliniques	76
1.7 Neurotoxicité.....	79
1.8 Diagnostic	82
1.8.1 Dépistage néonatal	82
1.8.1.1Définition	82
1.8.1.1Test de Guthrie	84
1.8.1.2Méthode fluorimétrique	85
1.8.1.3 La spectrométrie de masse en tandem	85
1.8.2 Interprétation des résultats du dépistage	86
1.8.3 Conduite à tenir devant un dépistage positif.....	87
1.9 Traitement	89
1.9.1 Thérapie diététique.....	89
1.9.1.1Objectifs nutritionnels	89
1.9.1.2Recommandations diététiques en Phénylcétonurie	90

1.9.1.3	Allaitement et phénylcétonurie	91
1.9.2	Thérapie pharmacologique	92
1.9.2.1	Saproptérine (kuvan®)	92
1.9.2.2	Phénylalanine ammonia lyase (PAL).....	93
1.9.3	Thérapie génique	94
1.9.4	Thérapie par ARNm	95
2.	TYROSINEMIE DE TYPE 1	96
2.1	Définition	96
2.2	Epidémiologie	96
2.3	Caractéristiques biochimiques de la maladie	96
2.4	Bases génétiques de la maladie	98
2.5	Caractéristiques cliniques et pathologiques	99
2.6	Diagnostic	102
2.6.1	Dépistage néonatal	102
2.6.2	Test de confirmation	102
2.6.3	Diagnostic différentiel	103
2.7	Traitement	104
2.7.1	Thérapie diététique.....	104
2.7.2	Thérapie pharmacologique	105
2.7.2.1	Nitisinone (ORFADIN®).....	105
2.8	Nouvelles perspectives	108
2.8.1	Chaperons pharmacologiques.....	108
2.8.2	Thérapie génique	108
3.	TYROSINEMIE DE TYPE 2	110
3.1	Définition	110
3.2	Epidémiologie	110
3.3	Bases génétiques de la maladie	110
3.4	Caractéristiques cliniques et pathologiques	111
3.5	Diagnostic	114
3.5.1	Diagnostic différentiel	114

3.6 Traitement	115
3.6.1 Thérapie diététique.....	115
4. TYROSINEMIE DE TYPE 3	116
4.1 Définition	116
4.2 Epidémiologie	116
4.3 Bases génétiques de la maladie	116
4.4 Caractéristiques cliniques et pathologiques	117
4.5 Diagnostic	119
4.6 Traitement	119
5. ALCAPTONURIE	120
5.1 Histoire de la maladie	120
5.2 Définition	122
5.3 Epidémiologie	123
5.4 Bases génétiques de la maladie	124
5.5 Caractéristiques biochimiques de la maladie	126
5.6 Caractéristiques cliniques et pathologiques	127
5.6.1 Caractéristiques articulaires	127
5.6.2 Caractéristiques extra-articulaires	129
5.7 Diagnostic	133
5.7.1 Diagnostic différentiel	134
5.8 Traitement	135
5.8.1 Thérapie diététique	135
5.8.2 Thérapie pharmacologique	136
5.8.3 Prise en charge des patients souffrant de symptômes pénibles	137
6. ALBINISME.....	138
6.1 Histoire de la maladie	138
6.2 Définition	140
6.3 Epidémiologie	140
6.4 Types d'albinisme	142
6.5 Bases génétiques de la maladie	142

6.5.1 Gènes impliqués	142
6.6 Caractéristiques pathologiques	146
6.7 Caractéristiques cliniques	148
6.7.1 Les formes non syndromiques	149
6.7.2 Les formes syndromiques	150
6.8 Diagnostic	152
6.8.1 Diagnostic différentiel	153
6.9 Traitement	154
6.9.1 Prise en charge des anomalies oculaires	154
6.9.2 Prévention et prise en charge des manifestations cutanées	155
6.9.3 Thérapie pharmacologique	155
6.9.4 Thérapie génique.....	156
7. MALADIE DE HARTNUP	157
7.1 Définition	157
7.2 Epidémiologie	157
7.3 Bases génétiques de la maladie	157
7.4 Caractéristiques pathologiques.....	159
7.5 Caractéristiques cliniques	160
7.6 Diagnostic	161
7.6.1 Diagnostic différentiel	161
7.7 Traitement	162
CONCLUSION	163
RÉSUMÉS	165
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	169



Introduction



Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont la conséquence du déficit d'origine génétique d'une enzyme ou d'un transporteur impliqués dans de nombreuses voies métaboliques.

Elles sont classées en 3 groupes :

- Les maladies par intoxication
- Les maladies par déficit énergétique
- Les maladies des molécules complexes

Bien que les maladies du métabolisme soient rares (fréquence de 1/5 000 à 1/500 000)[1], elles occupent une place importante dans le monde des maladies et font l'objet de plusieurs recherches.

Notre travail met en lumière les maladies du métabolisme des acides aminés aromatiques en 2 parties distinctes :

- ✚ La première partie est consacrée à l'étude de différentes voies métaboliques de ces acides aminés, réalisées par l'entremise des enzymes, en soulignant leurs rôles primordiaux dans le maintien de l'intégrité de notre organisme.
- ✚ La deuxième partie est consacrée à l'étude des maladies du métabolisme des acides aminés aromatiques (Phénylcétonurie, Tyrosinémies de type 1, 2 et 3, Alcaptonurie, Albinisme et la maladie de Hartnup), en soulignant l'origine et l'emplacement des mutations génétiques, qui sont à l'origine d'un tableau clinique diversifié, et en mettant en valeur les techniques de dépistage nécessaire pour une prise en charge appropriée. Cette prise en charge comprend en grande partie

le traitement (thérapie diététique, thérapie pharmacologique) et plus récemment, de nouvelles lignes d'intervention thérapeutiques sont en cours de recherches. (Chaperons pharmacologiques, thérapie génique ...), qui permettraient de traiter ces maladies en restaurant les fonctions des enzymes.

***Première partie :
Métabolisme des acides
aminés aromatiques***

1. GENERALITES SUR LES ACIDES AMINES AROMATIQUES (PHENYLALANINE, TYROSINE, TRYPTOPHANE)

1.1 Définitions :

❖ Phénylalanine :

✚ La phénylalanine est un acide α aminé aromatique , découvert dans le lupin jaune par **Schulze et Barbieri** en 1879, et synthétisé par **Erlenmeyer** et **Lipp** 3 ans plus tard[2], c'est un acide aminé essentiel, indispensable au bon fonctionnement de notre organisme, non synthétisé par l'organisme chez les êtres supérieurs , car ils sont dépourvus de la machinerie enzymatique qui permet sa synthèse chez les êtres inférieurs via la voie du shikimate, donc fourni exclusivement par l'alimentation.

C'est un acide aminé qui présente un grand intérêt en raison de ses fonctions et représente environ 4% des acides aminés de notre organisme.

La phénylalanine est classée comme étant non polaire à cause du caractère hydrophobe du groupe benzyle de la chaîne latérale.

D'un autre côté la phénylalanine est une molécule chirale, ayant deux énantiomères D et L, avec la présence de la D- phénylalanine dans les protéines en petites quantités, surtout dans les protéines transformées.

En dépit du manque des données concernant les rôles biologiques des acides aminés D, l'activité pharmacologique de la D- phénylalanine au niveau du récepteur de la niacine est connue, en supplément la D- phe a aussi une activité antidépressive.

En outre, le passage de l'énantiomère D à travers la barrière hémato encéphalique est moins important que celui de l'énantiomère L.

Dans le milieu industriel la L- phénylalanine est synthétisée par la bactérie *Escherichia coli* dont l'utilisation a été efficace dans le domaine médicale, alimentaire et de nutrition [3].

De plus, la L- phénylalanine fait partie intégrante des acides aminés protéinogènes, elle est donc un élément de base des protéines qui constituent plusieurs tissus comme (les muscles, les os ...) ce qui lui confère le rôle de bâtisseur nécessaire à la croissance.

Au niveau du foie sous l'action de la phénylalanine hydroxylase, la phénylalanine se transforme en tyrosine, précurseur des hormones thyroïdiennes et des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) ainsi que de la mélanine.

Au niveau du cerveau, elle produit des phényléthylamines qui stimulent les neurotransmetteurs.

❖ La tyrosine

✚ La tyrosine est un acide α aminé aromatique découvert pour la première fois en 1846 par le chimiste allemand **Justus Von Liebig** à partir de la protéine du fromage la caséine d'où elle tire son nom du mot grec « *tyros* » qui signifie fromage, c'est un acide aminé non essentiel car synthétisé par l'organisme suite à la réaction d'hydroxylation de la phénylalanine.

Cependant, on le retrouve dans certains aliments protéinés ou sous forme de compléments alimentaires.

La L- tyrosine fait partie des acides aminés protéinogènes, ce qui lui permet de jouer un rôle important dans la constitution des tissus de l'organisme.

Suite à une série de réactions enzymatiques catalysée par divers enzymes, la L- tyrosine assure la formation des substances chimiques nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme parmi lesquelles on trouve les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine), les hormones thyroïdiennes et la mélanine (pigment qui colore la peau).

❖ Le tryptophane

✚ Le tryptophane est un acide α aminé aromatique, hydrophobe isolé la première fois en 1901 par **Frederick Gowland Hopkins** et **Sydney William Cole** au cours de leurs recherches sur la digestion tryptique des protéines[4] .C'est un acide aminé essentiel ,non synthétisé par l'organisme, apporté par l'alimentation car les animaux et les mammifères sont dépourvus de Trp synthase qui permet sa synthèse chez les êtres inférieurs par condensation de la sérine avec un groupe indole[5] .Il est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme, en outre il est le plus rare et représentant 1% des acides aminés dans notre corps.

A travers une série de réaction et sous l'influence enzymatique le L-tryptophane forme la sérotonine (5-hydroxytryptamine) ainsi que la mélatonine (hormone de sommeil). Il forme par ailleurs la niacine (vitamine B3) et d'autres métabolites qui sont efficaces pour maintenir l'équilibre des processus biologiques.

En outre, la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane sont des précurseurs de l'acétyl-CoA. Ce sont des acides aminés glucoformateurs et cétoformateurs (fig1).

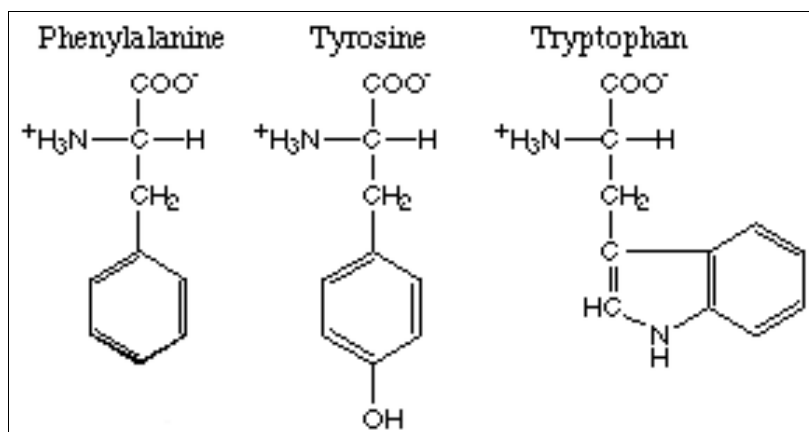


Figure 1 : structure chimique de la phénylalanine de la tyrosine et du tryptophane

❖ La phénylalanine :

1.2 Origine et source :

✚ La phénylalanine a deux origines animale et végétale, on la trouve naturellement sous forme de trace dans les aliments riches en protéines, la viande comme le bœuf (3,9%), le poulet (3,9%), les légumineuses comme le soja (5,5%), les œufs (5,3%) et le riz (5,3%). Ces derniers ont une teneur légèrement supérieure en comparaison avec le lait de vache (4,8%), le maïs (4,9%) et le blé (4,9%) [6], et les oléagineux en sont les plus largement pourvus.

Les besoins journaliers combinés de l'adulte en Phe et Tyr sont de 39kg/kg [6].

Outre la présence naturelle de la phénylalanine dans certains aliments, cet acide aminé se trouve dans un édulcorant très connu sous le nom d'**Aspartame**.

1.2.1 L'aspartame :

L'aspartame est l'un des édulcorants artificiels les plus utilisés et représente 62% du marché des édulcorants artificiels.

Il s'agit d'un dipeptide synthétique connu sous le nom de N- α -aspartyl -L-phénylalanine méthyl ester, découvert accidentellement en 1965 par James Schlatter.

L'aspartame est complètement hydrolysé en phénylalanine (50%), acide aspartique (40%) et méthanol (10%) dans la lumière intestinale et est rapidement transformé en phénylalanine métabolisé par les estérases et les peptidases.

Il est environ 200 fois plus sucré que le saccharose et on estime qu'il est ajouté à plus de 6000 aliments et boissons [7].

❖ La tyrosine

✚ La tyrosine est un acide aminé non essentiel, ce qui implique la présence de deux sources : endogène et alimentaires (exogène).

La source endogène : est fournie par l'intermédiaire de la phénylalanine hydroxylase qui permet la conversion de la phénylalanine en tyrosine.

Les sources alimentaires : tous les aliments contenant des protéines fournissent de la tyrosine, les sources de protéines relativement riches en tyrosine comprennent le soja (55mg/g), le lait de vache (48mg/g) et les œufs (41mg/g), la teneur en cet acide aminé des aliments à base de chair (bœuf, poulet, et poisson) est d'environ 34mg/g et des protéines de céréales est variable à l'extrémité supérieure se trouve le maïs (41mg/g).

A l'extrémité inférieure se trouve le seigle (20mg/g), le blé, l'avoine et le riz ainsi que les légumineuses contiennent environ 30 mg/g[6].

Même s'il n'existe pas de recommandations particulières pour l'apport nutritionnel en cet acide aminé[8] l'ANSES a mis l'accent sur une supplémentation en tyrosine.

Selon l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation , de l'environnement et du travail (ANSES) puisque la tyrosine n'est pas considérée comme un acide aminé essentiel pour la population adulte en bonne santé , que le besoin en tyrosine est aisément couvert si l'apport en phénylalanine est suffisant ,que le besoin en Tyr et Phe est de l'ordre de 39 mg /kg (FAO/OMS) chez l'adulte (ou 2,5 g /j pour un adulte de 70 kg) que la teneur moyenne des protéines alimentaires en phénylalanine est de l'ordre de 4g / 100g, que le besoin en acide aminé aromatique est donc couvert [9].

❖ Le tryptophane

✚ Etant donné que le tryptophane est un acide aminé essentiel, un individu en bonne santé doit avoir une alimentation équilibrée renfermant une quantité suffisante en cet acide aminé, l'OMS a fixé un besoin de 4mg /kg /jour pour un adulte sain[5], le tryptophane est comme les autres acides aminés provient des aliments protéinés d'origine animale et végétale.

Les principales sources sont :

- Légumes
- Viande et œuf
- Poisson
- Légumineuses et céréales
- Chocolat : cacao non sucré
- Produits laitiers
- Oléagineux
- Fruits secs

On note que les protéines du lait et des produits laitiers en contiennent un peu plus que la plupart des autres protéines alimentaires [6].

Dans une étude portée sur les protéines du lait, il a été prouvé que ces dernières sont particulièrement riches en tryptophane.

Les résidus Trp libérés au sein des protéines du lait peuvent être libérés par des enzymes protéolytiques /peptidolytiques soit sous forme d'acide aminé libre, soit comme partie de séquences peptidiques.

Il a été démontré in vitro que différents peptides contenant du Trp et provenant des protéines du lait présentait une large gamme de bio activité comme l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que des propriétés antioxydantes, antidiabétiques et liées à la satiété, dans certains cas le Trp libre a un effet sur la cognition et les propriétés bioactives susmentionnées.

Les peptides contenant du Trp dérivés des protéines du lait peuvent avoir un potentiel significatif en tant qu'agents naturels de promotion de la santé chez l'humain[5].

2. ETUDE DES VOIES METABOLIQUES DES AA AROMATIQUES

2.1 Voies métaboliques de la phénylalanine

2.1.1 Histoire de découverte :

Avant 1940 les études scientifiques qui démontraient que la tyrosine est produite à partir de la phénylalanine n'étaient pas encore concluantes.

En 1913 Moss et Schoenheimer, Embden et Blades avaient démontré que la L-tyrosine était dans les foies perfusés avec de la DL- phénylalanine et ont supposé que le métabolisme de la phe se faisait par conversion en tyrosine.

Dans les années 1920 -1930 d'autres chercheurs ont montré que des métabolites hydroxylés de la phe pouvaient être trouvés dans les urines des animaux qui ont reçu une charge de phénylalanine.

La preuve la plus convaincante à cette époque était fournie par Womack et Rose dans leur étude montrant que la phénylalanine était essentielle au régime alimentaire des rats et que la tyrosine ne l'était pas, arguant que la tyrosine est formée à partir de la phénylalanine et non l'inverse.

La preuve essentielle était fournie en 1940 basée sur l'étude de Moss et Schoenheimer, ce qui a permis d'éclaircir le métabolisme de la phe.

Ils ont ajoutée de la DL-phénylalanine deutérée à un régime alimentaire contenant de la caséine donné à des rats adultes et en croissance.

Des échantillons de tyrosine ont été isolés à partir des protéines des animaux et de D ont été déterminés.

La tyrosine provenant des protéines des organes internes contenait suffisamment le deutérium pour montrer que 20 à 30 % de la tyrosine provenait du traceur D phénylalanine , ce qui prouve que la tyrosine est produite à partir de la phénylalanine et que la phénylalanine est métabolisé en tyrosine .C'est à partir de ce traceur isotopique que les chercheurs ont pu atteindre cette conclusion [10].

2.1.2 Conversion de la phénylalanine en tyrosine (voie majeure) :

✚ La phénylalanine est convertie en tyrosine sous l'action de l'enzyme **phe hydroxylase** qui assure l'hydroxylation de la L- phénylalanine en L-tyrosine par para -hydroxylation de sa chaîne aromatique.

Cette réaction est complexe et se produit principalement dans le foie mais aussi dans les reins[11] , réalisée en présence de l'oxygène respiratoire et du fer ferreux, impliquant l'incorporation de l'oxygène en position para de la phénylalanine , tandis que l'autre atome est réduit pour former de l'eau [12].

Le système d'hydroxylation est présent dans le cytosol des hépatocytes et contient de la Phe hydroxylase[11] , qui exerce sa fonction et devient active grâce à un coenzyme portant le nom de tétrahydrobioptérine ou H4 –bioptérine ((contenant un anneau de ptéridine), qui est structurellement apparenté aux folates [8]), le site d'hydroxylation est physiologiquement irréversible et consiste en une oxydation couplée de phénylalanine en tyrosine et de BH_4 en un dérivé di hydro quinonoïde avec l'oxygène moléculaire comme accepteur l'électrons [11].

Lors de la transformation de la phénylalanine en tyrosine ce cofacteur est régénéré par la réduction du composé quinonoide dihydrobioptérine grâce à une Dihydroptéridine réductase qui utilise NADPH, H⁺[11] (fig 2).

Cette réaction est essentielle et responsable de la synthèse de plusieurs composés dont la présence est vitale.

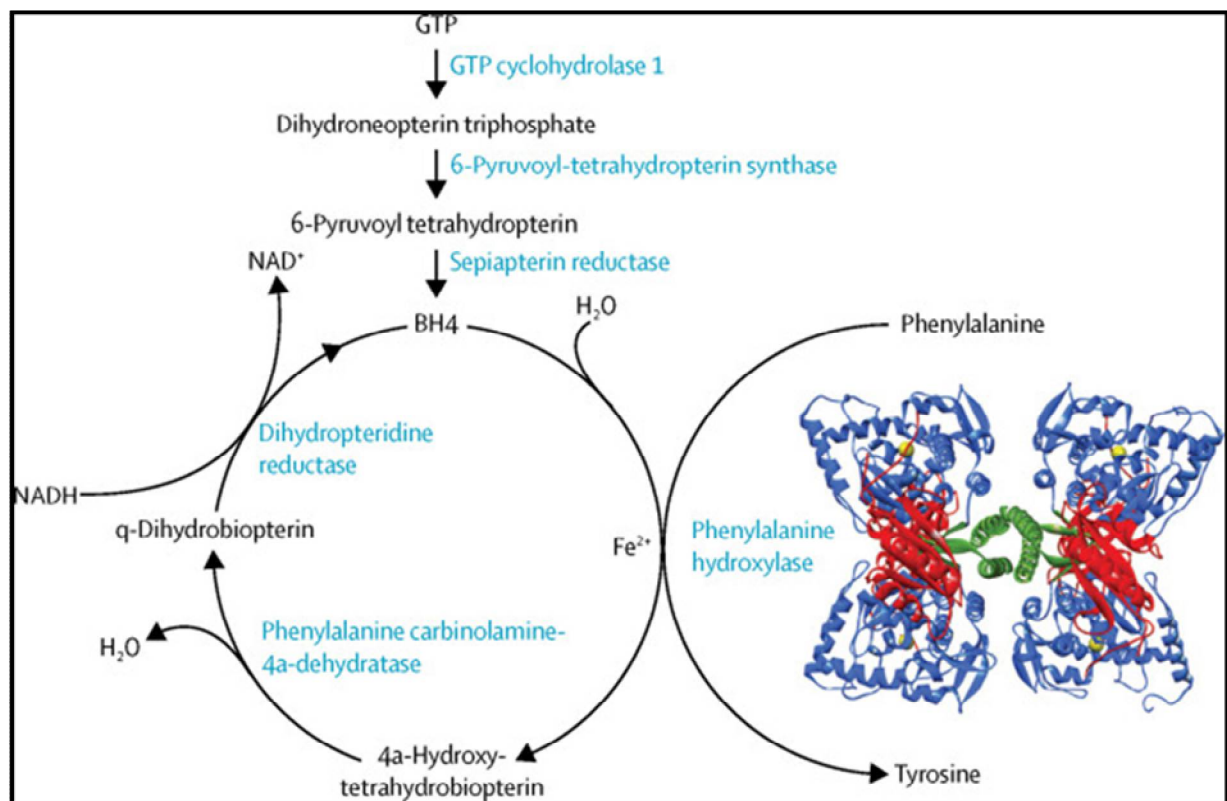


Figure 2 : système d'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine[13]

2.1.2.1 Phénylalanine hydroxylase :

➤ Gène, structure, fonction :

La phénylalanine hydroxylase est une enzyme de la famille des hydroxylases d'acides aminés aromatiques, son gène est cartographié sur le chromosome 12, région 12q 23.3, la taille de l'ADN est de 79,28 kb et est composé de 13 exons. Ces derniers ne sont pas répartis de manière égale, dans la deuxième partie du gène, les exons sont compacts, tandis que ceux de la première partie sont séparés par de grands introns (fig 4).

La transcription se fait sur le brin inverse et une seule isoforme a été identifiée. Il y a un site cap pour la transcription 154 nucléotides en amont au premier codon ATG, la région du promoteur est caractérisée par l'absence d'une boîte TATA proximale, mais il y'a la présence de boîtes GC, de boîtes CACCC, de boîtes CCAAT, deux sites de la protéine activatrice d'éléments partiels de réponse aux glucocorticoïdes et d'éléments partiels de réponse à l'AMP cyclase, cela suggère que le gène humain de PAH possède un promoteur sans TATA régulé par de multiples facteurs de transcription, trois signaux de polyadénylation [AATAAA] dans l'exon 13 sont annotés sur la séquence de l'ADNg [14].

La PAH catalyse l'hydroxylation de son substrat par l'incorporation d'un atome d'oxygène dans le cycle aromatique, avec une réduction du second atome d'oxygène dans la réaction finale en eau à l'aide de deux électrons fournis par BH_4 .

Cette enzyme comme tous les autres AAAHs nécessite le fer ferreux non héminique catalytique, le BH_4 comme cofacteur et l'oxygène moléculaire comme substrat supplémentaire [15].

Chez les êtres humains, cette protéine cytosolique existe en solution dans un équilibre dépendant du PH entre tétramères et dimères fonctionnels [14]. La protéine monomère est composée de sous unités de 52 KDA, chaque sous-unité est composée d'un domaine régulateur N-terminal (résidus 1-110) avec un non structuré (résidus 1- 29) d'un domaine catalytique central (résidus 111-410), et d'un domaine d'oligomérisation C-terminal (résidus 411-452) codant donc 452 acides aminés sur la chaîne polypeptidique, le domaine régulateur N-terminal est classifié comme domaine ACT, un module régulateur présent dans plusieurs protéines.

Ce domaine est attaché de manière flexible au domaine catalytique par une région charnière (Arg 111-Thr 117), mais établit des contacts étendus avec le domaine catalytique de sous unité adjacente au sein du dimère.

Le domaine de régulation est nécessaire à la manifestation des propriétés régulatrices, telles que l'activation par la L- phénylalanine.

Le domaine ACT est précédé d'une séquence autorégulatrice intrinsèque (résidus 1-33 dans l'PAH) qui s'étend sur le site actif et limite l'accès à la L-Phe, surtout lorsque son cofacteur physiologique (6R) $-\text{BH}_4$ est lié.

La partie hautement mobile N-terminal (résidus 1- 18) de la séquence autorégulatrice n'est pas visible dans la structure cristalline et des informations conformationnelles ont été obtenues par modélisation moléculaire.

Le domaine catalytique contient des sites de liaison pour le fer, le cofacteur et le substrat.

Au site actif le fer se lie à deux histidines (His 285 et His 290) dans l'PAH et un glutamate Glu 330 dans l'PAH, structures avec des analogues de L-Phe liés 3-(2-thiényle) L- alanine ou L- norleucine, et le cofacteur réduit ou oxydé au site ont fourni des cadres moléculaires pour élucider les mécanismes d'action de l'AAAH.

Le domaine d'oligomérisation débute par un feuillet antiparallèle (résidus 411-414,421-424) , responsable de la dimérisation suivi d'une longue hélice (428-452) qui sert de médiateur à la tétramérisation par l'échange de domaines et la formation de bobines hélicoïdales antiparallèles avec les autres monomères (fig 3) [15].

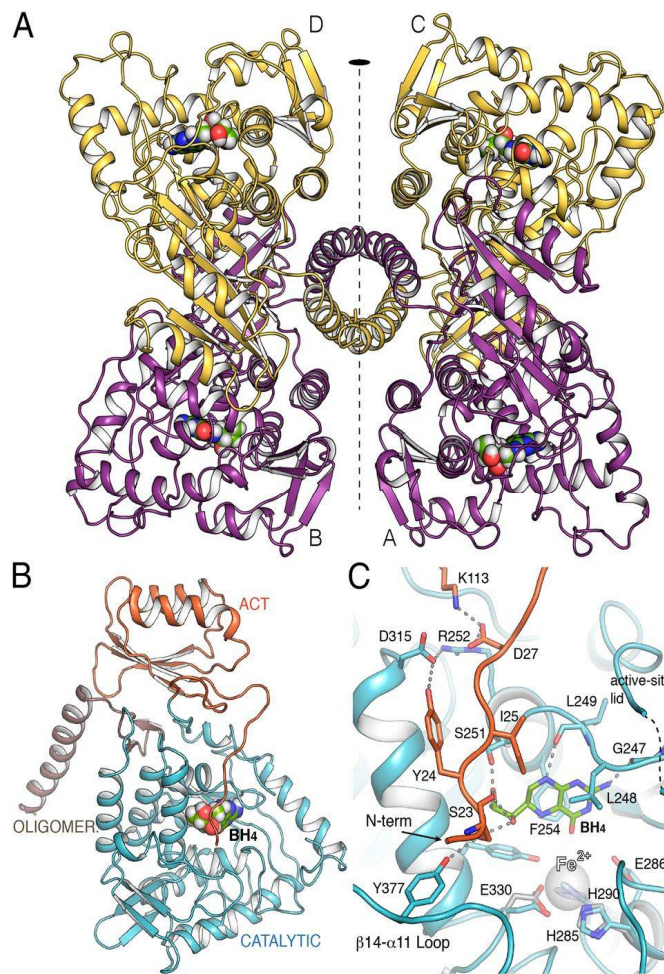


Figure 3 : structure cristalline de la pah humaine [16]

- (A) Représentation en ruban de la PAH humaine en complexe avec BH4 aux quatre sites actifs (Tet2). Le tétramère est formé comme un dimère de dimère par une symétrie double (représentée), le cofacteur BH4 est dessiné sous forme de sphères.
- (B) Le monomère PAH avec chaque domaine coloré différemment (domaine régulateur en orange, domaine catalytique en bleu, et le domaine oligomérique en gris).
- (C) Vue détaillée du site actif de la PAH humaine en complexe avec BH4 (Bâtons verts), les résidus pertinents sont représentés comme des bâtons coiffés et étiquetés, le cation Fe^{2+} non présent dans la structure, est représenté comme une sphère transparente à des fins de comparaison. Sa localisation est obtenue par superposition directe avec le CD de l'hPAH les résidus de cette structure impliqués avec le Fe^{2+} sont représentés par des bâtons gris.

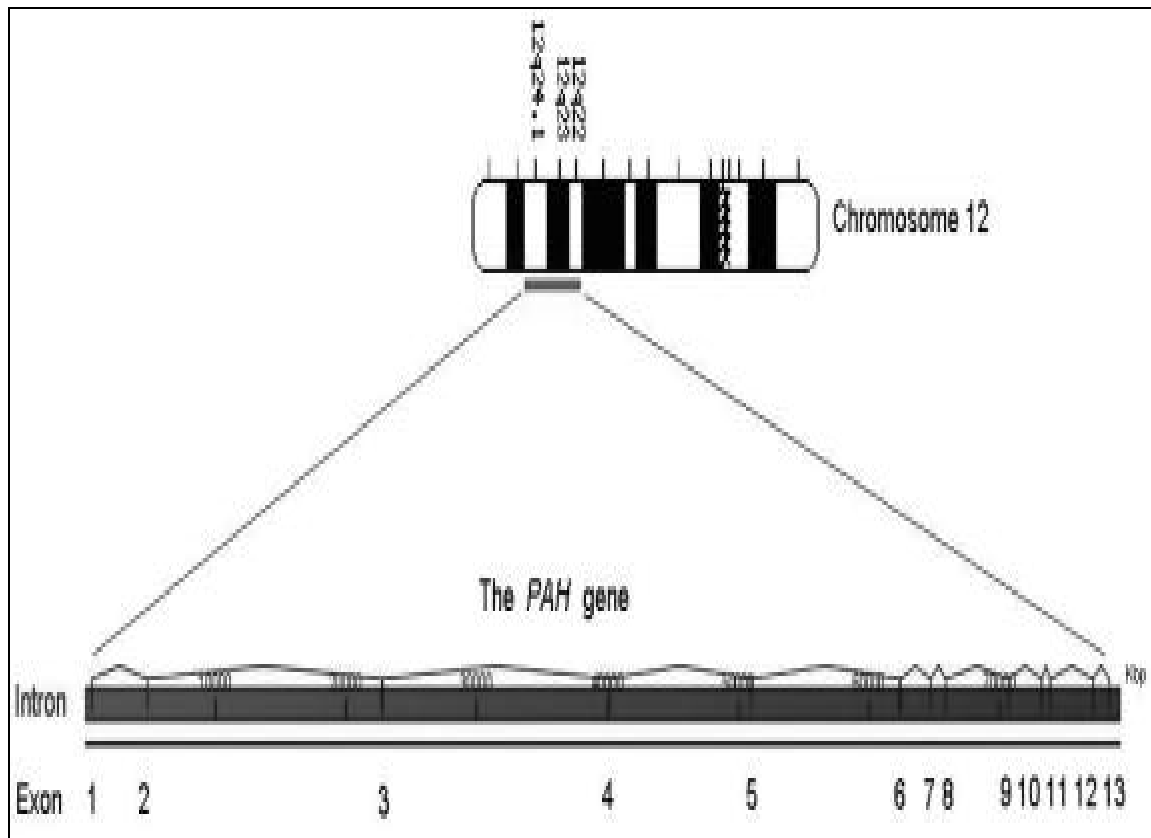


Figure 4 : structure de base du gène pah humain situé sur le bras long du chromosome 12[17]

Le gène humain de PAH est cartographié sur la région (12q23.3) contient 13 exons qui codent pour un polypeptide de 452 acides aminés [17]

Régulation :

La disposition oligomérique et multidomaine permet la régulation complexe de l'activité de la PAH, y compris l'activation par le substrat L-Phe, qui déclenche une réponse coopérative positive sur la PAH, afin d'empêcher l'accumulation neurotoxique de la L-Phe, et de diminuer l'activité de PAH à une faible concentration de substrat pour préserver un seuil de L- Phe pour la synthèse des protéines.

A une faible concentration physiologique de la L- Phe la PAH est complexée avec le cofacteur BH_4 .

Ce dernier se trouve dans les hépatocytes à des concentrations égales à celles des sous-unités de la PAH, il agit comme régulateur négatif de l'activation par la L-Phe, la BH_4 stabilise également la PAH et augmente les niveaux d'état d'équilibre de l'enzyme *in vivo*.

Alors que l'activation par la L- Phe induit un changement conformationnel important qui a été proposé comme impliquant la dimérisation du domaine régulateur, la liaison de la BH_4 provoque un changement conformationnel limité, proposé comme étant principalement limité à la queue terminale.

L'importance de ces 29 résidus N-terminaux dans la régulation de l'inhibition par la BH_4 et l'activation par L- Phe est évidente, car la PAH dépourvue de cette queue n'est pas régulée par la BH_4 ou L-Phe et est constitutivement active [16].

En outre, la phosphorylation de l'PAH au niveau Ser16 active l'enzyme en association avec l'activation de la L-Phe par l'action de la protéine kinase dépendante de l'AMPC stimulée par le glucagon qui augmente l'affinité pour la L-Phe [15].

2.1.2.2 Tétrahydrobioptérine :

➤ Définition, fonctions :

La tétrahydrobioptérine ou BH₄ est un cofacteur endogène qui participe à diverses conversions enzymatiques de biomolécules essentielles, dont la phénylalanine, la tyrosine, l'oxyde nitrique, la sérotonine, la dopamine.

Ces conversions enzymatiques confèrent à la BH₄ une multitude de rôles dans les systèmes cardiovasculaire, immunitaire, nerveux et endocrinien grâce à la diversité des fonctions physiologiques des molécules converties.

La BH₄ dérive du guanosine triphosphate (GTP) qui est produit par ces 3 enzymes :

La GTP cyclohydrolase 1 (GTPCH), la 6 –pyruvoyltétrahydroptérine synthase (PTPS) et la sépiaptérine réductase (SPR).

L'homéostasie de la BH₄ est régulée par la voie de biosynthèse de novo ainsi que par la voie de récupération et la voie de régénération de novo.

Chacune de ces voies est régulée par des enzymes tels que

La sépiaptérine réductase (SPR), l'aldose réductase (AR) et la dihydrofolate réductase (DHFR) régulent la voie de récupération, tandis que la voie de régénération est contrôlée par la Dihydroptéridine réductase(DHPR) et la ptérin 4a – carbinolamine déhydratase (PCD) (fig 5).

Ces différentes voies assurent l'homéostasie, ce qui valorise le rôle de la BH₄ dans l'organisme [18].

Parmi les fonctions biologiques les plus critiques de la BH_4 est sa contribution comme cofacteur à la conversion enzymatiques des acides aminés tels que la phénylalanine où elle est hydroxylée à chaque rotation en ptérine -4a-carbinolamine (4a -OH- BH_4), avec une dissociation de l'enzyme

La déshydratation et la réduction de la 4a OH en BH_4 sont catalysées de façon séquentielle par ptérine carbinolamine déshydratase qui déshydrate le 4a-OH- BH_4 en dihydrobioptérine quinonoïde et la dihydroptéridine réductase dépendante du NADH [15].

Outre sa participation dans la voie de la phénylalanine, la voie de la tyrosine, et celle du tryptophane nécessitent la contribution de ce cofacteur pour la synthèse des catécholamines et des tryptamines.

Bien que la plupart des recherches scientifiques se soient concentrées sur la relation entre la libération des neurotransmetteurs monoaminergiques et la BH_4 , ce cofacteur stimule aussi la neurotransmission du glutamate [19].

La BH_4 joue également un rôle important dans la régulation vasculaire du fait de la production de l'oxyde nitrique (NO). Ces données ont permis aux chercheurs d'établir un lien entre le déficit en BH_4 et l'apparition des maladies comme l'hypertension artérielle qui se manifeste par une réduction de la relaxation vasculaire et une augmentation de résistance vasculaire périphérique, l'athérosclérose causée par le stress oxydatif et le manque de NO, l'obésité, cardiopathie ischémique, l'hyperglycémie.

Au niveau des mitochondries la BH_4 associée à la voie de signalisation et la stimulation adrénergique assurent la régulation de biogénèse mitochondriale et la régulation fonctionnelle.

La BH₄ existe compartimentée dans les mitochondries et le cytoplasme donc il existe un lien direct entre la BH₄ et la fonction mitochondriale avec une concentration 3 fois supérieure dans les mitochondries que dans le tissu cardiaque [18].

En ce qui concerne l'AMP kinase qui est le régulateur principal du métabolisme énergétique et qui joue le rôle de régulateur métabolique, il a été démontré que la BH₄ permet l'augmentation de l'activité de l'AMP Kinase hépatique.

Cette capacité de la BH₄ à réguler l'AMP Kinase suggère que la BH₄ joue un rôle important dans l'homéostasie du métabolisme énergétique [18].

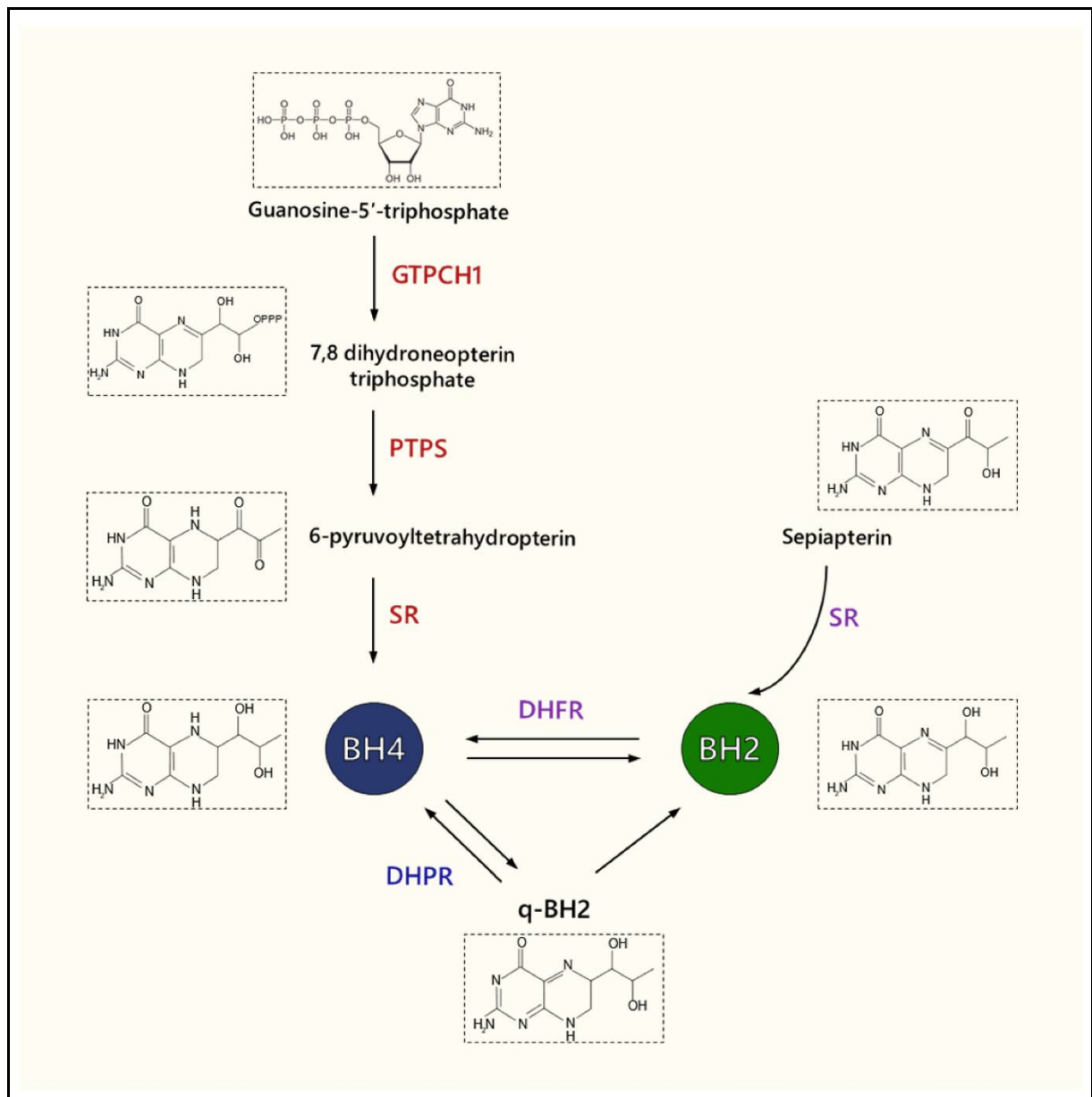


Figure 5 : voie de biosynthèse de la tétrahydrobioptérine (BH4)[20]

De novo (rouge) : la BH4 est produite à partir de la (GTP) par les enzymes GTP cyclohydrolase (GTPCH1), 6-pyruvoyl – tétrahydrobioptérine synthase (PTPS), et sépiaptérine réductase (SR).

De récupération ou de sauvetage (violet) : réduction de la sépiaptérine en dihydrobioptérine (BH2) par la SR, et la conversion du BH2 en BH4 par la dihydrofolate réductase (DHFR).

De régénération ou de recyclage (bleu) : réduction de la quinoide-BH2 en BH4 par la dihydroptéridine réductase (DHPR).

2.1.3 Voies mineures :

Il existe 2 voies mineures qui sont alternatives et beaucoup moins importantes chez les sujets normaux en raison de l'existence de la voie majeure qui est beaucoup plus efficace que celles-ci.

Ces voies deviennent plus importantes en cas de phénylcétonurie qui est une maladie autosomique récessive due à un déficit en phénylalanine hydroxylase, entraînant une concentration sanguine très élevée en phénylalanine et très faible en tyrosine.

La première réaction implique la transamination de la phénylalanine dans sa chaîne latérale alanine pour former l'acide phénylpyruvique (PPA), catalysée par l'enzyme phénylalanine (histidine) transaminase présente principalement dans le foie puisque cette réaction est activée par le substrat et devient plus importante en cas de taux sanguin élevés de phénylalanine [21].

La réaction implique l'incorporation d'un atome d'oxygène moléculaire en position para de la phénylalanine, tandis que l'autre est réduit pour former de l'eau, c'est la BH_4 qui fournit les équivalents réducteurs, qui à leur tour sont fournis par le NADPH. Cette transamination est une réaction d'une aminotransférase spécifique qui catalyse le transfert de la fonction amine de la phénylalanine vers α -cétooglutarate qu'elle transforme en glutamate, tandis que la phénylalanine donne un acide phénylpyruvique, l'enzyme phénylalanine (histidine) transaminase a pour coenzyme le phosphate de pyridoxal (PLP)[22].

La phénylalanine peut également subir une décarboxylation en phényléthylamines dégradé en acide phénylacétique (fig 6) [21].

L'excrétion de l'acide phénylpyruvique et de ses métabolites ultérieurs, le phénylacétate (qui donne à l'urine une odeur caractéristique de souris) et le phényllactate est remarquable chez les sujets atteints de la phénylcétonurie.

Unanimement, ces composés sont appelés phénylcétones, bien que seul le phénylpyruvate soit chimiquement une cétone [23].

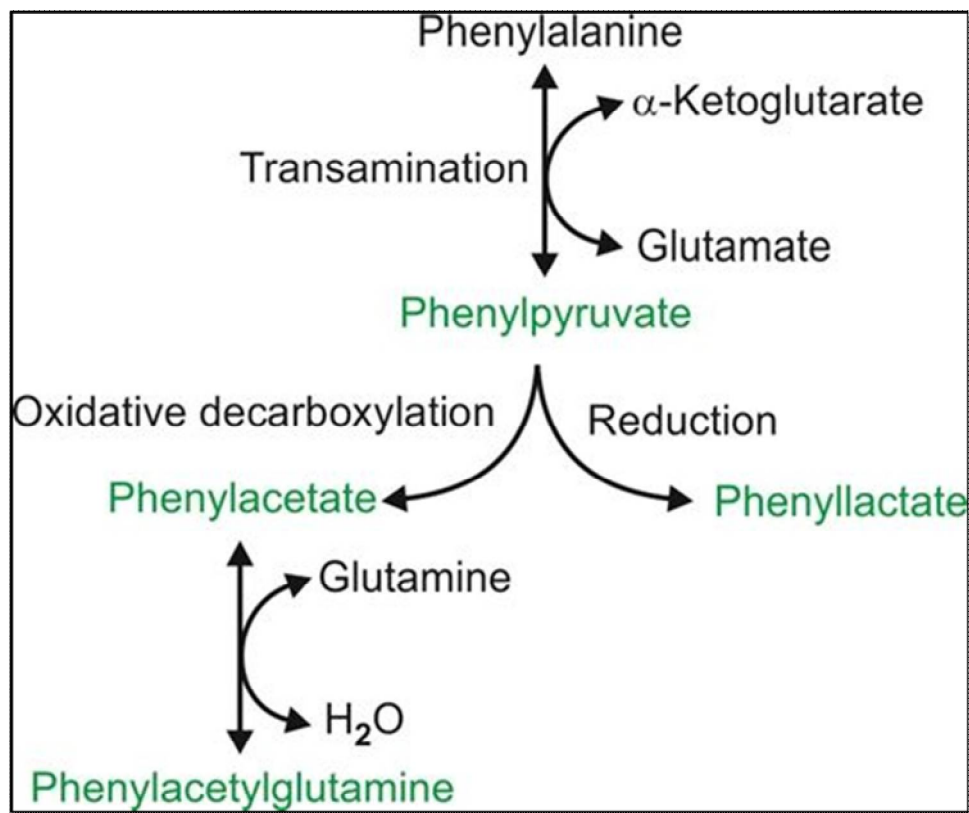


Figure 6 : voies alternatives du catabolisme de la phénylalanine dans la phénylcétonurie [24]

2.2 Voies métaboliques de la tyrosine :

2.2.1 Catabolisme de la tyrosine :

La voie de dégradation de la tyrosine est réalisée par l'intervention de 5 enzymes, ce qui aboutit à la conversion de la tyrosine en fumarate et acétoacétate [25].

La première étape est catalysée par la tyrosine aminotransférase(TAT) et consiste en la transamination de la tyrosine pour donner l'acide 4-hydroxyphénylpyruvique [12,25], la tyrosine aminotransférase utilise l' α -cétoglutarate comme accepteur d'amine, ce qui conduit à la génération du glutamate [25]. Bien que cette étape de transamination soit facilement réversible, elle constitue la principale étape de régulation de la voie.

L'enzyme intervenant dans cette étape est l'une des enzymes du catabolisme des acides aminés qui sont induites par le cortisol et d'autres hormones glucocorticoïdes conduisant à l'épuisement des réserves d'acides aminés essentiels et en conséquence une diminution de la synthèse des protéines et une augmentation de la gluconéogenèse à partir des acides aminés [26].

La deuxième étape est réalisée par la P-hydroxyphényl pyruvate hydroxylase ou dioxygénase (HPD) , cette enzyme contient du cuivre, catalyse la décarboxylation oxydative ainsi que l'hydroxylation du cycle phényle du P-hydroxyphénylpyruvate pour produire l'homogentisate[12,25]. Cette réaction implique un déplacement du groupe hydroxyle de la position para à la position méta ,et incorpore un nouveau groupe hydroxyle en position para en présence de la vit C[12].

La troisième étape est effectuée par l'homogentisate oxydase (HGO) (métalloprotéine de fer) qui permet le clivage du cycle benzénique de l'homogentisate pour former le 4-maléylacétoacétate. Cette réaction nécessite l'oxygène moléculaire pour rompre le cycle aromatique [12].

La quatrième étape de cette voie est réalisée en présence de l'enzyme maléylacétoacétate isomérase connue également sous le nom de glutathion S-transférase zêta 1 (GSTZ), qui permet la conversion du 4-maléylacétoacétate en 4-fumarylacétoacétate par isomérisation [25], et catalysée par le glutathion [26].

La cinquième et dernière étape de cette voie comprend la scission du 4-fumarylacétoacétate en fumarate et acétoacétate par l'intermédiaire de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (fig 7) [25], le fumarate libéré alimente directement le cycle de Krebs et peut également servir de précurseur à la gluconéogenèse [12,25], tandis que l'acétoacétate est activé en acétoacétyl-CoA via le succinyl-CoA ou impliqué dans la voie du mévalonate et joue un rôle dans la biosynthèse du cholestérol ainsi que dans la cétogenèse [25].

2.2.1.1 La tyrosine transaminase (tyrosine aminotransférase)

➤ Gène, structure, site actif

La tyrosine aminotransférase (TAT) est une enzyme qui catalyse la transamination réversible de la tyrosine et du hydroxyphénylpyruvate[27], en utilisant le phosphate de pyridoxal et le pyridoxamine comme cofacteur et l'alpha -cétoglutarate comme co substrat[28].

Le gène de la TAT est cartographié sur le chromosome 16, région 16q22.1-22.3, ce gène a été séquencé chez l'homme, la souris et le rat et contient 12 exons d'une longueur de 10,9 kilobases, l'ARNm est de 2,75 kb, la protéine de 50,4 KDA code pour 454 acides aminés [29,30].

La tyrosine aminotransférase est un homodimère, composé de 2 chaînes polypeptidiques identiques, son expression est dans le foie, les reins et le cerveau[27].

Néanmoins l'activité est plus intense au niveau du foie, dans la hTAT (tyrosine aminotransférase humaine) les 38 premiers acides aminés ne sont pas impliqués dans la dimérisation de l'enzyme et ne sont pas nécessaires dans la stabilité du site actif et les interactions enzyme – substrat.

Ce fragment N-terminal est nécessaire pour être ciblé par la voie de l'Ubiquitine-Protéasome, qui dégrade les protéines en petits peptides[27].

La structure cristalline présente un grand et un petit domaine , le grand domaine (résidus 86-334) contient un feuillet beta à 8 brins et le petit domaine comprend la partie C- terminale (résidus 335-442) et un petit fragment dans la partie N- terminale (résidus 64-85) , qui se replie en un feuillet beta à 2 brins couvert d'hélices , le résidus Asp 247 interagit avec l'azote de la pyridine du

cofacteur , qui est conservé dans le pli de type 1 de la famille des enzymes dépendantes du pyridoxal -5- phosphate (PLP) , cela indique que la mTAT est une enzyme PLP dépendante de type 1 , des données sur les protéines fournies indiquent que toutes les TATs appartiennent à la sous famille des aminotransférases 1 γ .

En ce qui concerne le site actif de la mTAT , la densité électronique résiduelle a clairement démontré la présence de la PLP liée de manière covalente dans le centre actif , l'atome C4 du PLP est attaché de manière covalente à l'atome NZ de la Lys 280 par la formation d'une base de schiff , et l'aldimine interne donne naissance au résidu LLP280 (PLP lié à la Lys 280) , le cycle pyridoxal du PLP est empilé entre les résidus Ile 249 et Phe 169 par des interactions hydrophobes , et l'atome C2A de PLP présente une interaction hydrophobe avec la chaîne latérale Asn 215 , la chaîne latérale de Asn 219 est liée par l'hydrogène l'O3 du pyridoxal . La partie phosphate du PLP est ancré par les interactions polaires avec le groupe amide peptidique du résidu cys144 ainsi qu'avec les chaînes latérales de ser145 et Arg 288 (fig 8), une superposition de hTAT et de la mTAT montre que les 2 protéines ont la même architecture et que tous les résidus autour de la molécule PLP (à moins de 6Å) sont identiques dans les 2 enzymes. Ceci suggère que hTAT et mTAT partagent les mêmes sites de liaison PLP [27].

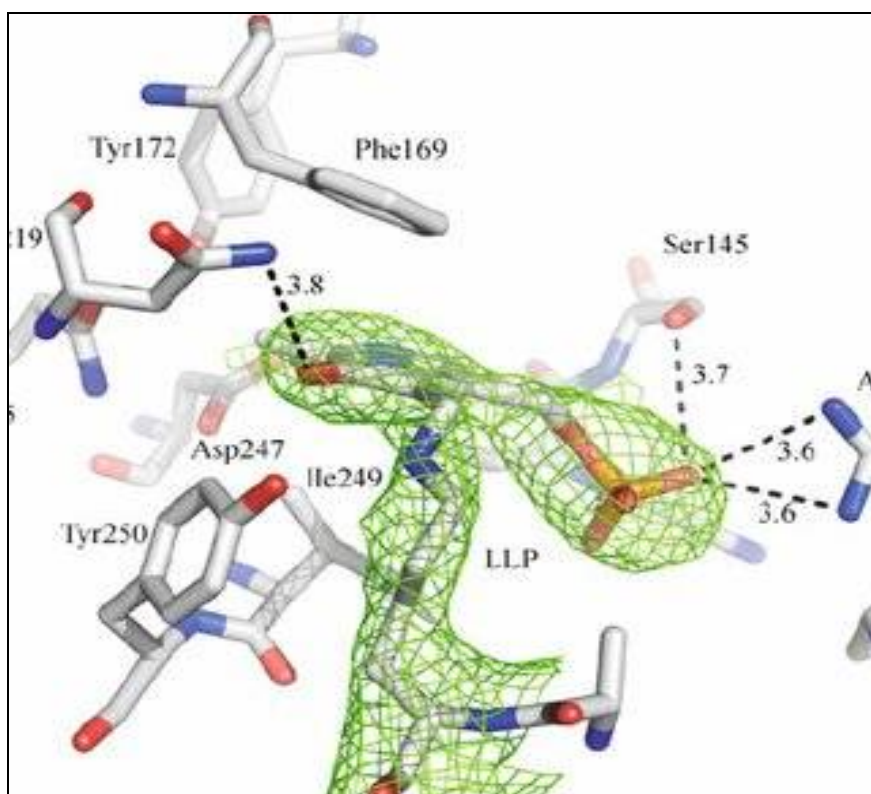


Figure 8 : centre actif llp (plp lié à la lys280) [27]

Les résidus à une distance de 4Å de PLP sont représentés par des bâtons. La carte de densité électronique 2 F₀-F_c couvrant LLP est représentée avec des contours au niveau 1,1 sigma [27]

➤ Liaison disulfure : transamination, réversibilité

Une liaison disulfure est observé entre les résidus cys144 et cys275, la formation des liaisons hydrogènes entre la cys144 et des atomes O3, O1, et N de la PLP a été montrée dans le site actif, avec l'existence d'une interaction de liaison hydrogène avec l'atome N1 du cycle pyridine de PLP qui peut interférer avec l'interaction entre l'atome N1 de PLP et Asp 247 qui est critique pour la réaction de transamination.

Par conséquent, la formation de cette liaison disulfure pourrait être impliquée dans la régulation de la catalyse enzymatique, la formation d'une liaison disulfure intra ou inter TAT a été proposé il y a longtemps comme étant impliquée dans l'inactivation de l'enzyme, une caractéristique importante de l'inactivation observée était sa réversibilité par des composés thiols, ces groupes thiols sont prêts à être ciblés par un agent oxydant ou réducteur, la liaison disulfure peut entraîner un changement de conformation de la cys144, la faisant interagir avec l'atome N1 de l'anneau PLP, ce qui est probablement le mécanisme de l'inactivation de la TAT[27].

2.2.1.2 La 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase :

La 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPD) est une enzyme clé de la voie catabolique de la tyrosine, appartenant à la famille des oxygénases non héminique (Fe²⁺) / cétooglutarate-dépendantes [31].

Elle catalyse la deuxième étape de la voie catabolique de la tyrosine qui implique la conversion de la 4-hydroxyphénylpyruvate en homogentisate par les étapes de décarboxylation oxydative, d'hydroxylation aromatique et de migration des chaînes latérales[31,32], chez les eucaryotes joue un rôle dans la régulation des niveaux de tyrosine[33].

Bien que l'4-HPPD soit une protéine cytoplasmique soluble avec une forte expression dans le foie, cette enzyme est également exprimée dans les neurones corticaux, le cervelet, l'hippocampe et les cornéocytes, de plus, elle est exprimée dans le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi et des vésicules de transport [34].

La 4-HPPD humaine est active sous la forme d'un homodimère[32] , composée de 392 acides aminés , son poids moléculaire est de 43KD , son gène est cartographié sur le chromosome 12, région 12q24.31 et composé de 14 exons [34].

La structure de la 4-HPPD est similaire en topologie entre les espèces bien que la similarité des séquences d'acides aminés ne soit que d'environ 20% et comprend 2 domaines similaires en forme de tonneau.

Le site actif de l'enzyme est situé dans le domaine C-terminal, qui porte un motif 2-His-1-carboxylate enterré à l'intérieur du barillet β pour coordonner l'ion ferreux [31,32] ,et qui est protégé par une hélice α .

L'hélice α joue le rôle d'une porte qui contrôle l'accès et la sortie des ligands, maintenue par la queue C-terminale dans une conformation stable afin de préserver l'intégralité du site actif, cette queue joue un rôle important dans la catalyse.

L'extrémité N-terminale de l'enzyme joue un rôle dans le maintien de la stabilité conformationnelle de l'interface du domaine requis pour la fonction catalytique au niveau du site actif de la 4- HPPD et stabilité structurelle [31].

2.2.1.3 L'homogentisate 1, 2- dioxygénase :

L'homogentisate 1,2-dioxygénase (HGD) est une enzyme non héminique dépendante du Fe^{2+} , impliquée dans la voie métabolique de la dégradation de la phénylalanine et de la tyrosine , catalyse l'étape d'oxydation du cycle de l'acide homogentisique (HGA) en maléylacétoacétate [35] .Cette réaction qui permet le clivage de l'anneau dans l'homogentisate nécessite plusieurs étapes, initiée par la coordination des oxygènes du carbonyle et de l'ortho phénol par Fe^{2+} à His 335,His371,et Glu341[36].

L'homogentisate 1,2-dioxygénase est organisée comme une protéine hexamérique très complexe et dynamique, un dimère de deux trimères en forme de disque, la stabilité spatiale de l'enzyme est maintenue par un réseau complexe d'interactions non covalentes [37,38], son gène est localisé sur le chromosome humain 3q13.33, il s'agit d'un gène à copie unique couvrant 54,363 kb de séquence génomique avec 14 exons codant pour une protéine de 445 acides aminés (fig 9) [37], avec la présence d'un domaine N-terminale (280 résidus) et d'un domaine C-terminale (140 résidus) [39].

Le site actif de l'enzyme comprend les résidus His292, His335, His365, His371 et Glu341, avec la liaison des résidus Glu341, His335 et His371 à l'homogentisate via le Fe^{2+} et la liaison de His292 au groupe hydroxyle du cycle aromatique et celle de His365 à la Glu341 via une liaison hydrogène pour la stabilité de l'acide aminé [36].

Le HGD est exprimé dans la prostate, l'intestin grêle, le côlon, le rein et le foie, ainsi que dans les cellules du compartiment ostéo-articulaire (chondrocytes, synoviocytes et ostéoblastes)[38].

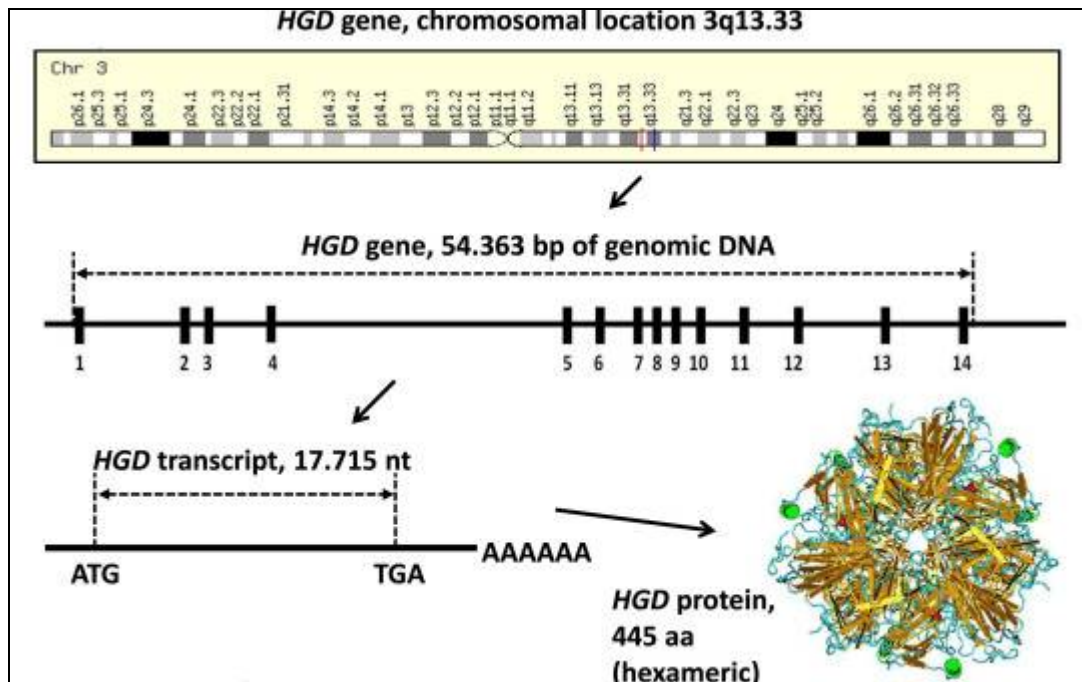


Figure 9 : structure de base du gène hgd [37]

Le gène HGD est situé sur la région (3q 13 .33), contient 14 exons qui codent un polypeptide de 445 acides aminés et la structure hexamérique de la protéine HGD (un dimère de deux trimères en forme de disque) [37]

2.2.1.4 Le fumarylacétoacétate hydrolase :

Le fumarylacétoacétate hydrolase (FAH) est une enzyme centrale et la dernière dans la voie de dégradation des acides aminés tyrosine et phénylalanine chez les mammifères, elle catalyse l'hydrolyse du 4- fumarylacétoacétate en acétoacétate et fumarate [40].

Le gène FAH est cartographié sur le bras long du chromosome 15, région 15q25 .1, l'ADNc codant pour la protéine FAH comprend 1259 nucléotides divisés en 14 exons s'étendant sur plus de 35Kb d'ADN codant pour 419 acides aminés [41].

La protéine correspondante est un métalloenzyme dont la structure a été déterminée par cristallographie, le FAH est une enzyme homodimérique cytosolique constituée de deux sous-unités de 46KDA [41,42], formées par un domaine N-terminal de 120 résidus et d'un domaine C-terminal de 300 résidus , le domaine N-terminal a un pliage de type SH3 et est supposé jouer un rôle régulateur , tandis que le domaine C-terminal est défini par une nouvelle structure de rouleau β -sandwich qui est impliquée dans la liaison et catalyse des ions métalliques en participant à l'intermodalité à l'interface du dimère[43] son site actif est constitué de 23 résidus conservés dans tous les FAHs[41].

Le FAH est une enzyme exprimée principalement dans le foie et les reins et aussi dans d'autres tissus tels que les fibroblastes, les amniocytes, les villosités chorioniques, les érythrocytes et les oligodendrocytes à un niveau plus faible [42].

2.2.2 Biosynthèse des catécholamines :

Les catécholamines sont des catéchols possédant des groupes hydroxyles adjacents sur le cycle benzénique, les plus courantes sont la dopamine, la noradrénaline ou norépinephrine et l'adrénaline ou épinéphrine [44]. Ces dernières sont connues comme étant d'importants modulateurs globaux d'une grande variété de fonctions cérébrales comme l'apprentissage, la mémoire et la régulation de l'humeur [45].

Bien que la dopamine et la noradrénaline et l'adrénaline soient des neurotransmetteurs, la noradrénaline et l'adrénaline sont aussi des hormones libérées par les cellules chromaffines de la médullosurrénale qui agissent sur les tissus par l'intermédiaire d'une série de récepteurs couplés à des protéines G conduisant à l'activation de la phospholipaseC et à l'augmentation de l'inositol intracellulaire triphosphate et du diacylglycérol[26].

L'adrénorécepteur α_2 active une protéine G inhibitrice, entraînant une diminution de L'AMP_C intracellulaire, tandis que le β -adrénorécepteur active une protéine G stimulante conduisant à une augmentation de L'AMP_C intracellulaire[26].

La biosynthèse des catécholamines débute par la réaction d'hydroxylation de la L-tyrosine en 3,4 dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) dans le cytoplasme neuronal sous l'action de l'enzyme tyrosine hydroxylase, utilisant la tétrahydrobioptérine (BH₄) comme cofacteur, de l'oxygène moléculaire et du fer ferreux. Cette étape est considérée comme limitante de la synthèse [44,46].

La deuxième étape de la biosynthèse est une décarboxylation enzymatique de la L-DOPA, catalysée par la DOPA décarboxylase (DDC) pour former la dopamine, utilisant le phosphate de pyridoxal (vitamine B6) comme cofacteur, l'activité enzymatique de la DDC est beaucoup plus élevée que celle de la tyrosine hydroxylase [44,46].

La troisième étape est la conversion de la dopamine en noradrénaline dont la plupart est produite dans le système sympathique) par l'intermédiaire de dopamine-β hydroxylase (enzyme à base de cuivre, qui nécessite la vitamine C et l'oxygène moléculaire[47]). Cet enzyme se trouve dans les neurones noradrénergiques au sein des vésicules[44,48].

La quatrième étape est la N-méthylation de la noradrénaline en adrénaline (principale catécholamine synthétisée dans la médullosurrénale) par l'action de phényléthanolamine N-méthyl transférase qui utilise la S-adenosyl-l-méthionine comme cofacteur (fig 10) [49].

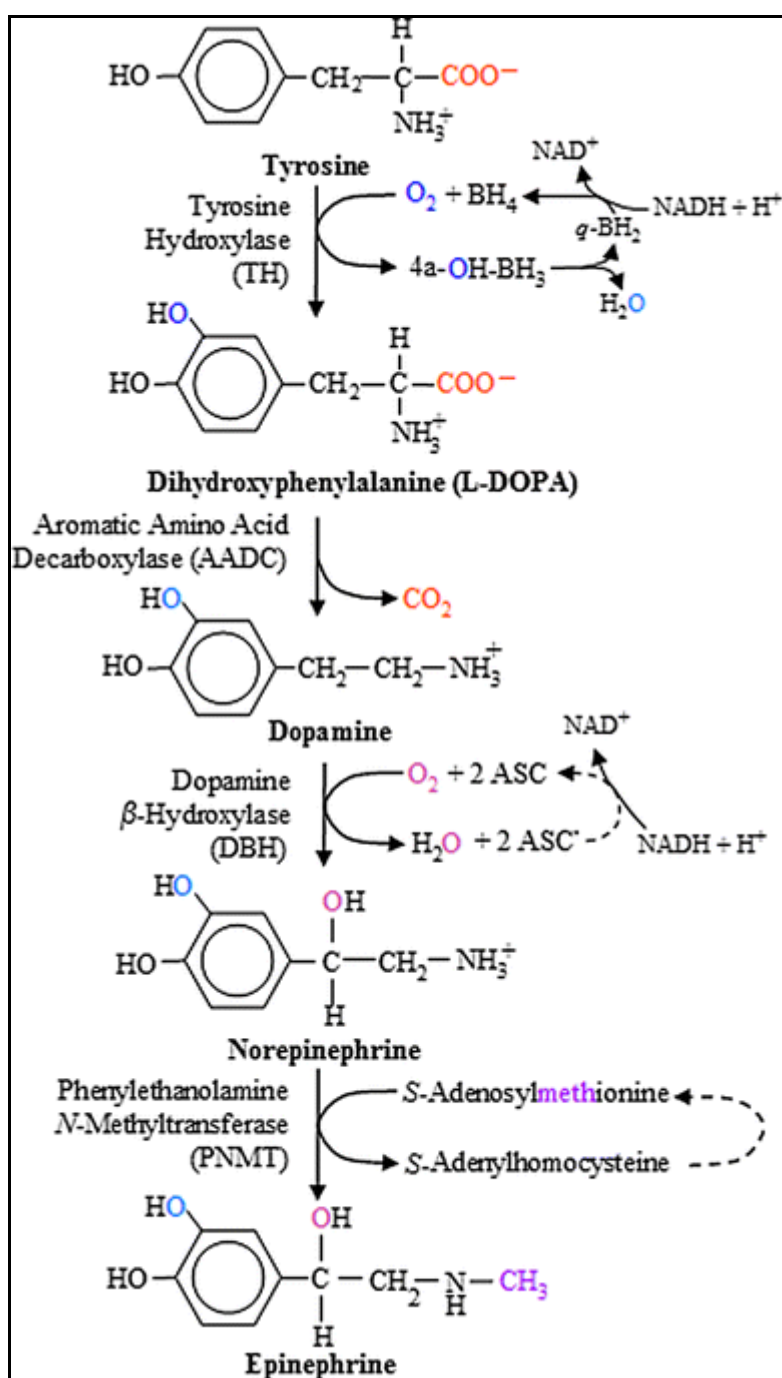


Figure 10 : voie réactionnelle complète pour la synthèse des catécholamines[50]

2.2.2.1 La tyrosine hydroxylase :

➤ Gène, structure, site actif

La tyrosine hydroxylase (TH) est une enzyme qui appartient à la famille des hydroxylases, se caractérise par l'utilisation de l'oxygène diatomique et la biophtérine avec un atome de fer, maintenue dans la fente du site actif par deux résidus histidine (His331, His336) et un résidu glutamate (Glu376)[51].

Cette enzyme est la plus importante dans la voie de biosynthèse des catécholamines en effet, elle est l'enzyme limitant la vitesse de biosynthèse de la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline[52], elle catalyse l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-DOPA première étape de la synthèse.

Le gène humain TH est codé sur le chromosome 11p15 .5 et se compose de 14 exons, s'étendant sur environ 8,5Kb, l'épissage alternatif de ce gène produit quatre types d'ARNm codant pour quatre isoformes de TH (hTH1, hTH2, hTH3, hTH4), qui diffèrent dans la séquence d'acides aminés dans leur région N-terminale. On note que l'isoforme hTH1 possède la séquence la plus courte (fig 11) [53].

La protéine TH a une structure homotétramère composée de 4 sous-unités identiques, chaque sous unité contient 3 domaines (un domaine régulateur N-terminal de 150 acides aminés contenant la Ser19, Ser31, Ser40 dans hTH1 et un domaine catalytique central comprenant 300 acides aminés comportant le fer du site actif et des sites de liaisons pour le substrat et le cofacteur et un domaine C-terminal d'oligomérisation responsable de la dimérisation et la tétramérisation comprenant les 40 derniers résidus [53].

La structure globale de chaque monomère est en forme de panier d'hélices et de boucle avec une longue hélice α qui forme le noyau du tétramère[50].

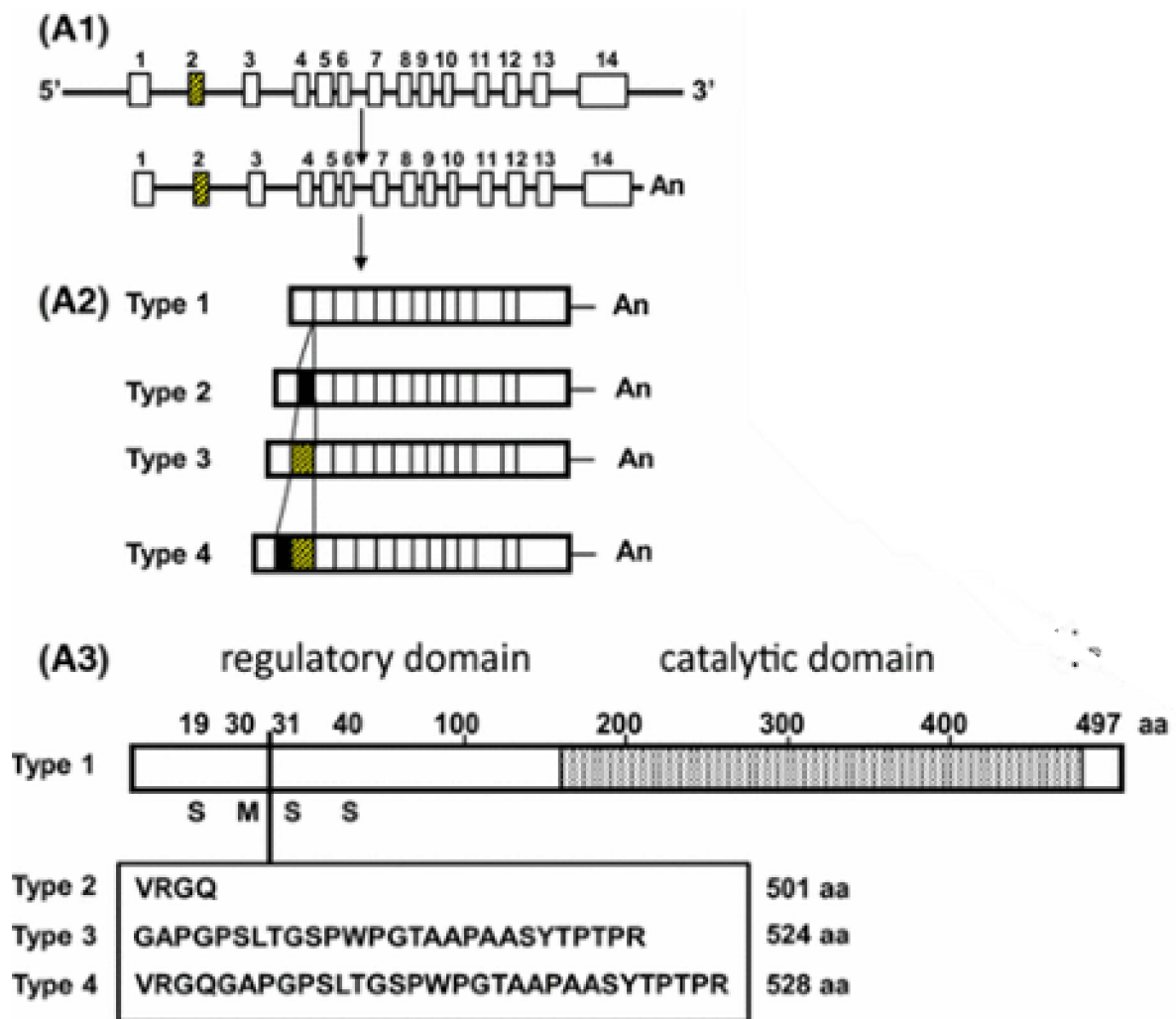


Figure 11 : (A1) structure du gène de la tyrosine hydroxylase humaine et du transcrit primaire

(A2) LA VOIE D'EPISSAGE ALTERNATIF PRODUISANT LES 4 TYPES DE TYROSINE HYDROXYLASE HUMAINE A PARTIR D'UN SEUL GENE

(A3) SCHEMA DES STRUCTURES PROTEIQUES TH HUMAINES[53]

➤ Régulation :

La régulation de l'activité de la TH est due à la phosphorylation principalement aux sérines 19,31,40 dans la région N-terminal de l'enzyme , en particulier les isoformes de la TH semblent être modifiées de manière différentielle par la protéine kinase régulée par un signal extracellulaire , d'autres mécanismes régule l'activité enzymatiques au niveau de la transcription du gène et de la modification post transcriptionnelle de la protéine en période de stress c'est-à-dire par la teneur en protéine TH due à l'induction dans diverses conditions par la stabilité de la TH par rétro-inhibition de l'activité due aux catécholamines par les niveaux de BH₄ [53].

Un autre mécanisme qui permet l'activation de la TH est la liaison de la protéine d'échafaudage 14-3-3 avec l'enzyme au niveau Ser19.

La déphosphorylation de la TH par l'élimination des résidus phosphates par les phosphatases joue un rôle dans la régulation de l'activité enzymatique, la BH₄ augmente le taux de la déphosphorylation.

On note que la BH₄ peut jouer un double rôle activateur et désactivateur dans la régulation de la TH[50].

2.2.2.2 La DOPA décarboxylase :

La L-DOPA décarboxylase (DDC) est la deuxième enzyme de la voie de synthèse des catécholamines permettant la décarboxylation de la L- DOPA en dopamine, présente dans les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques et dans les reins. Cette enzyme n'est pas spécifique à cette voie car elle permet la décarboxylation d'autres acides aminés aromatiques d'où elle tire le nom d'acide L- aminé aromatique décarboxylase , son rôle est d'approvisionner

l'organisme en neurotransmetteurs essentiels (dopamine , sérotonine) malgré sa faible spécificité vis-à-vis de différents acides aminés aromatiques [54].

La DDC appartient à la famille des α -aminotransférases au sous- groupe II en raison du type de réaction et du coenzyme utilisé [55].

La DDC fonctionnel est un homodimère avec l'arrangement typiques des enzymes PLP de type 1 plié, sa masse est environ 100kDA [54,55], et codant pour 380 acides aminés.

Dans le monomère DDC humain, il y a 3 domaines N, L et C

Le domaine N est formé de 3 α – hélices qui se relie lors de la dimérisation caractéristique des décarboxylases de ce groupe.

Le domaine L formé par un feuillet β à 7 brins central entouré d' α -hélices et le domaine C (petit domaine), le domaine C et le domaine L sont de la famille des aspartates aminotransférases [56].

Le site actif de l'enzyme comprend la Lys 303, responsable de la liaison du PLP, Asp 271 fait un pont salin avec le groupe protéiné de la PLP His192 est le résidu d'empilement de pyridine qui prend en sandwich le cycle aromatique du PLP. Un réseau étendu de résidus contribue aux interactions de liaison hydrogène avec le PLP et à maintenir le groupe phosphate du cofacteur. La localisation de l'anneau catéchol du ligand lié à la DDC révèle que les résidus de la sous unité voisine et Trp71 ,Tyr79 Phe80 , Thr82 sont impliqués dans liaison du substrat et la stabilisation du cofacteur , à la face opposé de l'anneau PLP le résidu Thr246 joue un rôle dans le mécanisme catalytique, la Tyr 332 conservé dans une boucle flexible est essentielle pour la catalyse [54].

Le gène DDC humain est cartographié sur le chromosome 7 région 7p12 .22 est composé de 17 exons, la séquence DDC humaine est régulée par deux promoteurs spécifiques, le premier périphérique en 5'et le deuxième responsable de l'activation transcriptionnelle du DDC [55].

2.2.2.3 La dopamine β hydroxylase :

La dopamine beta hydroxylase (D β H) ou dopamine beta monooxygénase catalyse la synthèse de la norépinephrine à partir de la dopamine dans les vésicules noradrénergiques et adrénérergiques, la D β H est également présente dans les cellules chromaffines [52].

Le gène de la D β H est cartographié sur le chromosome 9, région 9q34.2 et contient 12 exons, codant 617 acides aminés, dans sa structure l'enzyme possède quatre domaines [57].

Un domaine N-terminal de l'enzyme (DOMON) deux domaines catalytiques du cuivre, essentiels pour l'activité enzymatique et un domaine de tétramérisation, ces deux domaines du cuivre sont appelés cuivre His et cuivre Met, cela dépend des résidus liés au cuivre (les résidus His262, His263, His333 pour le cuivre His) et (His412, His414 et Met 487 pour le cuivre Met) [52].

Le rôle du cuivre His est le transfert d'électrons en utilisant l'acide ascorbique cosubstrat, tandis que le cuivre Met hydroxyle le substrat.

La D β H est active sous forme d'un tétramère, son poids moléculaire est 29 KDa, formé par des interactions non covalentes entre deux dimères maintenues ensemble par deux liaisons disulfure inter-chaines [57].

2.2.2.4 La phényléthanolamine N-méthyltransférase :

La phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT) est une enzyme qui catalyse l'étape de conversion de la noradrénaline en adrénaline en utilisant la S- adénosyl-l- méthionine comme cofacteur (SAM). Ce dernier joue le rôle de donneur pour la méthylation de l'azote aminé de la noradrénaline[58]. L'enzyme a une faible spécificité de substrat impliquée dans biosynthèse d'autres amines traces N- méthylées[59].

Cette enzyme a un poids moléculaire prédit de 30,9 KDa, son gène est situé sur le chromosome 17 q12 [59], son expression est principalement dans la glande surrénale où l'adrénaline est reconnu comme hormone . En outre, la PNMT peut être trouvée dans plusieurs autres organes , dont le cœur , la rétine ainsi que dans le cerveau où l'adrénaline produite par la PNMT constitue 5 – 10 % du contenu en catécholamine [49].

La régulation de l'activité de la PNMT dans la glande surrénale, les glucocorticoïdes régulent l'activité de l'enzyme et l'activité est augmentée en réponse au facteur de croissance nerveuse [58].

2.2.3 Biosynthèse des mélanines :

La mélanine est principalement produite par les mélanocytes qui sont localisés dans l'épiderme. Cette couche détermine la couleur de la peau chez l'homme. Au niveau des mélanosomes s'effectue la synthèse de la mélanine, ces derniers fonctionnent comme des organites spécialisés dans les mélanocytes [60].

Chez les mammifères, la mélanine est présente dans de nombreux organes tels que les yeux, les oreilles, le cerveau et la peau, dans cet organe la mélanine permet la protection contre les lésions de l'ADN causées par les rayons UV du soleil [61].

Il existe deux types de mélanine, une mélanine noire brunâtre insoluble appelée eumélanine et une autre jaune rougeâtre plus soluble appelée phéomélanine.

La synthèse de la mélanine est initiée par la tyrosinase permettant l'oxydation de la L-tyrosine en L-Dopaquinone. Cette enzyme membranaire est dépendante du cuivre et située dans les mélanosomes responsable de la pigmentation de la peau, les cheveux et les yeux chez les mammifères. Outre la tyrosinase, Tyr P1 et Tyr P2 sont présents dans les mélanosomes et jouent un rôle important dans la production d'eumélanine. La voie de la phéomélanine implique la synthèse du cystéinyl dopa qui est un produit de condensation de la dopaquinone et la L-cystéine (fig 12) [62].

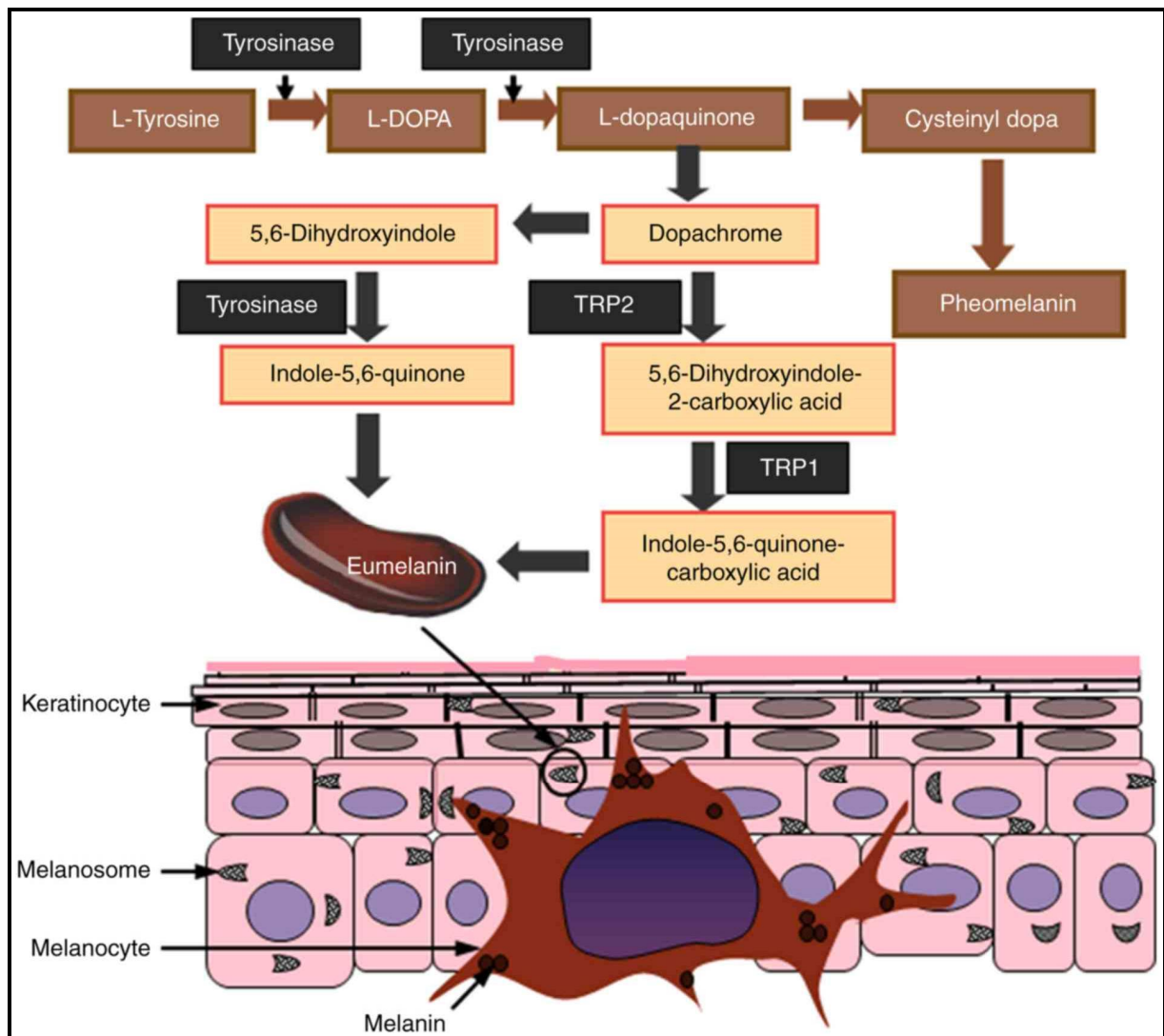


Figure 12 : les étapes de synthèse de la mélanine[60]

Les mélanocytes dans la couche basale synthétisent la mélanine, l'eumélanine et phéomélanine sont produites dans les mélanosomes. Les voies de synthèse sont divisées en 2 branches : l'eumélanogenèse et la phéomélanogenèse. Les mélanocytes transportent les pigments de mélanine produits par les mélanosomes à travers leurs dendrites allongés vers les kératinocytes voisins dans les couches de l'épiderme. TRP1, protéine-1 liée à la tyrosinase, TRP2, protéine-2 liée à la tyrosinase, L-Dopa, L-3,4 -dihydroxyphénylalanine.

2.2.2.5 La tyrosinase :

La tyrosinase est une enzyme qui appartient à une famille de protéine apparentées (tyrosinase, TyrP1, TyrP2) également connues sous le nom de (Dopachrome tautomérase DCT) qui sont mélanogénèse [63] .Il s'agit de protéines cupriques de type 3 contenant six résidus histidines qui cordonnent deux ions de cuivre dans le site actif [61,64].

Grâce à leur activité de monophénolase, elles catalysent l'hydroxylation des monophénols (la L-tyrosine dans cette réaction) en O-diphénol (L-DOPA), et une activité diphénolase où la tyrosinase permet l'oxydation des O-diphénols en dérivés O-quinones (O-dopaquinone) précurseur de la mélanine [61,63].

Dans la structure des tyrosinases (tyrosinase, TyrP1, TyrP2) il y'a quatre régions conservées, un peptide signal N-terminal, un grand domaine intra-mélasomal, une seule hélice α transmembranaire et un petit domaine cytoplasmique flexible C-terminal.

Le domaine intra-mélasomal contient un sous domaine riche en cystéine et un sous domaine catalytique avec deux sites de liaisons aux ions métalliques, le domaine transmembranaire ancre la protéine à l'intérieur de la membrane mélasomale, le domaine cytoplasmique héberge un signal de trimélanosomal qui détourne la protéine vers la membrane mélasomale [61].

2.2.4 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes ont des effets généraux sur la croissance, le développement et le contrôle du métabolisme de base. Elles régulent l'expression des gènes , en agissant par l'intermédiaire des récepteurs hormonaux de l'ADN [26].

Il existe deux hormones majeures la thyroxine et la triiodothyronine appelée T4 et T3 produites par la glande thyroïde.

La première étape de la formation des hormones thyroïdiennes est le transport des iodures du sang vers les cellules et les follicules de la glande thyroïde par l'action d'un symporteur de sodium –iode (NIS), qui co- transporte un ion iodure ainsi que deux ions sodium à travers la membrane basolatérale jusqu'à l'intérieur de la cellule [65]. Cette étape est stimulée par la TSH [66].

La deuxième étape est l'oxydation des iodures en iode actif, catalysée par l'enzyme thyroperoxydase, la réaction nécessite du peroxydase d'hydrogène [66] sous cette forme l'iode est capable se combiner avec la tyrosine.

La troisième étape est l'iodination de la thyroglobuline (grosse protéine contenant 115 résidus de tyrosine dont 35 résidus peuvent être iodés)[66]. Cette liaison de l'iode avec la thyroglobuline est appelée organification de la thyroglobuline, ce qui aboutit à la formation de T4 et T3 [65].

La tyrosine est d'abord iodée en 3-monoiodotyrosine, puis en 3,5-diiodotyrosine, puis après, de plus en plus de résidus d'iodotyrosine se couplent les uns aux autres [65].

Le principal produit hormonal de la réaction de couplage est la thyroxine(T4), qui est formée par le couplage de 2 molécules de diiodotyrosine, tandis que la triiodothyronine est principalement formée par désiodation de l'anneau extérieur de la T4 par la 5'-désiodase hépatique (fig 13) [66].

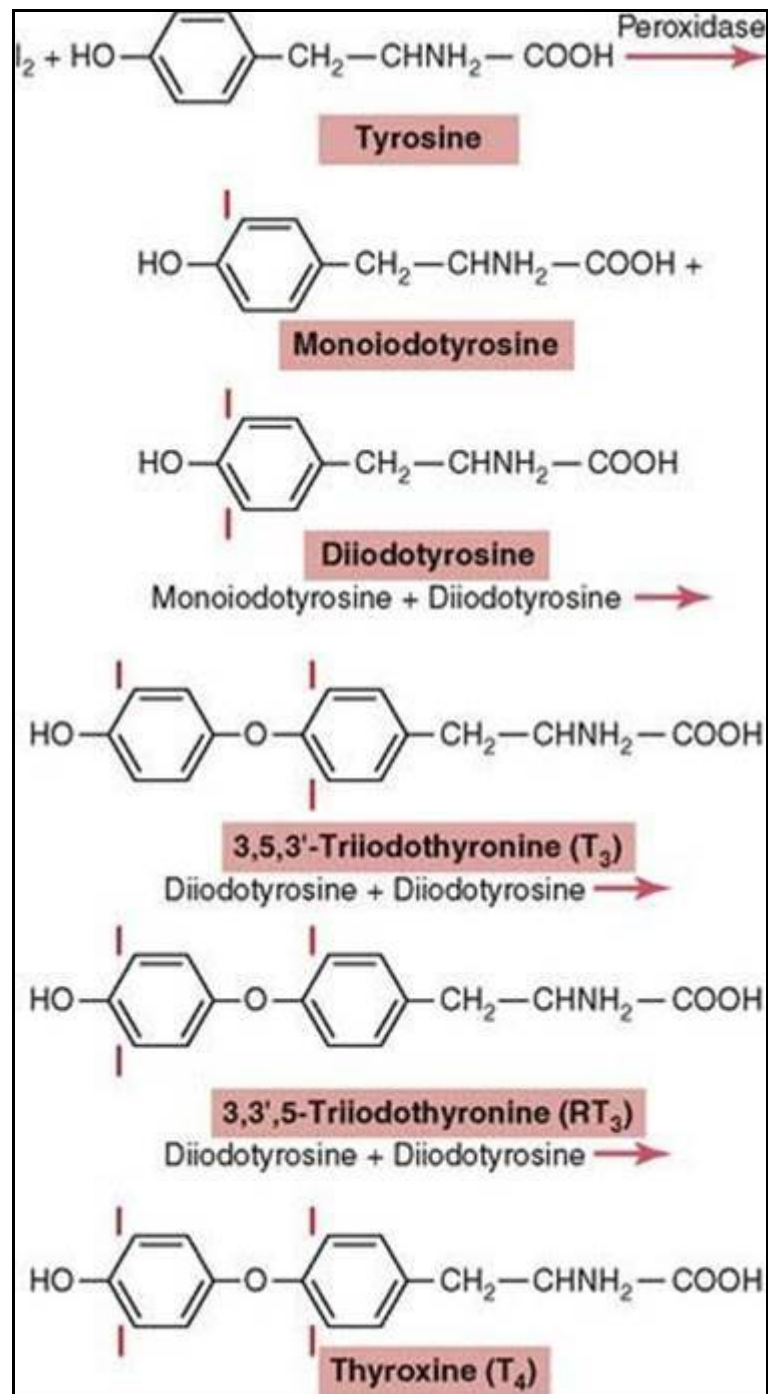


Figure 13: les étapes de l'iodation de la tyrosine et formation de la thyroxine et la triiodothyronine [65]

2.3 Voies métaboliques du tryptophane :

2.3.1 Voie de la kynurénine :

La voie de la kynurénine, qui peut mener à la formation du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD^+), comprend plusieurs enzymes qui dégradent 95% du tryptophane libre en divers métabolites bioactifs.

La kynurénine (Kyn) est le premier des nombreux métabolites bioactifs de cette voie qui se sont avérés impliqués dans la modulation des systèmes immunitaires et nerveux central [67].

La voie de la kynurénine commence par la conversion du tryptophane en N-formylkynurénine par l'indoleamine -2,3-dioxygénase 1,2 (IDO1,2) et la tryptophane 2,3-dioxygénase 2 (TDO2). Bien que cette enzyme soit fortement exprimée dans le foie , elle est également exprimée à des niveaux plus faible dans les neurones [68].

La TDO2 fonctionne sous la forme d'un tétramère, tandis que l'IDO fonctionne sous la forme d'un monomère, ces deux enzymes contiennent un groupe hème contenant du fer lié de manière non covalente, l'atome de fer catalyse la réaction d'oxydoréaction du tryptophane avec l'oxygène moléculaire (O_2) pour former le N-formylkynurénine [69].

L'étape suivante est la conversion du N-formylkynurénine en L-kynurénine premier métabolite stable par l'enzyme arylformidase (AFMID)[68].

La L-kynurénine peut être convertie en acide kynurénique (KA) par l'une des 3 isoformes de la kynurénine aminotransférase (KAT1-3) ou la transaminase glutamique oxaloacétique (GOT2), ou en acide anthranilique par l'enzyme kynuréninase, ou en 3-hydroxykynurénine par la kynurénine 3-monooxygénase, enzyme associée aux mitochondries.

La 3-hydroxykynurénine est ensuite convertie en acide 3-hydroxyanthranilique (3HAA) par la kynuréninase.

L'acide 3-hydroxyanthranilique est convertie en 2-amino-3-carboxymuconate semialdéhyde (ACMSA) par l'acide 3-hydroxyanthranilique dioxygénase (HAAO) enzyme monomérique cytosolique contenant du fer ferreux non héminique.

ACMSA peut être convertie spontanément en acide quinolinique, qui est transformé par la quinolinate phosphoribosyltransférase en précurseur du NAD^+ dans l'autre branche l'ACMSA peut être convertie en acide picolinique (PA) (fig 14) [69].

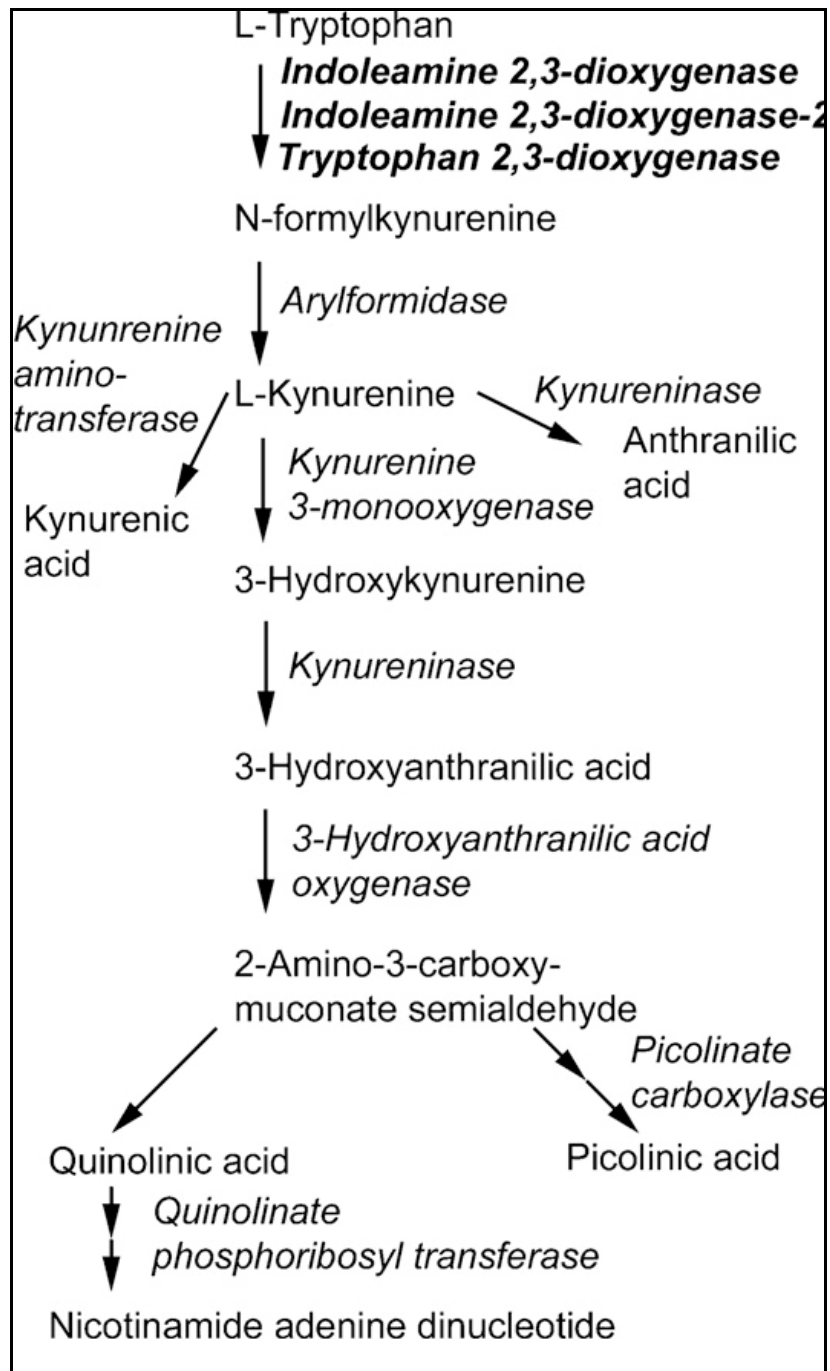


Figure 14: la voie de la kynurénine dans le métabolisme du tryptophane[70]

2.3.2 Biosynthèse de la sérotonine :

La sérotonine (5-hydroxytryptamine) est un neurotransmetteur du système nerveux central, impliquée dans la modulation de presque tous les processus comportementaux, elle est également synthétisée dans les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale. La sérotonine synthétisée par la voie périphérique joue un rôle dans l'hémostase, la vasoconstriction et le contrôle des réponses immunitaires, la motilité intestinale et la fonction vésical [26].

La première étape de la synthèse de la sérotonine est l'hydroxylation du tryptophane par l'action de l'enzyme tryptophane hydroxylase, qui utilise comme toutes les hydroxylases la tétrahydrobioptérine comme cofacteur [67]. La tryptophane hydroxylase est l'étape limitant la vitesse de synthèse de la sérotonine et se trouve dans le cerveau et les cellules entérochromaffines de l'intestin, elle est activée par phosphorylation et catalysée par une protéine kinase activée par le calcium [71]. Cette enzyme existe sous 2 isoformes, la Tph1 et Tph2.

L'étape suivante de la synthèse est la décarboxylation du 5-hydroxytryptophane en 5-hydroxytryptamine (sérotonine) par l'action de l'enzyme acide L- aminé aromatique qui utilise le phosphate de pyridoxal (fig 15)[66].

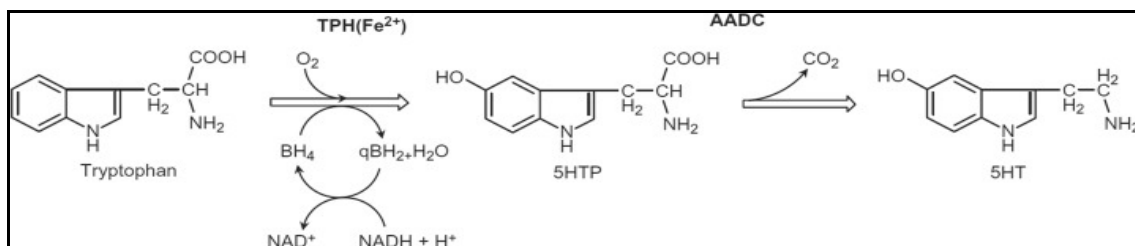


Figure 15: les étapes de biosynthèse de la sérotonine [72]

2.3.2.1 La tryptophane hydroxylase :

La tryptophane hydroxylase (TPH) est un membre de la famille des enzymes monooxygénases, qui partage des propriétés structurales et catalytiques avec la TH et la PAH, nécessitant la BH₄ comme cofacteur, l'oxygène moléculaire et le fer ferreux pour catalyser l'hydroxylation du tryptophane en L-5-hydroxytryptophane.

La TPH est active sous forme d'un tétramère, comme les autres membres de la famille des monooxygénases[72].

La TPH existe sous 2 isoformes , la TPH1 qui est exprimée dans les tissus non neuronaux comme la glande pinéale , la rate et le thymus [72], responsable de la catalyse de l'étape initiale de la biosynthèse de la sérotonine périphérique[73] , et la TPH2 qui est exprimée spécifiquement dans les neurones des systèmes nerveux central et entérique [72], permettant la biosynthèse de la sérotonine neuronale [73]. Le gène humain de la TPH1 est situé sur le chromosome 11, tandis que le gène TPH2 est situé sur le chromosome 12[74].

La protéine TPH est un tétramère dont chaque sous unité comporte 3 domaines, le domaine N-terminal de 150 résidus suivi par un motif Val-Pro-Trp-Phe-Pro qui délimite le début du noyau catalytique qui est composé d'environ 300 résidus et une petite région C-terminal de tétramérisation [72].

Bien que TPH1 et TPH2 présentent des similarités dans leur structure, elles

présentent des différences, la TPH2 possède 46 résidus supplémentaires dans le domaine régulateur et TPH1 présente un plus grand degré d'inhibition du tryptophane par rapport à la TPH2 [73].

2.3.3 La biosynthèse de la mélatonine :

La mélatonine est une indoleamine amphiphile dérivée du tryptophane, sécrétée chez les vertébrés par la glande pinéale pour servir d'hormones ayant des actions endocriniennes[75], les sources secondaires sont la rétine, l'intestin, la peau, les plaquettes et la moelle osseuse d'où la présence des propriétés paracrines et autocrines[76].

La synthèse de la mélatonine est initiée par la transformation du tryptophane en sérotonine, suivie par la transformation de la sérotonine en mélatonine par un processus en deux étapes impliquant deux enzymes, la sérotonine N-acétyltransférase (NAT) qui est l'enzyme limitante pour cette synthèse et l'acétylsérotonine O-méthyltransférase (ASMT) [76].

La synthèse de la mélatonine par la glande pinéale est synchronisée par l'horloge maitresse du noyau suprachiasmatique hypothalamique et synchronisée avec le cycle lumière /obscurité par les cellules ganglionnaires photosensibles intrinsèques de la rétine , dont les projections vers le SNC transmettent les informations photopériodiques de l'environnement de sorte que la production de la mélatonine est confinée à la phase sombre de la nuit (fig 16)[75].

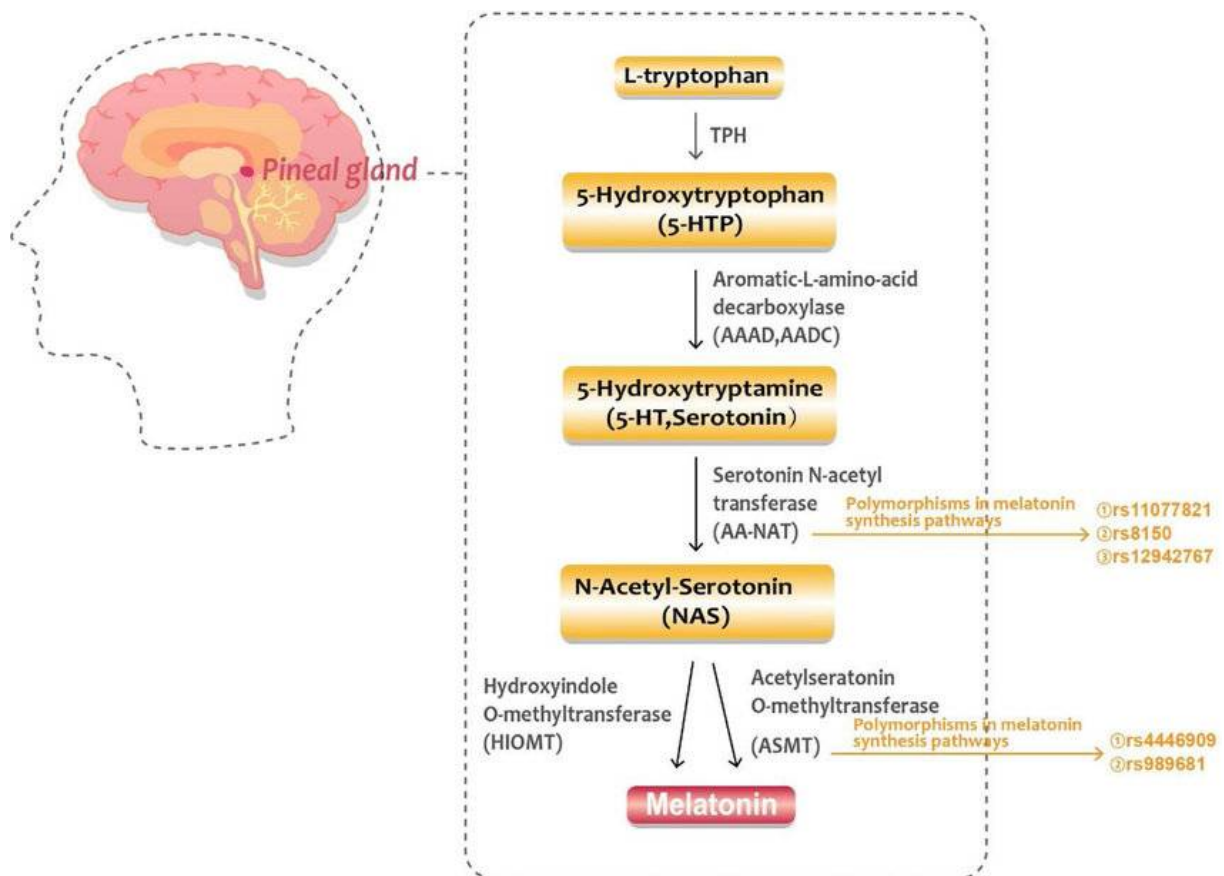


Figure 16: la voie de synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale[77]

***Deuxième Partie :
Etude des anomalies
du métabolisme des acides aminés
aromatiques***

1.LA PHENYLCETONURIE :

1.1 Histoire de la maladie :

La phénylcétonurie a été identifiée pour la première fois en 1934 par le médecin norvégien Ivar Asbjørn følling (fig 17) en examinant un frère et sa sœur nommés Liv et Dag Egeland (fig 19) mentalement retardés. Pour rassurer leur mère sur le fait qu'il les avait examinés minutieusement, il a testé leur urine. L'analyse d'urine standard a donné un résultat normal mais en utilisant du chlorure ferrique pour les « corps cétoniques », l'urine a pris une couleur verte au lieu de la couleur violette attendue.

La substance trouvée dans l'urine a été identifiée comme étant l'acide phénylpyruvique, responsable de l'odeur étrange et de la couleur verte[78,79]. Cette substance n'avait jamais été trouvée dans la nature auparavant[78], en plus de sa présence dans les urines des patients, elle était également présente dans le sang, et dont la concentration était plusieurs fois supérieure de celle des sujets en bonne santé[79].

Le docteur Følling a conclu que l'acide phénylpyruvique était dérivé de la phénylalanine alimentaire et a nommé la maladie oligophrénie phénylpyruvique.

Après avoir remarqué que les malades étaient issus d'une fraterie, il a émis l'hypothèse d'un mode d'hérédité autosomique récessif de la maladie

Aux États-Unis et en Grande- Bretagne Jervis, Penrose et Quastel ont renommé la maladie phénylcétonurie.

En 1949 Docteur Woolf et David Vulliamy avaient suggéré que le retard mental résultait d'une intoxication du cerveau par la phénylalanine ou l'un de ses métabolites et que l'arriération mentale pouvait être soulagée en réduisant la

concentration de la phénylalanine dans le sang , ils ont proposé 3 moyens d'y parvenir , parmi celles-ci seule la restriction alimentaire s'est avérée praticable [78].

Au début des années 1950, le Docteur Horst Bickel (fig 18) a développé avec succès un régime à faible teneur en phénylalanine pour traiter des patients phénylcétonuriques.

Il avait diagnostiqué la PCU chez une fillette de 17 mois nommée Sheila, qui présentait un retard mental grave, la persistance et la détermination de la mère ont poussé le Dr Bickel à agir. Il avait utilisé une nouvelle technologie pour éliminer les acides aminés individuels d'un hydrolysate de protéines par filtration à travers du charbon actif pour produire la première formule sans phénylalanine, l'hydrolysate de caséine était largement disponible car il a été produit pour les personnes souffrant de malnutrition sévère.

Après avoir suivi le traitement l'état de la fillette s'est améliorée, elle n'a plus pleuré sans arrêt et a appris à se comporter comme les enfants de son âge

La phénylcétonurie était la première maladie héréditaire traitable [80].



Figure 17 : Le docteur Ivar Asbjørn Følling [82]



Figure 18: Le docteur horst Bickel[80]

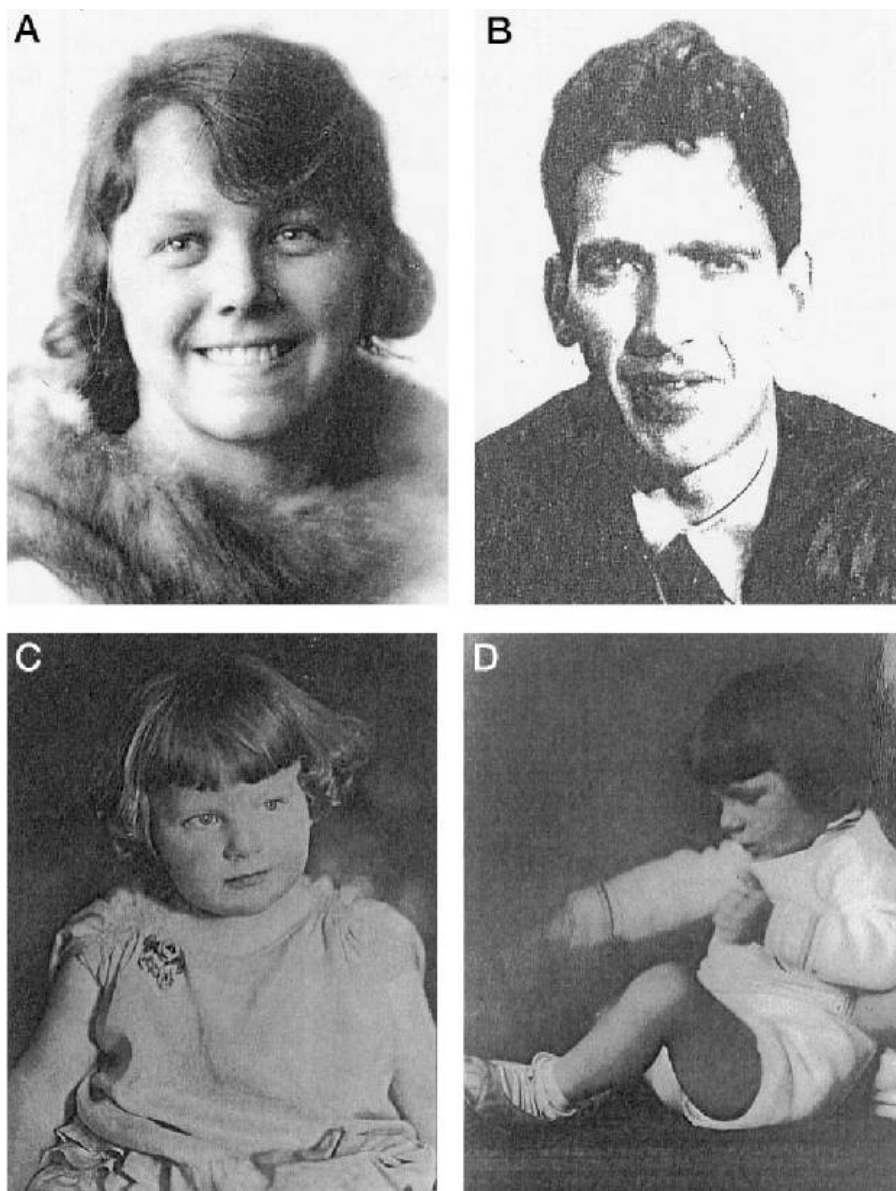


Figure 19: borgny et harry egeland et leurs enfant
2 ans avant le diagnostic de la phénylcétonurie[81]

1.2 Epidémiologie :

1.2.1 Au niveau mondial :

La prévalence mondiale de la PCU varie considérablement entre ethnies et entre les différentes régions du monde [82]. Elle a été estimée à 1 /23930, la plus élevée était dans les populations européennes et certaines populations du Moyen-Orient L'Italie (1/4000) et l'Irlande (1/4545) avaient une prévalence plus élevée que l'Iran et la Jordanie (1/5000) ou la Turquie (1/6667).

Néanmoins, L'Arabie Saoudite (1/14245), l'Irak (1/14286) ou les Emirats arabes unis (1/14493) présentaient une prévalence plus faible la prévalence de la PCU était aussi élevée dans les pays d'Europe centrale, par exemple l'Allemagne (1 /5360), la République tchèque (1/5521) , l'Autriche (1/5764), Slovaquie (1 /5753), Slovénie (1/7143) et la Pologne (1/8309) avaient des taux similaires à ceux de l'Europe de l'est , par exemple l'Estonie (1/7143) la Russie (1/7714), le Bélarus (1/7692) et la Croatie (1 /8333).

La PCU était légèrement moins fréquente en Europe occidentale, par exemple En France (1/9091), au Royaume –Unis (1/10000), Belgique (1 /11000) ou Pays bas (1 /11546) et en Europe du Sud, comme l'Espagne (1/10115) ou au Portugal (1/12500).

L'Europe du Nord présente les taux de PCU les plus faibles d'Europe, en Norvège (1 /11457), en Suède (1/12681), Danemark (1/13434), ou seulement (1/112000) en Finlande. La PCU était plus fréquente au Canada (1/15000) qu'aux Etats-Unis d'Amérique (1/25000) que dans les pays d'Amérique latine, par exemple l'Argentine (1/15715), Chili (1/19231), Brésil (1/25000), Mexique (1 /27778), ou Pérou (1/46970).

A l'exception de la Chine qui présente une prévalence de PCU de (1/15924), les autres pays asiatiques présentent la plus faible prévalence en PCU comme la Thaïlande (1/227273), le Japon (1/125000), les Philippines (1 /116006) Singapour (1/83333) (fig 20) [83].

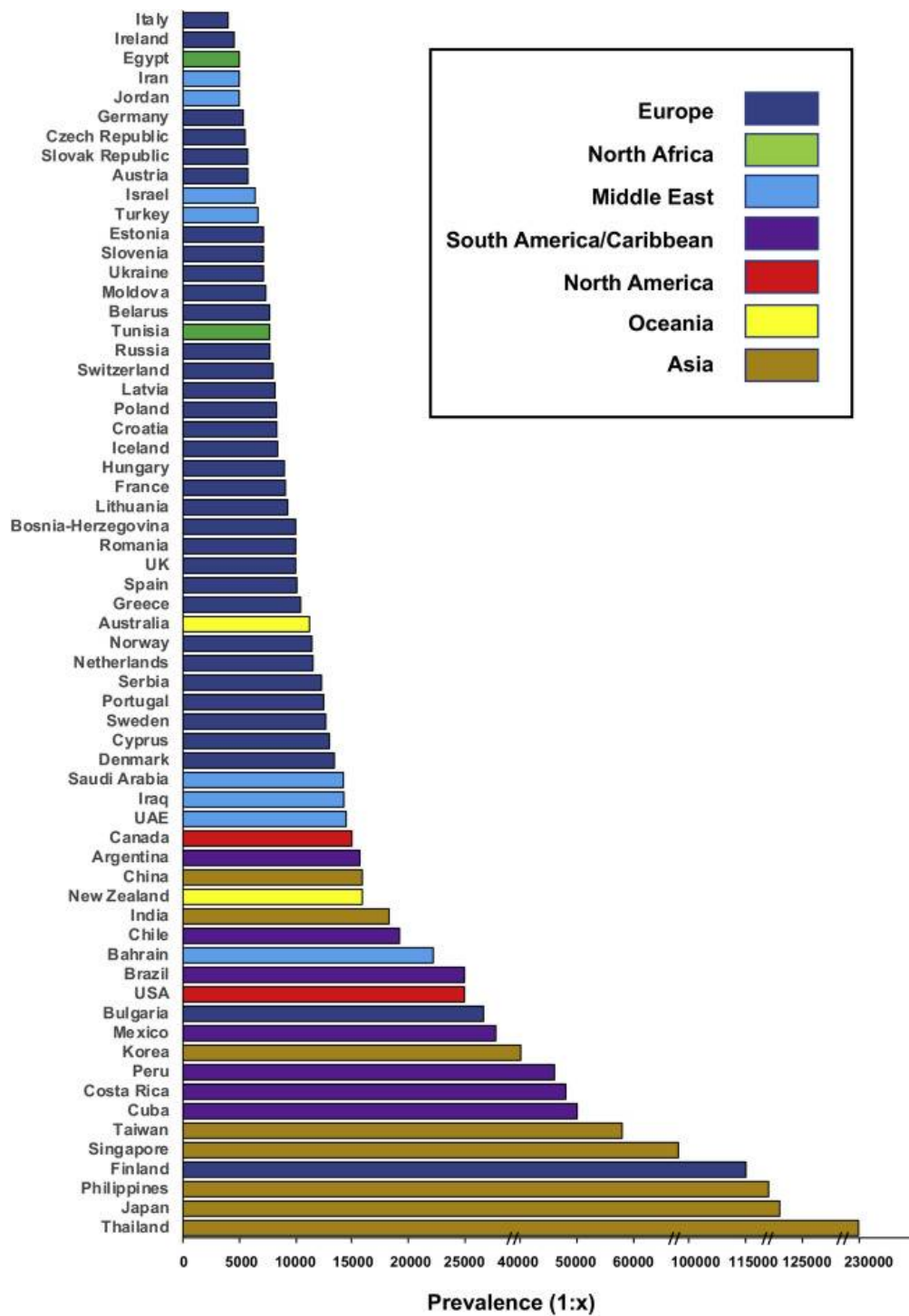


Figure 20 : prévalence de la pcu (tous les phénotypes) dans 64 pays de 6 régions du monde [83]

1.2.2 Au Maroc :

Au Maroc, il y a absence de statistiques exactes sur la prévalence de la PCU en raison du manque de dépistage. Les seules données collectées sont basées sur les statistiques françaises où les conditions ne sont pas les mêmes, à titre d'exemple : Le mariage consanguin très répandu au Maroc, considéré comme un facteur de risque important de transmission de la PCU, le nombre estimé d'enfants atteints est de 1/10 000, il doit y avoir plusieurs centaines même milliers de personnes handicapées mentaux à cause de la maladie, plus de 1 sur 4 000 au Maroc. Selon les estimations de la présidente de l'alliance des maladies rares au Maroc (AMRM) [84].

1.3 Physiopathologie :

La phénylcétonurie est la conséquence d'une déficience héréditaire ou fonctionnelle de l'activité de la phénylalanine hydroxylase qui entraîne une hyperphénylalaninémie (HPA), une légère déficience en Tyrosine et lorsqu'elle est grave, une excrétion urinaire du phénylpyruvate (le produit de la désamination spontanée de la phénylalanine) et d'autres corps phénylcétoniques[82]. La pathologie de la PCU est presque entièrement limitée au cerveau.

L'étiologie des problèmes cognitifs résultant de l'HPA n'est pas claire, et plusieurs mécanismes peuvent être impliqués à différents niveaux, la Phe est en compétition avec d'autres acides aminés neutres (LNAA) pour une protéine porteuse responsable de leur absorption dans le SNC.

Ainsi, l'HPA augmente simultanément le niveau de Phe dans le cerveau et réduit les niveaux d'autres acides aminés essentiels à la synthèse des protéines et à production des neurotransmetteurs.

Par conséquent, un niveau réduit de LNAA autre que la Phe doit être considéré comme un facteur à la physiopathologie de la déficience neurologique dans la PCU. Divers mécanismes supplémentaires peuvent être impliqués dans l'atteinte cérébrale, comme celui de l'altération du métabolisme de la myéline par augmentation de la concentration de la Phe et/ou une disponibilité réduite des autres LNAA, entraînant un manque de formation de myéline chez les patients non traités et un œdème dans la myéline chez les patients atteints de PCU traités précocement.

Un autre mécanisme impliqué dans l'atteinte cérébrale est celui de l'altération de la synthèse de la dopamine et de la sérotonine par élévation de la concentration de la phénylalanine dans le cerveau, et qui est responsable de l'inhibition des enzymes limitant le taux de biosynthèse des amines biogènes, tyrosine et tryptophane hydroxylase, une élévation de la concentration de la Phe peut aussi conduire à une altération de transmission synaptique glutamatergique et de l'activité d'enzymes clés, telles que la pyruvate kinase, la tyrosine, la tryptophane hydroxylase et l'HMG-CoA réductase [14].

Le stress oxydatif qui se définit comme manque d'équilibre entre la production d'espèces réactives d'oxygène/ azote et le système antioxydant est aussi associé à la physiopathologie de la phénylcétonurie, par diminution des défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques, aux dommages à l'ADN, aux protéines et aux lipides suite à une élévation des concentrations de la Phe.

Le statut antioxydant des patients atteints de PCU est faible dans le plasma, les niveaux du Coenzyme Q10, de la L-Carnitine, du bêtacarotène, du glutathion peroxydase et de la superoxyde- dismutase y sont également faibles avec une altération de la catalase, ce qui indique une déficience de la défense antioxydante qui pourrait entraîner un stress oxydatif.

Une déficience des enzymes antioxydantes CAT, SOD, GPx, ainsi qu'une diminution des niveaux d'antioxydants non enzymatiques, y compris une altération du glutathion (GSH) et une augmentation de l'oxydation du sulfhydryle, du TBARS, du MDA et de la dichloro -2,7-fluorescéine, sont associées à une élévation des concentrations de la Phe chez les patients atteints de PCU, indiquant des lésions oxydatives des protéines et des lipides.

Un autre mécanisme qui montre la relation entre le stress oxydatif et la PCU est celui des métabolites qui dérivent de la Phe (les acides PPA, PLA et PAA), responsable de l'affectation des enzymes antioxydantes.

L'altération du métabolisme énergétique cérébral est aussi associée à la PCU, il a été corroboré que l'altération des activités de l'adénylate kinase, de la CK mitochondriale et cytosolique dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe, secondaire à une déficience énergétique, et responsable de la déficience cognitive trouvée chez les patients phénylcétonuriques, cette altération a été prévenue par l'administration de créatine et du pyruvate.

La Phe et ses métabolites interfèrent également sur le métabolisme des corps cétoniques par l'inhibition des activités de la 3-hydroxybutyrate déshydrogénase et de la 3-oxoacido CoA transférase dans le cerveau des phénylcétonuriques.

En outre, le PPA a inhibé l'oxydation du pyruvate et du malate dans les

muscles squelettiques en raison de l'inhibition du complexe du pyruvate déshydrogénase, ce qui pourrait contribuer à l'augmentation des niveaux de lactate, observés chez les patients atteints de PCU.

De plus, la déficience des ions métalliques est responsable du dysfonctionnement énergétique chez les patients atteints de PCU.

Le dérèglement de l'homéostasie du calcium a été observé dans la PCU, avec une augmentation de l'hormone parathyroïdienne (hormone qui régule le métabolisme du calcium), de l'ostéocalcine et du dihydroxycholécalférol et une diminution de la calcitonine chez les patients atteints de PCU.

En outre, la Phe modifie les concentrations de calcium libre intracellulaire en modulant la Ca^{2+} -ATPase de la membrane plasmique dans neurones corticaux[21].

1.4 Bases génétiques de la maladie :

L'hyperphénylalaninémie est le plus souvent causée par des variants pathogéniques du gène de la PAH situé sur le chromosome 12, qui sont hérités de manière autosomique récessive, conduisant à la production de monomères de PAH avec une activité réduite ou nulle ou l'absence totale de la protéine PAH, plus rarement le déficit fonctionnel en PAH est causé par une carence en BH_4 due à des défauts héréditaires dans la synthèse de la biotéine GTP cyclohydrolase 1 (GTPCH) ou 6-pyruvoyl –tétrahydrobiotéine synthase

(PTPS) ou du recyclage du BH_4 dihydroptéridine réductase (DHPR) ou ptéine 4a –carbinolamine déshydratase (PCD).

Bien que la forme autosomique dominante de la déficience en GTPCH et celle de la sépiaptérine réductase diminuent l'activité des PAH, mais pas de manière suffisante pour entraîner la PCU.

L'absence de la protéine chaperonne DNAJC12 qui stabilise la PAH et les autres hydroxylases, entraîne la perturbation du repliement et de l'assemblage des monomères de PAH fonctionnels, une cause supplémentaire de l'HPA, avec une grande variabilité clinique.

La PCU est génétiquement très hétérogène, plus de 1000 variants de la PAH chez les personnes atteintes de PCU, de nombreux patients sont hétérozygotes composés pour deux variants différents de la PAH, ce qui conduit à plus de 2600 génotypes connus causant la PCU [82].

La plupart des variants sont situés dans les domaines catalytiques suivis des domaines de régulation et d'oligomérisation, le reste des variants est situé dans les régions non codantes du gène (fig 21) [14].

Ces variants peuvent se produire dans tous les exons de la PAH, mais le plus souvent dans les exons 3, 6,7 et 11(fig 22) [85].

Les variants les plus courants de la PAH sont des substitutions d'acides aminés faux-sens (58,3%) tandis que les variants de décalage de cadre (13,9%), les variants d'épissage (13,1%), les variants non-sens (6,9%) et les substitutions synonymes (4,9%) sont moins fréquents.

Parmi les variants pathogènes 17,9% se produisent dans les régions introniques ou non traduites du gène de la PAH, les variants faux-sens peuvent entraîner la production d'une PAH abondante mais hypoactifs ou inactifs .Néanmoins certains variants tels que c.1222C>T (p. Arg 408Trp), sont associés à une extrême instabilité et à la dégradation protéolytique des monomères de PAH mutants, ce qui entraîne une déficience grave de l'enzyme [82].

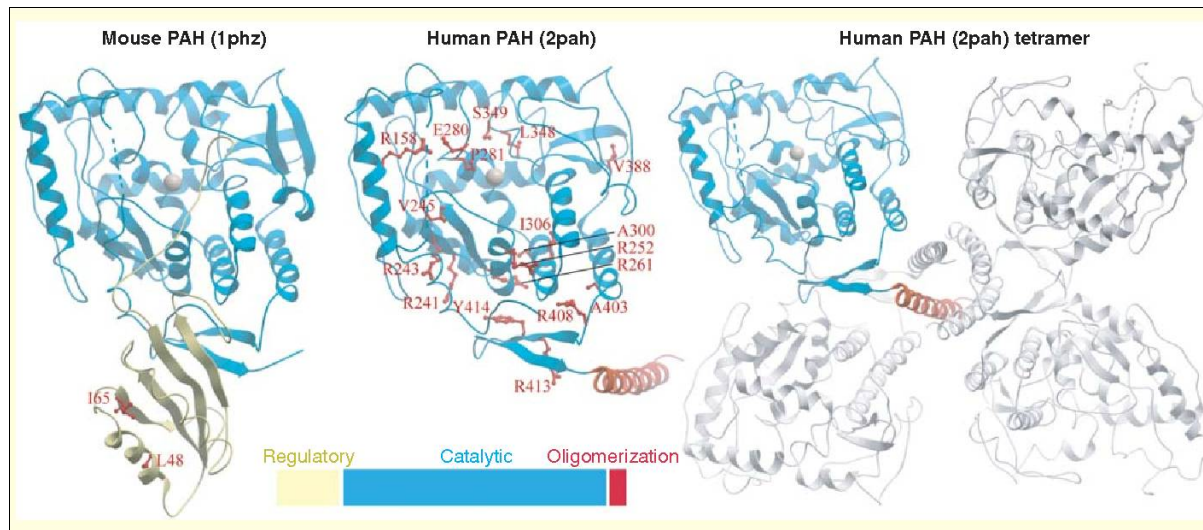


Figure 21: la structure 3D de la sous unité monomère de la phénylalanine hydroxylase avec les emplacements des variants les plus courants[14]

1.5 Classification :

Lorsque l'activité de la PAH est diminuée, la concentration de la phénylalanine augmente par rapport à la moyenne typique de 60 $\mu\text{mol/l}$.

En outre, il est estimé que 1 à 2% des cas d'hyperphénylalaninémie (HPA) sont secondaires à une carence en BH_4 , un cofacteur nécessaire à la PAH et à d'autres enzymes qui métabolisent les acides aminés.

Des cas de mutations d'un membre de la famille des protéines de choc thermique DNAJC12 ont également été signalés comme entraînant une HPA

Si cette HPA n'est pas traitée, l'accumulation de la Phe peut entraîner un profond handicap neurocognitif.

Le déficit en phénylalanine hydroxylase est classé en fonction de la concentration de la Phe dans le sang obtenu au cours de la période néonatale

Cependant, les concentrations déterminées au cours de cette période ne reflètent probablement pas les niveaux maximaux non traités, car l'exposition des nouveaux-nés à la Phe varie avant la prise de sang [86].

On distingue :

- La PCU classique ou typique : chez les sujets qui ont des taux de phe supérieur à 1200 $\mu\text{mol/l}$, résultant généralement d'une déficience enzymatique complète
- La PCU modérée : chez les sujets qui ont des taux de phe compris entre 900-1200 $\mu\text{mol/l}$
- La PCU légère : chez les sujets qui ont des taux de phe compris entre 600-900 $\mu\text{mol/l}$.

Des taux sanguins de phe compris entre 360 et 600 $\mu\text{mol/l}$ dans le cadre d'un régime alimentaire normal représentent la zone grise de l'hyperphénylalaninémie, tandis que les taux inférieurs à 360 $\mu\text{mol/l}$ sont classés comme une hyperphénylalaninémie légère ne nécessitant pas le traitement [87].

1.6 Manifestations cliniques :

La symptomatologie de la PCU dépend de la concentration plasmatique de la Phe. Dans sa forme sévère, la PCU dès les premiers mois de vie entraîne un retard de développement majeur avec des troubles psychiques, l'atteinte neurologique devient irréversible après les premiers mois ou premières années [88].

Les enfants, les adolescents et les adultes atteints de phénylcétonurie peuvent présenter des perturbations neuropsychiques, avec des preuves d'une gamme hétérogène de phénotypes (TAB I).

Ces perturbations neuropsychiatriques sont susceptibles d'être provoquées par de multiples mécanismes, par lesquels l'hyperphénylalaninémie a un impact sur la fonction cérébrale y compris la perturbation du transport des AA à travers la BHE, des anomalies de la myéline et des réductions des neurotransmetteurs.

Un spectre de présentations a été noté chez les patients atteints de phénylcétonurie non traités, allant de timide, anxieux, irritable, agité, avec des accès de colère, jusqu'à des patients très perturbés, psychotiques et catatoniques.

Ensuite, des études ont établi une corrélation entre l'état de PCU non traité avec des troubles comportementaux sévères, principalement des maladies du spectre autistique et psychotique, souvent avec des niveaux marqués d'agitation et d'agressivité [89].

En outre, l'atteinte cutané-phanérienne a été détectée, incluant un eczéma sévère associé à des yeux clairs et une dépigmentation des cheveux et de la peau en raison d'une diminution de la formation de pigments de mélanine, secondaire à un défaut de formation de tyrosine.

On note que cette symptomatologie peut être totalement évitée grâce au dépistage néonatal systématique par un traitement mis en place dès la naissance.

Le devenir des patients est excellent si un contrôle métabolique optimal est maintenu au long cours.

Les patients atteints de PCU diagnostiqués précocement et traités de façon continue dès la naissance ont un devenir clinique, scolaire et social presque normal.

Le suivi d'un régime pauvre en phénylalanine doit cependant être strict pendant les 12 premières années afin de favoriser un devenir cognitif normal[88].

En revanche, un déséquilibre biochimique modeste persiste, pouvant induire un dysfonctionnement dopaminergique et donc un déficit des fonctions cognitives dépendant du cortex préfrontal [90].

Tableau I : symptômes neuropsychiques de la pcu en fonction du début du traitement[89]

Non traités	Enfants at adultes traités précocement	Adultes traités précocement
✚ Symptômes psychotiques ✚ Comportements autistiques ✚ Hyperactivité ✚ Agressivité ✚ Anxiété ✚ Humeur dépressive ✚ Altérations des compétences sociales associées à une déficience intellectuelle profonde	✚ Troubles de l'attention ✚ Problèmes scolaires ✚ Motivation réduite ✚ Faible estime de soi ✚ Diminution des compétences sociales ✚ Diminution de l'autonomie	✚ Humeur dépressive ✚ Isolement social/retrait ✚ Anxiété généralisée ✚ Phobie ✚ Déficit de la maturité sociale ✚ Diminution des émotions positives ✚ Faible estime de soi ✚ Manque d'autonomie

1.7 Neurotoxicité:

Il existe une relation entre la concentration de la phénylalanine et les résultats cognitifs de PCU, la concentration de la phénylalanine et la déficience d'autres grands acides aminés neutres dans le cerveau sont considérés comme les principaux facteurs de neurotoxicité, l'accumulation de la phénylalanine dans le cerveau est néfaste pendant la petite enfance car elle altère le développement du cerveau en provoquant un changement morphologique dans le cerveau des patients atteints de PCU, affectant la matière blanche (fig 23) et la matière grise et entraînant une microcéphalie, une déficience intellectuelle et un trouble du comportement, ces caractéristiques sont observées chez les patients atteints de PCU non traités.

La microcéphalie est causée par les anomalies de la structure de la myéline qui entraînent une perte de volume de myéline, des perturbations du développement neuronal cortical, une atrophie corticale diffuse et des anomalies générales de la synthèse des protéines [91].

Cette élévation de la concentration de la phénylalanine affecte le cerveau et les structures connexes et provoque une perte des cellules neuronales, une réduction de la densité synaptique et inhibe la pyruvate kinase.

De plus, la phénylalanine inhibe la croissance des neurites et induit la mort neuronale des neurones corticaux en diminuant l'expression du BDNF au niveau de l'ARNm et des protéines [92].

Dans la PCU, comme dans d'autres troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés, le développement rapide du fœtus est protégé par l'activité enzymatique de la mère, les troubles apparaissent après la naissance et le SNC risque d'être endommagé jusqu'à ce que le cerveau soit complètement

développé et mature.

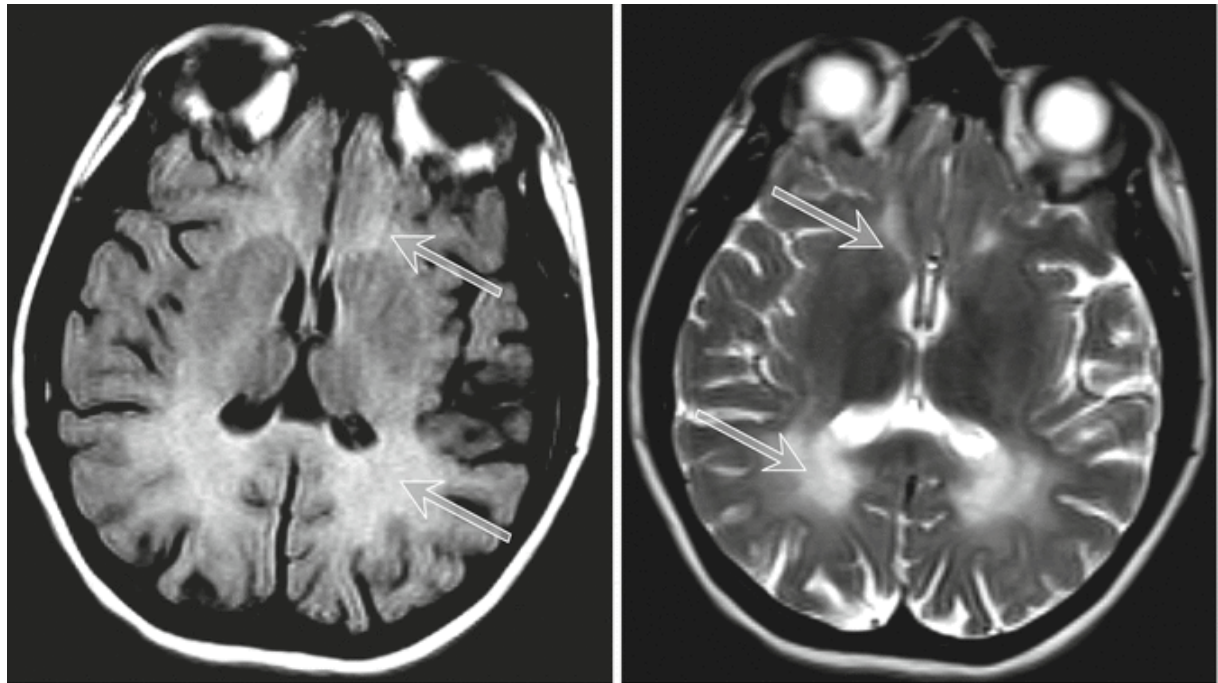
Les patients atteints de PCU traités de manière inappropriée et dont la concentration sanguine de Phe est mal contrôlée souffrent d'une perturbation des fonctions cognitives qui est due à une inhibition de la croissance du cortex préfrontal.

La phénylalanine est transportée dans le cerveau par l'un des transporteurs de LNAA, le L- type aminoacide transporter1 (LAT-1).

Ce transporteur transporte aussi, la Valine, l'Isoleucine, la méthionine, thréonine, le tryptophane, la tyrosine ainsi que l'histidine, et dont le taux est proportionnel à la concentration sanguine de tous ces acides aminés

Ce système a la plus grande affinité pour la phénylalanine, entraînant une diminution significative du transport des autres LNAA en cas d'élévation de sa concentration, avec une élévation de la quantité de la phénylalanine transportée dans le cerveau.

Cette élévation de la quantité de la Phe a un impact négatif sur la synthèse des catécholamines et de la sérotonine dans le cerveau en raison de l'altération du métabolisme de la tyrosine et du tryptophane qui est responsable des symptômes neuropsychologiques [91].



FLAIR

FSE

Figure 23:imagerie par résonance magnétique du cerveau [91]

Les images pondérées en T2 utilisant le FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) et le FSE (fast spin echo) révèlent une intensité de signal accrue représentant des anomalies de la substance blanche dans tous les lobes (flèches) d'une femme âgée de 27 ans, soumise à un régime pauvre en phénylalanine de 3 à 8 ans, la concentration de la Phe dans le sang à l'IRM était de 1571 $\mu\text{mol/l}$.

1.8 Diagnostic :

1.8.1 Dépistage néonatal :

1.8.1.1 Définition :

Le dépistage de la PCU est basé sur le dosage de la Phe sanguine entre 48 et 72h après la naissance, ce délai est indispensable car avant la naissance la Phe insuffisamment métabolisée par le fœtus atteint est en effet épurée par le foie de sa mère, donc la détection d'une accumulation de la Phe n'est fiable qu'après quelques jours.

Avant, le dosage de la Phe était réalisé par le test d'inhibition bactérienne de Guthrie fondé sur la restauration de la croissance, en présence d'une tâche de sang séché sur buvard, des bactéries d'une souche de *Bacillus subtilis* cultivées sur un milieu pauvre en Phe, les diamètres des colonies bactériennes ayant crû sont proportionnels aux concentrations de Phe contenues dans la tâche de sang.

Dans les années suivantes d'autres méthodes ont été utilisées comme les méthodes enzymatiques colorimétriques, fluorimétriques, la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), la chromatographie sur couche mince et la chromatographie liquide à haute performance.

Cependant, la MS/MS a remplacé progressivement les méthodes classiques en raison de sa haute sensibilité, elle permet la quantification simultanée de nombreux métabolites (acylcarnitines et acides aminés).

Cette technique produit des taux de Phe $< 30\%$ à la technique fluorimétrique pour un même échantillon, ce qui a entraîné une diminution du seuil du dépistage positif, qui est passé de 180 à 120 $\mu\text{mol/l}$ [93,94].

Tableau II : Caractéristiques analytiques des méthodes utilisées pour détecter la pcu[95]

Métabolites	Méthodes	Caractéristiques	réponses
Phe	BIA	 Précision et sensibilité faible	 Collecte ultérieure
	Fluorométrie	 Biais élevé (interférent)	 Seuils élevés
Phe et Tyr	MS/MS	 Sensibilité et sélectivité élevée	 Seuils inférieurs
	Fluorométrie	 Deux méthodes, les deux biais élevés	 Rapport inexact
		 Une seule méthode, sélectivité élevée	 Rapport exact
		 Une seule méthode, étape de vérification	
Phe, Tyr et Leu	MS/MS		 Réduction des faux résultats

1.8.1.1 Test de Guthrie :

➤ Historique du dépistage :

Le test d'inhibition bactérienne a été introduit dans les années 1960 grâce aux travaux du microbiologiste et médecin Robert Guthrie, ce test était le premier test simple et fiable pour dépister les nouveau-nés atteints de PCU.

La PCU a été identifiée comme cause d'un retard mental et que les enfants atteints de cette maladie ont tendance à s'améliorer grâce à un régime pauvre en Phe et que l'un des problèmes majeurs de l'administration de ce régime était le contrôle des niveaux de Phe dans le sang en raison du manque de technique d'analyse appropriées.

En raison du retard mental de son deuxième enfant et de sa nièce qui s'est avérée plus tard atteinte de PCU, le docteur Guthrie s'est engagé dans l'association pour enfant retardés et grâce à son expertise, il a élaboré en 1960 le test d'inhibition bactérienne qui permettait de détecter les taux élevés de Phe dans le sang.

Son test présentait deux aspects majeurs : tout d'abord, il pouvait être réalisé rapidement sur un grand nombre d'échantillon et deuxièmement, la matrice qu'il a utilisée était un échantillon de sang séché sur un papier filtre « la carte de Guthrie ».

Les échantillons pouvaient donc être envoyés à des laboratoires centraux et traités à moindre coût. Le premier programme de dépistage néonatal de la PCU a été lancé aux Etats-Unis [96,97].

➤ **Méthode de réalisation :**

La croissance bactérienne sur une plaque de gélose est inhibée par l'action d'un produit chimique particulier « inhibiteur » sur un petit disque situé au milieu de la plaque. Tout composé structurellement apparenté, par exemple un AA (Phe) ou un métabolite, entre en compétition avec l'inhibiteur et déclenche la croissance bactérienne. La zone de croissance autour du poinçon sera proportionnelle à la quantité de Phe dans le sang, qui est amenée sur la plaque avec un poinçon de sang sec.

La taille des zones de croissance bactérienne des échantillons de sang standard peut être comparée à celles des échantillons individuels des nouveau-nés et la concentration de la Phe dans le sang peut- être déduite de manière semi-quantitative [96].

1.8.1.2 Méthode fluorimétrique :

La méthode fluorimétrique de Mc Caman et Robin est une méthode quantitative, robuste et facile à développer et à automatiser, cette méthode repose sur la fluorescence émise par la Phe après incubation avec des fluorophores [94,95].

1.8.1.3 La spectrométrie de masse en tandem :

La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est une méthode quantitative, considérée actuellement comme la meilleure méthode de dépistage de la phénylcétonurie car elle a permis d'apporter des améliorations au dépistage qui reposent sur plusieurs paramètres comme sa technologie de séparation et de détection de masse, sur une technologie comprenant le prélèvement

d'échantillons sur papier filtre, la préparation automatisée d'échantillons dans des plaques à 96 puits , l'analyse par injection de flux , et enfin l'interprétation et la transmission des données assistées par ordinateur.

Cette méthode permet la quantification de plusieurs métabolites, comme la Phe la Tyr et d'autres acides aminés en se basant sur le calcul de leurs rapports de concentration.

Puisque la Phe est le substrat et la Tyr est le produit de la PAH, le rapport de ces deux composés peut être un meilleur indicateur de la fonction ou du dysfonctionnement de l'enzyme [95].

1.8.2 Interprétation des résultats du dépistage :

L'interprétation des résultats est basée sur la concentration de Phe obtenue par les méthodes citées ci- dessus :

- Un dépistage est dit positif si la concentration de Phe est supérieure à 120 $\mu\text{mol/l}$, ce seuil correspond aux recommandations actuelles à la fois américaines et européennes.
- Lorsque la concentration de Phe est $> 120 \mu\text{mol/l}$, un prélèvement de contrôle est réalisé.
- Si la concentration de contrôle est $< 120 \mu\text{mol/l}$, le dépistage est classé comme faux positif.
- Si la concentration de Phe est toujours $> 120\mu\text{mol/l}$, le dépistage est considéré comme positif [93].

1.8.3 Conduite à tenir devant un dépistage positif :

Immédiatement après le dépistage positif du nouveau-né, il est nécessaire que le médecin traitant prenne en charge l'enfant malade en suivant les examens suivants :

- Contrôle de la concentration de la phénylalanine sur un nouveau buvard de sang séché.
- Bilan hépatique et chromatographique des acides aminés plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie (TAB III), car cette maladie peut être soit la conséquence d'une déficience de la PAH (98 % des cas), soit de l'une des enzymes impliqués dans le métabolisme de BH_4 ou un déficit en DNAJC12 qui a été récemment décrit comme une autre cause d'une hyperphénylalaninémie.
- Profil des ptérines urinaires et mesure de l'activité dihydroptéridine réductase sanguine pour dépister une anomalie du métabolisme de BH_4 , ces prélèvements doivent être réalisés avant la prise de BH_4 pour le test néonatal
- Génotypage
- Test de sensibilité à la BH_4 si le taux de contrôle est $> 360 \mu\text{mol/l}$ [93].

Tableau III : classification de l'hyperphénylalaninémie[98]

Désordre	Gène	Protéine
• PCU ✚ Hyperphénylalaninémie par déficit en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase ➤ Hyperphénylalaninémie par déficit en GTP cyclohydrolase 1 ▪ Hyperphénylalaninémie par déficit en dihydroptéridine réductase ❖ Hyperphénylalaninémie par déficit en ptérin 4α carbinolamine déshydratase ✓ Dystonie dopa sensible - o Hyperphénylalaninémie par déficit en DNAJC12	• PAH ✚ PTS ➤ GCH1 ▪ QDPR ❖ PCBD ✓ SPR - o DNAJC12	• Phénylalanine hydroxylase ✚ 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase ➤ GTP cyclohydrolase 1 ▪ Dihydroptéridine réductase ❖ Ptérin 4α-carbinolamine déshydratase 1 ✓ Sépiaptérine réductase - o J domain –containg protein1 (JDP1, DNAJC12)

1.9 Traitement :

1.9.1 Thérapie diététique :

1.9.1.1 Objectifs nutritionnels :

Le but du régime est de fournir suffisamment de protéines naturelles pour que le patient soit en bonne santé et se développe normalement, avec une restriction suffisante pour maintenir la Phe sanguine à des concentrations tolérables. Cet objectif ne peut être atteint sans une alimentation médicale restreinte en Phe.

L'une des formes d'alimentation médicale, qui reste la plus utilisée est un mélange d'acides aminés sans phénylalanine généralement équilibré avec d'autres nutriments, pris sous forme de boisson.

Les aliments hypoprotidiques qui permettent une plus grande variété de régime sont généralement disponibles et en combinaison, ces options diététiques servent à satisfaire la faim du patient, promouvoir la santé et le bien-être et permettre une croissance normale.

Cependant, toutes les personnes atteintes de PCU doivent recevoir une dose quotidienne de Phe en fonction de leur tolérance individuelle qui diffère selon l'âge, afin de maintenir un niveau constant de phénylalanine/ protéines.

- Un jeune enfant de (0 à 6 mois) atteint de PCU peut tolérer 20-70 mg de Phe /kg/j et 0,4 -1,4 g de protéines naturels par Kg /jour.
- Un enfant plus âgé (> 5 ans) tolère < 20 mg de Phe /Kg /j et 0,4g de protéines naturelles par Kg /j.
- Un adulte typique atteint de PCU tolère 350 à 1200 mg de Phe, soit l'équivalent de 7 à 24 g de protéines naturelles par jour [99].

1.9.1.2 Recommandations diététiques en Phénylcétonurie :

Un régime alimentaire équilibré pour une personne atteinte de PCU doit se composer des éléments suivants (fig 24) :

- Prendre la dose prescrite de substitut protéique, divisée en au moins 3 doses égales réparties tout au long de la journée .Le substitut protéique est généralement complété par toutes les vitamines , tous les minéraux et les acides gras à chaîne plus au moins longue pour répondre aux besoins nutritionnels , si les vitamines , les minéraux et les acides gras à longue chaîne (par exemple l'acide docosahexaénoïque) ne sont pas apportés par le supplément protéique , une supplémentation doit être fournie , s'il y'a une mauvaise adhésion au substitut protéique , des vitamines et des minéraux supplémentaires peuvent être nécessaires et l'état nutritionnel biochimique doit être surveillé avec prudence , en particulier la vitamine B12.

- L'apport en Phe doit être réparti tout au long de la journée.
- Encourager l'utilisation de fruits et légumes contenant la $\text{Phe} \leq 75 \text{ mg/100 g}$.
- Essayer de donner 5 portions / jour avec au moins une portion de fruits et de légumes (en utilisant la taille de la main du patient comme guide)
- Encourager les aliments spéciaux à faible teneur en protéines tels que le pain et les pâtes à la plupart des repas pour fournir des calories et aider à la satiété.
- Encourager la consommation d'eau supplémentaire avec un substitut protéique tout en surveillant le taux de Phe dans le sang, de préférence à jeun [100].

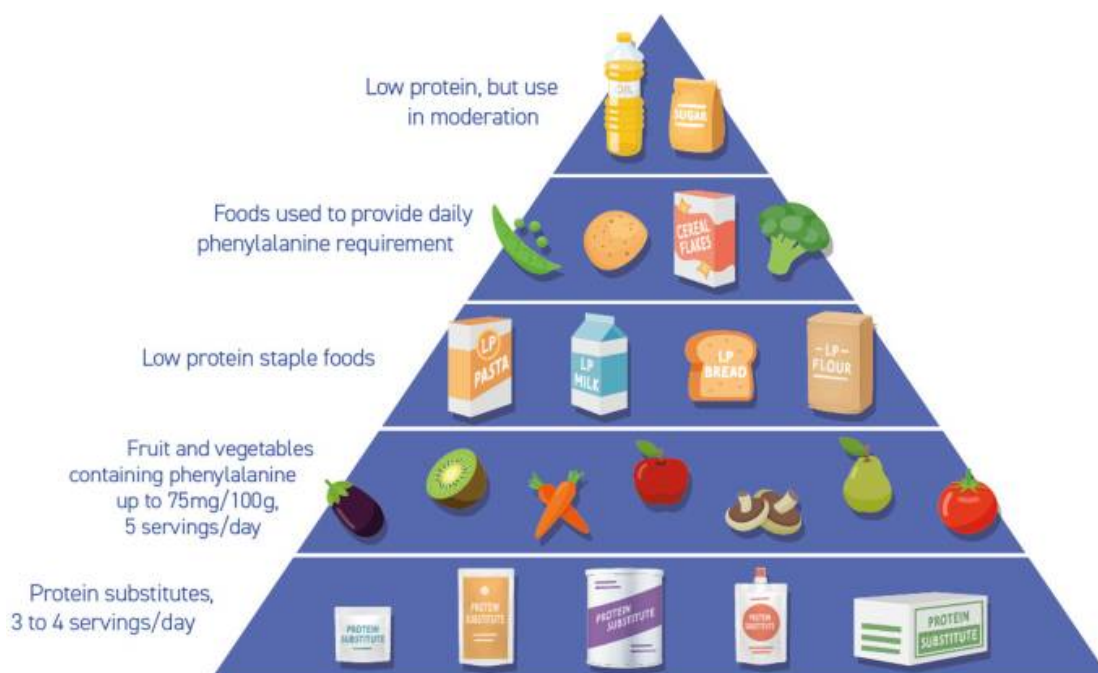


Figure 24 : Pyramide alimentaire pour la phénylcétonurie [100]

1.9.1.3 Allaitement et phénylcétonurie :

Les mères des nourrissons atteints de phénylcétonurie éprouvent de nombreuses difficultés dans l'allaitement , la majorité des mères persistent à relever des défis de la gestion simultanée de l'allaitement et de la PCU pour réussir à adapter l'allaitement et à maintenir les niveaux de Phe désirés [101].

Cependant, il a été prouvé que le niveau moyen de phe dans le sérum chez les nourrissons allaités est plus faible que celui des nourrissons nourris au biberon. Cela suggère que le lait maternel peut être administré en toute sécurité aux nourrissons atteints de PCU à condition que la poursuite de l'allaitement maternel soit associée à un substitut protéique à base d'acides aminés sans Phe, afin de maintenir les taux sériques de Phe dans des limites normales.

En outre, la prise de poids est plus favorable chez les nourrissons allaités atteints de PCU que chez les nourrissons non allaités à la fin de la première année de vie [102].

1.9.2 Thérapie pharmacologique:

1.9.2.1 Saproptérine (kuvan®) :

Depuis sa découverte en 2007, un régime à faible teneur en Phe était la seule modalité efficace pour le traitement de la PCU classique, cette situation a changé de manière significative aux Etats –Unis avec l’approbation par la Food and drug administration (FDA) et 1 an plus tard par l’Agence Européenne des médicaments (EMA) du dichlorhydrate de saproptérine.

Le dichlorhydrate de saproptérine (KUVAN®) est une préparation synthétique de 6R-BH₄, le cofacteur naturel de la PAH. Il a été approuvé par les organismes de réglementation pour le traitement de tous les patients, y compris les enfants âgés de moins de 4 ans. Le médicament est disponible sous forme de comprimés de 100 mg et en poudre (100 et 500 mg) pour solution orale [103].

Le premier essai clinique de la saproptérine a démontré que 20 % des patients atteints de PCU ont montré une réduction de 30% du niveau de Phe après 8 jours de traitement par 10 mg/Kg/j de saproptérine et 56 % des patients ont montré une réduction de 30 % du taux de Phe par 20 mg/Kg/j de saproptérine.

Ce médicament est utilisé comme traitement d’appoint en plus du régime alimentaire chez les patients atteint d’hyperphénylalaninémie due à une PCU répondant à la tétrahydrobioptérine.

De plus, les patients qui présentent des formes plus légères de PCU, c'est-à-dire avec une certaine quantité d'activité enzymatique résiduelle, ont plus de chance de répondre au traitement par la saproptérine car ils possèdent une enzyme mutante qui peut être stabilisée [99].

Avec l'apparition du traitement, des améliorations des symptômes d'inattention et de la fonction exécutive du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention ont également été observées [103].

1.9.2.2 Phénylalanine ammonia lyase (PAL) :

La phénylalanine ammonia lyase (PAL) a été reconnue en 1980 par Hoskins comme enzyme capable de métaboliser la Phe en acide trans-cinnamique et en ammoniaque, utile dans le traitement de la PCU.

La PAL présente une nouvelle catégorie d'enzymothérapie substitutive dans laquelle l'enzyme déficiente (PAH) est remplacée par une autre enzyme beaucoup plus stable, capable d'assurer une partie de sa fonction.

Pour un usage humain, l'enzyme a été modifiée par l'ajout du polyéthylène glycol (pégylation) pour la protection contre la réponse immunitaire de l'hôte et une résistance aux protéases, son utilisation par voie sous – cutanée a entraîné une diminution significative des taux de Phe dans le plasma et le cerveau.

La forme pégylée de la PAL a été appelée PEG –PAL et finalement pegvaliase, approuvé par la FDA en 2018 [99,104].

Le pegvaliase (nom commercial palynziq®) est un médicament orphelin indiqué pour réduire les concentrations sanguines de Phe chez les patients adultes atteints de PCU présentant des concentrations sanguines de Phe non contrôlées > 600 µmol/[105], plus récemment cette approche thérapeutique a été approuvée pour les adolescents adultes de plus de 16 ans par l'agence européenne des médicaments [106].

En dépit de la prise en charge actuelle, le traitement est initié selon un processus en trois étapes : phases d'induction, de titration et d'entretien afin d'atténuer les réactions d'hypersensibilité.

Cependant, le pegvaliase peut donner aux patients un nouvel espoir de réduction cliniquement significative des concentrations de Phe et d'amélioration des symptômes neurocognitifs associés [105].

1.9.3 Thérapie génique :

La thérapie génique et les techniques d'édition du génome sont actuellement en voie de développement, ces techniques restaurent la fonction de la PAH et représentent la modalité la plus physiologique des traitements [88].

Comme le foie n'est pas affecté par des niveaux élevés de Phe et en même temps il représente le site exclusif des PAH pour la dégradation régulée de la phe à des niveaux physiologiques, ce site fait du foie l'organe cible idéal pour la thérapie génique [106].

La correction des gènes peut être réalisée à l'aide du virus adéno-associés (AAV), isolés des cellules souches hématopoïétiques humaines normales qui ont subi une édition génétique sans nucléase par la voie de recombinaison homologue, l'avantage de cette technique est que le gène corrigé peut être transmis à de nouvelles cellules hépatiques, ce qui maintient l'activité enzymatique même en cas de prolifération des hépatocytes.

Actuellement, deux essais cliniques chez les patients atteints de PCU sont en cours : l'un utilisant AAVHSC15 (NCT03952156) et l'autre utilisant AAV2/8 (NCT04480567).

De plus, la correction génétique utilisant des éditeurs de bases associés à CRISPR-Cas qui permettent la conversion de nucléotides indépendamment de la formation de la cassure de l'ADN double brin et de la réparation dirigée par homologie , a permis d'obtenir une activité suffisante de la PAH [82].

1.9.4 Thérapie par ARNm :

Une alternative à la fourniture du gène de la PAH est la fourniture de l'ARNm de la PAH enfermé dans des nanoparticules lipidiques qui seraient assimilées

par le foie et entraîneraient la production de l'enzyme dans les hépatocytes empêchant ainsi une réponse immunitaire, cette approche est en cours de développement pour la PCU [82].

2. TYROSINEMIE DE TYPE 1 :

2.1 Définition:

La tyrosinémie de type 1 (HT-1), également appelée tyrosinémie hépatorénale est une affection autosomique récessive rare du métabolisme de la tyrosine causée par une déficience de l'enzyme fumarylacétoacétate hydroxylase (FAH) qui catalyse l'étape finale de la dégradation de la tyrosine. Ce blocage dans la voie catabolique conduit à une accumulation de métabolites intermédiaires, le fumarylacétoacétate (FAA) et le maléylacétoacétate (MAA), ces derniers sont très réactifs et instables et ne peuvent pas être détectés dans le sérum ou l'urine.

Cependant, leurs produits de dégradation, la succinyl acétoacétate (SAA) et la succinylacétone qui sont également toxiques, peuvent être mesurés dans le sérum et l'urine.

Ensemble, ces métabolites toxiques et leurs dérivés sont responsables des lésions tissulaires et des manifestations cliniques qui peuvent s'exprimer à tout âge (de la période néonatale à l'âge adulte) [107].

2.2 Epidémiologie :

La tyrosinémie de type 1 touche environ 1 / 100 000 dans le monde entier, à l'exception de l'Amérique centrale et de l'Océanie, avec une incidence élevée dans des régions telles que le Québec, la Turquie et l'Inde [107,108].

2.3 Caractéristiques biochimiques de la maladie :

La déficience en FAH entraîne l'accumulation des métabolites en amont, le FAA et le MAA qui sont ensuite convertis en produits toxiques, la SAA et la SA [109]

Des niveaux accrus de transaminases hépatiques, une élévation des concentrations de tyrosine, de méthionine et de phénylalanine sont également associés à la déficience enzymatique [25].

Cependant, les niveaux plasmatiques élevés de tyrosine ne sont pas responsables des effets cliniques associés à l'HT-1, ces effets sont dus aux métabolites résultant de la déficience en FAH [110].

Les patients HT-1 présentent généralement des taux élevés d' α -foetoprotéine (AFP) plasmatique et surtout des taux élevés de SA dans le plasma et l'urine.

La SA inhibe le transport rénal du glucose et des acides aminés ainsi que l'acide δ – aminolévulinique (ALAD) déshydratase, enzyme qui permet la conversion de l'acide δ –aminolévulinique(ALA) en porphobilinogène (PBG), précurseur de la synthèse l'hème [25,109].

L'ALA a été associé à une toxicité mitochondriale, une toxicité hépatique, un cancer du foie et des problèmes neuropsychiatriques. En effet, il diminue l'hème et augmente le fer mitochondrial [25].

La SA inhibe également l'activité de l'ADN ligase dans les fibroblastes, au niveau tissulaire, elle provoque un dysfonctionnement du transport membranaire rénal en altérant la fluidité de la membrane [25,109].

En outre, le FAA qui s'accumule également en cas de déficit en FAH, est très électrophile et un puissant alkylateur causant des dommages oxydatifs aux cellules car il appauvrit le sang et le foie en glutathion, ce qui pourrait avoir pour conséquence d'augmenter le potentiel mutagène du FAA.

Le FAA ne semble endommager directement que les hépatocytes et les tubules rénaux proximaux dans lesquels il est produit et non les cellules adjacentes. Les effets combinés de FAA et SA sur l'intégrité de l'ADN et les mécanismes de réparation cellulaire peuvent expliquer l'augmentation des ruptures chromosomiques dans les fibroblastes des patients malades, ainsi qu'un risque accru d'hépatocarcinome cellulaire [109,110].

2.4 Bases génétiques de la maladie :

A ce jour plus de 100 mutations du gène FAH ont été signalées comme à l'origine de l'HT-1, les plus répandues sont les mutations faux sens et mutations d'épissage, tandis que les mutations non-sens, les délétions et les altérations par décalage de cadre sont moins fréquentes[111].

La mutation c.1062+5G>A est la plus fréquente au Québec et dans le monde (32,3% des cas), la deuxième mutation fréquente est c.554-1G>T avec une fréquence de 16,4 %, répandue dans la région méditerranéenne et dans le sud de l'Europe.

Bien que le domaine C-terminal de FAH soit 3 fois plus grand que le domaine N-terminal, il contient près de 8 fois plus de mutations pathogènes (69 contre 9), ce qui suggère que les mutations délétères dans ce domaine ciblent des résidus fonctionnels, les deux exons contenant le plus de mutations sont les exons 9 et 12 [112].

Les mutations agissent par deux mécanismes distincts responsables de la pathogénicité : celles qui sont situées à l'extrémité C déplacent l'équilibre vers le monomère déclenchant l'agrégation, tandis que les mutations situées dans l'extrémité N sont susceptibles de produire un changement conformationnel significatif qui diminue la stabilité de la FAH monomère [111].

2.5 Caractéristiques cliniques et pathologiques :

L'absence de FAH fonctionnelle entraîne une accumulation de métabolites toxiques nocifs comme le FAA et le MAA qui sont tous les deux rapidement convertis en SA, les dommages causés par l'accumulation de ce métabolite affectent le foie, les reins et le système nerveux [113].

Dans l'atteinte hépatique, avant le développement d'une décompensation, les patients peuvent présenter une hépatomégalie légère à modérée, une insuffisance synthétique avec une coagulation prolongée, un taux élevé d'AFP et des élévations variables et souvent légères des transaminases et une bilirubine normale.

Les patients ont traditionnellement été classés cliniquement comme « aigus » ou « chroniques », jusqu'à ce que les cliniciens réalisent qu'un patient peut présenter à la fois des caractéristiques aiguës et chroniques.

Les crises hépatiques sont des épisodes aigus du dysfonctionnement du foie évoluant parfois rapidement vers une insuffisance hépatique.

Elles se manifestent généralement avant 2 ans et diminuent ensuite en fréquence et en gravité, ces épisodes aigus sont souvent annoncés par une infection virale, avec une anorexie, irritabilité et vomissements. Une odeur ressemblant au chou bouilli peut être détectée.

Les crises aiguës avec un risque élevé du développement d'une insuffisance hépatique accompagnée d'une hépatomégalie, une anasarque et une coagulopathie marquée.

Historiquement, 80 % des patients sont morts d'une crise hépatique aigue avant l'âge de 2 ans, certains présentant de 6 à 10 épisodes au cours de leur première année [114].

Les patients chroniques présentent des symptômes similaires, mais plus légers, ils se présentent avec une hépatomégalie, un rachitisme, une néphromégalie, une hypertension et un retard de croissance et sont susceptibles d'avoir des problèmes neurologiques et de développer un carcinome hépatocellulaire.

L'atteinte rénale comprend un dysfonctionnement des tubules rénaux proximaux (syndrome de Fanconi), une néphromégalie, un rachitisme hypophosphatémique, une diminution du DFG, une aminoacidurie, qui peut évoluer vers une insuffisance rénale.

Certains patients développent une cardiomyopathie, le plus souvent une hypertrophie intraventriculaire, qui est réversible grâce au traitement.

Les manifestations neurologiques peuvent survenir sous forme de porphyrie accompagnée de crises neurologiques, un retard de développement neurologique et des troubles de l'attention [109].

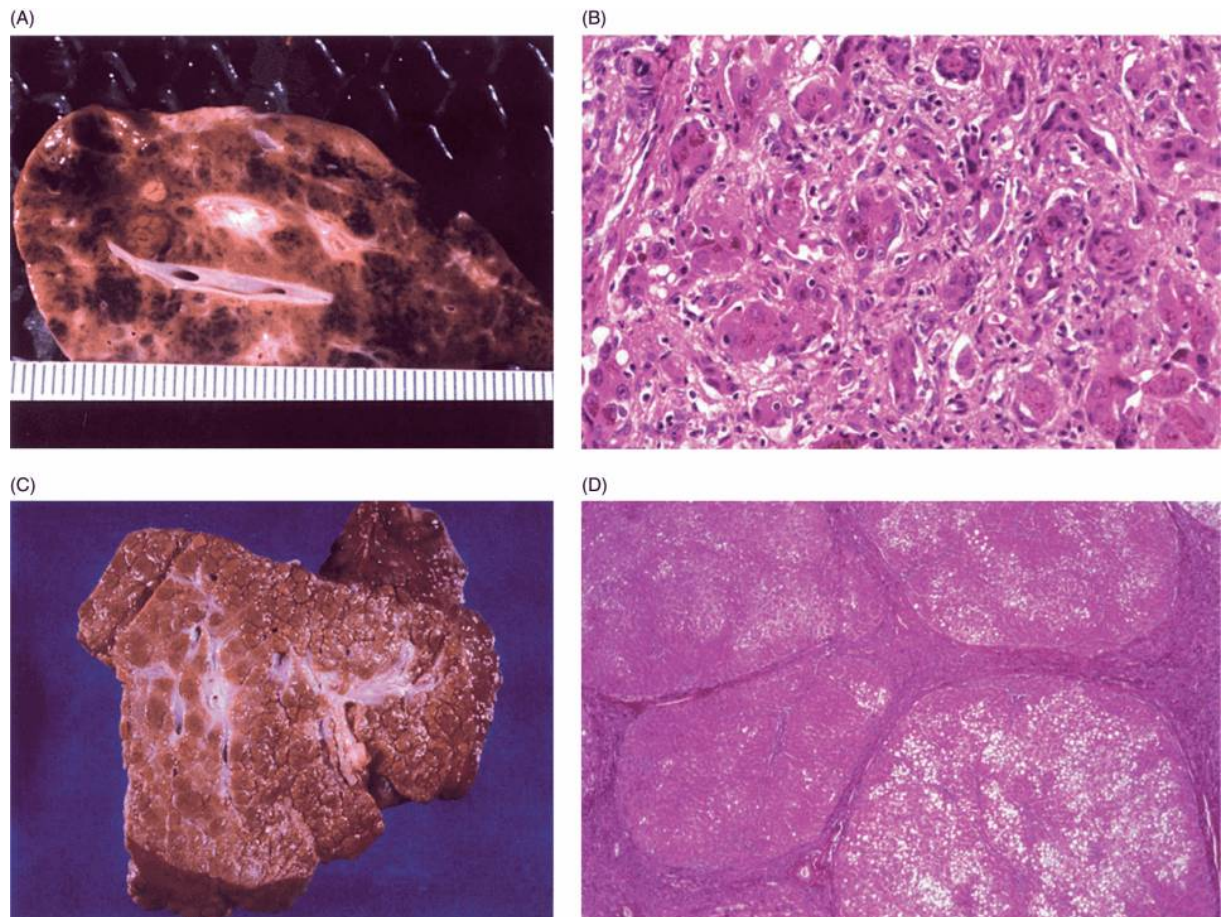


Figure 25 : évolution aiguë et chronique de la pathologie hépatique dans la tyrosinémie [114]

- (A) Aspect macroscopique du foie d'une fille de 3 mois présentant la forme aiguë de la tyrosinémie. Le foie est ferme, rétréci et vaguement nodulaire.
- (B) L'examen histologique du foie révèle un effondrement parenchymateux massif et une fibrose il y a prolifération cholangiolaire et les hépatocytes survivants sont fréquemment disposés selon un modèle pseudoglandulaire. Il y a une cholestase intracellulaire et un dépôt d'hémosidérine, ainsi qu'un infiltrat inflammatoire chronique léger et non spécifique.
- (C) Foie hypertrophié, cirrhotique d'un garçon de 2 ans atteint d'une forme chronique de la maladie révèle une surface externe et cutanée grossièrement nodulaire.
- (D) L'examen histologique à faible puissance révèle une cirrhose mixte macro- et micronodulaire les nodules apparaissent histologiquement hétérogènes en raison de la teneur variable en graisse des hépatocytes.

2.6 Diagnostic :

2.6.1 Dépistage néonatal :

La détection de l'HT-1 par le dépistage néonatal est optimale pour le diagnostic à un stade asymptomatique, cette maladie est incluse dans le panel de dépistage recommandé par le Secretary of health and human service.

Le collège américain de génétique et de génomique médicale a également inclus l'HT-1 dans le panel de base des maladies pour lesquelles chaque nouveau-né au Etats-Unis doit être examiné.

Au début, le dépistage était basé sur la mesure de la tyrosine dans les échantillons de sang par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) Cependant, la tyrosine n'est un marqueur ni sensible ni spécifique de l'HT-1 qui peut donner lieu à de faux négatifs [110].

La SA est un marqueur spécifique et sensible de l'HT-1 mesurée par la spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie à ultra haute performance (LC-MS/MS), cette technique a permis la détection de nombreuses maladies en analysant une série de métabolites à partir d'une seule tache de sang [116].

2.6.2 Test de confirmation :

Les nouveau-nés orientés vers les centres métaboliques en raison d'un taux élevé de tyrosine et /ou SA doivent être examinés dès que possible pour des évaluations cliniques.

Le test initial est le taux de SA dans le sang ou l'urine. En cas de forte suspicion d'HT-1, l'évaluation des acides aminés plasmatiques, (AAP) et des tests de la fonction hépatique, notamment le temps de prothrombine (PT), le rapport international normalisé, le temps de thromboplastine partiel, l' α -foetoprotéine et l'analyse génétique du gène FAH doivent être effectués [110].

Il est nécessaire de noter qu'en cas de forte suspicion de HT-1 et qu'une analyse génétique des régions codantes du gène FAH ne confirme pas le diagnostic, une investigation plus poussée des régions introniques est justifiée.

Exemple d'un enfant suspect de HT-1 :

L'évaluation génétique initiale n'a pas confirmé le diagnostic, et a montré une substitution nucléotidique hétérozygote simple C .192G>T dans le gène de sa mère, par conséquent son état de santé ne pouvait pas être expliqué par une seule variante, un séquençage supplémentaire du génome entier a révélé une substitution intronique C.607-21A>G hérité de son père [115].

2.6.3 Diagnostic différentiel :

La tyrosinémie entre dans le diagnostic différentiel de tout nourrisson ou enfant présentant une lyse hépatocellulaire inexplicée, une cirrhose ou une diminution de la fonction de synthèse (étude de coagulation prolongée).

De rares patients présentent une coagulopathie sans maladie hépatique manifeste.

Dans de rares cas, le carcinome hépatocellulaire peut être le signe révélateur Le rachitisme ou des résultats rénaux ou neurologiques caractéristiques, surtout s'ils sont associés à une fonction hépatique anormale, suggèrent également ce diagnostic.

Le dysfonctionnement tubulaire rénal chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire est évocateur de la tyrosinémie, mais il se produit également dans d'autres maladies métaboliques héréditaires impliquant le foie, y compris la galactosémie, l'intolérance au fructose, la maladie de Wilson, les maladies mitochondriales et la maladie de stockage du glycogène de type 1.

Les crises neurologiques chez un patient présentant un dysfonctionnement hépatique, ou des antécédents familiaux suggèrent également une tyrosinémie[114].

En outre, l'évaluation des acides aminés plasmatiques aidera à différencier la tyrosinémie type 2 et 3 de la tyrosinémie type 1 [110].

2.7 Traitement :

2.7.1 Thérapie diététique :

Une restriction de la tyrosine (et de la phénylalanine) est nécessaire pour traiter la tyrosinémie en soulignant des différences dans le traitement diététique : 24 % des centres ont utilisé le calcul de la tyrosine et de la phénylalanine, 38 % des centres ont choisi la restriction protéique ou le calcul et de la phénylalanine (en fonction de l'âge) , 19 % des centres ont utilisé la restriction protéique ou le calcul de la tyrosine (en fonction de l'âge) , tandis que 19 % ont recommandé uniquement la restriction protéique [116].

Le régime alimentaire de la tyrosinémie est comparable à celui de la phénylcétonurie, basé sur la prise des substituts protéique, ces derniers sont des mélanges spéciaux d'acides aminés exempts de tyr/phe, mais en raison de la faible prévalence de l'affection les choix sont limités, il s'agit généralement de poudres ou de liquide, avec une gamme étroite de saveurs, ce qui explique la faible acceptation du produit.

En outre , un substitut protéique dérivé du glycomacropeptide modifié a été développé pour l'HT-1, il s'agit d'une source riche en LNAA (en particulier en thréonine et en isoleucine) et en acide sialique , ce sucre à 9 carbones est un composant structurel et fonctionnel des gangliosides cérébraux et il a été montré

qu'il était corrélé avec les quantités d'acide docosahexaénoïque et d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans la queue de céramide des gangliosides cérébraux, ce qui peut contribuer à l'amélioration des capacités cognitives.

Les propriétés bioactives du CGMP sont liées aux chaînes latérales sialylées attachées aux macropeptides et celles –ci sont associées à des avantages cliniques notamment une amélioration de la flore intestinale, une réponse immunitaire renforcée et des propriétés anti-cariogènes [117].

2.7.2 Thérapie pharmacologique :

2.7.2.1 Nitisinone (ORFADIN®) :

La nitisinone (NTBC) est une tricétone et a été l'une des premières à être utilisée comme herbicide, jusqu'à ce que les expériences aient révélé son pouvoir inhibiteur puissant de l'enzyme 4-HPPD, la deuxième enzyme dans la cascade catabolique de la tyrosine.

Etant donné que la NTBC inhibe l'enzyme HPPD, elle a été considérée comme un traitement potentiel pour les patients atteints de HT-1, en créant un blocage métabolique en amont du défaut enzymatique primaire (fig 26).

Le traitement par la NTBC a entraîné une amélioration considérable des anomalies biochimiques caractéristiques, notamment une diminution des concentrations de SA dans le sang et l'urine, une amélioration de l'activité de la porphobilinogène synthase dans les érythrocytes et une diminution des concentrations de l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) dans l'urine.

En conséquence, les symptômes cliniques qui en résultent, tels que l'insuffisance hépatique et les problèmes rénaux s'améliorent.

La recommandation en Europe, aux Etats –Unis et au Canada est de traiter les patients avec 1mg /Kg/jour, bien qu'il soit conseillé de commencer avec 2mg/kg/j en cas d'insuffisance hépatique aigue, alors que le traitement chronique chez les patients stables est parfois administré à des doses beaucoup plus faible de l'ordre de 0,36-0,6mg /Kg/j [118].

Ce traitement doit s'accompagner d'un régime pauvre en Tyr et en Phe afin d'éviter les effets délétères de l'accumulation de Tyr.

Habituellement, il est recommandé de maintenir les concentrations plasmatiques de Tyr entre 200 et 400 μ mol/l , certains auteurs autorisent des concentrations jusqu'à 500 μ mol /l et même jusqu'à 600 μ mol/L , les concentrations de Phe sont recommandées entre 35 et 120 μ mol/l [119].

Cependant, malgré l'amélioration de la fonction hépatique et de l'hypertension portale avec ce traitement, la nitisinone ne corrige pas l'expression anormale du gène dans le foie, elle ne réduit pas la fréquence de carcinome hépatocellulaire et ne peut pas inverser les lésions hépatiques déjà établies, telles que les mutations oncogènes, la dysplasie hépatique et la fibrose.

Dans l'ensemble de nouvelles lignes d'intervention thérapeutiques sont souhaitables pour traiter cette maladie [43].

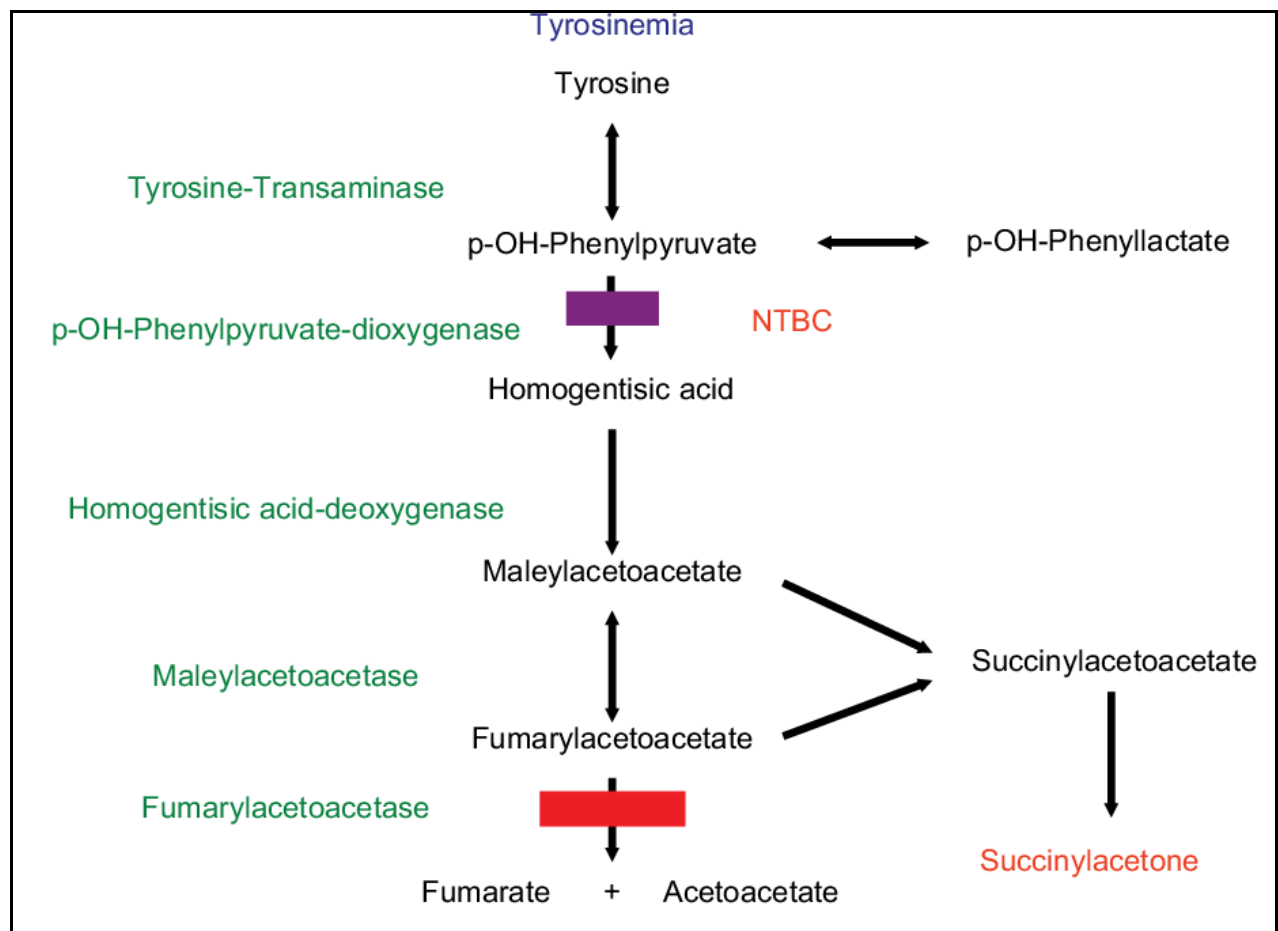


Figure 26: voie de dégradation de la tyrosine .ht-1 est due à un déficit en FAH.
ntbc entraîne une inhibition proximale dans la voie de la tyrosine avec réduction des
métabolites toxiques [120]

2.8 Nouvelles perspectives :

2.8.1 Chaperons pharmacologiques :

Une nouvelle approche qui a pour but de réguler le catabolisme de la Tyr par l'utilisation des chaperons pharmacologiques, ces derniers sont des substrats ou des modulateurs chimiques qui se lient généralement à l'intermédiaire partiellement replié, stabilisent la protéine et lui permettent d'achever le processus de repliement pour obtenir une protéine fonctionnelle.

Les chaperons pharmacologiques ciblent généralement le site de liaison de l'enzyme, agissent comme des inhibiteurs réversibles qui s'associent à l'enzyme dans des positions qui entrent en compétition avec le substrat.

Les inhibiteurs stabilisent l'espèce dimérique (active) de la FAH, qui est la seule à présenter une activité catalytique en empêchant la déstabilisation de la protéine et en augmentant la durée de vie de la protéine active et finalement l'activité enzymatique [43].

2.8.2 Thérapie génique :

La technologie CRISPR/Cas9 est un outil puissant pour la correction génétique des maladies monogéniques.

L'HT-1 est une maladie hépatique monogénique particulièrement adapté à la thérapie par réparation génique, car les hépatocytes corrigés peuvent se développer et repeupler le foie.

Afin de montrer l'efficacité de cette thérapie, la correction du gène FAH par CRISPR/Cas9 a été réalisée in vivo chez des lapins de 15 jours atteints de HT-1.

Des virus adéno-associés (AAV8) contenant Cas9, FAH-ARNg et des modèles de donneurs ont été administré dans le foie des lapins de 15 j atteints de HT1 et ont été introduits dans leur foie par injection dans la veine auriculaire, la réparation dirigée par homologie (HDR) et la jonction des extrémités non homologues (NHEJ) ont été médiées par le biais de l'ARN (fig 27).

Les lapins traités par correction génétique ont présenté une structure et une fonction normale du foie et des reins et ils ont pu grandir sans traitement par NTBC et donner naissance à une progéniture.

Tous les éléments indiquent que la correction génétique par CRISPR/Cas9 est une approche sûre pour le traitement de l'HT-1, à condition de choisir un stade précoce de développement pour effectuer la thérapie génique, afin d'augmenter son efficacité médiée par la recombinaison homologue et améliorer sa fonction hépatique [121].

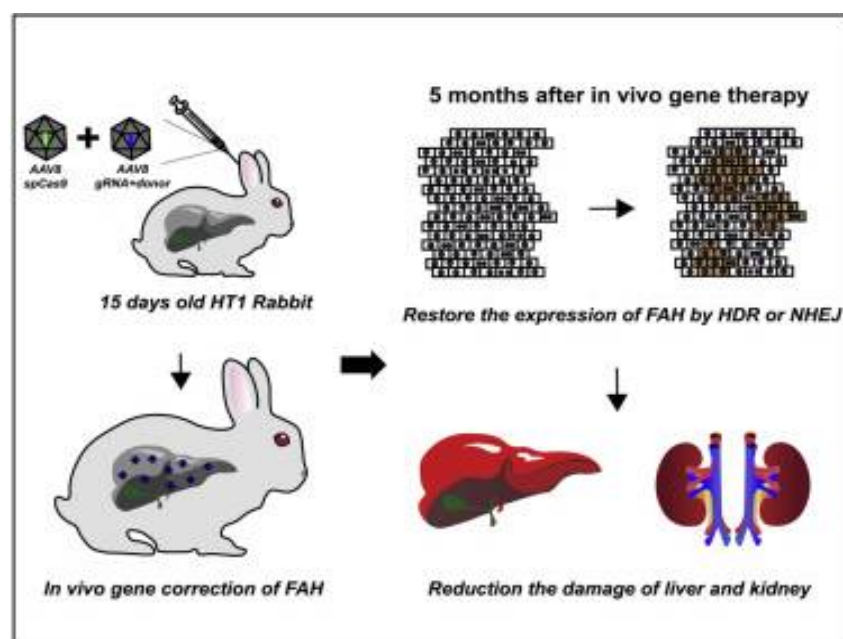


Figure 27 : technique de thérapie génique par crispr/cas9 in vivo chez les lapins montrant la correction de l'expression du gène FAH qui se traduit par une réparation des dommages au foie et aux reins [121].

3. TYROSINEMIE DE TYPE 2 :

3.1 Définition :

La tyrosinémie de type 2, également appelée syndrome de Richner-Hanhart ou tyrosinémie oculo-cutanée est une maladie autosomique récessive causée par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composées dans le gène codant pour la tyrosine aminotransférase cytosolique (TAT). La déficience de cette enzyme qui catalyse la conversion de la L-Tyr en p-hydroxyphénylpyruvate (PHPPA), entraîne une accumulation de la Tyr dans l'organisme, qui se traduit par des taux élevés de Tyr et de ses métabolites, le PHPPA, le p-hydroxyphényllactate (PHPLA) et le p-hydroxyphénylacétate (PHPAA) dans le sang et l'urine (généralement 2,5 à 25 fois supérieurs à la normale), responsable des manifestations cliniques [122].

3.2 Epidémiologie :

La tyrosinémie de type 2 est une maladie extrêmement rare, il n'existe que 150 cas décrits dans la littérature à ce jour, dont la moitié sont originaires du bassin méditerranéen [122,123].

3.3 Bases génétiques de la maladie :

À ce jour, plusieurs mutations ont été décrites dans le gène TAT entraînant une activité réduite ou une dégradation accrue conduisant à la maladie.

En 2016, l'analyse génétique a permis la détection de deux variants homozygotes dans le gène TAT, p.L312P (c.935T>C) et T408M (c.1223C>T) chez un garçon et sa sœur asymptomatique [124].

Dans une autre étude 11 variants ont été détectés, ce qui porte à 36 le nombre d'allèles associés à la maladie, ces nouveaux variants détectés sont prédits pathogènes.

Même si tous les variants semblent être importants, deux d'entre eux présentent un intérêt particulier, l'un est la substitution k280R, qui affecte la lysine catalytique et, par conséquent, devrait être un allèle TAT nul.

L'autre variant est la substitution D389N, qui affecte un résidu conservé dans la région PEST, dont il est prédit responsable à une dégradation protéolytique dépendante de l'ubiquitine de la protéine TAT.

La substitution d'un résidu de l'acide aspartique hautement conservé par une asparagine D389N entraîne une dégradation accrue de la protéine TAT conduisant à la maladie au lieu d'une diminution de la fonction de la protéine [122].

3.4 Caractéristiques cliniques et pathologiques :

Le syndrome de Richner- Hanhart se caractérise par un tableau clinique plus au moins variable comprenant des symptômes oculaires, des lésions cutanées et symptômes neurologiques.

Les patients présentent généralement des symptômes et signes oculaires, notamment une photophobie, des douleurs, une rougeur, un larmolement excessif, l'épithélium cornéen présente des opacités centrales (fig 28) et paracentrales.

À un stade évolué, des ulcérations pseudo herpétiformes au niveau de la cornée simulant une kératite herpétique ont été observées, ces symptômes sont dus au dépôt des cristaux de tyrosine dans la cornée.

Les symptômes oculaires apparaissent dès les premiers mois de vie avant les lésions cutanées.

Les lésions cutanées consistent en des plaques hyperkératosiques (fig 29) douloureuses, non prurigineuses, principalement sur la paume des mains et la plante des pieds, souvent associées à une hyperhidrose [122,124–126].

En général, les symptômes oculaires et cutanés ne surviennent pas à des niveaux de tyrosine $<800 \mu\text{mol/L}$.

De plus, les mécanismes des symptômes neurologiques présentés chez certains patients sont mal compris.

Cependant, des études ont suggéré que des niveaux élevés de L-tyrosine peuvent induire un stress oxydatif par une diminution des défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques, entraînant des dommages à l'ADN dans l'hippocampe, le striatum et le cortex cérébral [127].

Le retard mental est une caractéristique très variable de cette maladie.

Dans certains cas, le retard mental sévère est associé à une microcéphalie et à d'autres anomalies organiques.

En outre, un retard mental accompagné d'un comportement d'automutilation de trouble de la motricité fine et des difficultés de langage a été observé [124].



Figure 28 : Opacification cornéenne centrale[126]



Figure 29 : plaques hyperkératosiques sur la plante des pieds[126]

3.5 Diagnostic :

Le diagnostic de la tyrosinémie de type 2 repose sur la détection d'une élévation des concentrations de Tyr, la présence des acides organiques, le PHPAA, PHPLA, PHPPA détectés par chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse est aussi un signe révélateur d'une déficience de la TAT, caractéristique de l'anomalie.

L'analyse génétique est essentielle pour la détection des mutations.

Les taux élevés de tyr plasmatique et/ou urinaire sont généralement accompagnés des signes et symptômes cliniques typiques (oculaires, cutanés, neurologiques) mais, il est essentiel de noter que certains individus sont asymptomatiques [124].

3.5.1 Diagnostic différentiel :

La tyrosinémie de type 2 entre dans le diagnostic différentiel de tout patient présentant une hypertyrosinémie marquée $> 500 \mu\text{mol/L}$ qui peut atteindre $1100-2750 \mu\text{mol/L}$, ce qui aidera à la différencier de la tyrosinémie de type 3.

L'absence de l'excrétion de succinylacétone dans l'urine et d'une atteinte hépatorénale permettent de différencier la tyrosinémie de type 2 de la tyrosinémie de type 1.

En outre, les lésions cornéennes qui sont présumées être causées par un dépôt de tyrosine. Contrairement aux ulcères herpétiques, Ces lésions cornéennes se colorent mal à la fluorescéine et sont souvent bilatérales [128].

3.6 Traitement :

3.6.1 Thérapie diététique :

Le but de la thérapie diététique est de maintenir des niveaux de Tyr plasmatique de 300-500 $\mu\text{mol/L}$ le plus tôt possible car deux rapports ont suggéré qu'un traitement diététique initié dans la petite enfance, dans lequel les concentrations plasmatiques de Tyr varient de 300 à 800 $\mu\text{mol/L}$ avec des pics occasionnels $< 1000 \mu\text{mol/L}$, est associé à un développement psychomoteur normal.

Ce traitement est basé sur une restriction diététique de Phe et de Tyr en association avec l'administration de vitamines, de minéraux et d'acides aminés essentiels.

Dans les lésions cutanées, les rétinoïdes systémiques sont recommandés [124,129].

Dans une étude portée sur le rôle de l'Oméga -3 dans la réparation des dommages de l'ADN, il a été suggéré qu'une supplémentation en acides gras Oméga-3 (l'acide α -linoléique, l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque) pourrait être une nouvelle approche thérapeutique et un possible adjuvant au traitement actuel de cette maladie [127].

4. Tyrosinémie de type 3 :

4.1 Définition :

La tyrosinémie de type 3 est une erreur innée rare du métabolisme de la tyrosine causée par des mutations du gène codant pour l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD), qui catalyse la conversion du 4-hydroxyphénylpyruvate en homogentisate, la deuxième étape de la voie catabolique de la tyrosine. Il s'agit de la forme la plus rare de tyrosinémie, transmise sous une forme autosomique récessive.

Ce trouble métabolique se caractérise par des taux élevés de tyrosine sérique et une excrétion accrue de métabolites phénoliques ,4-hydroxyphénylpyruvate (4-HPP) ,4-hydroxyphényllactate (4-HPL) et hydroxyphénylacétate dans l'urine[130].

4.2 Epidémiologie :

La tyrosinémie de type 3 est la plus rare des trois tyrosinémies. Seuls 15 cas ont été rapportés dans la littérature [131].

4.3 Bases génétiques de la maladie :

A ce jour, l'analyse génétique des patients atteints de tyrosinémie de type 3 a mis en évidence plusieurs mutations, responsable du dysfonctionnement enzymatique telles que I335M, Y160C, Y258X, Y200X ainsi que d'autres mutations comme p. A33T (c.97G>A) [33,130].

En outre, chez une jeune patiente iranienne asymptomatique présentant des taux élevés de tyrosine dans le plasma, l'analyse génétique a mis en évidence une nouvelle mutation homozygote dans l'intron 10, c .759+1G>A du gène HPD.

Bien que ces mutations altèrent la fonction de l'enzyme, il n'y a pas de corrélation entre les taux sériques de tyrosine, le phénotype clinique et le type de mutation [132].

4.4 Caractéristiques cliniques et pathologiques :

Les études portées sur la tyrosinémie de type 3 ont montré un large spectre de présentations (Tab IV) allant de l'absence de signe clinique , avec un développement psychomoteur normal, jusqu'à des patients présentant des manifestations neurodéveloppementales, notamment une déficience intellectuelle (75% des patients), des difficultés d'apprentissage , une dyslexie un autisme, un déficit d'attention , une hyperactivité, des troubles de comportement , une ataxie , une microcéphalie , une hypoxie et des crises épileptiques [130,132,133].

Contrairement à la tyrosinémie de types 1 et 2, les patients ont une fonction hépatique et rénale normale et aucun n'a présenté d'anomalie cutanée ou oculaire.

L'étiologie des manifestations neurologiques n'est pas connue mais elle pourrait être liée à l'hypertyrosinémie et /ou aux métabolites organiques qui semble être neurotoxiques, et le retard mental pourrait être associé à une augmentation de concentrations de ces substances.

Des études ont révélé que l'hypertyrosinémie inhibe le fonctionnement des complexes de la chaîne respiratoire, compromet le cycle de Krebs et diminue les activités de la créatine kinase et de la pyruvate kinase, induisant un état de stress oxydatif et une altération du métabolisme énergétique dans le cortex cérébral.

En outre, la libération excessive d'oxyde nitrique (NO) peut également participer aux dommages neuronaux [130].

Tableau IV : résultat cliniques et biochimiques chez des patients
présentant un déficit en 4-hppd [133]

Etude cliniques et biochimiques	Endo et al	Giardini et al	Preece et al	Cerone et al	Heylen et al	Cas présent
Sexe	Male 1	Femelle 17	Femelle 8	Male 8	Male dépistage néonatale	Femelle 4
1 ^{er} symptômes (mois)						
Anomalies neurologiques	Convulsions	Ataxie intermittente	Non	Comportement anormal	Dépistage néonatal	Etat épileptique
Retard mental	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Altération hépatique	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Acidose métabolique	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Lésions oculocutanées	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Tyrosinémie plasmatique	640	624	355-520	532	398-665	737-915
Acidurie phénolique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Activité de 4-HPPD	5%	Indétectable	Basse	Très basse	-	-
Suivi	Mort accidentelle	Vivant	Bien vivant	Vivant retardé	Bien vivant	Vivant retardé

4.5 Diagnostic :

Les nourrissons asymptomatiques présentant un déficit en 4-HPPD sont identifiés par le dépistage néonatal, l'âge de présentation est de 1 à 17 mois. Cependant, il existe des patients asymptomatiques diagnostiqués plus tard.

Le diagnostic est suspecté chez les patients présentant des élévations modérées et soutenues des niveaux plasmatiques de tyrosine (typiquement 350-700 $\mu\text{mol/L}$ avec un régime alimentaire normal) et une excrétion massive des métabolites phénoliques (4-HPP, 4-HPL et 4-HPA).

Le diagnostic définitif est l'étude génétique ou le dosage de l'activité de l'enzyme [128,133].

4.6 Traitement :

Le but du régime est de maintenir les taux de tyrosine entre 200 et 500 $\mu\text{mol/L}$ compte tenu de l'association possible avec les symptômes neurologiques.

Il est recommandé de traiter les patients avec un régime pauvre en Phe et en Tyr en particulier pendant l'enfance, complété par un mélange d'acides aminés exempts de Phe/Tyr, un essai de la vitamine C est également raisonnable.

Cependant, un régime restrictif en Tyr n'est peut-être pas indispensable pour certains patients, car il n'est pas clair si la réduction des taux de tyrosine peut modifier l'histoire de la maladie [128,132].

5. ALCAPTONURIE :

5.1 Histoire de la maladie :

L'alcaptonurie (ACU) est une maladie ancienne, les scientifiques ont trouvé des preuves d'alcaptonurie dans la momie égyptienne Harwa datée de 1500av.J.-C.

Scribonius (1584) a fourni la plus ancienne trace d'une personne émettant de l'urine foncée : un écolier a émis de l'urine foncée « aussi foncée que l'encre ».

Des cas similaires ont été rapportés au cours des 200 années suivantes.

Cependant, le terme alcaptonurie a été introduit pour la première fois par Böedeker en 1859 qui a analysé l'urine d'un homme souffrant de douleurs lombaire et d'une faible mobilité, il a identifié un composé réducteur dans l'urine.

Il a été également observé que lorsqu'on laissait l'urine reposer, elle devenait plus foncée, ce phénomène se produisait de la surface de la solution vers le bas et le noircissement s'accélérait lors de l'ajout de substances alcalines et absorbent un grand volume d'oxygène. Il qualifia cette nouvelle substance d'alcaptone.

Trois ans plus tard, Virchow a fourni la première description des tissus pigmentés dans l'ACU et a inventé le terme « ochronose » en raison de l'apparence « ocre » du pigment d'acide homogentisique (AHG) au microscope [134].

En 1890, le médecin anglais Archibald Garrod a examiné l'urine d'un garçon de 3 mois, elle était brunâtre et le Dr Garrod a diagnostiqué une alcaptonurie.

A cette époque, on supposait que l'alcaptonurie était induite par une infection bactérienne intestinale. Cependant, Garrod a également examiné les parents du garçon et il a découvert qu'ils avaient un lien de parenté proche (cousins).

Après avoir examiné plusieurs patients et leurs familles, il a conclu que la réponse à ses questions était fournie dans les travaux de Mendel sur l'hérédité, apparus en Angleterre à cette époque [135].

En 1891, la structure chimique de l'alcaptone a été identifiée et nommée acide homogentisique (AHG) en raison de sa similarité structurelle avec l'acide gentisique [134].

En 1902, Garrod a proposé l'hypothèse que l'alcaptonurie est une erreur innée du métabolisme, et que l'absence de l'enzyme qui dégrade l'acide homogentisique résulte d'un gène défectueux qui s'est avérée vraie plus tard [135].

En 1904, Osler a été la première personne à publier des preuves pour documenter le diagnostic d'ACU chez les individus vivants. Le malade en question présentait une pigmentation des oreilles et de la sclérotique, cette dernière étant appelée le « signe d'Osler » [134].

En 1908, l'article de Garrod sur l'alcaptonurie a été publié dans le Lancet [135].

5.2 Définition :

L'Alcaptonurie (ACU) ou « maladie des urines noires » est une maladie autosomique récessive monogénique rare et multisystémique, associée à un déficit en homogentisate 1,2 dioxygénase entraînant un blocage du métabolisme de la tyrosine et une accumulation de l'acide homogentisique (AHG) dans les tissus ce qui entraîne le dépôt d'un pigment ochronotique dans les tissus conjonctifs qui est responsable des manifestations cliniques(fig 30)[136].

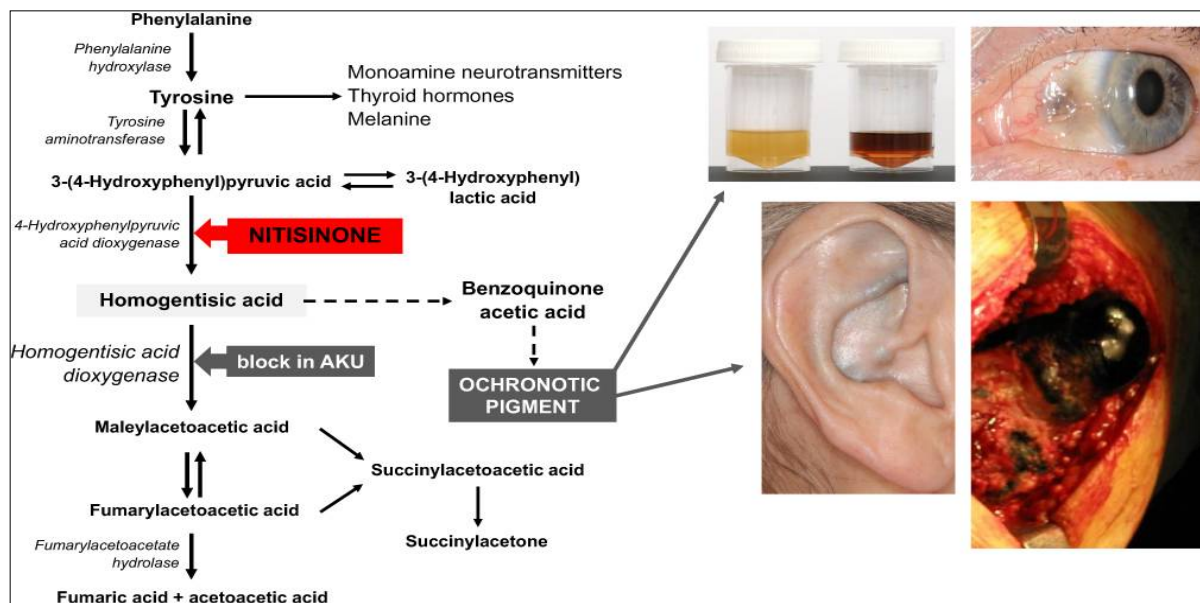


Figure 30 : le métabolisme de la phe /tyr en bref et les principaux symptômes cliniques de l'alcaptonurie[136]

Le blocage métabolique dans l'Alcaptonurie (ACU) affecte l'homogentisate dioxygénase et provoque l'accumulation de l'acide homogentisique, tandis que la nitisinone bloque l'acide 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase et empêche la formation d'AHG. Le pigment ochronotique est formé dans le tissu conjonctif à partir du produit intermédiaire de l'acide benzoquinone acétique. Les principaux symptômes cliniques de l'ACU sont l'acidurie homogentisique (l'urine devient foncée à l'arrêt, en raison de la présence d'AHG) et l'ochronose (pigmentation foncée) des oreilles, des yeux et des articulations [136].

5.3 Epidémiologie :

L'alcaptonurie est très rare dans la plupart des groupes ethniques (1 sur 25000 – 1 000 000), mais dans certains pays comme la Slovaquie et plus récemment, la Jordanie et l'Inde, une augmentation du nombre de cas d'ACU a été observée. Une nouvelle carte générale a récemment été créée qui recense 1233 patients atteints d'ACU dans le monde(fig 31) [136].

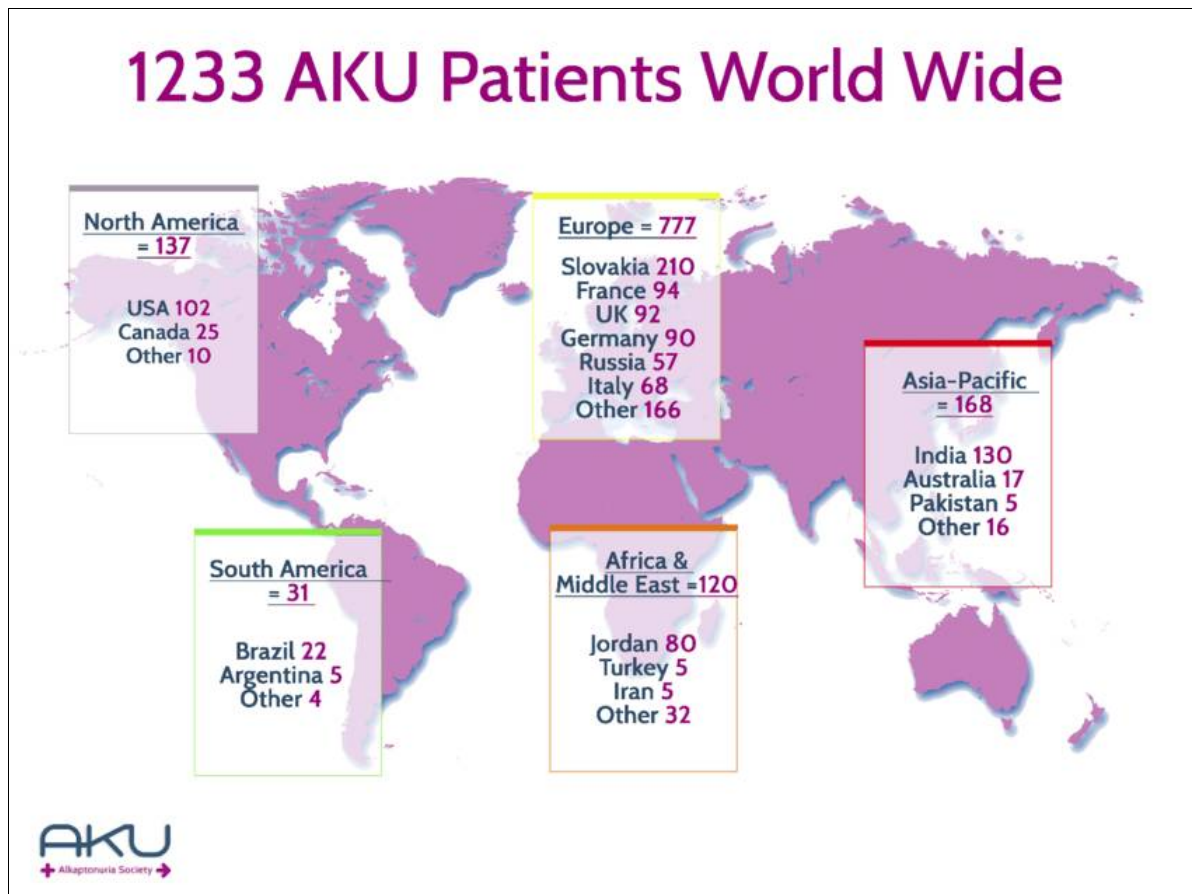


Figure 31 : Aperçu du nombre de patients atteints d'alcaptonurie signalés dans le monde[136]

5.4 Bases génétiques de la maladie :

La base de données sur les mutations de l'HGD (<http://hgddatabase.cvtisr.sk/>) [137] résume les résultats de l'analyse des mutations d'environ 723 patients atteints d'ACU jusqu'à présent . A l'heure actuelle 250 variantes du gène HGD ont été signalées.

Les mutations les plus fréquentes sont les mutations faux-sens (68%) suivies par les mutations d'épissage (13,4%) et de décalage de cadre (11,3%)[138].

Les mutations dans la séquence HGD affectent fortement l'activité de l'enzyme. En fait, la structure complexe de la protéine peut être perturbée de différentes façons selon le type de mutation. Certaines affectent spécifiquement la stabilité du protomère lui-même, telles que G205V et A267V, tandis que d'autres interfèrent dans le coté catalytique (perturbation du site actif), telles que les variantes R330S et P332R ou peuvent affecter l'assemblage de l'hexamère (perturbation de l'hexamère) comme les variantes G152R et G185R[139].

En ce qui concerne la répartition des mutations AKU dans le gène de l'HGD, celles-ci sont réparties sur l'ensemble du gène de l'HGD, avec une certaine prévalence dans les exons 3 ,6 ,7, 8 et 13.

Les mutations les plus répandues en Europe, M368V, V300G et P230S semblent être des mutations anciennes qui ont été introduites en Europe avec les populations fondatrices. Certaines mutations sont trouvées dans de nombreux pays, telle que S59fs ou l'une des premières mutations AKU identifiées, V300G, ainsi que la mutation européenne la plus fréquente, M368V [134].

D'autre part, il existe des mutations plutôt uniques à des régions spécifiques, par exemple G161R est une variante courante en Slovaquie et en République Tchèque[140], c .87+1G>A (p. (Tyr6_ Gln29del)) pour la communauté gitane en Inde, A122V en Jordanie et C120W pour la république dominicaine [134].

Dans une étude récente, 4 nouvelles variantes ont été détectées dont 2 sont censées être pathogènes.

Ces variantes sont c .16-2063A>C, p.(Thr196Ile), p. (Gly344Aspfs Ter25) et p.(Gly362Arg).

Les deux p. (Thr196Ile) et p.(Gly362Arg) sont situées sur les brins β de la protéine HGD et ont une fréquence allélique très faible dans les populations normales et ont été prédites comme pathogènes.

La variante p.(Gly362Arg) est proximal au site de liaison au fer (résidus His335, Glu341 et His371) de la protéine HGD.

Cette variante intronique c .16-2063A>C est une variante qui affecte l'épissage et qui semble être pathogène [140].

De plus, en Jordanie une étude récente a montré la présence d'une nouvelle mutation faux-sens (c .673C>T, p. Arg225Cys) dans l'exon 10, qui s'ajoute à la mutation A122V, commune dans ce pays.

De manière intéressante, en plus de cette nouvelle variante R 225C où l'arginine en position 225 est substituée par la cystéine, différentes études avaient déjà rapporté la substitution de l'arginine (R) en position 225 par d'autres acides aminés tels que l'histidine (c.674G>A), la leucine (c.674G>T), la proline (c.674G>C) (fig 32) [139].

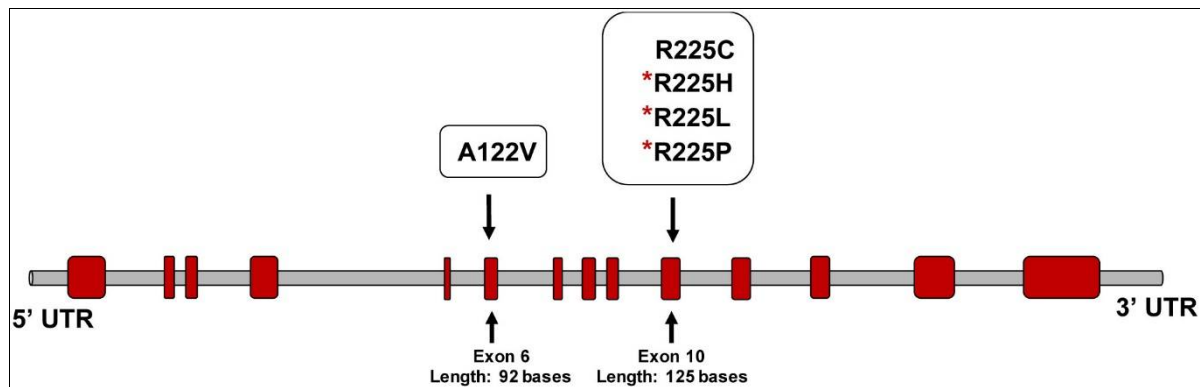


Figure 32 : distribution des variantes A122V et de la nouvelle variante R225C dans l'exon 10 en montrant les variantes faux-sens précédemment signalés qui se trouvent à la même position, marqué d'un astérisque rouge[139].

5.5 Caractéristiques biochimiques de la maladie :

L'alcaptonurie est une erreur innée du métabolisme de la tyrosine qui se caractérise par une accumulation de l'acide homogentisique conduisant à la production du pigment foncé ochronotique dans les tissus conjonctifs, en particulier la peau, la sclérotique de l'œil, les valves cardiaques, la colonne vertébrale et les cartilages des grosses articulations et d'une acidurie homogentisique [139].

L'alcaptonurie implique des taux circulants élevés de sérum amyloïde A (SAA), induit par l'AHG, conduisant à une amylose AA et a été décrite dans différents tissus, par exemple : le cartilage, la synovie, valve cardiaque, glande salivaire.

De plus, l'AHG induit une peroxydation des lipides, une déplétion en thiols donc l'AHG semble induire une oxydation des protéines. Après l'oxydation, les protéines sont plus enclines à s'agréger perdant leurs fonctions et favorisant la production du pigment ochronotique, responsable de l'ochronose.

Par conséquent, dans l'ACU outre l'inflammation les patients souffrent également du stress oxydatif (fig 33) causé par des taux systémiques élevés de AHG et de ses métabolites.

Outre les niveaux significativement élevés de SAA, la chitotriosidase et d'indice de thiolation des protéines (ITP) sont des marqueurs de la maladie[141].

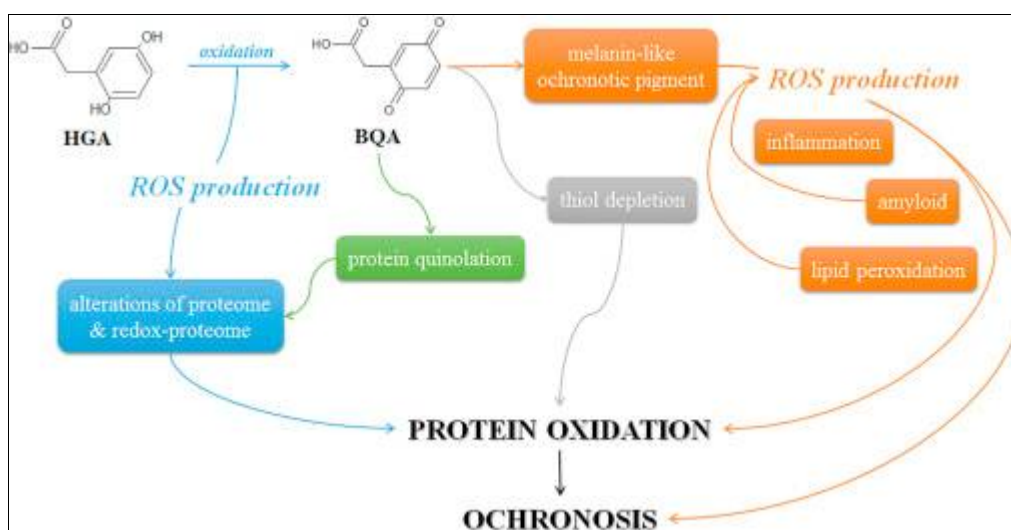


Figure 33: stress oxydatif induit par l'ahg et les mécanismes proposés pour contribuer à l'oxydation des protéines et à l'ochronose[142]

5.6 Caractéristiques cliniques et pathologiques :

5.6.1 Caractéristiques articulaires :

L'alcaptonurie est une maladie qui se caractérise par un développement lent de sorte que la seule caractéristique évocatrice de la maladie dans l'âge pédiatrique est le noircissement de l'urine en cas d'immobilisation prolongée, qui est dû à l'oxydation et à la polymérisation de l'acide homogentisique [143].

Au cours de la 3^{ème} ou de la 4^{ème} décennie, les manifestations cliniques commencent à se développer car les tissus deviennent sensibles à la pigmentation après les dommages oxydatifs ou mécaniques et/ou suite à des dommages métaboliques locaux, ce qui se traduit par une ochronose[37].

Il a été démontré que la pigmentation précoce est associée au niveau ultrastructural, à la périodicité du collagène, ce qui rappelle quelque peu la liaison des protéoglycanes (PGs). Ce schéma indique clairement qu'il existe des sites spécifiques sur le collagène où l'AHG peut se fixer, mais qui sont protégés dans le collagène natif de la matrice extracellulaire (MEC) non endommagée.

Les PGs et d'autres molécules décorant le collagène pourraient repousser l'AHG. Cependant, suite à des changements structuraux et de composition, y compris la perte de PG, les sites de liaisons potentiels sont exposés, permettant à l'AHG de se lier (fig 34) c'est ce qui est appelé « l'hypothèse du collagène exposé ».

La liaison initiale semble s'apparenter à un événement de nucléation qui est suivi d'un dépôt rapide de l'AHG sous forme de polymère pigmenté.

La liaison du pigment dérivé de l'AHG aux fibres de collagène les rend plus rigides et plus sensibles aux dommages mécaniques, ce qui entraîne d'autres modifications ultrastructurales dans le collagène, une exposition accrue des sites de liaison à l'AHG et une spirale descendante de la pigmentation [138,144].

Le dépôt d'acide benzoquinone acétique dans le tissu conjonctif est visible dans le pavillon de l'oreille, la sclérotique de l'œil (fig 35 a), la peau et a été identifié dans de nombreux types de cellules, notamment les macrophages, les ostéoblastes, fibroblastes et les tissus épithélial et glandulaire [37].

L'ochronose comprend des douleurs lombaires (ankylose), une arthrite entraînant des épanchements articulaires, une diminution de la mobilité des articulations et une altération de la mobilité vertébrale et thoracique [143].

Dans le cartilage hyalin, la pigmentation est initialement déposée à l'interface avec le cartilage calcifié avant de se répandre dans les couches profondes du cartilage, ce qui se traduit par une arthropathie ochronotique(fig 35 b) [37].

L'arthropathie ochronotique est la plainte symptomatique la plus courante, avec une prépondérance masculine, affectant principalement les articulations portantes et est considérée comme invalidante [145,146].

La dégénérescence progressive et l'inflammation des tissus articulaires entraînent un rétrécissement des espaces articulaires, une calcification et finalement une fusion [145].

5.6.2 Caractéristiques extra-articulaires :

Cette maladie comprend des caractéristiques extra -articulaires telles que, les manifestations cardiovasculaires. Dans ce système la pigmentation est observée dans les régions où la pression intravasculaire et le flux turbulent sont élevés, notamment la racine de l'aorte, les valves aortiques et mitrales, ainsi que les vaisseaux sanguins[37], ce qui peut entraîner une cardiopathie valvulaire comme la sténose aortique (plus fréquente), la régurgitation aortique, la sténose de la valve mitrale, arythmies cardiaques, une insuffisance cardiaque et augmentation de l'incidence de la coronaropathie[143].

Les complications métaboliques comprennent l'hémolyse oxydative, la méthémoglobinémie[141], augmentation des calculs rénaux, de la vésicule biliaire et de la prostate.

Des complications respiratoires qui s'expriment par une diminution de la réserve respiratoire et la maladie pulmonaire restrictive ainsi que des signes neurologiques tels que des acouphènes , une diplopie et une neuropathie périphérique [143].

De plus, il semble qu'un certain degré d'atteinte oculaire est présente chez 67 à 70 % des patients, mais elle passe inaperçue car l'acuité visuelle n'est généralement pas affectée. Le dépôt de pigments jaune brun ou bleu noir dans différentes parties de l'œil crée différents signes oculaires.

Bien que la vision ne soit généralement pas affectée par l'hyperpigmentation les complications résultant du dépôt de pigment peuvent menacer la vue.

Le signe oculaire le plus courant est secondaire au dépôt de pigment dans la sclère, créant une pigmentation sclérale systémique et endommage ensuite le tissu conjonctif où le pigment se dépose.

Un autre symptôme oculaire considéré comme pathognomonique de la maladie est l'apparition de gouttes d'huiles résultant d'un dépôt de pigment dans le limbe.

Le dépôt de pigment dans la conjonctive crée une hyperpigmentation conjonctivale « vermiforme » [145].

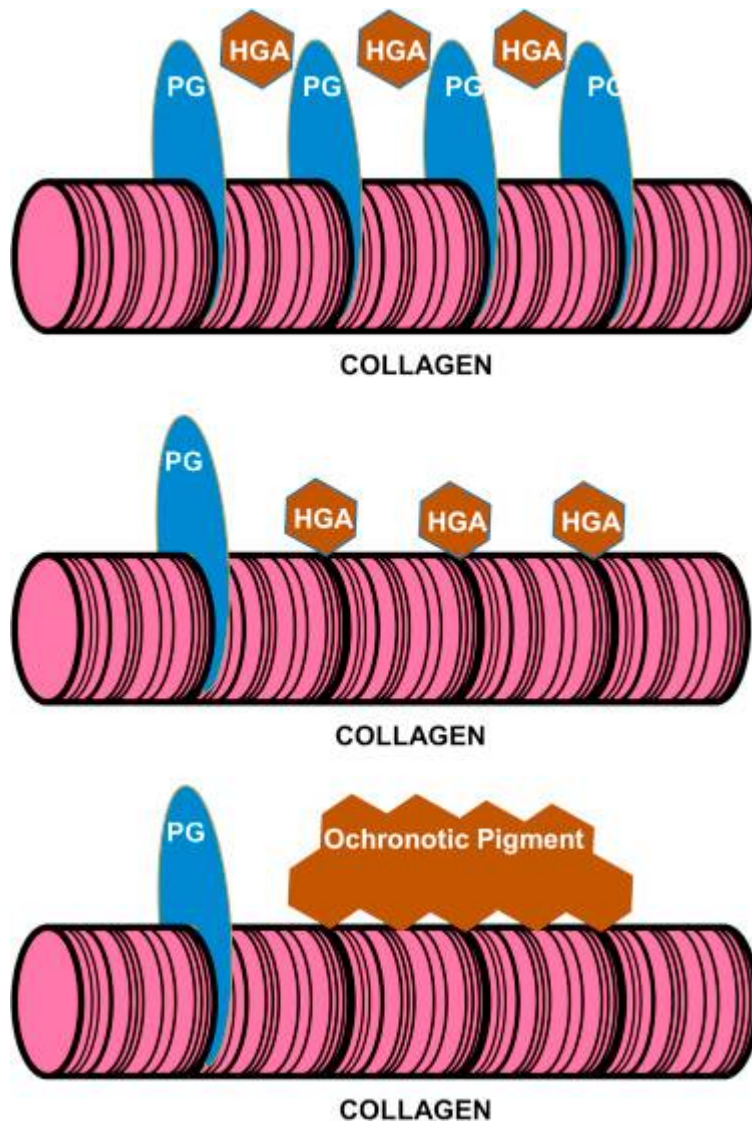


Figure 34: représentation schématique de l'hypothèse du collagène exposé [144]

Les diagrammes représentent la progression de la maladie du panneau supérieur au panneau inférieur. L'acide homogénisique est présent dans l'environnement extracellulaire mais ne peut pas se lier aux fibrilles de collagène non endommagées, qui sont décorées de molécules protectrices, dont les protéoglycanes. Panneau central. Les molécules protectrices, dont les PGs, sont des fibrilles de collagène à la suite d'une charge mécanique répétitive, d'une attaque chimique ou du vieillissement et de la dégénérescence. Les fibrilles du collagène exposées sont alors sensibles à l'attaque de petites molécules, telles que l'AHG.

Le panneau inférieur. La liaison initiale de l'AHG fonctionne comme un événement de nucléation et est suivie d'un dépôt rapide de l'AHG sous forme de polymère pigmenté. La liaison du pigment aux fibrilles de collagène les rend plus rigide et plus sensibles aux dommages mécaniques [144].

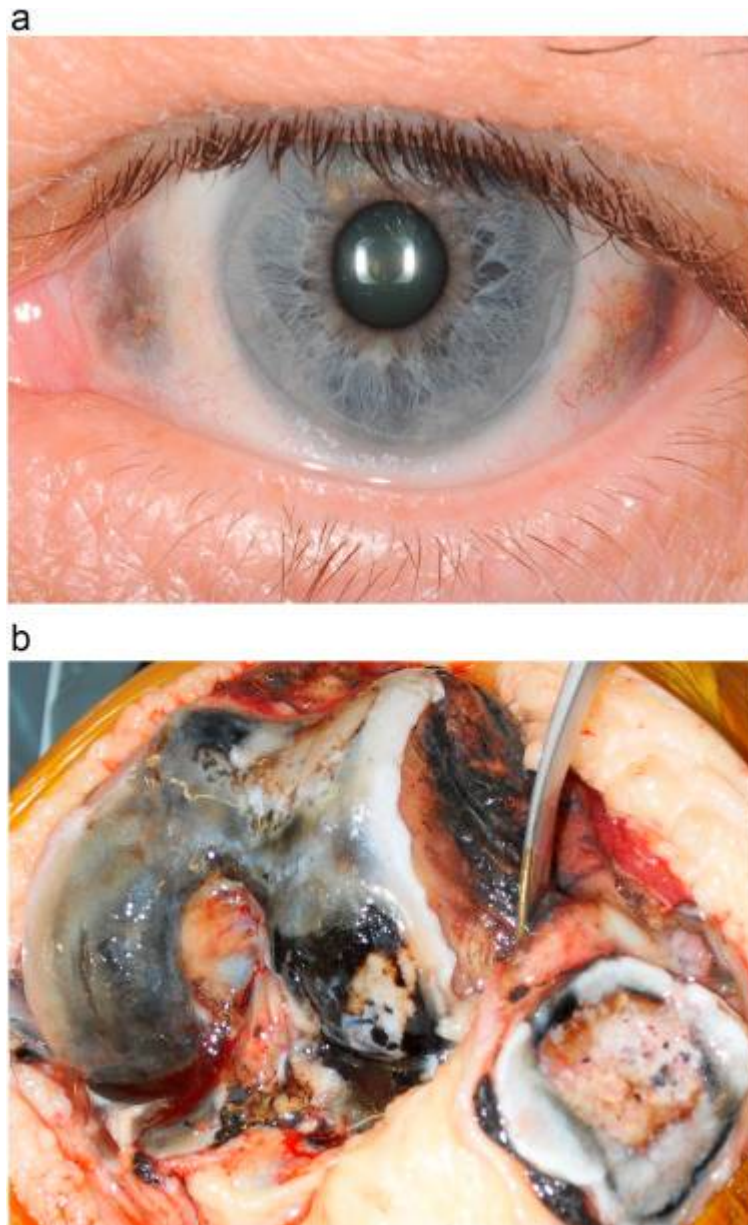


Figure 35 : ochronose dans les tissus d'un patient atteint d'acu [144]

- (A) Sclérotique de l'œil
- (B) Articulation du genou. L'AHG se dépose dans les tissus collagéniques en formant des polymères pigmentés qui sont responsables de la rigidité de la matrice extracellulaire (MEC) [144]

5.7 Diagnostic :

La détection et la mesure de l'acide homogentisique dans les fluides corporels principalement l'urine se fait par des techniques d'analyse telles que la chromatographie à haute performance, la chromatographie en phase gazeuse, l'électrophorèse capillaire, la spectrométrie de masse, la chromatographie liquide à haute performance, ces techniques sont les plus utilisées pour la détermination rapide et sensible de la concentration d'AHG.

En revanche, ces techniques nécessitent des instruments spécialisés coûteux et des chercheurs qualifiés, ce qui entraîne un coût d'analyse relativement élevés [147,148].

En outre, des méthodes pour l'analyse de l'urine séchée ont été réalisées parmi lesquelles une qualifiée simple, basée sur le développement de la couleur par addition d'alcali sur les tâches d'urine séchée sur papier, adaptée à la quantification approximative de l'AHG.

Une autre méthode est la quantification de l'AHG dans l'examen de l'urine séchée sur papier liée à CLHP, cette méthode liée à la CLHP avec la détection UV est sensible et fiable [148].

Récemment, les chercheurs ont proposé l'utilisation de cellules entières en tant que biocapteurs, cette technique présente plusieurs avantages tels que le faible coût de production, la possibilité de développer des dispositifs au point de service et la capacité d'auto-réplication[147].

Les tests de génétique moléculaire pour les variantes pathogènes peuvent également être utilisés pour le diagnostic [145].

Pour l'ochronose, le diagnostic peut être réalisé par un dermatologue pour une coloration anormale des téguments et cartilages superficiels ou par un ophtalmologue qui est sollicité pour un avis concernant les tâches au niveau des sclérotiques.

Un ORL peut être aussi consulté pour une hypoacousie et la présence de cérumen foncé.

Les atteintes valvulaires, les lésions cardiovasculaires et pulmonaires sont en général recherchées dans le cadre d'un bilan d'extension de l'ochronose mais elles ont dans certaines circonstances permis d'établir le diagnostic.

L'atteinte rachidienne est évocatrice par l'installation progressive de rachialgies avec raideur et sur la constatation de modifications radiographiques très particulières : discopathies étagées avec calcification et phénomène du vide discal chez les personnes relativement jeunes, la TDM et l'IRM ont beaucoup rapporté à l'appréciation de l'atteinte et de son étendue [149].

5.7.1 Diagnostic différentiel :

Plusieurs affections peuvent être discutées et le diagnostic d'arthropathie ochronotique n'est posé qu'après élimination de pathologies diverses qui peuvent présenter la même symptomatologie :

- ✚ L'arthrose rachidienne est un diagnostic souvent posé mais il y'a pincement irrégulier des disques intervertébraux avec au début de discrètes calcification
- ✚ Chondrocalcinose vertébrale
- ✚ Chondrocalcinose des hanches et épaules dans le cadre des arthropathies destructrices

- ✚ Coxarthrose, gonarthrose, omarthrose
- ✚ Coxite tuberculeuse
- ✚ La maladie de Scheuermann
- ✚ La spondylarthrite ankylosante devant la raideur rachidienne, l'atteinte sacro-iliaque et les enthésopathies
- ✚ L'hyperostose vertébrale ankylosante
- ✚ Ochronose exogène induite par l'hydroquinone et la prise de minocycline [149].

5.8 Traitement :

Le traitement de l'alcaptonurie a pour but de réduire les taux d'AHG et d'acide benzoquinone acétique (BQA) en ciblant diverses étapes de la voie du catabolisme de la tyrosine.

Une combinaison de stratégies de gestion est adaptée à chaque patient pour obtenir les meilleurs résultats possibles [145].

5.8.1 Thérapie diététique :

La restriction alimentaire de la Tyr et de la Phe a été utilisée pour diminuer la quantité de précurseurs de départ de la voie.

Il a été démontré que la restriction protéique réduisait de manière significative l'excrétion urinaire de l'AHG, avec des résultats bénéfiques plus importants chez les patients âgés de moins de 12 ans [145].

En revanche, la restriction protéique doit être faite sous le contrôle d'un diététicien. Des suppléments d'acides aminés déficients en Phe/Tyr peuvent être nécessaires et l'état nutritionnel du patient doit être surveillé pour éviter la malnutrition et l'obésité [150].

L'acide ascorbique agit comme un antioxydant qui empêche la conversion non enzymatique de l'AHG en BQA, réduisant ainsi les dommages causés par l'hyperpigmentation. Cependant des recherches supplémentaires sont nécessaires sur les effets de la vit C sur la maladie, car ce dernier peut augmenter la production d'AHG par son action en tant que cofacteur de l'enzyme 4-HPPD [145].

5.8.2 Thérapie pharmacologique :

La nitisinone (NTBC) est un médicament utilisé depuis plus de 20 ans dans le traitement des patients atteints de tyrosinémie de type 1. Il agit comme inhibiteur de l'enzyme 4-HPPD, et peut donc réduire la concentration de l'AHG.

Plusieurs études récentes ont montré qu'un traitement chronique par 10 mg de nitisinone (ORFADIN®) par jour pendant une période allant jusqu'à 4 ans réduisait le taux de progression des symptômes liés à la maladie et arrêtaient ou même inversait la pigmentation ochronotique en réduisant l'AHG de 99%.

Bien que cette dose ait été approuvée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en Septembre 2020, des complications ophtalmologiques telles que la kératopathie, des éruptions cutanées et des problèmes de cognition peuvent toutefois se développer suite à la tyrosinémie post-nitisinone, d'où l'intérêt de l'association de la NTBC avec la thérapie diététique.

Un traitement préventive précoce à faible dose peut retarder l'apparition de complications et éviter de procéder à des remplacements d'articulations ou au remplacement de valve cardiaque tout en en réduisant le risque d'effets secondaires liés au médicament.

Dans un article plus récent, des doses de 0,2 mg par jour ont permis de réduire l'AHG de plus de 90% chez 3 patients, tandis que les taux plasmatiques de tyrosine étaient maintenus en dessous de 500 $\mu\text{mol/L}$ [151].

5.8.3 Prise en charge des patients souffrant de symptômes pénibles :

La prise en charge des patients qui souffrent de symptômes pénibles comprend :

- ✓ La physiothérapie
- ✓ L'analgésie de soutien et l'arthropathie palliative sont cruciales pour la prise en charge des douleurs musculo-squelettiques sévères
- ✓ Les patchs anesthésiques locaux tels que, la lidocaïne sont également bénéfiques
- ✓ La colchicine intermittente a également été utilisée pour contrôler la douleur épisodique
- ✓ La stimulation électrique transcutanée des nerfs et l'acupuncture pour contrôler la douleur
- ✓ Les blocs neuromusculaires et les injections de points de déclenchement peuvent fournir une analgésie à long terme
- ✓ Le remplacement des articulations
- ✓ Une chirurgie de décompression vertébrale est nécessaire lorsqu'une compression vertébrale complique l'AKU
- ✓ Une chirurgie élective de la valve aortique, mais elle est techniquement difficile dans le cas d'un tissu aortique ochronotique et parfois fatale [134].

6. ALBINISME :

6.1 Histoire de la maladie :

Le terme albinos du latin « albus » qui signifie blanc est employé pour la première fois en 1660 par le portugais Balthazar Tellez à propos d'Africains blancs observés à la cour du roi de Loango (République démocratique du Congo actuelle). En 1744, le phénomène albinos africains gagne l'Europe et en particulier la France.

Le début de l'aspect scientifique de l'albinisme se situe en 1832 lorsque Geoffroy, après l'observation d'autres sujets albinos, propose une classification de l'albinisme en trois groupes : l'albinisme complet, l'albinisme partiel et l'albinisme imparfait.

En 1895, Gabriel Bertrand a découvert la tyrosinase, enzyme intervenant dans la pigmentation normale.

En 1908, Garrod suggère que l'albinisme est probablement dû à l'absence d'enzyme nécessaire à la formation des pigments mélaniques.

En 1913, Pearson et al publient une monographie sur la répartition de l'albinisme humain dans le monde.

En 1936, la mélanine et les mélanocytes, sont mis en évidence dans la couche basale de l'épiderme humain.

En 1958, Thomas Fitzpatrick met en évidence dans les mélanocytes des follicules pileux humains l'activité tyrosinasique par la Dopa, cette activité tyrosinasique est absente chez les albinos.

En 1963, Makoto Seiji et al utilisant la microscopie électronique mettant en évidence les organites cellulaires des mélanocytes où se synthétise la mélanine qu'il appelle mélanosomes.

En 1969, George Szabo et al, utilisant la même la même technique, montrent que les mélanosomes sont exportés dans les kératinocytes voisins dans lesquels ils restent isolés chez les sujets de peau noire et se regroupent par 3 ou quatre à l'intérieur de vésicules chez les sujets de peau blanche. Au cours de la migration des kératinocytes vers la surface de l'épiderme, les mélanosomes restent intacts, chez les sujets de peau noire et sont détruits chez les sujets de peau blanche.

En 1970, Carl Witkop et al proposent une classification de l'albinisme oculocutané (OCA) en 2 groupes OCA tyrosinase- négative et OCA tyrosinase-positive.

L'année 1988 est marquée par la découverte de la structure du gène de la tyrosinase et de sa localisation. Un an plus tard au Japon, Tomita et al décrivent la 1^{ère} mutation du gène Tyr chez les sujets albinos.

En 1990, Richard king proposent la classification moléculaire des albinismes : l'OCA1 dû à des mutations du gène Tyr, anciennement Tyr – négative et l'OCA2 dû à des mutations du gène « p » anciennement Tyr – positive [152].

6.2 Définition :

L'albinisme est une maladie autosomique récessive causée par l'absence totale ou la réduction de la biosynthèse de mélanine dans les mélanocytes.

Les patients atteints d'albinisme ont un nombre normal de mélanocytes dans l'épiderme et les follicules, mais le pigment de mélanine est totalement ou partiellement absent.

Les individus atteints d'albinisme sont incapables d'oxyder la tyrosine en dopa par le biais de la tyrosinase. Cette incapacité à produire du pigment entraîne un teint pâle, des cheveux blancs ou clairs et des yeux rouges, car la lumière reflète les vaisseaux sanguins de la rétine, ou des yeux bleus verdâtre ou brin clair, s'il y a formation de pigment dans l'iris [153].

L'albinisme a été classé et subdivisé en trois groupes : l'albinisme oculocutané, oculaire et l'albinisme syndromique.

L'hypopigmentation de la peau, des cheveux et des yeux est variable, allant de l'absence totale de pigmentation à une pigmentation presque normale dans les formes dites oculaires [154].

6.3 Epidémiologie :

L'albinisme est une maladie génétique qui se manifeste chez des personnes de toutes ethnies, bien qu'à des taux de prévalence différents (fig 36).

L'albinisme touche environ 1 personne sur 17 000 dans le monde[155], avec un taux plus faible aux Etats-Unis (1/37 000)[153], ce qui suggère qu'une personne sur 70 est porteuse d'un gène pour l'un ou l'autre des types d'albinisme. En général, la prévalence de l'albinisme varie selon le groupe de population

En Europe, la fréquence globale est d'environ 1/20 000 avec des estimations allant de 1/10 000 en Norvège à 1/15 000 aux Pays-Bas et à 1/29 000 en Italie. En revanche, la fréquence parmi les isolats indiens Cuna de la province de San Blas, Bas Panama est de 1/200 et les indiens Hopi d'Arizona, elle est de 1/227.

En Afrique, les estimations de la prévalence vont de 1/5000 au Nigéria à 1/2875 dans un groupe ethnique au Cameroun.

Pour tous les taux élevés en Afrique, un taux élevé de consanguinité a également été proposé pour expliquer le taux accru d'albinisme observé sur l'île de Bornéo. En Chine, la prévalence était d'environ 1/18 000 par la forme OCA1, au Japon le taux de prévalence est de 1/47 000 [155].

L'OCA2 est le type le plus fréquents dans le monde et surtout en Afrique subsaharienne [156].

En 2008, des mutations causant l'OCA4 avaient été identifiées au Maroc, en Turquie, Allemagne, France, Belgique, Inde, Corée, Japon et Brésil [155].



Figure 36: la prévalence de l'albinisme dans différents pays du monde[155]

6.4 Types d'albinisme :

L'albinisme peut se présenter sous des formes syndromiques et non syndromiques. Dans les formes syndromiques d'albinisme, il existe 2 sous types : Hermansky-Pudlak et Chediak-Higashi. Ces formes syndromiques se distinguent par une coexistence de l'hypopigmentation et les déficiences visuelles avec des anomalies pathologiques plus graves. Le syndrome d'Hermansky-Pudlak peut se présenter avec des modifications immunologiques, une fibrose pulmonaire interstitielle, une colite granulomateuse et une diathèse hémorragique secondaire à des altérations plaquettaires. Le syndrome de Chediak-Higashi, outre l'hypopigmentation, des modifications hématologiques peuvent se manifester, une forte sensibilité aux infections, des hémorragies et des problèmes neurologiques.

Les formes non syndromiques sont : l'albinisme oculocutané et l'albinisme oculaire (OA1, FHONDA) [153].

6.5 Bases génétiques de la maladie :

6.5.1 Gènes impliqués :

L'albinisme est génétiquement hétérogène, avec un nombre croissant de gènes dont les mutations semblent être associées à l'albinisme.

Récemment, deux nouvelles publications du laboratoire de Benoit Arveiler en France ont ajouté deux autres gènes dont les mutations provoquent deux nouveaux types d'albinisme, un nouveau HPS syndromique (HPS11) associé à des mutations du gène BLOC1S5 et un nouvel albinisme oculocutané (OCA8), associé à des mutations dans le gène codant pour l'enzyme mélanogénèse Dopachrome tautomérase (DCT).

En incluant ces deux nouveaux types, le nombre de gènes responsables de l'albinisme s'élève à 22 types d'albinisme associés à des mutations dans 21 gènes et la région chromosomique 4q24 contenant un gène qui n'a pas été identifié (Tab V)[157].

Les gènes qui ont été identifiés précédemment responsables de l'albinisme sont : Le gène Tyr responsable de la forme OCA1, est composé de 5 exons couvrant environ 65 kb d'ADN génomique qui se compose de 529 acide aminés et qui code pour la tyrosinase. Les mutations qui abolissent complètement l'activité de la tyrosinase donnent le sous type OCA1A, tandis que les mutations où persiste un peu d'activité enzymatique donnent la forme OCA1B.

Le gène OCA2 responsable d'OCA2 est composé de 24 exons sur 345Kb d'ADN génomique dans la région 15q 11.2q12, ce gène code pour la protéine P de 838 acides aminés, se compose de 12 domaines transmembranaires.

La protéine P agit comme un précurseur de la synthèse de la mélanine au sein des mélanocytes, et elle permet la stabilisation des protéines mélanosomales et leur trafic au sein des mélanosomes.

Le gène TYRP1, responsable de la forme OCA3, est composé de 8 exons et 7 introns, situés dans la région 9q23, ce gène code pour la protéine Tyrp1 qui appartient à la tyrosinase et qui semble être la protéine mélanosomale la plus abondante du mélanocyte. Tyrp1 est impliqué dans le maintien de la structure des mélanosomes et affecte la prolifération des mélanocytes et la mort cellulaire et est également impliqué dans la conversion de la L- tyrosine en DOPA avec faible rentabilité, il est un cofacteur essentiel pour la tyrosinase.

Le gène SLC45A2, responsable de OCA4 code pour une protéine de 530 acide aminés et contient 12 domaines transmembranaire appelé MATP (membrane-associated transporter protein). Elle jouerait un rôle dans le transport transmembranaire des mélanosomes.

Le gène responsable de OCA5 est localisé en position 4q24. 14 gènes candidats dans une région de 3,84 Mb situés entre les marqueurs D4S421 et D4S2913 ont été identifiés par les études génétiques de liaison.

Le gène SLC24A5, responsable de la forme OCA6 est situé sur le chromosome 15q21 .1. Il code pour une protéine NCKX5 échangeur de cations qui permettraient d'abaisser les organites Na par les transports couplés avec le Calcium et K au niveau du cytoplasme par transport des ions [158].

De plus, des études récentes indique un rôle important de SLC24A5 dans la maturation des mélanosomes , l'architecture mélanosomale et la biosynthèse correcte de la mélanine [153].

Le gène c10orf11 est responsable de OCA7 qui semble être de transmission récessive, il code 198 acides aminés et jouerait un rôle dans la différenciation des mélanocytes.

Le gène GR143, situé sur le chromosome X est responsable de l'albinisme oculaire de type OA1, il code pour une protéine transmembranaire située dans la membrane des mélanosomes. Cette protéine joue un rôle de récepteur de la tyrosine, du L-DOPA et de la dopamine de ce fait, elle joue un rôle important dans la biogenèse des mélanosomes.

Le gène SL38A8, responsable de FHONDA est situé dans la région 16q 23.3-24.1, code pour une protéine membranaire d'une famille de protéines SLC38, transporteurs d'acide aminé neutre couplé au sodium (SNAT) qui ont comme substrat préféré la glutamine [158] . Dans le gène SL38A8, 38 mutations ont été rapportées jusqu'à présent [159].

Les produits des gènes du syndrome Hermansky –Pudlak sont impliqués dans la formation et au trafic d'un groupe de structures cellulaires appelés organelles liées aux lysosomes (LRO). Les LROs normaux ont été identifiés dans les cellules mégaloctaires productrices de pigments, les plaquettes sanguines et les cellules pulmonaires. Pourtant de nombreux mécanismes à l'origine du syndrome demeurent inconnus [160].

A ce jour, 25 mutations ont été rapportées dont 2 sont des mutations homozygotes de HPS6 récemment décrites , c .1136C>A, p. Ser379Ter et c .1789 delG, Ala597GlnfnTer16, dans la population saoudienne [160].

Le gène LYST, responsable du syndrome de Chediak-Higashi est localisé sur 1q42.1-q42.2, ce gène est responsable de la régulation du trafic lysosomal et de la synthèse, de la fusion et du transport des granules cytoplasmiques.

Une quarantaine de mutations ont été rapportées dont des mutations non-sens, de délétions et insertions [161].

Tableau V : types et gènes d'albinismes[157]

Types d'albinisme	gène	Localisation chromosomique	Mode de transmission
OCA1	Tyr	11q14.3	AR
OCA2	OCA2	15q12q13 .1	AR
OCA3	TYRP1	9p23	AR
OCA4	SLC45A2	5p13.2	AR
OCA5	ND	4q24	AR
OCA6	SLC24A5	15q21.1	AR
OCA7	LRMDA (c10orf11)	10q .22.2-q22.3	AR
OCA8	DCT	13q32.1	AR
OA1	GPR143	Xp22.2	Lié à X
FHONDA	SLC38A8	16q23.3	AR
CHS	LYST	1q42.3	AR
HPS1	HPS1	10q24 .2	AR
HPS2	AP3B1	5q14.1	AR
HPS3	HPS3	3q24	AR
HPS4	HPS4	22q12.1	AR
HPS5	HPS5	11p15.1	AR
HPS6	HPS6	10q24.32	AR
HPS7	DTNBP1	6p22 .3	AR
HPS8	BLOC1S3	19q13.32	AR
HPS9	BLOC1S6	15q21.1	AR
HPS10	AP3D1	19P13.3	AR
HPS11	BLOC1S5	6p24.3	AR

AR : autosomique récessive, CHS : syndrome de Chediak Higashi, HPS : syndrome de Hermansky – Pudlak, ND : non déterminé, OA : albinisme oculaire, OCA : albinisme oculocutané, FHONDA : hypoplasie fovéale, défaut de décussation du nerf optique et dysgénésie du segment antérieur.

6.6 Caractéristiques pathologiques :

Les mélanocytes ont une origine ectodermique dans la crête neurale, évoluant avec une migration cutanée (cheveux, peau) ou extra-cutanée (yeux, cochlée, leptoméninges)[153] et représentent environ 5 à 10 % de la population cellulaire de la couche basale de l'épiderme et ce nombre n'est pas affecté par l'albinisme.

Les mélanocytes contiennent des organelles spécialisées dans la production de mélanine (mélanosomes).

La première étape de la synthèse de l'eumélanine implique l'oxydation de la L-tyrosine en Dopa par la tyrosinase.

Dans l'albinisme, les mutations du gène de la tyrosinase, comme c'est le cas chez OCA1A, entraînent une perte totale de la capacité à produire de l'eumélanine. Les mutations de perte de fonction dans n'importe quel type d'OCA. Cependant, elles altèrent directement la synthèse de l'eumélanine ou affectent la maturation des mélanosomes mais peuvent ne pas affecter les niveaux de phéomélanine la majeure partie de la pigmentation non-OCA1A qui explique la diversité des phénotypes est la phéomélanine, qui colore la peau, les cheveux et l'iris.

L'albinisme syndromique n'affecte pas toujours la synthèse de la mélanine, mais plutôt la production ou la distribution des mélanosomes à travers la couche basale dans les kératinocytes à partir des mélanocytes.

Les deux conséquences importantes de l'hypomélanose peuvent être divisées en conséquences dermatologiques et ophtalmologiques [156].

Vu que l'eumélanine est photo-protectrice, son altération dans l'albinisme entraîne un risque accru de dommages causés par le soleil (lentigines solaires, kératoses actiniques, érythèmes solaires et de tumeurs malignes associées aux UV (notamment les carcinomes spinocellulaires). La mélanine agit comme un inducteur et organisateur de la formation de la fovéa, des nerfs optiques, des voies optiques et du cortex visuel in utero.

Dans l'albinisme, la fovéa ne se développe pas de manière aussi robuste que la normale et est hypoplasique, voire absente.

La mélanine in utero indique la migration des fibres nerveuses optiques en développement, un certain croisement des fibres nerveuses de chaque œil au niveau du chiasma est nécessaire à la vision binoculaire.

Cependant, dans l'albinisme certains axones qui proviennent des cellules ganglionnaires de la rétine se projettent par erreur vers le noyau géniculé latéral dorsal de l'hémisphère controlatéral, ce qui se traduit par une augmentation du croisement des fibres optiques mal acheminées de l'organe récepteur (l'œil) à l'organe de perception (le cerveau) contribuent en outre aux déficits de la vision binoculaire, qui se manifestent par un strabisme.

Le lobe occipital des personnes atteintes d'albinisme présente également une diminution de la gyrification et une augmentation localisée de l'épaisseur corticale [156].

6.7 Caractéristiques cliniques :

L'albinisme est une maladie très hétérogène en raison de l'existence de plusieurs gènes impliqués, ce qui se traduit par la présence de différents types d'albinisme responsables des formes cliniques.

6.7.1 Les formes non syndromiques :

➤ L'albinisme oculocutané:

Dans l'albinisme oculocutané, le type le plus sévère est OCA1A (fig 37 a), en raison de l'absence totale de la production de la mélanine tout au long de la vie, alors que dans l'OCA1B (Fig 37 b) l'hypopigmentation est moins sévère [153].

OCA2 : la pigmentation est variable de la peau et des cheveux, les nouveaux nés ont une couleur de cheveux allant de jaune clair à brun clair et une peau blanche crémeuse, les cheveux peuvent s'assombrir avec le temps, mais ne changent plus après l'adolescence. De plus, l'OCA2 est connu aussi sous le nom de « OCA brun », comprend des cheveux châtain clair et des iris gris.

OCA3 : « OCA rouge » se caractérise par une peau de couleur cuivre/bronze, des iris bleus ou bruns et des cheveux roux. L'OCA brun (BOCA) se caractérise par des cheveux clairs à bruns et une peau claire à brune ou bronzée.

Dans l'OCA3 les manifestations sont légères à modérées.

OCA4 : ce type présente un large éventail de phénotypes cliniques avec une sévérité similaire à l'OCA1A chez les patients d'origine européenne et une hypopigmentation moins importante chez les patients japonais (fig 37 c).

OCA6 : Peu de patients ont été signalés le degré d'hypopigmentation varie de blanc –platine à brun clair avec une photosensibilité marquée.

OCA7 : très rare, l'hypopigmentation est modérée.

OCA8 : Les 2 patients signalés, présentent une peau crémeuse et cheveux brun clair, acuité visuelle modérément réduite, nystagmus, hypopigmentation de la rétine, transillumination de l'iris, hypoplasie fovéale de bas grade.

➤ **L'albinisme oculaire :**

OA1 : comprend un nystagmus, une déviation chiasmatique des nerfs optiques, et une hypoplasie fovéale sans hypopigmentation muco-cutanée.

Les mâles présentent un phénotype variable , tandis que les femmes porteuses sont généralement asymptomatiques [162].

FHONDA : comprend une mauvaise acuité visuelle, un nystagmus, une hypoplasie fovéale sévère et aucun signe de défaut de pigmentation (peau, cheveux, iris ou fond d'œil)[159], à l'exception de 2 patients qui ont exprimé une certaine hypopigmentation dans une étude menée sur 990 patients où la transillumination de l'iris a été observée [154].

6.7.2 Les formes syndromiques :

➤ **Le syndrome de Hermansky-Pudlak :**

Dans le HPS, tous les sous types entraînent une OCA et un déficit du pool de stockage des plaquettes.

Cependant, chaque sous type de HPS se distingue des autres par ses signes et ses symptômes. Les sous types HPS1 (fig 37 d), 2 et 4 sont les plus sévères, associés à une fibrose pulmonaire, avec un pourcentage de 100% pour des patients HPS1, tandis que les sous types 3 ,5 et 6 présentent des symptômes plus légers.

Les patients présentent également une hypopigmentation de la peau, des cheveux et des yeux, avec une couleur des cheveux qui va du blanc au brun et qui peut s'assombrir avec l'âge, des manifestations ophtalmologiques sous forme de nystagmus et une faible acuité visuelle, une diathèse hémorragique qui se manifeste dans la petite enfance et persiste toute la vie.

De plus, les patients atteints de HPS 1,4 et 6 sont associés à une atteinte du tractus gastro-intestinal par une colite granulomateuse, tandis que ceux qui sont atteints du sous type HPS2 sont associés à une immunodéficience [163].

➤ **Le syndrome de Chediak Higashi :**

L'albinisme oculocutané partiel est une caractéristique importante, il peut concerner la peau, les yeux et les cheveux, associé à une acuité visuelle normale ou modérément affectée ou à d'autres symptômes ophtalmiques comme la photophobie, l'augmentation du réflexe rouge et nystagmus horizontal ou rotatif [161].

De plus, les patients atteints de CHS ont une immunodéficience (infections pyogéniques et syndromes hémophagocytaire) et une tendance aux saignements. Certains patients ont tendance à présenter des manifestations neurologiques à l'âge adulte [161,162].

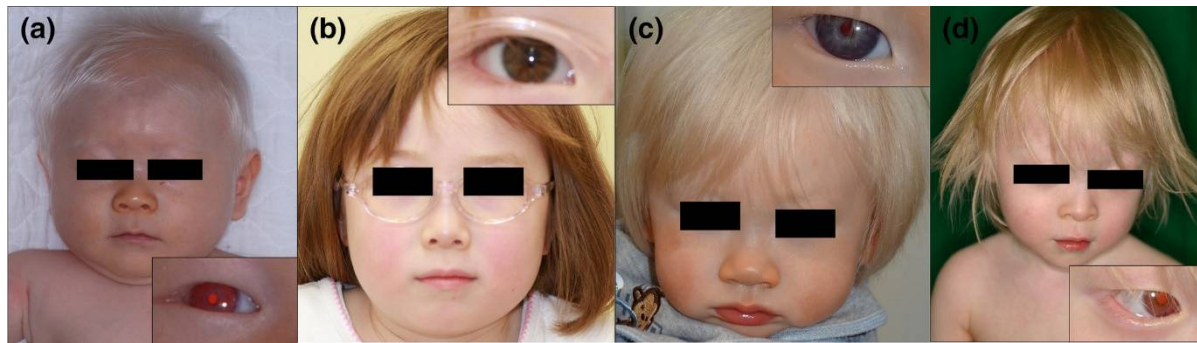


Figure 37 : images cliniques des cas japonais atteints d'oca[164]

- (A) OCA1A : Absence totale de la mélanine sur les cheveux et la peau avec des iris rougeâtres et translucides
- (B) OCA1B : L'hypopigmentation est moins sévère que l'OCA1A
- (C) OCA4 : la peau est claire avec des cheveux blonds et des iris translucides bleutés
- (D) HPS1 : l'hypopigmentation de la peau, des cheveux et des yeux est comme dans l'OCA non syndromique [164].

6.8 Diagnostic :

Le diagnostic de l'albinisme repose sur les observations cliniques, et une analyse génétique moléculaire prenant en compte les facteurs suivants :

- Examen physique complet, comprenant la vérification de la pigmentation de la peau, des cheveux et des yeux.
- Examen oculaire approfondi, comprenant l'évaluation d'un éventuel nystagmus, strabisme, déficits de réfraction, photophobie et transillumination de l'iris. Une inspection visuelle de la rétine est également effectuée pour déterminer s'il existe des signes de développement anormal.
- Comparaison de la pigmentation du patient albinos avec celle des autres membres de la famille.

- Examen des antécédents familiaux et personnels, notamment l'existence de saignements prolongés, d'ecchymoses excessives, d'anomalies pulmonaires intestinales ou neurologiques ou d'infections répétées [153]
- Diagnostic génétique moléculaire pour l'identification moléculaire de la ou des mutations responsables de la maladie est nécessaire en raison du chevauchement des phénotypes et la gravité possible de certains sous – types [162].

6.8.1 Diagnostic différentiel :

En se basant sur les observations capillaires et cutanées (hypopigmentation), plusieurs affections peuvent être discutées :

- Syndrome de l'OCA
- Syndrome de Hermansky-Pudlak
- Syndrome de Chediak-Higashi
- Syndrome d'Angelman et syndrome de Prader-Willi
- Syndrome de Vici
- Syndrome de Waardenburg
- Syndrome de Tietz
- Syndrome de Griscelli [153].

6.9 Traitement :

6.9.1 Prise en charge des anomalies oculaires :

La correction de l'erreur de réfraction permet de réduire le potentiel d'amblyopie[165], nécessitant un traitement par verres correcteurs de préférence avant l'âge de 4 à 6 mois. Cependant, la vision ne peut jamais se normaliser complètement en raison de l'hypoplasie fovéale irréversible.

L'acuité visuelle des patients atteints d'albinisme peut être améliorée par des traitements visant à réduire l'intensité du nystagmus.

Normalement, le nystagmus diminue naturellement avec le temps.

De plus, les personnes apprennent à ajuster la posture de la tête pour choisir la position du regard qui donne l'amplitude nystagmique la plus faible.

La chirurgie des muscles oculaires peut améliorer l'alignement oculaire, la posture de la tête et la vision, mais l'opération peut devoir être répétée plusieurs fois [156].

La photophobie dans l'albinisme est due à l'absence d'épithélium pigmentaire intact de l'iris, qui entraîne également une altération de l'acuité visuelle les lentilles teintées sont utilisées comme intervention non chirurgicale afin de réduire cette intolérance à la lumière.

De plus, les appareils de grossissement tels que, les télescopes et les loupes de près peuvent être utilisés en cas de réduction significative de l'acuité visuelle [165].

6.9.2 Prévention et prise en charge des manifestations cutanées :

La photoprotection de la peau des albinos a pour but de réduire le potentiel des complications cutanées car des études montrent une forte corrélation inverse entre la pigmentation de la peau et l'incidence des cancers de la peau induits par le soleil [165].

La photoprotection de la peau est basée sur

- ✓ L'utilisation des écrans solaires et des bloqueurs d'UV dans les zones de peau exposées, notamment les oreilles, les lèvres, les paupières et le cou.
- ✓ Vêtement de protection (chemises à manches longues, pantalons longs et chapeau à larges bords), surtout en été.
- ✓ La réduction des activités de plein air pendant la période de rayonnement UV maximale.

Il est important de détecter, prévenir et traiter les carences en vitamine D, car la photoprotection et l'évitement du soleil peuvent limiter la conversion de la provitamine D en cholécalciférol [162].

6.9.3 Thérapie pharmacologique :

La nitisinone déclenche une augmentation des taux plasmatiques de tyrosine, ce qui aide à stabiliser la tyrosinase et à augmenter la pigmentation. Chez 5 patients adultes OCA1B recevant de la nitisinone par voie orale (2mg/j) pendant 12 mois, l'acuité visuelle s'est améliorée avec une augmentation de la pigmentation [162].

De plus, il a été démontré dans une étude que la supplémentation en L-Dopa est efficace dans le sauvetage post-natal de la morphologie et de la fonction rétinienne dans l'albinisme [166].

6.9.4 Thérapie génique :

Le transfert d'une copie fonctionnelle du gène de la tyrosinase par injection sous rétinienne d'un vecteur AAV augmente le nombre de mélanosomes en améliorant le développement de la rétine et en limitant la dégénérescence des photorécepteurs dans les modèles animaux OCA1 et OA1 [156,162,165].

Le système bactérien CRISPR/Cas9 est une technique efficace d'édition de gènes, qui a permis une production élevée de mélanine dans les follicules pileux et l'iris après microinjection du gène dans les embryons de lapins [165].

7. MALADIE DE HARTNUP :

7.1 Définition :

La maladie de Hartnup est une maladie autosomique récessive rare, nommée d'après la 1^{ère} famille affectée en 1956, causée par des mutations du gène SLC6A19, entraînant une altération du fonctionnement de la protéine de transport B⁰AT1, qui se traduit par une absorption réduite des AA neutres, dont le tryptophane par la muqueuse intestinale et les tubules rénaux, responsable des manifestations cliniques.

7.2 Epidémiologie :

La maladie de Hartnup est une maladie autosomique récessive rare dont l'incidence est de 1 sur 15 000 naissances vivantes [167].

7.3 Bases génétiques de la maladie :

La maladie de Hartnup est causée par des mutations du gène SLC6A19 (Tab VI), située sur le chromosome 5p15.33, qui code pour le transporteur d'acides aminés B⁰AT1, responsable du transport d'une grande quantité d'acides aminés neutres [168]. Les mutations observées dans le gène sont de type faux-sens, site d'épissage, de décalage de cadre et non-sens [169], dont certaines qui se situent dans le domaine transmembranaire, peuvent affecter de manière significative la fonction du transporteur B⁰AT1 et donner lieu à des manifestations cliniques évidentes, tandis que les autres mutations situées à l'extérieur de la membrane peuvent entraîner une aminoacidurie sans symptômes.

En 2018, 2 nouvelles mutations faux sens c. 47C>T et c. 1522G>A ont été signalées chez une patiente chinoise, prédites responsables des crises d'épilepsie, ce qui est rare chez les patients de cette maladie [168].

Récemment, 4 autres nouvelles mutations ont été signalées chez 2 patients c.533G>A (p. Arg 178 Gln), dans l'exon 4 et c.1379-1G>C dans l'intron 9 et c.1433delG (p. Gly 478 AlafsTer44) dans l'exon 10 et c.811G>A (p. Ala 271Thr) dans l'exon 6. Ces nouvelles mutations sont prédites comme étant dommageables [169].

Tableau VI : mutations en SLC6A19 associées à la maladie de Hartnup[168,169]

ARNm	Exon/intron	Origine	Année
IVS8+2T→G	IVS8	UK	1956
340 delC	2	Japon	2001
682-683AC→TA	5	Japon	2001
C884-885delTG	6	Japon	2004
169C→T	1	Japon	2004
D173N	4	Australie	2004
R240X	5	Australie	2004
L242P	5	Australie	2004
E501K	10	Australie	2004
IVS8+2T>G	8	Australie	2004
IVS11+1G>A	11	Australie	2004
908C>T		Corée	2010
1787_1788insG		Corée	2010
850G>A	6	Chine	2016
c.47C>T	1	Chine	2018
c.1522G>A	10	Chine	2018
c.533G>A(p.Arg178Gln)	4	Chine	2021
c.1379-1G>C	9	Chine	2021
c.1433delG(p.Gly478AlafsTer44)	10	Chine	2021
c.811G>A(p.Ala271Thr)	6	Chine	2021

7.4 Caractéristiques pathologiques :

La digestion des protéines commence dans l'estomac par l'action du pepsinogène. Les protéines sont ensuite décomposées en peptides plus petits sous l'action de diverses enzymes sécrétées par le pancréas et d'enzymes présentes à la bordure en brosse de l'intestin grêle. Ces enzymes décomposent les protéines en tri-peptides, dipeptides et acides aminés.

B⁰AT1 est une protéine de Co-transport dépendante du Na et indépendante de la concentration en chlorure pour l'absorption des acides aminés neutres présents à la surface apicale de l'intestin grêle et des cellules tubulaires rénales.

Une fois absorbés, ces acides aminés sont transportés par le sang vers d'autres organes. Dans le rein, ils sont filtrés par le glomérule où ils sont réabsorbés par la protéine membranaire B⁰AT1 située dans le tubule proximal [167].

Dans la maladie de Hartnup, il existe un défaut de la protéine B⁰AT1 par mutation du gène SLC6A19, ce qui altère l'absorption intestinal et la réabsorption tubulaire des acides aminés neutres et surtout le tryptophane, car il s'est avéré que ce transporteur est le principal médiateur de l'absorption de cet acide aminé dans l'intestin et que les autres acides aminés neutres sont encore absorbés dans une certaine mesure, sous forme d'oligopeptides courts [170].

Par conséquent, cette altération de l'absorption entraîne une excrétion excessive d'AA neutres dans l'urine et dans les selles.

L'excès du tryptophane présent dans l'intestin est converti en composés indoliques par l'action des bactéries coliques qui sont conjugués dans le foie et excrétés dans l'urine sous forme d'indican (toxique pour le SN). Cet acide aminé précurseur de la niacine, dont sa perte entraîne une carence en niacine, responsables des éruptions cutanées de type pellagre et des symptômes neurologiques [167].

7.5 Caractéristiques cliniques :

Les patients atteints de cette maladie présentent une variabilité importante dans la présentation, probablement liée aux facteurs nutritionnels, l'environnement et l'hétérogénéité génétique.

La principale manifestation clinique est la photosensibilité cutanée. La peau devient rugueuse et rouge après une exposition au soleil, une éruption de type pellagre peut se développer. L'éruption peut être prurigineuse et un eczéma chronique peut se développer. Certains patients peuvent présenter une ataxie intermittente se manifestant par une démarche instable et large et qui peut être accompagnée de troubles psychiatriques tels que, l'irritabilité, l'instabilité émotionnelle.

De plus, une petite taille et une glossite ont été observées chez certains patients [128].

Il est à noter que certains patients ont des anomalies structurelles dans le cerveau, ce qui peut fournir une explication des crises épileptiques, rapportées en 2010 et 2018 chez 2 patients, ainsi que d'autres altérations des fonctions neurologiques qui sont probablement liées à la carence en niacine et à des niveaux faibles de sérotonine dans le cerveau [168,169].

7.6 Diagnostic :

Le diagnostic de la maladie de Hartnup se fait par une analyse d'urine montrant une aminoacidurie neutre à l'exception de la proline. Les acides aminés neutres sont analysés par chromatographie sur papier

L'indican est également présent dans l'urine produit de la dégradation du tryptophane par les bactéries coliques [167].

Si nécessaire, le diagnostic peut être confirmé au niveau moléculaire par une analyse du gène SLC6A19 [128].

7.6.1 Diagnostic différentiel :

En se basant sur l'observation cutanée et l'analyse urinaire, plusieurs affections peuvent être discutées :

- La pellagre nutritionnelle (analyse d'urine normale).
- Lupus érythémateux (présence d'anticorps spécifiques dans le plasma).
- Poïkilodermie congénitale.
- Syndrome carcinoïde (associé à des bouffées vasomotrices, de la diarrhée et des taux élevés d'acide 5-hydroxyindoleacétique dans les urines).
- Eczéma séborrhéique (présence de croûtes jaunes sur les lésions cutanées) [167].
- Le syndrome de Fanconi (présence de l'excrétion de la proline, de l'hydroxyproline et de l'arginine dans les urines) [128].

De plus, l'analyse quantitative du degré d'augmentation de l'excrétion des acides aminés par le calcul du rapport HAA/OAA (c'est-à-dire le rapport entre les acides aminés excrétés en excès dans la maladie de Hartnup et les autres acides aminés), est un outil de diagnostic qui améliore la discrimination du trouble de Hartnup des autres aminoaciduries [171].

7.7 Traitement :

L'objectif principal du traitement est de prévenir l'apparition d'épisodes cliniques en se basant sur

- ✓ Un régime riche en protéines
- ✓ Les suppléments en Nicotinamide (50-300mg/j) chez les patients qui présentent une carence en niacine améliorent les symptômes cutanés [128,167].
- ✓ Les traitements neurologiques et psychiatriques appropriés peuvent être nécessaire pour résoudre les symptômes neuropsychiques [167].
- ✓ La Néomycine peut être utilisée pour d'empêcher la dégradation du tryptophane dans l'intestin [168].



Conclusion



Les maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés aromatiques sont des maladies rares, dues à des mutations génétiques qui code pour un transporteur ou un enzyme défectueux, responsable de l'altération à différents niveaux des voies métaboliques.

Ces altérations s'expriment par des symptômes cliniques plus au moins variables, allant de l'absence de signes cliniques jusqu'à des patients dont le pronostic vital est menacé en absence d'une prise charge appropriée.

De nos jours, les techniques de dépistage ont connu un essor considérable dans la détection de ces maladies à un stade précoce, afin d'assurer une prise en charge à bon escient.

La prise en charge des patients a aussi connu un développement remarquable dans la prévention des complications et a souvent permis de garantir aux patients une vie quasi-normale en se basant principalement sur la thérapie diététique et pharmacologique.

Néanmoins, ces thérapies sont des fois insuffisantes dans l'inversion des symptômes déjà installés, d'où l'intérêt des recherches sur le développement de nouvelles lignes d'intervention thérapeutiques (thérapie génique, chaperons pharmacologiques), qui visent à restaurer la fonction enzymatique au lieu de traiter les symptômes.



Résumés



RESUME

Titre : Les anomalies du métabolisme des acides aminés aromatiques

Auteure : Souлами Rim

Rapporteur : Pr Tellal Saida

Mots-clés : Phénylcétonurie, Tyrosinémies, Alcaptonurie, Albinisme, Maladie de Hartnup

Les anomalies du métabolisme des acides aminés aromatiques sont des maladies autosomiques récessives, rares, dont chacune est due à des mutations dans un gène qui code pour un transporteur ou une enzyme particulière.

Ces mutations peuvent agir de différentes manières en fonction du type et de la fonction du site affecté et de leur pathogénicité, dont certaines sont associées à une extrême instabilité de l'enzyme, tandis que d'autres conduisent à une réduction de l'activité enzymatique.

Ce dysfonctionnement enzymatique conduit à un blocage des voies métaboliques qui se traduit par une accumulation des métabolites toxiques, responsable des manifestations cliniques.

La présentation clinique de ces maladies est variable, allant de l'absence des symptômes jusqu'à des symptômes cliniques prononcés.

Le diagnostic de ces maladies repose principalement sur le dépistage néonatal, par l'utilisation des techniques de détection (spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), les techniques chromatographiques...).

La prise en charge des patients a connu un essor considérable ces dernières années, en reposant principalement sur la thérapie diététique et pharmacologique sous les directives d'un diététicien chevronné. De plus, de nouvelles lignes d'intervention thérapeutique sont en cours de recherche.

ABSTRACT

Title : abnormalities in the metabolism of aromatic amino acids

Author : Souлами Rim

Reporter : Pr Tellal Saida

Keywords : Phenylketonuria, Tyrosinemias, Alkaptonuria, Albinism, Hartnup disease

Aromatic amino acid metabolism disorders are rare, autosomal recessive diseases, each of which is due to mutations in gene that code for a particular transporter or enzyme.

These mutations can act in different ways depending on the type and function of the affected site and their pathogenicity, some of which are associated with extreme instability of the enzyme, while others lead to a reduction in enzyme activity.

This enzymatic dysfunction leads to a blockage of metabolic pathways resulting in the accumulation of toxic metabolites, responsible for the clinical manifestations.

The clinical presentation of these diseases is variable, ranging from the absence of symptoms to pronounced clinical symptoms.

The diagnostic of these diseases is mainly based on neonatal screening, using detection techniques (tandem mass spectrometry (MS/MS), chromatographic techniques ...).

The management of patients has undergone a considerable expansion in recent years, relying chiefly on dietary and pharmacological therapy under the guidance of an experienced dietician. In addition, new lines of therapeutic intervention are being researched.

.

ملخص

عنوان النص: شذوذ استقلاب الأحماض الأمينية العطرية

من طرف: ريم السولامي

تحت إشراف: الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات المفتاحية: بيلة الفينيل كيتون، بيلة تيروسين الدم، بيلة كابتونية، المهق، مرض هارتنوب تشوهات استقلاب الأحماض الأمينية العطرية نادرة، أمراض وراثية متنحية، كل منها ناتج عن طفرات في واحد أو أكثر من الجينات التي ترمز لناقل أو إنزيم معين.

يمكن أن تعمل هذه الطفرات بطرق مختلفة اعتمادًا على نوع ووظيفة الموقع المصاب ومدى إمرضها، وبعضها يرتبط بعدم استقرار إنزيم شديد، بينما يؤدي البعض الآخر إلى انخفاض نشاط الإنزيم.

يؤدي هذا الخلل الأنزيمي إلى انسداد مسارات التمثيل الغذائي مما يؤدي إلى تراكم المستقلبات السامة المسؤولة عن المظاهر السريرية.

يتنوع العرض السريري لهذه الأمراض، ويتراوح من غياب الأعراض إلى أعراض سريرية واضحة.

يعتمد تشخيص هذه الأمراض بشكل أساسي على فحص حديثي الولادة، باستخدام تقنيات الكشف (قياس الطيف الكتلي الترادفي (MS/MS)، والتقنيات الكروماتوجرافية، وما إلى ذلك...).

نمت رعاية المرضى بشكل كبير في السنوات الأخيرة بالاعتماد بشكل أساسي على العلاج الغذائي والدوائي تحت إشراف اختصاصي تغذية متمرس. بالإضافة إلى ذلك، يتم البحث في خطوط جديدة للتدخل العلاجي.



Références bibliographiques



- [1] Maladies Héréditaires du Métabolisme. Filière G2M groupement des maladies héréditaires du métabolisme n.d. <http://www.filiere-g2m.fr/pathologies/maladies-hereditaires-du-metabolisme/> (accessed February 9, 2022).
- [2] Graff M. Biological roles of phenylalanine and its derivatives; The genetic disorder phenylketonuria and its possible treatment; Potential separation methods of phenylalanine enantiomers and biological functions of D-phenylalanine, 2015, p. 1–25.
- [3] Phenylalanine : dietary sources, functions and health effects | Williamson, Darlene | download n.d. <https://1lib.ma/book/2573085/be8be9> (accessed September 24, 2021).
- [4] Ellis H. Sir Frederick Gowland Hopkins: Nobel Laureate and pioneer British biochemist. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011;72:414. <https://doi.org/10.12968/hmed.2011.72.7.414>.
- [5] Nongonierma AB, FitzGerald RJ. Milk proteins as a source of tryptophan-containing bioactive peptides. *Food Funct* 2015;6:2115–27. <https://doi.org/10.1039/C5FO00407A>.
- [6] Kohlmeier M. Chapter 8 - Amino Acids and Nitrogen Compounds. In: Kohlmeier M, editor. *Nutrient Metabolism (Second Edition)*, San Diego: Academic Press; 2015, p. 265–477. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387784-0.00008-0>.

- [7] Newbould E, Pinto A, Evans S, Ford S, O'Driscoll M, Ashmore C, et al. Accidental Consumption of Aspartame in Phenylketonuria: Patient Experiences. *Nutrients* 2021;13:707.
<https://doi.org/10.3390/nu13020707>.
- [8] Quels sont les Aliments qui contiennent de la Tyrosine? Doctonat 2020.
<https://doctonat.com/tyrosine-aliments/> (accessed August 6, 2021).
- [9] Avis relatif à une demande d'évaluation de l'emploi de tyrosine dans un complément alimentaire (en tant qu'additif nutritionnel) | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail n.d. <https://www.anses.fr/fr/content/avis-relatif-%C3%A0-une-demande-d%C3%A9valuation-de-lemploi-de-tyrosine-dans-un-compl%C3%A9ment-alimentai-0> (accessed August 6, 2021).
- [10] Matthews DE. An overview of phenylalanine and tyrosine kinetics in humans. *J Nutr* 2007;137:1549S-1555S; discussion 1573S-1575S.
<https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1549S>.
- [11] Bhagavan NV, Ha C-E. Protein and Amino Acid Metabolism. *Essentials of Medical Biochemistry*, Elsevier; 2015, p. 227–68.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416687-5.00015-4>.
- [12] Satyanarayana U, Chakrapani U. *Biochemistry (with clinical concepts & case studies)*. New Delhi: Elsevier Health Sciences APAC; 2015.

- [13] Spronsen FJ van, Wegberg AM van, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017;5:743–56. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5).
- [14] Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Rev Mol Diagn* 2014;14:655–71. <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.923760>.
- [15] Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB Life* 2013;65:341–9. <https://doi.org/10.1002/iub.1150>.
- [16] Flydal MI, Alcorlo-Pagés M, Johannessen FG, Martínez-Caballero S, Skjærven L, Fernandez-Leiro R, et al. Structure of full-length human phenylalanine hydroxylase in complex with tetrahydrobiopterin. *PNAS* 2019;116:11229–34. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902639116>.
- [17] Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008;29:31–41.
- [18] Kim HK, Han J. Tetrahydrobiopterin in energy metabolism and metabolic diseases. *Pharmacol Res* 2020;157:104827. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104827>.
- [19] Evers RAF, van Vliet D, van Spronsen FJ. Tetrahydrobiopterin treatment in phenylketonuria: A repurposing approach. *J Inherit Metab Dis* 2020;43:189–99. <https://doi.org/10.1002/jimd.12151>.

- [20] Gonçalves DA, Jasiulionis MG, Melo FHM de. The Role of the BH4 Cofactor in Nitric Oxide Synthase Activity and Cancer Progression: Two Sides of the Same Coin. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22:9546. <https://doi.org/10.3390/ijms22179546>.
- [21] Patrícia FS, Fernanda M, José HC, Fabiola C, Emilio LS, Gustavo CF. Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. *Aging and Disease* 2015;6:390. <https://doi.org/10.14336/AD.2015.0827>.
- [22] FMPMC-PS - Composés azotés - Objectifs au cours de Biochimie DCEM3 Biochimie métabolique et Régulations C1 n.d. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/CNbioch/POLY.Chp.9.5.&Ext.102.html> (accessed September 23, 2021).
- [23] Amino Acid Metabolism, Third Edition | David A Bender(auth.) | download n.d. <https://1lib.ma/book/2149574/f9efd9> (accessed September 23, 2021).
- [24] Naik P. *Essentials of biochemistry*. 2012.
- [25] Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:9–21. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_2.
- [26] Amino Acid Metabolism, Third Edition | David A Bender(auth.) | download n.d. <https://1lib.ma/book/2149574/f9efd9?dsorce=recommend> (accessed September 29, 2021).

- [27] Mehere P, Han Q, Lemkul JA, Vavricka CJ, Robinson H, Bevan DR, et al. Tyrosine aminotransferase: biochemical and structural properties and molecular dynamics simulations. *Protein Cell* 2010;1:1023–32. <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0128-5>.
- [28] Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology (Amino Acids and Peptides in the Nervous System) | Simo S. Oja, Arne Schousboe, Pirjo Saransaari, Abel Lajtha | download n.d. <https://1lib.ma/book/651912/1c9780> (accessed October 7, 2021).
- [29] Atlas of Inherited Metabolic Diseases | William L Nyhan (Author); Bruce A. Barshop (Author); Georg F Hoffmann (Author) | download n.d. <https://1lib.ma/book/5953966/61b90d> (accessed October 5, 2021).
- [30] Atlas Of Inherited Metabolic Diseases | William L Nyhan, Bruce A Barshop, Aida I Al-Aqeel | download n.d. <https://book4you.org/book/16919624/97505b> (accessed October 6, 2021).
- [31] Feng A-N, Huang C-W, Lin C-H, Chang Y-L, Ni M-Y, Lee H-J. Role of the N-terminus in human 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase activity. *J Biochem* 2020;167:315–22. <https://doi.org/10.1093/jb/mvz092>.
- [32] [PDF] The Interactions in the Carboxyl Terminus of Human 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase Are Critical to Mediate the Conformation of the Final Helix and the Tail to Shield the Active Site for Catalysis | Semantic Scholar n.d.

- [33] Naveed M, Tehreem S, Mehboob MZ. In-Silico analysis of missense SNPs in Human HPPD gene associated with Tyrosinemia type III and Hawkinsinuria. *Comput Biol Chem* 2019;80:284–91. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.04.007>.
- [34] Wang X, Shang Y, Yang L, Tan X, Zhang H, Shan C, et al. HPD overexpression predicts poor prognosis in breast cancer. *Pathology - Research and Practice* 2019;215:152524. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152524>.
- [35] Bernini A, Galderisi S, Spiga O, Amarabom CO, Santucci A. Transient pockets as mediators of gas molecules routes inside proteins: The case study of dioxygen pathway in homogentisate 1,2-dioxygenase and its implication in Alkaptonuria development. *Comput Biol Chem* 2020;88:107356. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107356>.
- [36] Setlhare B, Kumar A, Mokoena MP, Olaniran AO. Catechol 1,2-Dioxygenase is an Analogue of Homogentisate 1,2-Dioxygenase in *Pseudomonas chlororaphis* Strain UFB2. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20:61. <https://doi.org/10.3390/ijms20010061>.
- [37] Gallagher JA, Ranganath LR, Zatkova A. Alkaptonuria☆. Reference Module in Life Sciences, Elsevier; 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.06029-5>.
- [38] Ascher DB, Spiga O, Sekelska M, Pires DEV, Bernini A, Tiezzi M, et al. Homogentisate 1,2-dioxygenase (HGD) gene variants, their analysis and genotype-phenotype correlations in the largest cohort of patients with AKU. *Eur J Hum Genet* 2019;27:888–902. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0354-0>.

- [39] Yang Y, Guo J, Chen W, Zhao R, Tang J, Meng X, et al. First report of HGD mutations in a Chinese with alkaptonuria. *Gene* 2013;518:467–9. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.01.020>.
- [40] Weiss AKH, Loeffler JR, Liedl KR, Gstach H, Jansen-Dürr P. The fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) superfamily of enzymes: multifunctional enzymes from microbes to mitochondria. *Biochem Soc Trans* 2018;46:295–309. <https://doi.org/10.1042/BST20170518>.
- [41] Tanguay RM, Bergeron A, Jorquera R. Chapter 40 - Hepatorenal Tyrosinemia. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW, editors. *Genetic Diseases of the Kidney*, San Diego: Academic Press; 2009, p. 681–91. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-449851-8.00040-1>.
- [42] Hereditary Tyrosinemia : Pathogenesis, Screening and Management | Tanguay, Robert M | download n.d. <https://1lib.ma/book/3375719/eef2b2> (accessed September 29, 2021).
- [43] Gil-Martínez J, Macias I, Unione L, Bernardo-Seisdedos G, Lopitz-Otsoa F, Fernandez-Ramos D, et al. Therapeutic Targeting of Fumaryl Acetoacetate Hydrolase in Hereditary Tyrosinemia Type I. *Int J Mol Sci* 2021;22:1789. <https://doi.org/10.3390/ijms22041789>.
- [44] Goldstein DS. Catecholamines 101. *Clin Auton Res* 2010;20:331–52. <https://doi.org/10.1007/s10286-010-0065-7>.
- [45] Van Bockstaele EJ, Ross JA. Catecholamine dysregulation and neurodegenerative disease: From molecular mechanisms to circuit dysfunction. *Brain Res* 2019;1702:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.05.019>.

- [46] Eiden LE, editor. A new era of catecholamines in the laboratory and clinic. First edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier; 2013.
- [47] Blanco A, Blanco G. Chapter 16 - Amino Acid Metabolism. In: Blanco A, Blanco G, editors. Medical Biochemistry, Academic Press; 2017, p. 367–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803550-4.00016-1>.
- [48] De SFDPE, médicale (CNPM) C national de pharmacologie. Neuropsychopharmacologie. Elsevier Health Sciences; 2019.
- [49] Mahmoodi N, Harijan RK, Schramm VL. Transition-State Analogues of Phenylethanolamine N-Methyltransferase. J Am Chem Soc 2020;142:14222–33. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05446>.
- [50] Tekin I, Roskoski R, Carkaci-Salli N, Vrana KE. Complex molecular regulation of tyrosine hydroxylase. J Neural Transm (Vienna) 2014;121:1451–81. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1238-7>.
- [51] Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. Arch Biochem Biophys 2011;508:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.12.017>.
- [52] Merino P. Chemical Biology of Neurodegeneration: A Molecular Approach. John Wiley & Sons; 2019.

- [53] Nagatsu T, Nagatsu I. Tyrosine hydroxylase (TH), its cofactor tetrahydrobiopterin (BH₄), other catecholamine-related enzymes, and their human genes in relation to the drug and gene therapies of Parkinson's disease (PD): historical overview and future prospects. *J Neural Transm* 2016;123:1255–78. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1596-4>.
- [54] Bertoldi M. Mammalian Dopa decarboxylase: structure, catalytic activity and inhibition. *Arch Biochem Biophys* 2014;546:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.12.020>.
- [55] Guenter J, Lenartowski R. Molecular characteristic and physiological role of DOPA-decarboxylase. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 2016. <https://doi.org/10.5604/17322693.1227773>.
- [56] Giardina G, Montioli R, Gianni S, Cellini B, Paiardini A, Voltattorni CB, et al. Open conformation of human DOPA decarboxylase reveals the mechanism of PLP addition to Group II decarboxylases. *PNAS* 2011;108:20514–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1111456108>.
- [57] Gonzalez-Lopez E, Vrana KE. Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease. *J Neurochem* 2020;152:157–81. <https://doi.org/10.1111/jnc.14893>.
- [58] Deutch AY, Roth RH. Chapter 7 - Pharmacology and Biochemistry of Synaptic Transmission: Classical Transmitters. In: Byrne JH, Heidelberger R, Waxham MN, editors. *From Molecules to Networks* (Third Edition), Boston: Academic Press; 2014, p. 207–37. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397179-1.00007-5>.

- [59] Berends AMA, Eisenhofer G, Fishbein L, van der Horst-Schrivers ANA, Kema IP, Links TP, et al. Intricacies of the Molecular Machinery of Catecholamine Biosynthesis and Secretion by Chromaffin Cells of the Normal Adrenal Medulla and in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers* 2019;11:1121. <https://doi.org/10.3390/cancers11081121>.
- [60] Qian W, Liu W, Zhu D, Cao Y, Tang A, Gong G, et al. Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020;20:173–85. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8687>.
- [61] Lai X, Wichers HJ, Soler-Lopez M, Dijkstra BW. Structure and Function of Human Tyrosinase and Tyrosinase-Related Proteins. *Chemistry* 2018;24:47–55. <https://doi.org/10.1002/chem.201704410>.
- [62] D’Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci* 2016;17:E1144. <https://doi.org/10.3390/ijms17071144>.
- [63] Seruggia D, Josa S, Fernández A, Montoliu L. The structure and function of the mouse tyrosinase locus. *Pigment Cell Melanoma Res* 2021;34:212–21. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12942>.
- [64] Dolinska MB, Kus NJ, Farney SK, Wingfield PT, Brooks BP, Sergeev YV. Oculocutaneous albinism type 1: link between mutations, tyrosinase conformational stability, and enzymatic activity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017;30:41–52. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12546>.
- [65] Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2011.

- [66] Vasudevan DM, Sreekumari S, Vaidyanathan K. Textbook of biochemistry for medical students. Seventh edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD; 2013.
- [67] Martin KS, Azzolini M, Lira Ruas J. The kynurenine connection: how exercise shifts muscle tryptophan metabolism and affects energy homeostasis, the immune system, and the brain. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020;318:C818–30. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00580.2019>.
- [68] Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, Lennon MJ, Lim CK, Jacobs K, et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology* 2017;112:373–88. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.024>.
- [69] Castro-Portuguez R, Sutphin GL. Kynurenine pathway, NAD⁺ synthesis, and mitochondrial function: Targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan. *Exp Gerontol* 2020;132:110841. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110841>.
- [70] Ball H, Yuasa H, Austin CJD, Weiser S, Hunt N. Indoleamine 2,3-dioxygenase-2; a new enzyme in the kynurenine pathway. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2009. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.01.005>.
- [71] Tricklebank MD, editor. The serotonin system: history, neuropharmacology, and pathology. San Deigo: Elsevier; 2019.

- [72] Kuhn DM, Hasegawa H. Tryptophan hydroxylase and serotonin synthesis regulation. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, vol. 31, Elsevier; 2020, p. 239–56. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64125-0.00012-8>.
- [73] Tidemand KD, Peters GH, Harris P, Stensgaard E, Christensen HEM. Isoform-Specific Substrate Inhibition Mechanism of Human Tryptophan Hydroxylase. *Biochemistry* 2017;56:6155–64. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00763>.
- [74] Kulikova EA, Kulikov AV. Tryptophan hydroxylase 2 as a therapeutic target for psychiatric disorders: focus on animal models. *Expert Opin Ther Targets* 2019;23:655–67. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1634691>.
- [75] Cipolla-Neto J, Amaral FG do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev* 2018;39:990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
- [76] Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015;61:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>.
- [77] Wu Z, Huang S, Zou J, Wang Q, Naveed M, Bao H, et al. Autism spectrum disorder (ASD): Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020;130:110496. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110496>.
- [78] Woolf LI, Adams J. The Early History of PKU. *Int J Neonatal Screen* 2020;6:E59. <https://doi.org/10.3390/ijns6030059>.

- [79] Walkowiak D. Ivar Asbjørn Følling – człowiek, który odkrył fenylketonurię. *Pediatrica Polska* 2017;92:114–8.
<https://doi.org/10.1016/j.pepo.2016.07.002>.
- [80] Muntau AC, Gersting SW. Phenylketonuria as a model for protein misfolding diseases and for the development of next generation orphan drugs for patients with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:649–58. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9185-4>.
- [81] Centerwall SA, Centerwall WR. The Discovery of Phenylketonuria: The Story of a Young Couple, Two Retarded Children, and a Scientist. *Pediatrics* 2000;105:89–103. <https://doi.org/10.1542/peds.105.1.89>.
- [82] van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:1–19.
<https://doi.org/crispr>.
- [83] Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet* 2020;107:234–50.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>.
- [84] La phénylcétonurie, une maladie rare qui touche les bébés et dont le traitement est indisponible au Maroc. *Hespress Français* 2019.
<https://fr.hespress.com/80832-la-phenylcetonurie-la-galere-des-familles-face-a-la-cherte-et-lindisponibilite-du-traitement-au-maroc.html>
(accessed December 1, 2021).
- [85] Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat* 2016;37:508–15. <https://doi.org/10.1002/humu.22980>.

- [86] Foreman PK, Margulis AV, Alexander K, Shediak R, Calingaert B, Harding A, et al. Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:253. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01874-6>.
- [87] Sumánszki C, Barta AG, Reismann P. [Adult phenylketonuria]. *Orv Hetil* 2017;158:1857–63. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30888>.
- [88] Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson É, Guéant J-L, Feillet F. [Phenylketonuria, from diet to gene therapy]. *Med Sci (Paris)* 2020;36:725–34. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020127>.
- [89] Ashe K, Kelso W, Farrand S, Panetta J, Fazio T, De Jong G, et al. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Front Psychiatry* 2019;10:561. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00561>.
- [90] Canton M, Gall DL, Feillet F, Roy A. Chapitre 16. Neuropsychologie de la phénylcétonurie : actualités et enjeux. De Boeck Supérieur; 2018.
- [91] Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University*. Cham: Springer International Publishing; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14621-8>.
- [92] Lu L, Ben X, Xiao L, Peng M, Zhang Y. AMP-activated protein kinase activation in mediating phenylalanine-induced neurotoxicity in experimental models of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:679–87. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0115-6>.

- [93] Wiedemann A, Jeannesson É, Oussalah A, Guéant J-L, Guéant-Rodriguez R-M, Feillet F. Le dépistage de la phénylcétonurie en France. *Med Sci (Paris)* 2021;37:468–73.
<https://doi.org/10.1051/medsci/2021061>.
- [94] Borrajo GJC. Newborn Screening for Phenylketonuria: Latin American Consensus Guidelines. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016;4:232640981668276.
<https://doi.org/10.1177/2326409816682764>.
- [95] Chace DH, Hannon WH. Technological Journey From Colorimetric to Tandem Mass Spectrometric Measurements in the Diagnostic Investigation for Phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016;4:232640981667173.
<https://doi.org/10.1177/2326409816671733>.
- [96] Bodamer OA. Screening for Phenylketonuria. *Ann Nestlé [Engl]* 2010;68:53–7. <https://doi.org/10.1159/000312812>.
- [97] Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology* 2008;40:104–15.
<https://doi.org/10.1080/00313020701813743>.
- [98] Gundorova P, Kuznetcova IA, Baydakova GV, Stepanova AA, Itkis YS, Kakaulina VS, et al. BH4-deficient hyperphenylalaninemia in Russia. *PLoS ONE* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249608>.
- [99] Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs* 2019;79:495–500.
<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01079-z>.

- [100] MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020;15:171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>.
- [101] Houck G. *Challenges to Breastfeeding Infants With Phenylketonuria* 2015.
- [102] Kose E, Aksoy B, Kuyum P, Tuncer N, Arslan N, Ozturk Y. The Effects of Breastfeeding in Infants With Phenylketonuria. *J Pediatr Nurs* 2018;38:27–32. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2017.10.009>.
- [103] Muntau AC, Adams DJ, Bélanger-Quintana A, Bushueva TV, Cerone R, Chien Y-H, et al. International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 2019;127:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.004>.
- [104] Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2018;124:223–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.002>.
- [105] Mahan KC, Gandhi MA, Anand S. Pegvaliase: a novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Curr Med Res Opin* 2019;35:647–51. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1528215>.
- [106] Grisch-Chan HM, Schwank G, Harding CO, Thöny B. State-of-the-Art 2019 on Gene Therapy for Phenylketonuria. *Hum Gene Ther* 2019;30:1274–83. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.111>.

- [107] Yeo M, Turner C, Dalton NR, Rahman Y, Vara R. Clinical utilization of dried blood spot nitisinone (NTBC) and succinylacetone (SA) concentrations in hereditary tyrosinaemia type 1 - A UK centre experience. *Ann Clin Biochem* 2020;57:412–9. <https://doi.org/10.1177/0004563220961760>.
- [108] Sarodaya N, Suresh B, Kim K-S, Ramakrishna S. Protein Degradation and the Pathologic Basis of Phenylketonuria and Hereditary Tyrosinemia. *Int J Mol Sci* 2020;21:E4996. <https://doi.org/10.3390/ijms21144996>.
- [109] Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- [110] Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017;19. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.101>.
- [111] Macias I, Laín A, Bernardo-Seisdedos G, Gil D, Gonzalez E, Falcon-Perez JM, et al. Hereditary tyrosinemia type I-associated mutations in fumarylacetoacetate hydrolase reduce the enzyme stability and increase its aggregation rate. *Journal of Biological Chemistry* 2019;294:13051–60. <https://doi.org/tuss>.
- [112] Morrow G, Angileri F, Tanguay RM. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:25–48. <https://doi.org/diagnostic>.

- [113] Moore M, Koenig AE, Hillgartner MA, Otap CC, Barnby E, MacGregor G. Abnormal social behavior in mice with tyrosinemia type I is associated with an increase of myelin in the cerebral cortex. *Metabolic Brain Disease* 2017. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0071-8>.
- [114] Mitchell G, Russo PA, Dubois J, Halac U, Alvarez F. Tyrosinemia in Children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Bezerra JA, Mack CL, Shneider BL, editors. *Liver Disease in Children*. 5th ed., Cambridge University Press; 2021, p. 548–69. <https://doi.org/10.1017/9781108918978.031>.
- [115] Šikonja J, Breclj J, Tansek M, Lampret B, Torkar A, Klemencic S, et al. Clinical and genetic characteristics of two patients with tyrosinemia type 1 in Slovenia -A novel fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) intronic disease-causing variant. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2022;30:100836. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100836>.
- [116] van Spronsen FJ, van Rijn M, Meyer U, Das AM. Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:197–204. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_18.
- [117] Daly A, Evans S, Pinto A, Ashmore C, MacDonald A. Casein Glycomacropeptide: An Alternative Protein Substitute in Tyrosinemia Type I. *Nutrients* 2021;13:3224. <https://doi.org/10.3390/nu13093224>.
- [118] van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CEM, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. *Pediatr Drugs* 2019;21:413–26. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00364-4>.

- [119] González-Lamuño D, Sánchez-Pintos P, Andrade F, Couce ML, Aldámiz-Echevarría L. Treatment adherence in tyrosinemia type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:256. <https://doi.org/tyrosinemia>.
- [120] Das A. Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1 (HT-1). *The Application of Clinical Genetics* 2017. <https://doi.org/10.2147/TACG.S113310>.
- [121] Li N, Gou S, Wang J, Zhang Q, Huang X, Xie J, et al. CRISPR/Cas9-Mediated Gene Correction in Newborn Rabbits with Hereditary Tyrosinemia Type I. *Mol Ther* 2021;29:1001–15. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.023>.
- [122] Peña-Quintana L, Scherer G, Curbelo-Estévez ML, Jiménez-Acosta F, Hartmann B, La Roche F, et al. Tyrosinemia type II: Mutation update, 11 novel mutations and description of 5 independent subjects with a novel founder mutation. *Clin Genet* 2017;92:306–17. <https://doi.org/10.1111/cge.13003>.
- [123] *Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf* n.d.
- [124] Gokay S, Kendirci M, Ustkoyuncu PS, Kardas F, Bayram AK, Per H, et al. Tyrosinemia type II: Novel mutations in TAT in a boy with unusual presentation. *Pediatr Int* 2016;58:1069–72. <https://doi.org/10.1111/ped.13062>.
- [125] Zribi H, Souissi A, Azzouz H, Tebib N, Mokni M. [Richner-Hanhart syndrome]. *Presse Med* 2016;45:264–5. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.03.016>.

- [126] Maji B, Dhar S, Ghosh AK, Basu S. Richner-Hanhart Syndrome: A case report of an 11 month old female 2013.
<https://doi.org/10.4038/SLJCH.V42I4.6271>.
- [127] Carvalho-Silva M, Gomes LM, Scaini G, Rebelo J, Damiani AP, Pereira M, et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases DNA damage in brain of rats subjected to a chemically induced chronic model of Tyrosinemia type II. *Metab Brain Dis* 2017;32:1043–50.
<https://doi.org/10.1007/s11011-017-9994-3>.
- [128] Defects in Metabolism of Amino Acids - ClinicalKey n.d.
<https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323529501001036> (accessed January 11, 2022).
- [129] F G, N N, N N. Familial Richner-Hanhart syndrome: Report of a sibling with incomplete presentation. *Dermatologic Therapy* 2020;33.
<https://doi.org/10.1111/dth.14072>.
- [130] Barroso F, Correia J, Bandeira A, Carmona C, Vilarinho L, Almeida M, et al. TYROSINEMIA TYPE III: A CASE REPORT OF SIBLINGS AND LITERATURE REVIEW. *Rev Paul Pediatr* 2020;38:e2018158.
<https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018158>.
- [131] Blundell J, Frisson S, Chakrapani A, Kearney S, Vijay S, MacDonald A, et al. Markers of cognitive function in individuals with metabolic disease: Morquio syndrome and tyrosinemia type III. *Cogn Neuropsychol* 2018;35:120–47.
<https://doi.org/10.1080/02643294.2018.1443913>.

- [132] Vakili S, Emami M, Mobini M, Vakili R. Tyrosinemia type III: A case report with a seven-year follow-up 2021. <https://doi.org/10.22038/IJP.2021.56791.4451>.
- [133] Najafi R, Mostofizadeh N, Hashemipour M. A Case of Tyrosinemia Type III with Status Epilepticus and Mental Retardation. *Adv Biomed Res* 2018;7:7. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.223740>.
- [134] Davison AS, Hughes AT, Milan AM, Sireau N, Gallagher JA, Ranganath LR. Alkaptonuria - Many questions answered, further challenges beckon. *Ann Clin Biochem* 2020;57:106–20. <https://doi.org/10.1177/0004563219879957>.
- [135] Rovenský J, Stančíková M. History. In: Rovenský J, Urbánek T, Ol'ga B, Gallagher JA, editors. *Alkaptonuria and Ochronosis*, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 5–7. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15108-3_3.
- [136] Zatkova A, Ranganath L, Kádasi L. Alkaptonuria: Current Perspectives. *The Application of Clinical Genetics* 2020;Volume 13:37–47. <https://doi.org/10.2147/TACG.S186773>.
- [137] Zatkova A, Sedlackova T, Radvansky J, Polakova H, Nemethova M, Aquaron R, et al. Identification of 11 Novel Homogentisate 1,2 Dioxygenase Variants in Alkaptonuria Patients and Establishment of a Novel LOVD-Based HGD Mutation Database. In: c/o ACB, editor. *JIMD Reports - Case and Research Reports*, 2012/1, vol. 4, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012, p. 55–65. https://doi.org/10.1007/8904_2011_68.

- [138] Gallagher JA, Dillon JP, Ranganath LR. Development of an effective therapy for alkaptonuria – Lessons for osteoarthritis. *Rheumatology and Immunology Research* 2021;2:79–85. <https://doi.org/10.2478/rir-2021-0011>.
- [139] Mwafi NR, Ali DA, Khalil RW, Alsbou' IN, Saraireh AM, Department of biochemistry and molecular biology, Faculty of Medicine, Mutah University, Al-karak 61710, Jordan, et al. Novel R225C variant identified in the *HGD* gene in Jordanian patients with alkaptonuria. *AIMS Molecular Science* 2021;8:60–75. <https://doi.org/10.3934/molsci.2021005>.
- [140] Lai C-Y, Tsai I-J, Chiu P-C, Ascher DB, Chien Y-H, Huang Y-H, et al. A novel deep intronic variant strongly associates with Alkaptonuria. *Npj Genom Med* 2021;6:1–6. <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00252-2>.
- [141] Cicaloni V, Spiga O, Dimitri GM, Maiocchi R, Millucci L, Giustarini D, et al. Interactive alkaptonuria database: investigating clinical data to improve patient care in a rare disease. *FASEB j* 2019;33:12696–703. <https://doi.org/10.1096/fj.201901529R>.
- [142] Braconi D, Millucci L, Bernardini G, Santucci A. Oxidative stress and mechanisms of ochronosis in alkaptonuria. *Free Radic Biol Med* 2015;88:70–80. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.021>.
- [143] Sharabi AF, Goudar RB. Alkaptonuria. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

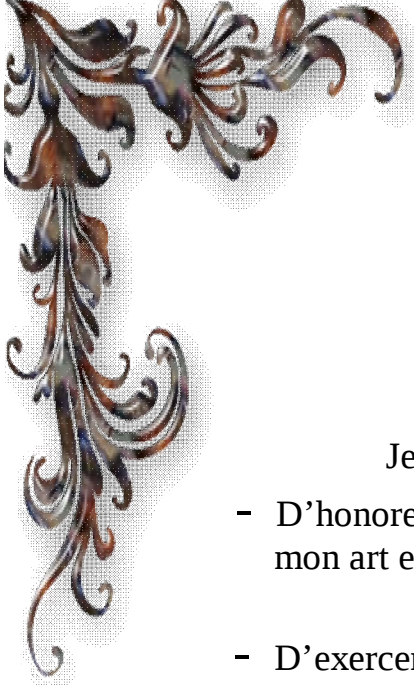
- [144] Gallagher JA, Dillon JP, Sireau N, Timmis O, Ranganath LR.
Alkaptonuria: An example of a “fundamental disease”—A rare disease with important lessons for more common disorders. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2016;52:53–7.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.02.020>.
- [145] Moshirfar M, Kuang GT, Ronquillo Y. Ocular Manifestations Of Alkaptonuria. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [146] Mwambingu TL, Hide G. Case 208: Alkaptonuria. *Radiology* 2014;272:608–11. <https://doi.org/10.1148/radiol.14121842>.
- [147] Dhyani R, Shankar K, Bhatt A, Jain S, Hussain A, Navani NK.
Homogentisic Acid-Based Whole-Cell Biosensor for Detection of Alkaptonuria Disease. *Analytical Chemistry* 2021.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04914>.
- [148] Jacomelli G, Micheli V, Bernardini G, Millucci L, Santucci A. Quick Diagnosis of Alkaptonuria by Homogentisic Acid Determination in Urine Paper Spots. In: Morava E, Baumgartner M, Patterson M, Rahman S, Zschocke J, Peters V, editors. *JIMD Reports*, Volume 31, Berlin, Heidelberg: Springer; 2017, p. 51–6.
https://doi.org/10.1007/8904_2016_554.
- [149] Ladjouze-Rezig A, Aquaron R. Alcaptonurie, ochronose et arthropathie ochronotique. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2011;78:231–8.
<https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2011.06.005>.

- [150] Olsson B, Ranganath L, Arnoux J, Imrich R, Milan A, Rudebeck M. Effects of a protein-restricted diet on body weight and serum tyrosine concentrations in patients with alkaptonuria. *JIMD Rep* 2021;63:41–9. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12255>.
- [151] Wolffenbuttel BHR, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Preventive use of nitisinone in alkaptonuria. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:343. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01977-0>.
- [152] Aquaron R. Passé, présent et futur de l'albinisme humain. *La Presse Médicale* 2017;46:645–7. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.014>.
- [153] Marçon CR, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol* 2019;94:503–20. <https://doi.org/guideli>.
- [154] Lasseaux E, Plaisant C, Michaud V, Pennamen P, Trimouille A, Gaston L, et al. Molecular characterization of a series of 990 index patients with albinism. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018;31:466–74. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12688>.
- [155] Kromberg JGR. Chapter 3 - Epidemiology of Albinism. In: Kromberg J, Manga P, editors. *Albinism in Africa*, Academic Press; 2018, p. 57–79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813316-3.00003-9>.
- [156] Federico JR, Krishnamurthy K. Albinism. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

- [157] Garrido G, Fernández A, Montoliu L. HPS11 and OCA8: Two new types of albinism associated with mutations in *BLOC1S5* and *DCT* genes. *Pigment Cell Melanoma Res* 2021;34:10–2.
<https://doi.org/10.1111/pcmr.12929>.
- [158] Denis D, Bui Quoc E, Aziz-Alessi A. *Ophtalmologie pédiatrique: rapport 2017*. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017.
- [159] Kruijt CC, Gradstein L, Bergen AA, Florijn RJ, Arveiler B, Lasseaux E, et al. The Phenotypic and Mutational Spectrum of the FHONDA Syndrome and Oculocutaneous Albinism: Similarities and Differences. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022;63:19.
<https://doi.org/10.1167/iovs.63.1.19>.
- [160] Karim S, Saharti S, Alganmi N, Mirza Z, Alfares A, Turkistany S, et al. Two Novel Homozygous HPS6 Mutations (Double Mutant) Identified by Whole-Exome Sequencing in a Saudi Consanguineous Family Suspected for Oculocutaneous Albinism. *Life (Basel)* 2021;12:14.
<https://doi.org/10.3390/life12010014>.
- [161] Ajitkumar A, Yarrarapu SNS, Ramphul K. *Chediak Higashi Syndrome*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [162] Moreno-Artero E, Morice-Picard F, Bremond-Gignac D, Drumare-Bouvet I, Duncombe-Poulet C, Leclerc-Mercier S, et al. Management of albinism: French guidelines for diagnosis and care. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:1449–59.
<https://doi.org/10.1111/jdv.17275>.

- [163] Velázquez-Díaz P, Nakajima E, Sorkhdini P, Hernandez-Gutierrez A, Eberle A, Yang D, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome and Lung Disease: Pathogenesis and Therapeutics. *Front Pharmacol* 2021;12:644671. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644671>.
- [164] Fernández A, Hayashi M, Garrido G, Montero A, Guardia A, Suzuki T, et al. Genetics of non-syndromic and syndromic oculocutaneous albinism in human and mouse. *Pigment Cell & Melanoma Research* 2021;34:786–99. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12982>.
- [165] Liu S, Kuht HJ, Moon EH, Maconachie GDE, Thomas MG. Current and emerging treatments for albinism. *Surv Ophthalmol* 2021;66:362–77. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.10.007>.
- [166] Lee H, Scott J, Griffiths H, Self JE, Lotery A. Oral levodopa rescues retinal morphology and visual function in a murine model of human albinism. *Pigment Cell Melanoma Res* 2019;32:657–71. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12782>.
- [167] Hashmi MS, Gupta V. Hartnup Disease. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [168] Zhu Y, Chen L, He J, Chen Y, Gou H, Ma L, et al. Study of Seizure-Manifested Hartnup Disorder Case Induced by Novel Mutations in SLC6A19. *Open Life Sciences* 2018;13:22–7. <https://doi.org/10.1515/biol-2018-0003>.

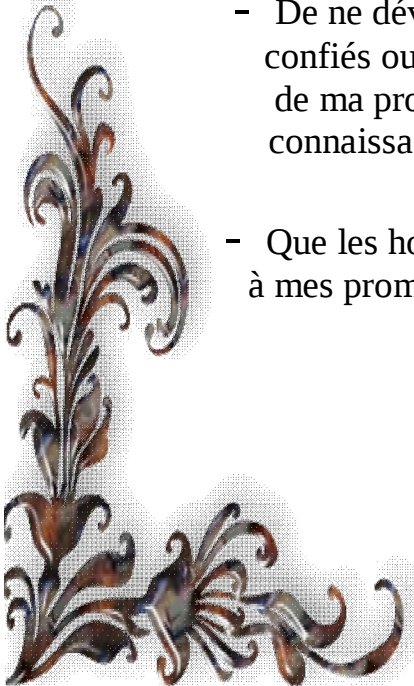
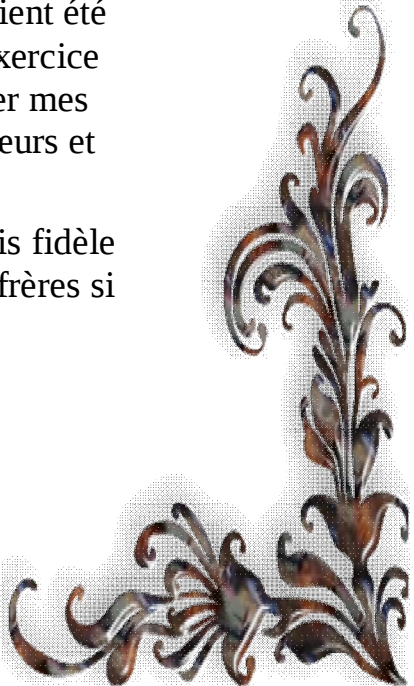
- [169] Wang X, Li X-Y, Piao Y, Yuan G, Lin Y, Chen H, et al. Hartnup disease presenting as hereditary spastic paraplegia and severe peripheral neuropathy. *Am J Med Genet A* 2022;188:237–42. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62475>.
- [170] Hadi TA. PROTEIN POWERHOUSE CRITICAL THINKING AND APPLICATION EXERCISE (M06) n.d.:1.
- [171] Haijes HA, Prinsen HCMT, de Sain-van der Velden MGM, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM, Jans JJM. Accurate discrimination of Hartnup disorder from other aminoacidurias using a diagnostic ratio. *Mol Genet Metab Rep* 2019;22:100551. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100551>.



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
 - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.
- 
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم



- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لا حظي بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 47

سنة : 2022

شذوذ استقلاب الاحماض الامينية العطرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة ريم السولامي

المزودة في 2 نونبر 1996 بالقنيطرة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : بيلة الفينيل كيتون؛ بيلة تيروسين الدم؛ بيلة كابتونية؛ المهق؛
مرض هارتنوب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرفة

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيدة سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الحيوية
السيد أحمد كاوي
أستاذ في طب الأطفال
السيد عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية