



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم : البيوكيمياء و البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Département : Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Moléculaire et Santé

Intitulé :

Aminoacidopathies : états des lieux et investigation en biologie

Présenté et soutenu par :

Le : 28 /09/2015

Merrouche naim

Zeghmar hocine

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme SAMRA, I. (M.A - UFM Constantine 1).

Rapporteurs : Mme BENMEBAREK, K (M.C - UFM Constantine 3).

Mme KAHALI, L. (M.A - CHU Constantine 1).

Examinatrice : Mme BELATRECHE, M. (M.A - UFM Constantine 1).

Année universitaire
2014 – 2015

Remerciements

*Avant toute chose, nous tenons à remercier dieu le tout puissant,
pour nous avoir donné la force et la patience.*

Nos vifs remerciements s'adressent :

Aux honorables membres de jury

- * A notre encadreur Madame **Kahali linda**, maitre assistante à la faculté des sciences de la nature et de la vie, université frères Mentouri de Constantine, pour son soutien et sa contribution à la réalisation de ce travail et pour ses précieux conseils.*
- * A madame **Ben mebarek Karima** maitre assistante à la faculté des sciences médicales à l'hôpital universitaire de Constantine pour nous permettant à la réalisation de ce travail.*

- * A nos professeurs sans exception qui n'ont ménagé aucun effort pour nous avoir d'acquérir toutes ces connaissances durant toute notre formation*
- * Sans oublier la grande famille de biologie : enseignants, étudiants, administrateurs et techniciens.*
- * A toutes les membres du laboratoire de biochimie et service de nursery et de pédiatrie de CHU Constantine.*

Merci infiniment à tous

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné u magnifique
modèle de labeur et de persévérance*

Vous êtes l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

*Puisse dieu, le tout puissant, puis vous préserver et vous accorder santé, longue vie et
bonheur.*

A mon frère Sofiane et ma sœur.

*Merci pour tout ... pour votre amour, la confiance et l'énergie que vous m'aviez
donné... Merci pour votre aide précieuse, gentillesse, bonne humeur.*

*A mes enseignants de l'école primaire jusqu'à l'université dont les conseils précieux m'ont
guidée ; qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.*

*A mon binôme Hocine qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail et à sa
famille.*

A tous mes amis, je vous remercie de votre patience vous m'aidée toujours.

A toute ma promotion de master BMS.

Naim

Dédicace

Merci allah, mon dieu, pour m'avoir donné la santé, la force nécessaire et le courage pour mener a réalisé ce travail

Je dédie ce modeste travail à :

- Ma mère ; le symbole de tendresse, qui a sacrifié pour mon bonheur et ma réussite.

- Mon père ; l'école de mon enfance, qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager à me donner l'aide et me protéger.

Que dieu les gardes et les protèges.

- Mes frères et mes sœurs

- Tous mes amis chaque'un et son nom

- A mon binôme NAIM, qui a partage avec moi les bons et les mauvais moments de ce travail. et sa famille. Merci pour votre confiance & Khoul.

*- mon ami Mohammed a l'étranger *toujours dans nos cœurs**

- La promo master 2 BMS 2015

HOCINE

Liste des figures

Fig 1 : Métabolisme de la phénylalanine.....	6
Fig 2 : Métabolisme de l'homocystéine.....	9
Fig 3 : Voie catabolique de la tyrosine.....	11
Fig 4 : Dystrophie de cornée bilatérale.....	13
Fig 5 : Hyperkératose palmaire.....	14
Fig 6 : Hyperkératose plantaire.....	14
Fig 7 : Métabolisme de la tyrosine et alcaptonurie.....	15
Fig 8 : Pigmentation noire et uniforme de des cartilages.....	16
Fig 9 : Pigmentation bleu foncé du cartilage.....	16
Fig 10 : Pigmentation noire sur la sclérotique.....	17
Fig 11 : Physiopathologie de la cystinose.....	19
Fig 12 : Système de transport de la cystéine et des acides aminés dibasiques.....	23
Fig 13 : Répartition des nouveaux nés selon le sexe.....	31
Fig 14 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la glycémie.....	32
Fig 15 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la calcémie.....	32
Fig 16 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de l'urémie.....	33
Fig 17 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la créatinine.....	33
Fig 18 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la natrémie.....	34
Fig 19 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la kaliémie.....	34

Liste des tableaux

Tableau 1 : Teneur en acides aminés (AA) et en phénylalanine de différents aliments et quantité d'aliment pour une portion contenant 20 mg de phénylalanine.....	8
Tableau 2 : Teneur en méthionine de certains aliments.....	24
Tableau 3 : Nombre des patients selon la variation des paramètres biochimiques dosés.....	31
Tableau 4 : Comparaison entre les valeurs normales et les valeurs du patient.....	38

Liste des Abréviations

AAH : Aminoacidopathies héréditaire.

ALAT : Alanine Amino Transférase

ASAT:AspartateAmino Transférase

BH4 : Tetrahydrobioptérine.

CBS : Cystathionine-bétasynthase.

FAH : Fumarylacétoneacétate hydrolase.

FNS : Formule de Numération sanguine

G-6-PDH : Glucose 6-phosphate déshydrogénase.

Gamma GT: Gamma glutamyl-transpeptidase.

GLDH :Glutamate déshydrogénase.

HGO : L'homogentisate 1,2-dioxygénase.

HK : Hexokinase.

NTBC : Le 2-(2-nitro-4-trifluoro-méthyle-benzoyl)-1.3-cyclohexanedione.

ONPG: O- nitrophényle- Béta -D- galactopyranose.

PAH :phénylalanine hydroxylase.

PAL : Phosphatase alcaline.

PCU : Phénylcétonurie.

TAT : Tyrosine aminotransférase.

TH1 : Tyrosinémie de type 1.

TOOS : N-éthyl-N-(2-hydroxy-3-sulphopropyl) m-toluidine.

SOMMAIRE

Introduction	1
 Revue bibliographique	
1. Généralité sur les acides aminés.....	3
1.1. Structure	3
1.2. Classification.....	3
1.3. Importance biologique.....	4
1.4. Métabolisme	4
2. Aminoacidopathies.....	5
2.1.Aminoacidopathies liées à un déficit enzymatique	5
2.1.1. Phénylcétonurie.....	5
2.1.1.1. Signes cliniques de la phénylcétonurie non traité.....	6
2.1.1.2. Dépistage et diagnostic de confirmation.....	6
2.1.1.3. Traitement	7
2.1.2. Homocystinurie.....	8
2.1.2.1. Manifestations cliniques.....	9
2.1.2.2. Diagnostic	10
2.1.2.3.Traitement.....	10
2.1.3.Tyrosinémies.....	10
2.1.3.1.Tyrosinémie de type 1.....	10
a) Aspects cliniques de la maladie	12
b) Diagnostic	12
c) Traitement.....	12
2.1.3.2. Tyrosinémie de type 2 ou (syndrome de Richner-Hanhart).....	13
a) Traitement	15
2.1.4. Alcaptonurie	15
2.1.4.1.Symptômes cliniques	16
2.1.4.2. Diagnostic	17
2.1.4.3. Traitement	17
2.1.5.Leucinose ou maladie de sirop d'érable	17
2.1.5.1. Diagnostic	18

2.1.5.2. Traitement	18
2.2. Anomalies de transport membranaires	19
2.2.1. Cystinose	19
2.2.1.1. Symptomatologie.....	20
2.2.1.2 Diagnostic de la confirmation	20
2.2.1.3 Traitement	21
2.2.2. Cystinurie.....	22
2.2.2.1. Aspects cliniques de la maladie.....	23
2.2.2.2. Diagnostic.....	23
2.2.2.3. Traitement	24
Matériels et méthodes.....	26
1. Echantillonnage.....	26
2. Etats des lieux: Pré enquête.....	26
3. Limites d'études	26
4. La nature de prélèvement	26
5. Séparation du sérum	27
6. Méthodes de dosage	27
6.1. Les dosages effectués.....	27
6.1.1. Dosage de la glycémie	27
6.1.2. Le dosage de la calcémie	28
6.1.3. Le dosage de l'urémie	28
6.1.4. Le dosage de la créatininémie	29
6.1.5. Dosage de la natrémie.....	29
6.2. Dosage du lactate.....	30
Résultats.....	31
1. Pré-enquête.....	31
1.1. La glycémie.....	32
1.2. La calcémie	32
1.3. L'urémie.....	33
1.4. La créatininémie.....	33
1.5. La natrémie.....	34

1.6. La kaliémie.....	34
2. Dosage du lactate.....	35
3. Autres investigation	35
3.1. Au niveau de service de Nurserie.....	36
3.2. Au niveau de service de Pédiatrie.....	36
Discussion.....	40
Conclusion.....	45

Références bibliographiques

Résumé en Français.

Résumé en Anglais.

Résumé en Arabe.

Annexes.

Introduction

Introduction :

Les maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés ou aminoacidopathies regroupent un ensemble de désordre affectant le métabolisme des acides aminés. Ces maladies sont rares et souvent graves. Elles concernent chacune moins d'une naissance sur 10 000 considérés dans leur globalité. Elles représentent une part considérable de la pathologie néonatale et pédiatriques (Ogier *et al.* , 1994).

La majorité de ces désordres est génétique et s'expriment dans la période néonatale souvent par des manifestations neurologiques et s'accompagnent de perturbation métaboliques. S'ils sont présents le plus souvent dès la naissance ils peuvent apparaitre plus tard dans la vie de l'enfant voire de l'adulte. La prise en charge de ces maladies est assurée par les pédiatres et a permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie des patients diagnostiqués dans l'enfance (Saudubray *et al.* , 2009).

Les aminoacidopathies héréditaires (AAH) sont les plus souvent des maladies d'intoxication liés à un déficit enzymatique sur la voie de dégradation des acides aminés. Elles nécessitent une prise en charge en urgence du fait de leur révélation brutale par une insuffisance hépatique ou un coma néonatal (Lonlay *et al.* , 2008).

Les plus fréquentes sont la phénylcétonurie, la tyrosinémie, l'homocystinurie et la leucinose de transmission autosomique récessive. Elles sont caractérisées par un intervalle libre de entre la naissance et l'apparition des signes.

Cependant le métabolisme des acides aminés est complexe et aussi dépendant des conditions physiopathologiques et nutritionnelles (Thioulouse *et al.*2010).

En Algérie on n'a pas de chiffre, parce qu'on n'a pas de registre qui s'occupe de ce genre de pathologie. Actuellement on s'est bien occupé des pathologies aiguës et fréquentes telles que les diarrhées, les ictères et infections néonatales en général. Par contre

Les anomalies génétiques et les affections héréditaires ne sont toujours pas bien prises en charge à cause de :

- Difficultés de diagnostic.

Introduction

- Manque de stratégie.
- Mauvaise prise en charge.

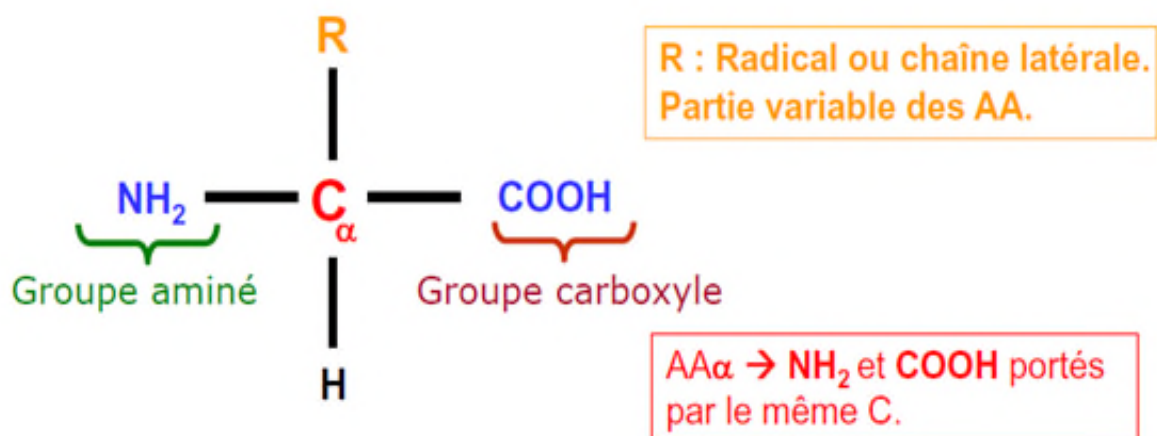
En effet, ce sont des maladies relativement rares qui demandent une prise en charge multidisciplinaires dans des centres spécialisés.

L'objectif de notre étude est de développer les principales maladies métaboliques ainsi que les différentes situations cliniques et biologiques faisant évoquer une pathologie métabolique en illustrant par des cas cliniques de service de Nursery et de pédiatrie au niveau du Centre Hospitalo-universitaire de Constantine.

1. Généralités sur les acides aminés

1.1. Structure :

Les acides aminés (ou aminoacides) sont des molécules qui possèdent une fonction acide carboxylique et une fonction amine primaire portées par un même atome de carbone, l'atome de carbone α (ou C-2, le C-1 étant l'atome de carbone carboxylique) : ce sont des acides α -aminés. Ils diffèrent par la nature de la chaîne latérale (ou radical) R (Christian, 2011).



1.2. Classification :

Les acides aminés protéiques peuvent être classés selon la structure de la chaîne latérale R :

- Acides aminés aliphatiques
 - ✓ Linéaire : glycine, alanine
 - ✓ Ramifiée : valine, leucine et isoleucine.
- A fonction alcool : sérine et thréonine.
- A fonction soufrée : cystéine et méthionine.
- A fonction acide (et amide correspondante) : acide aspartique et asparagine, acide glutamique et glutamine.
- A fonction basique : lysine, arginine et histidine.

Acides aminés cyclique :

- Aromatique : phénylalanine, tyrosine et tryptophane.
- Acide alpha-aminé : proline. (Christian, 2011).

1.3. Importance biologique des acides aminés :

Le rôle des acides aminés est multiple

- Structural : ils sont les monomères des protéines, leur nature, l'ordre dans lequel ils s'enchainent, leurs rapports spatiaux mutuels sont les déterminants de la structure et de la fonction des protéines.
- Energétique : ils peuvent être, comme le glucose, les acides gras et les corps cétoniques, substances énergétiques.
- Métaboliques : ils sont précurseurs plus ou moins directs de molécule d'intérêt biologique leur catabolisme fournissent des atomes et groupements d'atomes utilisés lors des réactions de synthèse (par exemple histidine et histamine, aspartate ou glycine et synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques, tyrosine dans la synthèse de l'adrénaline qui joue un rôle de neuromédiateur.
- Fonctionnel : certains ont en soi des propriétés biologiques importantes (par exemple glutamine dans transmission de l'influx nerveux (Christian, 2011).

1.4. Métabolisme :

Le métabolisme des acides aminés comprend :

- Anabolisme : huit acides aminés sont indispensables et doivent être apportés par l'alimentation : histidine, leucine, isoleucine, valine, méthionine, phénylalanine, tryptophane, thréonine.

Les 12 autres peuvent être synthétisés chez l'homme

- Catabolisme : Le catabolisme a lieu en 2 temps :
 - 1- Enlèvement de l'azote et son élimination sous forme d'urée
 - 2- Catabolisme du radical carboné formé après transamination ou désamination (Horn *et al.*, 2005).

Cependant, un défaut génétique peut affecter un enzyme de la voie de dégradation de certains aminoacides. Il en résulte une accumulation d'intermédiaires toxiques responsables d'un certain nombre d'affections métaboliques sévères, telles que les aminoacidopathies (Weinman.,2004).

2. Aminoacidopathies :

Les aminoacidopathies sont le plus souvent des maladies d'intoxication liées à un déficit enzymatique sur la voie de dégradation des acides aminés.

Elles peuvent être classées en deux catégories :

- Les enzymopathies touchant une étape du catabolisme de la fraction carbonée des acides aminés.
- Les anomalies de transport membranaire atteignant la membrane plasmique des cellules (cellules tubulaires rénales et/ ou entérocytes) ou les membranes intracellulaire (mitochondries, lysosomes).

On distingue les aminoacidopathies au sens strict dites vraies des maladies héréditaires du métabolisme. Elles sont caractérisées par l'accumulation d'un acide aminé, composé toxique situé en amont du déficit enzymatique et l'absence du composé biochimique en aval du déficit.

Les plus fréquentes sont la phénylcétonurie, l'homocystinurie, les tyrosinémies et la leucinoïse ; de transmission autosomique récessive (Thioulouse *et al.*, 2010)

2.1. Aminoacidopathies liées à un déficit enzymatique :

2.1.1. Phénylcétonurie (PCU) :

C'est une maladie due à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH). Enzyme responsable de la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Le gène PAH est située sur le chromosome 12. On en compte pour ce gène environ de 500 mutations différentes. Son incidence est de 1/10 000 (Horn *et al.*, 2005).

La PAH est une enzyme exclusivement hépatique, elle transforme la phénylalanine en tyrosine avec comme cofacteur le tetrahydrobioptérine (BH4) (Fig.1), ce cofacteur a lui-même une voie métabolique de synthèse et un système enzymatique de recyclage dont les différents déficits enzymatiques sont également responsables d'une hyperphénylalaninémie néonatale (Dhonht *et al.*, 2002).

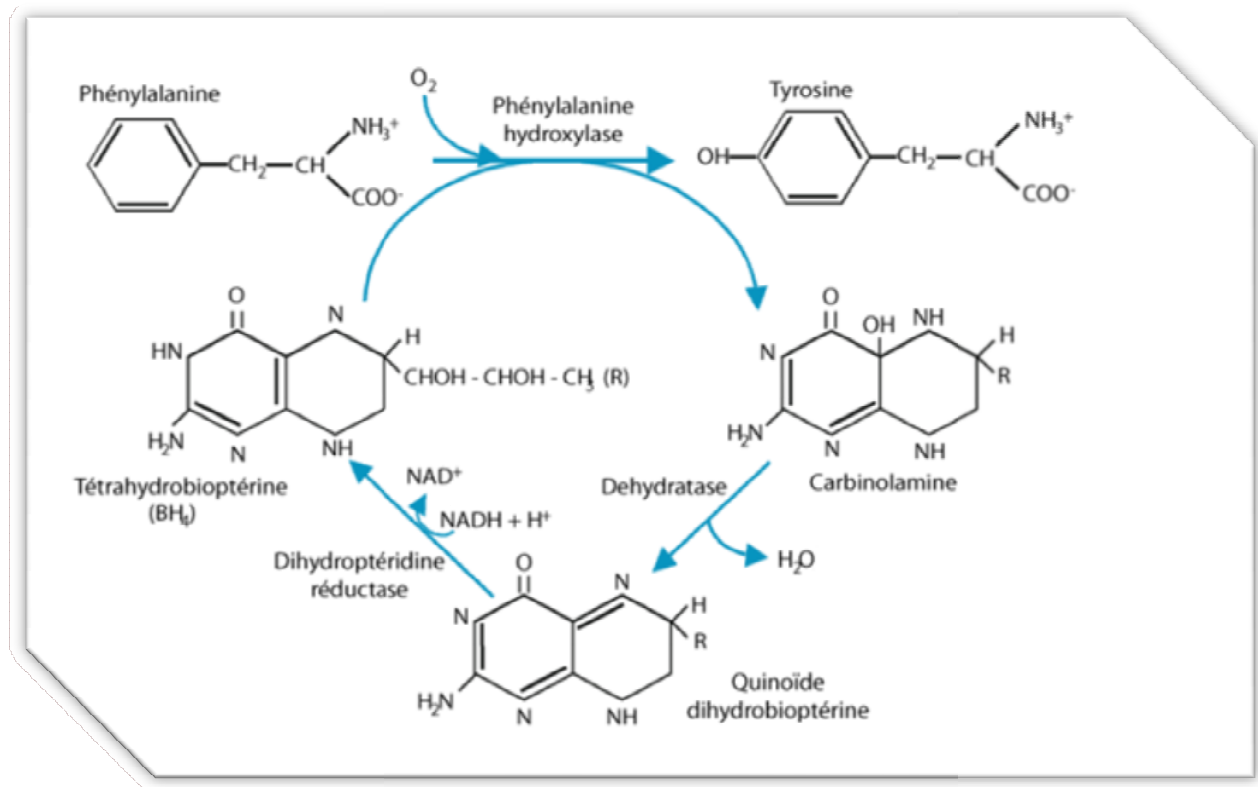


Fig.1 : Métabolisme de la phénylalanine (Feillet,2006).

2.1.1.1. Signes cliniques de la phénylcétonurie non traité :

La phénylcétonurie non traitée est une maladie grave, qui s'accompagne de troubles neurologiques graves : retard mental, troubles du comportement, psychose, spasme, épilepsie. Ces signes neurologiques s'associent à des troubles des phanères avec un hypo pigmentation global : peau pale cheveux blancs, yeux bleus, associée à un eczéma dans 20 à 40 % des cas (Smith *et al.*, 2006).

2.1.1.2. Dépistage et diagnostic de confirmation :

En pratique, sont réalisés :

- ❖ Au troisième jour de vie de nourrisson, le prélèvement sanguin capillaire est au niveau de son talon (test de Guthrie) (Richaud., 2012).
- ❖ Quelques jours plus tard, le dosage de la phénylalaninémie.

Le dépistage néonatale est positif lorsque la phénylalaninémie est supérieure ou égale 3 mg/100ml (180 μ mol/l).

Revue bibliographique

Le dosage de la phénylalanine est réalisé en première intention par fluorimétrie : la phénylalanine réagit avec la ninhydrine en présence de cuivre pour former un complexe fluorescent. Lorsqu'un contrôle s'avère nécessaire, la phénylalanine est déterminée par une méthode enzymatique (QuantaseTM) à la phénylalanine déshydrogénase. Après le dépistage le diagnostic de confirmation est réalisé par des centres spécialisés dans le traitement de la phénylcétonurie est comprend un contrôle de la phénylalaninémie et une étude systématique du métabolisme de la BH(Feillet ., 2006).

2.1.1.3. Traitement :

L'exposition chronique à une hyperphénylalaninémie est neurotoxique. En effet une accumulation de métabolites toxiques ainsi qu'un déficit en acides aminés neutres responsables d'une altération de la synthèse protéique intracérébrale, d'une altération de la synthèse de neurotransmetteurs et un défaut de myélinisation. Le cerveau du nouveau-né puis celui de l'enfant sont particulièrement vulnérables du fait de leur immaturité (Richaud., 2012).

La prise en charge thérapeutique repose en effet sur l'instauration d'un régime diététique contrôlé en phénylalanine associant des aliments naturels apportant cette dernière, des mélanges d'acides aminés comprenant des vitamines et des oligoéléments, et des produits hypoprotidiques permettant de compléter l'apport calorique. Ceci doit être institué dans les deux premier mois de la vie et poursuivi au moins jusqu'à l'âge de 12 ans ; âge ou s'achève la myélinisation, il permet alors un développement psychoteur normal (Horn *et al* ., 2005).

À titre d'exemples, certains aliments et leurs équivalents en phénylalanine sont présentés dans le tableau1. Cela permet de comprendre que la viande est un aliment interdit, car il ne faut que 2,06 g de viande pour apporter 20 mg de phénylalanine, alors qu'il faut 222 g de pomme pour en apporter la même quantité.

Revue bibliographique

Tableau 1 : Teneur en acides aminés (AA) et en phénylalanine de différents aliments et quantité d'aliment pour une portion contenant 20 mg de phénylalanine(Feillet , 2006).

Aliment	AA totaux (%)	Phénylalanine (mg/100g)	1 portion en g =20mg de Phénylalanine
Interdits			
Viande	4	970	2,06
Riz	4,9	380	5,12
Lait	4,9	170	11
A peser			
Chaux	3,3	140	14,3
Haricots verts	3	73	28
Carottes	3,10	31	64
Pomme	3,5	9	222
Sans restriction			
Beurre	0,00	0,00	
Sucre	0,00	0,0	

2.1.2. Homocystinurie :

L'homocystinurie classique est la deuxième aminoacidopathie par ordre de fréquence après la phénylcétonurie son incidence variant entre 1/60000 et 1/344000.

C'est une aminoacidopathie caractérisée par une augmentation d'homocystéine plasmatique, due au déficit en cystathionine-bétasynthase (CBS). Celle-ci intervient dans le catabolisme des acides aminés soufrés en particulier la méthionine, (Fig.2). Elle se transmet sur le mode autosomique récessif, le gène est situé sur le chromosome 21 (Thioulouse *et al 2010*).

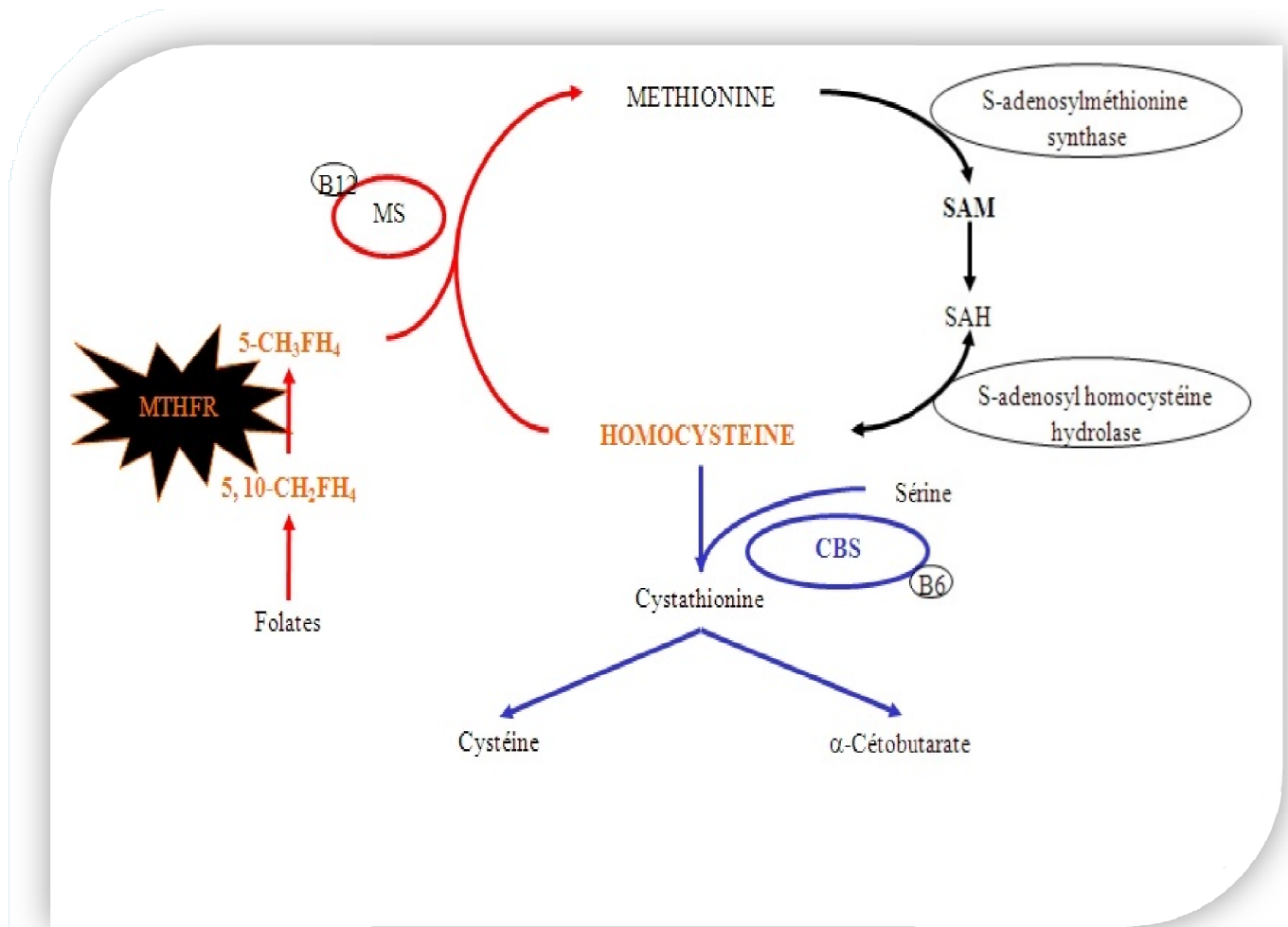


Fig.2 : Métabolisme de l'homocystéine(Barthet *et al.* , 2007)

CBS: Cystathionine-bétasynthase

FH₄ : Tétrahydrofolate.

MTHFR : 5-10 Méthylène Tétrahydrofolate réductase.

B₁₂ : Vitamine B₁₂.

B₆ : Vitamine B₆.

2.1.2.1. Manifestations cliniques :

La présentation clinique complète associé à une :

- ❖ Atteinte osseuse avec ostéoporose.
- ❖ Atteinte neurologique avec un retard mental et épilepsie.
- ❖ Une atteinte oculaire et particulièrement des thromboses veineuses et artérielles (Jouvet *et al.* 2002).

2.1.2.2. Diagnostic :

Le diagnostic est évoqué sur :

- ❖ Les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires qui retrouvent une homocystinurie, hyperhomocystéinémie et hyperméthioninémie. Il est confirmé par l'élévation de l'homocystéine plasmatique totale supérieur à 100 μ moles /l. La valeur normale étant inférieure à 20 μ mole/l.
- ❖ La mesure de l'activité enzymatique de la CBS qui se révèle diminué.(Jouvet *et al.* 2002).

2.1.2.3. Traitement :

L'objectif thérapeutique est de diminuer l'homocystéine plasmatique et la méthionine en amont de la réaction enzymatique et d'augmenter la cystathionine et la cystéine en aval(Fig.2).

Il faut donc augmenter l'activité enzymatique en apportant de fortes doses de cofacteur vitaminique (vitamine B₆) et diminuer les apports d'amont, substituer les déficits et utiliser les voies métaboliques alternatives (apport en folates et vitamine B₁₂).

Dans les formes résistantes à la vitamine B₆, les stratégies sont multiples : régime hypoprotidique strict pauvre en méthionine (Ghalés *et al.*, 2004).

2.1.3. Tyrosinémies :

Il existe deux types de tyrosinémie :

2.1.3.1 .Tyrosinémie de type 1 :

La tyrosinémie de type 1 (TH1) est une maladie résulte d'un déficit de fumarylacétoneacétate hydrolase (FAH). Le gène codant pour la protéine FAH est localisé dans le chromosome15.

Le FAH est Le dernier enzyme impliqué dans la voie catabolique de la tyrosine (Fig.3). Ce déficit entraîne une accumulation de métabolites tels le fumarylacétate(FAA), le maléyoacétoacétate et la succinylacétone. Il à été rapporté que

Revue bibliographique

l'accumulation de ces métabolites sont responsables des effets toxiques hépatiques et rénaux et des crises neurologiques chez les patients en bas d'âge. (Mitchel *et al.*, 2001).

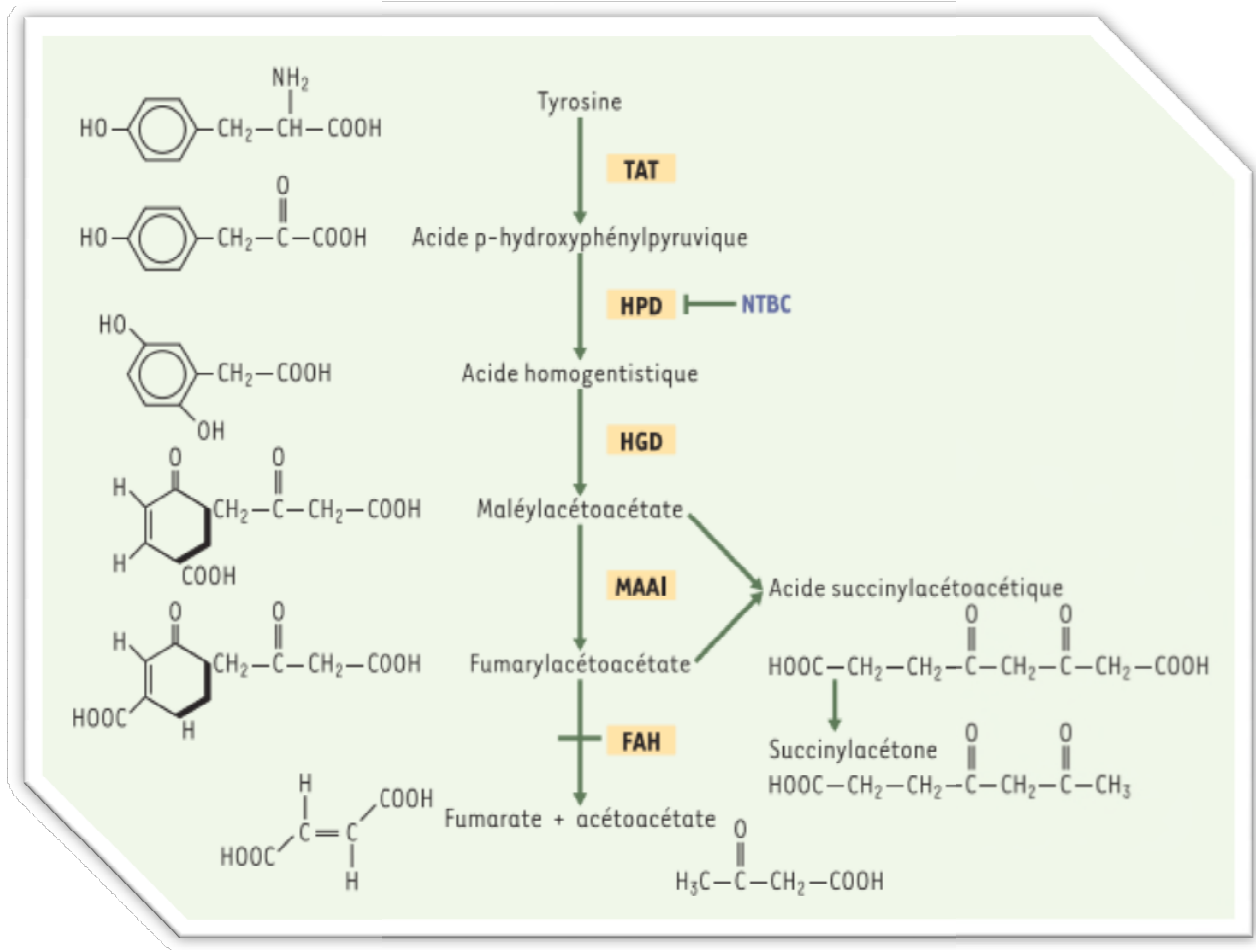


Fig.3 : Voie catabolique de la tyrosine(Bergeron *et al.*, 2003).

HGD: Acide homogentisique dioxygénase.

HPD: 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase.

MAAI: Maléylacétoacétate isomérase.

NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione.

TAT: Tyrosine aminotransférase

a) Aspects cliniques de la maladie :

Deux formes cliniques de tyrosinémie de type 1 ont été décrites sur la base de la sévérité de la maladie et de l'âge du diagnostic.

- ❖ La forme aiguë se manifeste très tôt dans l'enfance et est caractérisé par dommages hépatique sévères pouvant mener à une défaillance et au décès.
- ❖ La forme chronique se manifeste plus tardivement et se caractérise par un dysfonctionnement tubulaire rénal, une cirrhose hépatique et chez de nombreux patients, le développement d'hépatocarcinome (Bergeron *et al.*, 2003).

a) Diagnostic :

Le diagnostic est évoqué devant une augmentation du taux de tyrosine dans le sang, reflet de l'insuffisance hépatique. Généralement, on met également en évidence une excrétion urinaire élevée d'acide delta-aminolevulinique (dosage spécifique). Ainsi qu'une augmentation de l'excrétion urinaire de 4-hydroxyphénylpyruvique et 4-hydroxyphényllactique, reflet d'un dysfonctionnement hépatique mais le dosage spécifique de la tyrosinémie de type 1 repose sur la mise en évidence dans les urines de la succinylacétone (Thioulouse *et al.*, 2010).

b) Traitement :

Le traitement repose sur le 2-(2-nitro-4-trifluoro-méthyle-benzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), qui a obtenu en 2005 l'autorisation européenne de la mise sur le marché en tant que médicament orphelin. Il s'agit d'un inhibiteur de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPD), empêchant ainsi l'accumulation des métabolites toxiques. En association avec un régime pauvre en phénylalanine et tyrosine afin d'éviter l'hypertyrosinémie.

Malgré le traitement, certains malades développent un carcinome hépatocellulaire (surveillance par le dosage de l'alpha foetoprotéine) et requièrent une transplantation hépatique (Thioulouse *et al.*, 2010).

Il existe un autre type de tyrosinémie c'est la tyrosinémie de type 2 moins fréquente que tyrosinémie de type 1.

2.1.3.2. Tyrosinémie de type 2 ou (syndrome de Richner-Hanhart) :

La tyrosinémie type 2 est une affection caractérisée par un désordre du métabolisme de la tyrosine suite à un déficit enzymatique en tyrosine aminotransférase (TAT).

Sa fréquence est estimée à moins de 1/250.000. Le déficit enzymatique est dû à des mutations du gène détecté sur le chromosome 16. Une absence ou une diminution considérable de l'activité de la tyrosine aminotransférase entraîne une élévation du taux plasmatique et urinaire de la tyrosine ainsi que de ses métabolites urinaires: acide p-hydroxyphénylacidique, tyrosine N-acétyl et p-tyramine. Le dépôt intracellulaire de cristaux de tyrosine est responsable de la majorité des symptômes Il s'agit donc d'un syndrome oculo –cutané (voir photos) qui associe:

- ❖ Á des ulcérations cornéennes pseudo -dendritiques (75 % des cas)
- ❖ Á une hyperkératose palmo -plantaire (80 % des cas) qui peut apparaître d'une façon concomitante ou non à l'atteinte oculaire.
- ❖ Á une participation du système nerveux central qui est très variable et peut inclure retard mental, tremblement, ataxie, et convulsions.

Une élévation du taux sérique ou urinaire de la tyrosine accompagnant les signes cliniques typiques est généralement suffisante pour le diagnostic. Une biopsie hépatique est rarement indiquée (Benatiya *et al.* ,2005).



Fig.4 : Dystrophie de cornée bilatérale (Benatiya *et al.* ,2005).



Fig.5 : Hyperkératose palmaire (Benatiya *et al.* ,2005).



Fig.6 : Hyperkératose plantaire (Benatiya *et al.* ,2005).

a) Traitement :

Le traitement repose sur une restriction alimentaire en tyrosine et en phénylalanine, qui permet une résolution rapide des lésions oculaires et cutanées, et une prévention à long terme du retard mental. Un suivi rigoureux est indispensable pour inciter le patient à suivre le régime diététique strict, ce qui évite les récives et prévient les troubles visuels et psychiques à long terme (Benatiya *et al.*, 2005).

2.1.4. Alcaptonurie :

L'alcaptonurie fait partie des maladies du catabolisme de la tyrosine, l'un des acides aminés les moins solubles.

Sa prévalence est entre 1/250 000 et 1/1 000 000) et est caractérisée par un déficit de l'activité de l'homogentisate 1,2-dioxygénase (HGO) dans le foie et les cellules tubulaires rénales proximales (fig. 3). Il s'ensuit une accumulation dans tous les tissus conjonctifs et une élimination urinaire accrue de l'acide homogentisique (HGA) et de son métabolite oxydé,

l'acide acétique benzoquinone (Chauveau *et al.*, 2004).

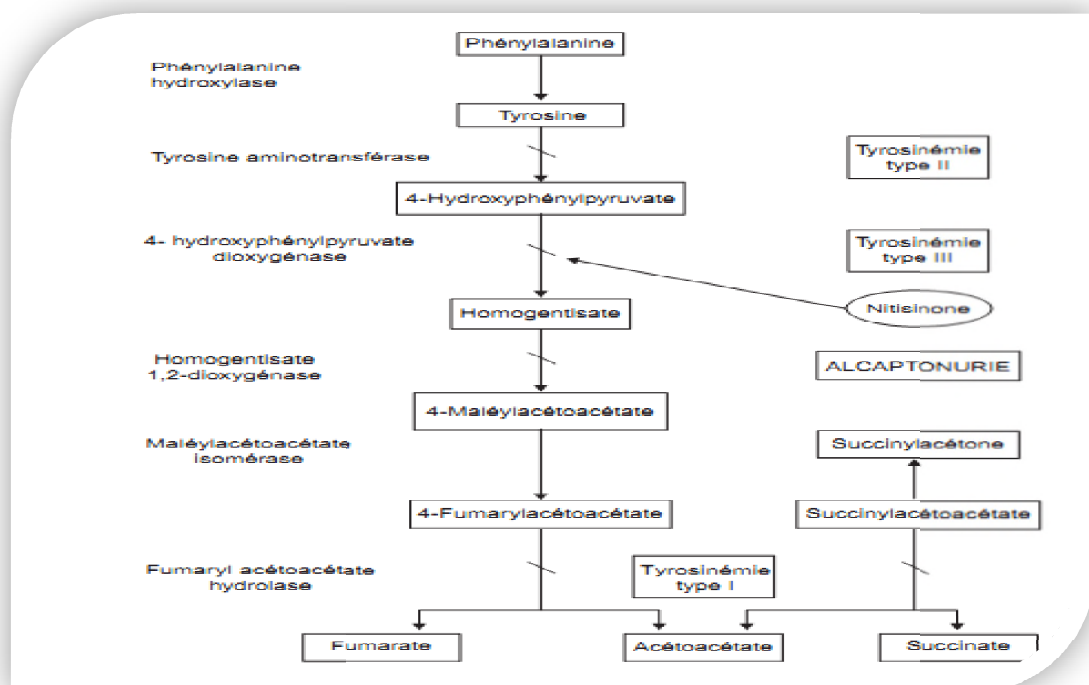


Fig.7 : Métabolisme de la tyrosine et alcaptonurie (Chauveau *et al.*, 2004).

2.1.4.1. Symptômes cliniques :

Les symptômes cliniques apparaissent à l'âge adulte, une atteinte cutanée se manifeste à partir de l'âge de 30 ans sous forme d'une coloration gris-ocre de la sclérotique et du pavillon de l'oreille, puis de la peau du nez et des plis. L'atteinte articulaire ressemble à une spondylarthrite ankylosante avec atteinte invalidante du rachis dorso-lombaire et des grosses articulations mais respect des sacro-iliaques. Les douleurs ont les caractéristiques d'une polyarthrite inflammatoire ou microcristalline. Des lithiases urinaires, prostatiques, vésiculaires ou encore une valvulopathie cardiaque sont d'autres signes cliniques pouvant apparaître dans l'alcaptonurie (Chauveau *et al.* 2004).



Fig.8 : Pigmentation noire et uniforme de des cartilages(<https://www.rareconnect.org>).



Fig.9 : Pigmentation bleu foncé du cartilage (<https://www.rareconnect.org>).



Fig.10 : Pigmentation noire sur la sclérotique (<https://www.rareconnect.org>).

2.1.4.2. Diagnostic :

Dans la moitié des cas le diagnostic est évoqué dans la première année de vie à la vue d'urines fonçantes (couleur foncée) juste après leur émission.

Le diagnostic biochimique repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires.

Il est confirmé par la présence d'homogentisate dans les urines à taux élevé (Chauveau *et al.*, 2004).

2.1.4.3. Traitement :

Le traitement du déficit enzymatique n'est pas établi. La prise de NTBC le 2-(2-nitro-4-trifluoro-méthyle-benzoyl)-1,3-cyclohexanedione prévient la production d'homogentisate ; mais il augmente le taux de tyrosine ; un équilibre judicieux doit donc être trouvé (Barthet *et al.* 2007).

2.1.5. Leucinose ou maladie de sirop d'érable (MSUD) :

La leucinose est une maladie rare due à un déficit en α -cétodécarboxylase, qui intervient dans la dégradation de trois acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). Elle se transmet sur le mode autosomique récessif et comprend plusieurs formes : la forme classique néonatale, marquée par une toxicité neurologique sévère, la forme subaiguë à révélation plus tardive, la forme intermittente (Cécile *et al.* 2011).

2.1.5.1. Diagnostic :

La forme classique à début néonatal, se manifeste dans la première semaine de vie par des troubles de la conscience, refus de boire et signes neurologiques.

Chez une personne non atteinte de leucinose, le taux sanguin de leucine est compris entre 1 et 5 mg/100ml, de valine entre 1,5 et 5 mg /100 ml et d'isoleucine entre 0,5 et 3mg/100ml. Chez une personne atteinte par cette pathologie, le taux de leucine dépasse 26 mg/100ml, ceux de valine et d'isoleucine sont compris entre 8 à 10 et 3 à 7 mg/100ml respectivement.

L'évolution, sans traitement, se tourne vers un profond coma. Le décès peut survenir en 10 ou 15 jours. Ils existent aussi des formes à révélation tardives dites « intermédiaires ». Ils se présentant comme une encéphalopathie avec un retard mental ou sous la forme de comas à répétition.

Ces acides aminés entraînent une augmentation de leur excrétion urinaire, l'odeur caractéristique de l'urine et le retour vers la normale quand on réduit les quantités de valine, isoleucine et leucine(Thioulouse *et al.* , 2010).

2.1.5.2. Traitement :

Le traitement d'urgence dans la forme néonatale et lors des décompensations aiguës repose sur la mise en place d'une alimentation artificielle (nutrition parentérale puis si possible entérale), hypercalorique, glucido-lipidique et sans acides aminés, puis avec réintroduction progressive des protéines dès 48heures, un contrôle de la natrémie, une supplémentation en isoleucine et valine. Quand cela est nécessaire, on réalise une épuration exogène par hémodialyse ou hémofiltration.

Le traitement à long terme repose sur un régime diététique strictement limité en acides aminés ramifiés. Les apports en protéine naturels doivent être limités, les fruits et les légumes doivent être consommés en quantité limitée, les aliments permis à volonté sont les lipides et les produits sucrés. L'alimentation est complétée par des produits hypoprotidiques, disponibles Au après de certaines pharmacies hospitalières (Cécile *et al.*2011).

2.2. Anomalies de transport membranaires :

Ces anomalies atteignant la membrane plasmique des cellules (cellules tubulaires rénales et/ou entérocytes) ou les membranes intracellulaires (mitochondries, lysosomes)(Barthet *et al.* 2007).

2.2.1. Cystinose :

La cystinose est une maladie héréditaire rare touchant environ un enfant sur 200 000. Elle semble présente dans tous les pays est un peut plus fréquente dans certains populations comme la Bretagne (Brussieres *et al.* 2014).

La cystinose est une maladie héréditaire caractérisé par l'accumulation de la cystine dans les lysosomes de toutes les cellules, liée à un défaut de transport de la cystine a travers la membrane de lysosome (Fig. 12).

L'accumulation de la cystine induit l'information de cristaux de cystine dans la plupart des cellules et tissus notamment la conjonctive, la cornée, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, les reins, la thyroïde, l'intestin, les muscles, le cerveau, macrophages, ou encore la moelle osseuse.(Gahl *et al.* ,2001)et (Husson *et al.*, 2006).

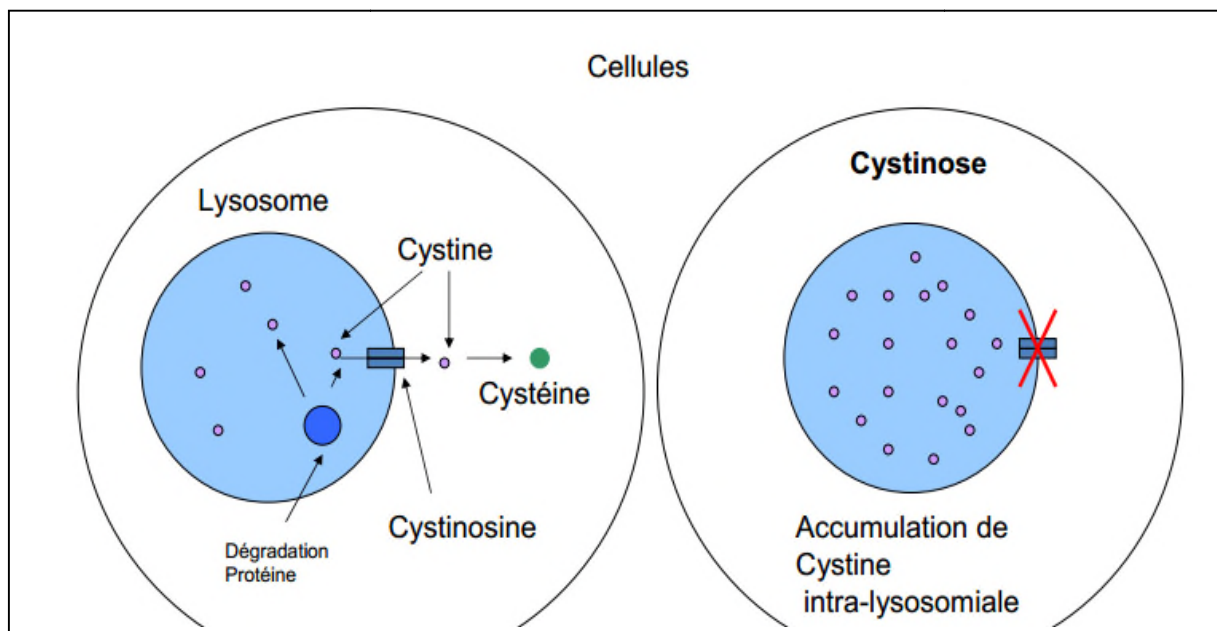


Fig.11 : Physiopathologie de la cystinose (Antignac *et al.* 2007).

2.2.1.1.Symptomatologie :

Trois formes cliniques de cystinose (infantile, juvénile, adulte) ont été décrites en fonction de l'âge d'apparition de la sévérité des symptômes.

❖ La forme infantile (cystinose néphropathique) :

C'est la plus fréquente, les premiers signes apparaissant après 3 mois de la naissance marqué par un syndrome de Toni-Debré-Fanconi caractérisé par polyuro-polydipsique avec déshydratation anorexie, acidose hyperchlorémique, hyponatrémie, hypokaliémie, hypophosphorémie, glycosurie, acidurie, protéinurie (Niaudet, 2004 et Thioulouse *et al*, 2010).

❖ La forme juvénile (cystinose tardive) :

Les formes tardives sont plus rares. La maladie débute généralement dans la deuxième décennie chez les enfants ayant jusque-là un développement normal ou chez les adolescents.

Dans plusieurs cas une protéinurie parfois d'ordre néphrotique est rapportée comme premier symptôme de cette forme. L'insuffisance rénale terminale survient après l'âge de 15 ans et la nécessité de la transplantation rénale (Husson *et al*, 2006 et Antignac *et al*, 2007).

❖ La forme bénigne (adulte) :

La forme bénigne (adulte) est plus rare, elle est caractérisée par une atteinte oculaire isolée, sans atteinte rénale, diagnostiquée généralement par l'ophtalmologiste. La présence de cristaux à la cornée entraîne un gonflement (œdème), des douleurs, un larmolement, un gêne à la lumière (ou photophobie). (Antignac *et al*, 2007).

2.2.1.2.Diagnostic de la confirmation :

Dosage de la cystine leucocytaire : Le diagnostic de certitude est posé après la mesure du contenu leucocytaire en cystine

❖ Chez un sujet normal : le taux de cystine inférieure à 0.2nmol/1/2cystine/mg protéines.

❖ Chez un sujet cystinosique : le taux de cystine dépasse 2nmol/1/2cystine/protéines (Raaf. 2013).

Diagnostic prénatal :

Le diagnostic est possible par l'étude génétique si un autre enfant de la fratrie est atteint ou par mesure de l'incorporation de cystine radiomarqué dans des fibroblastes issu d'une biopsie de trophoblaste ou de prélèvement de liquide amniotique(Niaudet .,2004).

Examen oculaire :

Le diagnostic de cystinose peut aussi être posé devant la recherche de cristaux de cornéens à la lampe à fente.(Ghalés *et al.* 2004)

2.2.1.3.Traitement :

➤ Traitement physiopathologique : la cystéamine

Le traitement par la cystéamine (médicament) constitue le seul traitement spécifique permettent de combattre le déficit primaire de la cystinose .Des études cliniques ont montré que l'instauration de ce traitement le plus tôt possible au cours de la cystinose retardait la détérioration de la fonction rénale, et améliorait la croissance en taille.

Le traitement par cystéamine a permis de réduire le pourcentage des patients qui développent une insuffisance thyroïdienne de même que celui des patients qui développent des complications hépatospléniques (Husson *et al.* 2006).

➤ Traitement non spécifique :

Si l'insuffisance rénale survient, les malades sont alors dialysés en attendant la transplantation rénale .le greffe rénale est très efficace et permis de sauver la vie des malades qui sont à un stade avancé de la maladie, sans récurrence de la pathologie au niveau du greffon. Néanmoins il reste les autres complications extra-rénales de la maladie qui elles continuent à évoluer (Gahl *et al.* , 2002).

Enfin pour les malades ayant des atteints cornéens sévères en raison de l'accumulation de cristaux de cystine une greffe de cornée peut être envisagé (Dureau *et al.* ,2003).

➤ **Traitement symptomatique :**

Chez le nourrisson, la constatation d'un syndrome de Toni-Debré-Fanconi nécessite la compensation des pertes urinaires en eau, bicarbonate, sodium, potassium et phosphore par des suppléments régulièrement répartis au cours de la journée (Raaf ., 2013).

2.2.2. Cystinurie :

La cystinurie est une aminoacidurie héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif, l'anomalie est due à une mutation du gène codant respectivement les deux protéines :

- la protéine $b^{0,+}AT$ qui permet le transport
- la protéine rBAT qui régule son activité responsable du transporteur des aminoacides dibasiques (cystine, ornithine, arginine, lysine) dans le tube proximal rénal et la muqueuse intestinale.

Le dysfonctionnement du transporteur est provoqué par l'anomalie de l'une des deux protéines :

- soit une anomalie du transporteur lui-même ($b^{0,+}AT$)
- soit une anomalie de la protéine régulatrice (rBAT)

Ces anomalies sont la conséquence de mutations dans les gènes SLC7A9 et SLC3A1 gouvernant respectivement la fabrication des deux protéines. Les cellules épithéliales du tube contourné proximal et de l'intestin grêle ne peuvent réabsorber la cystine présente dans l'urine

Primitive ou dans l'intestin (fig 12).(Bacchetta *et al*, 2014).

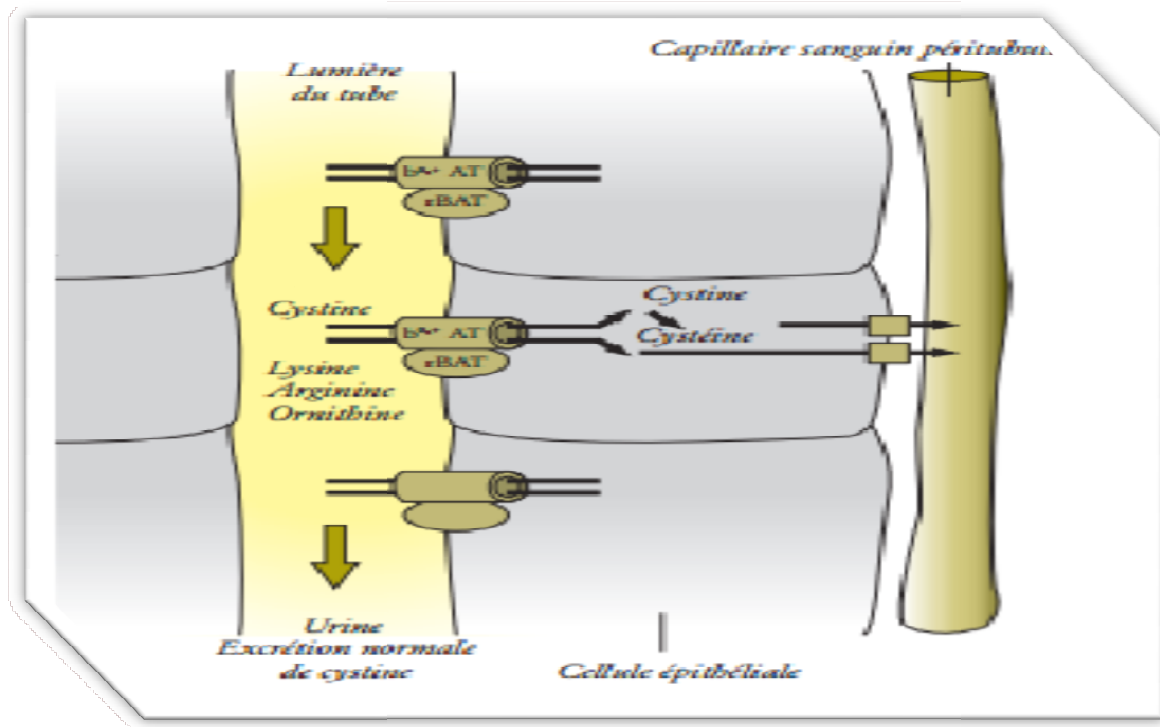


Fig.12 : Système de transport de la cystéine et des acides aminés dibasiques (Bacchetta *et al.* 2014).

2.2.2.1.Aspects cliniques de la maladie :

Les acides aminés dibasiques (lysine, arginine, ornithine et cystine) restent en quantité importante dans l'urine. Seule la cystine est très peu soluble dans les urines au pH normal. Ce manque de solubilité explique le risque de cristallisation dans le tube rénal, et se manifeste par une lithiase récidivante responsable de coliques néphrotiques, dysurie, hématurie, rétention urinaire aiguë ou infection urinaire. Les calculs sont très échogènes et radio-opaques.(Thioulouse *et al.* ,2010).

Les calculs rénaux sont retrouvés chez moins de 1 % des adultes lithiasiques, alors que la prévalence de la cystinurie correspond à plus de 5% des maladies lithiasiques diagnostiqués chez l'enfant. (Letavernier *et al.* 2012).

2.2.2.2.Diagnostic :

La réaction de Brand au nitroprussiate de sodium, classiquement proposée comme test de dépistage, ce dernier est positif dès que la concentration des urines en cystine dépasse

Revue bibliographique

100 mg/L (0,4 mmol/L). En cas de positivité ou de doute, cet examen doit être complété par un dosage de la cystinurie.

Le diagnostic de certitude repose sur la chromatographie des acides aminés urinaires, qui montre une augmentation élective de la concentration de la cystine et des acides aminés dibasiques et permet la quantification du débit urinaire de la cystine libre (mmol/24h) (Bouzidi *et al.* , 2007).

2.2.2.3. Traitement :

➤ Traitement médical préventif :

Le traitement de la cystinurie doit être conçu comme un traitement à vie (Bouzidi *et Daudon*, 2007). Ce traitement vise à prévenir la récurrence grâce à cinq principes thérapeutiques :

- Un régime limité en Méthionine par la suppression des aliments riches en méthionine précurseur de la cystine. (Voir tableau 2).
- Des apports hydriques suffisants pour obtenir une diurèse abondante, d'au moins 3 litres par jour.
- Alcalinisation des urines pour amener et maintenir le pH urinaire autour de 7,5.
- Evictions des apports sodés comme certains colas à base d'acide phosphorique.
- Et si nécessaire la prise de sulhydryles. Ils ont la propriété d'empêcher la dimérisation de la cystéine en formant un complexe cystéine sulfodryle plus soluble que la cystine. La D. penicillamine est le composé le plus utilisé (Bouzidi *et Daudon*, 2007 *et Letavernier et al.* 2012).

Tableau 2 : Teneur en méthionine de certains aliments (Bouzidi *et Daudon.*, 2007).

Alliments	Teneur en méthionine (en mg/100 g)
Poissons	600
Foie	600
Viande de volailles	620
Thon à l'huile	680
Gouda	720
Sardines à l'huile	740
Chester	770
Emmental	790
Caviar	800
Jaune d'œuf en poudre	810
Gruyère	900
Parmesan	930
Écrevisses	1 000
Escargots	1 000
Viande de cheval	1 300
Morue séchée	2 300
Blanc d'œuf déshydraté	3 000
Autres fromages	500-600
Autres viandes	550

➤ **Traitement urologique :**

Le traitement urologique des calculs par lithotritie extracorporelle est souvent aléatoire. Les calculs de cystine se fragmentant mal sous l'effet des ondes de choc.

En revanche, les nouvelles techniques d'urétéroscopie utilisant des urétéroscopes souples et des lasers pour la fragmentation des calculs in situ sont peu invasives et permettent de traiter les calculs intra-rénaux après introduction de l'endoscope par les voies naturelles. Ces techniques sont peu agressives pour le rein et représentent une réelle avancée en matière de traitement urologique des calculs, offrant la possibilité de répéter les interventions sans entraîner de dégradations de la fonction rénale autres que celles induites par l'évolution de la pathologie elle-même (Bouzidi et Daudon., 2007).

Matériels et méthodes :

1. Échantillonnage :

L'étude a porté sur des patients hospitalisés au niveau du Centre Hospitalo-universitaire -Ben Badis- à Constantine.

Notre étude est réalisée sur un échantillon de nouveaux nés âgés de 0 à 28 jours. Service de la nurserie, et des nourrissons dont l'âge varie de 5 à 10 mois. L'échantillonnage a visé les deux sexes (garçons et Filles).

2. Etats des lieux : Pré enquête :

Dans notre démarche nous avons commencé par effectuer une pré enquête concernant les bilans biologiques respectifs des nouveaux nés hospitalisés au niveau du service de Nurserie

Pour cela nous avons observé environ 146 nouveaux nés âgés de moins de 10 jours. Ces nouveaux nés ont des durées d'hospitalisation déférentes selon leurs signes cliniques.

Cette pré enquête concerne le dosage et l'interprétation de certains paramètres biochimiques tels que la glycémie, la calcémie, l'urémie, l'ionogramme sanguin (Na^+ , K^+), la créatininémie durant une période d'un mois (février ., 2015).

3. Limites d'études :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées au manque des paramètres analysés dans certains dossiers.

4. La nature de prélèvement :

Les prélèvements sanguins sont faits par ponction veineuse qui reste la méthode de choix pour le prélèvement du sang chez le nouveau-né à terme.

La ponction veineuse reste la méthode préférée car elle est à douleur moindre qu'un prélèvement au talon (Shahet *al .* , 2007).

Le sang est recueille sur des tubes qui contenant un anticoagulant, de l'héparinate de lithium. Il faut prendre en garde que le sang ne doit pas être hémolysé et que la quantité prélevée doit être suffisante.

5. Séparation du sérum :

Matériels et méthodes

Les prélèvements sanguins sont centrifugés pendant 5 min à 3000 tour par minute afin d'obtenir du sérum pour le dosage des différents paramètres biochimiques.

6. Méthodes de dosage :

Tous les dosages sont effectués par des auto-analyseurs différents selon le tableau suivant.

Types d'automate	Paramètres dosés
X PAND	Glycémie, calcémie, l'ionogramme sanguin (Na ⁺ , K ⁺), l'urémie, créatininémie.
ADVIA 1800	Lactate
ARCHITECT	ASAT, ALAT , PAL, Urée, glycémie.

6.1. Les dosages effectués

Les paramètres biochimiques sont dosés par méthodes enzymatiques et colorimétriques, selon des fiches techniques.(SIEMENS healthcare diagnostics itd).

6.1.1. Dosage de la glycémie :

❖ Principe de la réaction :

Le dosage du glucose est réalisé selon une méthode enzymatique utilisant l'hexokinase (HK) dont le principe est le suivant :



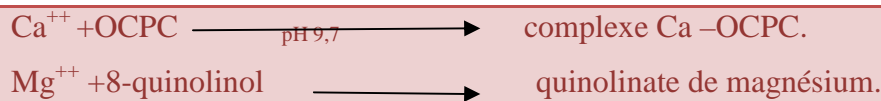
Matériels et méthodes

L'hexokinase (HK) catalyse la phosphorylation du glucose en présence d'adénosine-5-triphosphate (ATP) et de magnésium pour former du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphate (ADP). Le G-6-P est ensuite oxydé par le glucose 6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) en présence de nicotinamide adénine di nucléotide (NAD) pour produire du 6-phosphogluconate et du NADH. L'absorbance du NADH, H^+ formé est mesurée à une longueur d'onde de 340 nm. Il faut savoir que la quantité de NADH, H^+ formé est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon.

6.1.2. Dosage de la calcémie :

❖ Principe de la réaction :

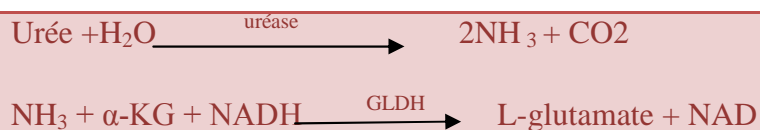
Le calcium réagit avec l'OCPC pour former un complexe violet. La quantité de complexe ainsi formé est proportionnelle à la concentration de calcium et se mesure grâce à une technique bichromatique (577-540 nm) en point final. Les ions de magnésium qui forment également un complexe coloré avec l'OCPC, sont retirés de la réaction par complexation avec le 8-quinolinol.



6.1.3. Dosage de l'urémie :

❖ Principe de la réaction :

L'uréase hydrolyse spécifiquement l'urée pour former de l'ammoniac et du dioxyde de carbone. L'ammoniac est utilisé par l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLDH) pour aminer de manière réductrice l' α -cétoglutarate (α -KG), avec une oxydation simultanée du nicotinamide-adénine dinucléotide (NADH) réduit. Le changement d'absorbance à 340 nm dû à la disparition du NADH est directement proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (340-383nm).

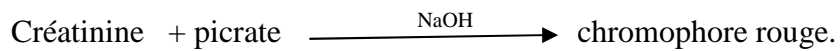


6.1.4. Dosage de la créatininémie :

❖ Principe de la réaction :

En présence d'une base forte telle que NaOH, le picrate réagit avec la créatinine pour former un chromophore rouge.

Le taux d'augmentation de l'absorbance à 510 nm due à la formation de ce chromophore est directement proportionnel à la concentration de créatinine dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (510-600nm).

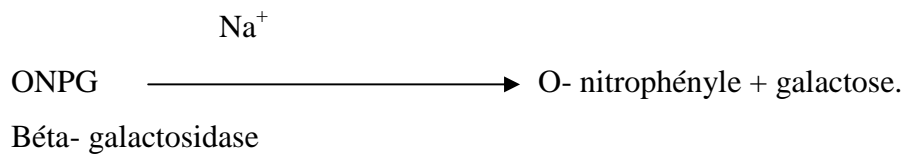


6.1.5. Dosage de la natrémie :

❖ Principe de la réaction :

Le sodium est déterminé par voie enzymatique, via l'activité de la Béta – galactosidase dépendante du sodium dépendante du sodium avec l'ONPG comme substrat.

L'absorbance à 405 nm du produit O- nitrophényle est proportionnelle à la concentration du sodium.

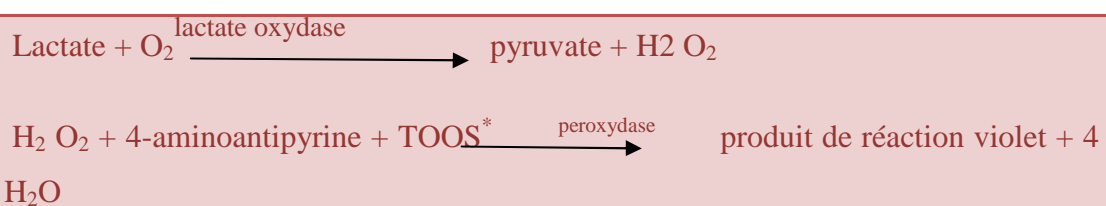


ONPG: O- nitrophényle- Béta –D- galactopyranose.

6.2. Dosage du lactate :

❖ Principe de la réaction :

Le lactate est oxydé en pyruvate et eau oxygénée par le lactate oxydase .le lactate est dosé grâce à la formation d'un colorant par réaction de l'eau oxygénée avec un chromogène en présence de peroxydase .la variation correspondante d'absorbance à 545/694 nm est inversement proportionnelle à la concentration de lactate dans le plasma



*TOOS= N-éthyl-N-(2-hydroxy-3-sulphoprpyl) m-toluidine.

Remarque :

Les paramètres biochimiques : transaminases (ASAT / ALAT), et la phosphatase alcaline (PAL) n'ont pas été dosés. Les résultats sont pris sur les fichiers des patients.

Résultats

Résultats :

1. Pré enquête :

L'échantillon a regroupé 146 patients reparti en 103 de sexe masculin soit 70% et de 43 de sexe féminin soit 30%.

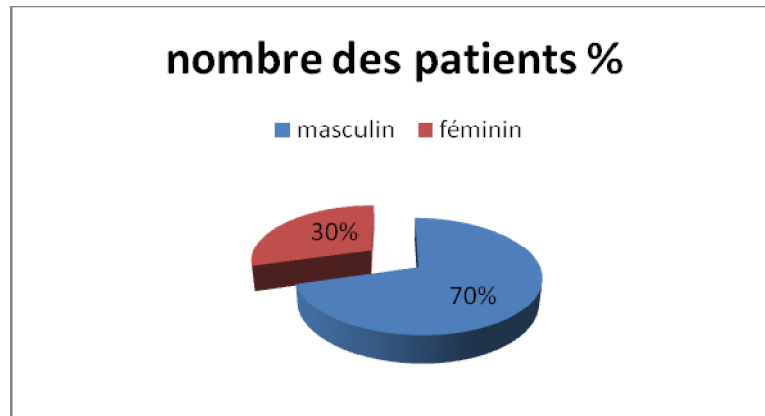


Fig.13: pourcentage des nouveaux nés selon le sexe.

Le nombre des patients selon les variations des paramètres biochimiques sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 3: Nombre des patients selon la variation des paramètres biochimiques dosés

	Glucose	Calcium	Urée	Créatinine	Sodium (Na ⁺)	Potassium (K ⁺)
Diminution	29	0	15	4	11	4
Normale	76	42	88	29	99	50
Augmentation	17	79	3	3	13	55
Totale	122	121	106	36	123	109

Résultats

1.1. La glycémie :

Concernant ce paramètre 17 patients, soit 14% ont une hyperglycémie (> 1g/l). 29 patients, soit 24% ont une hypoglycémie. La glycémie est normale chez 76 patients, soit 62 % des cas (fig7).

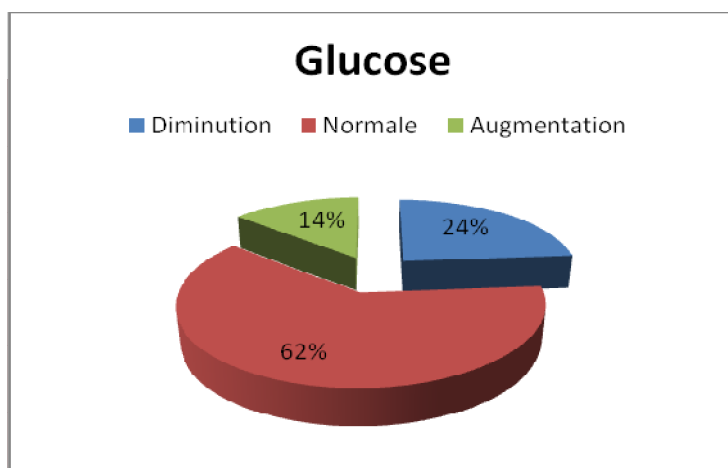


Fig.14 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la glycémie.

1.2. La calcémie :

Les résultats obtenus montrent que la calcémie est normale chez 42 patients, soit 34.7% des cas.

Une hypercalcémie est observée chez 79 patients, soit 65.2% des cas. Mais nous n'avons enregistré aucun cas à hypocalcémie.

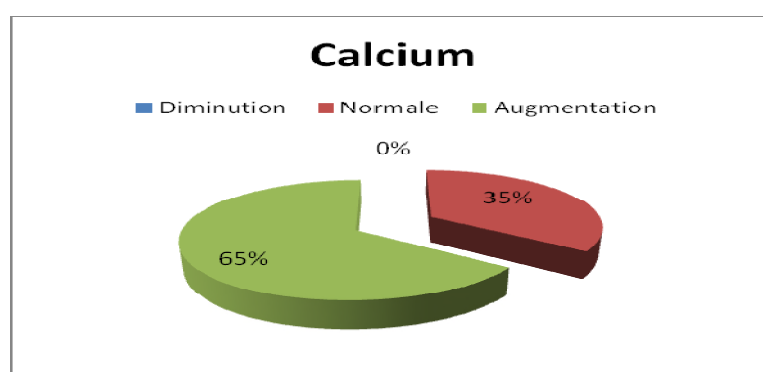


Fig.15 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la calcémie.

Résultats

1.3. L'urémie :

L'urémie est normale chez 88 patients, soit 83% des cas .l'hypo-urémie est observée chez 15 patients, soit 14% des cas,3 patientsont une hyperurémie soit 3% des cas.

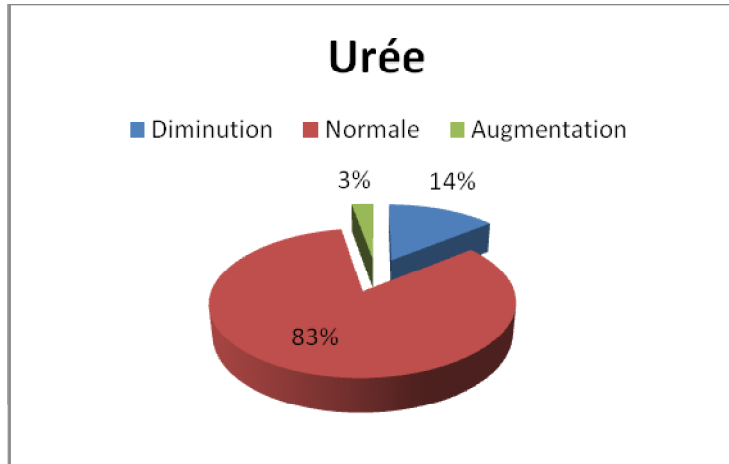


Fig.16 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de l'urémie.

1.4.La créatininémie :

Les résultats de la créatininémie révèlent 4 cas, soit 11% d'hypocréatininémie. 3 cas, avaient une hypercréatininémie(8%).alors que la créatininémie est normale chez 29 patients, soit 81% des cas.

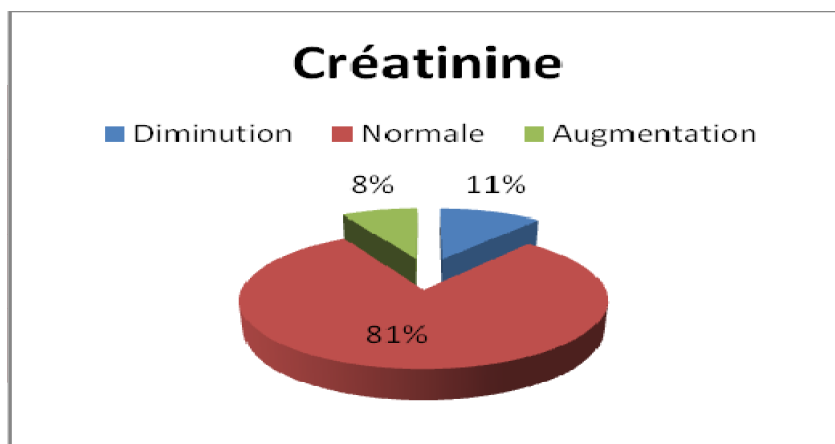


Fig.17 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la créatinine.

Résultats

1.5.La natrémie :

L'hyponatrémie est enregistrée chez 11 nouveaux nés, soit 9 % des cas. 13 patients ont une hyponatrémie. Les valeurs sont normales normale chez 99 patients, soit 80.5% des cas.

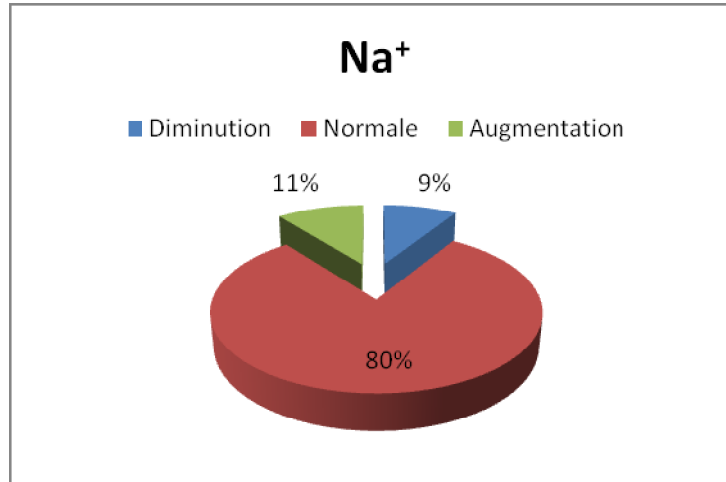


Fig.18 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la natrémie.

1.6.La kaliémie :

Concernant le taux de potassium, 50% des cas avaient une hyper kaliémie. Alors que 4 patients, la kaliémie est normale chez 50 patients soit 47% des cas. Et seulement 4% des patients ont un taux de K⁺ bas.

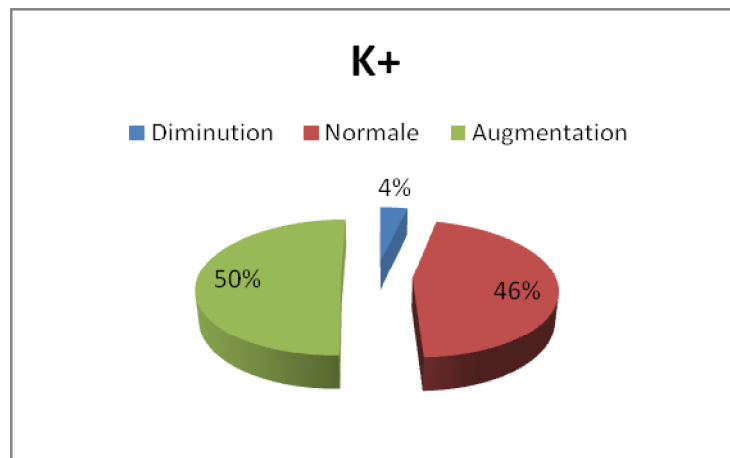


Fig.19 : Pourcentage des nouveaux nés selon les valeurs de la kaliémie.

Résultats

2. Dosage du lactate :

Un petit échantillon (6 patients) a été testé pour le dosage du lactate

Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau suivant :

Les patients	Le taux du lactate (mg / l)
N° 1	422,9
N° 2	581,5
N° 3	388,6
N° 4	568,8
N° 5	564,8
N° 6	681,6

Les valeurs de références de ce paramètre selon Dieusaert, 2005 figurent dans le tableau ci-dessous :

Lactate	Valeurs normales (mg / l).
Nouveau né	81 – 240

Les valeurs du lactate étaient élevées de 1,5 jusque à 9 fois la normale.

3. Autres investigations :

Nous nous sommes également intéressés à des cas suspects d'aminocidopathies dont les signes cliniques évocateurs ont été décrits par des cliniciens au niveau des deux services de Nurserie et de Pédiatre.

Dans le cadre d'une étude sur l'exploration biologique des aminocidopathies ; une enquête a été menée à travers un questionnaire (voir annexe) anonyme afin d'évaluer la vision des cliniciens du service de Nurserie du centre Hospitalo Universitaire de

Résultats

Constantine- sur la prise en charge de ces pathologies rares mais de conséquences redoutables.

Ces questionnaires comportent : l'âge de nourrisson, les renseignements cliniques, les antécédents familiaux, la durée d'hospitalisation, et les examens complémentaires disponibles et indisponibles pour réaliser un diagnostic sur l'existante de ces maladies génétiques rares.

3.1. Au niveau de service de Nurserie :

Sur une période d'un 1 mois qui reste relativement courte, nous avons consulté les dossiers des patients dans le service de Nurserie les motifs d'hospitalisations plus fréquents sont :

- ❖ Ictère-incompatibilité ABO.
- ❖ Ictère –cutané muqueux
- ❖ Ictère-cutané muqueux précoce.
- ❖ Gémissement.
- ❖ Détresse respiratoire.
- ❖ Pré maturité de 34SA

3.2. Au niveau du service de Pédiatrie :

Dans ce service nous avons en l'occasion de trouver trois cas d'aminocidopathies (deux garçons et une fille) suspectés de tyrosinémie, pour qui l'anamnèse, les explorations radiologiques et les investigations biologiques poussées ont permis de poser le diagnostic suspecté.

Description des cas cliniques :

L'âge des malades est entre 5 à 10 mois.

La notion du mariage consanguin (consanguinité) est notée chez les trois cas. Ce qui est en accord avec la littérature.

L'examen clinique a objectivé une splénomégalie chez tous nos malades, une ascite et néphrocalcinose chez deux malades. La durée d'hospitalisation varie d'un malade à l'autre jusqu' à 10 mois en passant par le service de Nurserie et ensuite par le service de pédiatrie.

Résultats

Cas clinique N°1 :

Nous rapportons le cas d'un nourrisson âgé de 5 mois, l'unique de sa famille issu d'un mariage consanguin. Le nourrisson est admis pour prise en charge d'une ascite avec hépato-splénomégalie et néphrocalcinose. Confirmé par les résultats biologiques demandés.

Résultats des examens :

Formule de Numération sanguine (FNS)

Bilan rénale

Urée = 0,10g/l (N) créatinine = 3mg/l (N)

Ionogramme sanguin : $\text{Na}^+ = 125 \text{ mmol/l}$ / $\text{K}^+ = 3,50 \text{ mmol/l}$ / $\text{Cl}^- = 96 \text{ mmol/l}$

La glycémie = 0,88g/l (N)

Transaminases (ASAT et ALAT) et phosphatase alcaline (PAL).

(ASAT) = 123UI /l.

(ALAT) = 45UI/l.

(PAL) = 2589 UI/l.

Le bilan hépatique est perturbé. La comparaison des valeurs du patient avec celles d'un nouveau-né normal sont montrés dans le tableau ci-dessous.

Résultats

Tableau 4 : Comparaison entre les valeurs normales et les valeurs du patient.

Enzymes	Aspartate amino transférase (ASAT)	Alanine amino transférase (ALAT)	Phosphatase alcaline (PAL)
Valeur normale chez les nouveaux nés	20 – 80 UI/l	5 – 35UI/l	120- 280UI/l
Valeur trouvé chez le malade	123UI/l	45UI/l	2589UI/l
Comparison	1.5 N	1.2N	9N

Toutefois, ces examens peuvent s'avérer insuffisants, d'où la nécessité d'examens complémentaires plus spécialisés.

Les examens complémentaires spécialisés sont :

-Gamma GT :

Ce paramètre fera partie du bilan hépatique en réanimation pédiatrique ce qui en fait un marqueur très spécifique de certaines atteintes hépatiques.

-Alpha foeto protéine :

Il s'agit d'une glycoprotéine de 70 Kda produit par la vésicule vitelline, puis le foie et le tractus intestinal chez le fœtus, sa synthèse est réprimée à la naissance. Son dosage dans le sang est utilisé comme marqueur biologique des carcinomes hépatocellulaire.

-Tyrosinémie :

Taux de tyrosine dans le sang

Apprécié indirectement par la recherche de Succinylacétone, ce dernier est un métabolite anormal de la voie métabolique de la tyrosine, est retrouvé chez des patients avec une tyrosinémie héréditaire en raison d'une déficience génétique de fumarylacetoacétase.

Résultats

La présence de Succinylacétone dans les urines confirme le diagnostic de tyrosinémie.

Cas clinique N° 02 :

Il s'agit d'un garçon de 5 mois, issu d'un mariage consanguin l'enfant à été hospitalisé parce qu'il souffrait d'une splénomégalie avec bicytopénie. La bicytopénie est la réduction du nombre de globules rouges associé à une baisse du nombre de globules blancs ou de plaquettes.

Cas clinique 03 :

Il s'agit d'un enfant de 10 mois hospitalisé à cause d'une hépato splénomégalie

"Les examens complémentaires sont les même utilisés dans les deux cas précédents et le diagnostic de tyrosinémie est retenu.

Chez les 3 patients il à été mise en évidence la présence de métabolite urinaire c'est la succinylacétone.

Discussion

Discussion :

A. A propos de l'interprétation du bilan biochimique chez les nouveaux nés

a. La glycémie : [0,4 - 1] g/l.

- L'hypoglycémie : peut être définie par une valeur de glycémie inférieure à 0,4 mg/l chez le nouveau-né. Elle serait due à :

Des déficits hormonaux (déficit isolé en hormone hyperglycémiant).

Hyperinsulinisme : des nouveaux nés de mère diabétique.

Maladie héréditaire du métabolisme des :

- glucides (glycogénose)
- acides aminés (leucinose)
- lipides (β -oxydation des acides gras)
- L'hyperglycémie : peut être définie par une valeur de glycémie supérieure à 1 mg/l chez le nouveau-né. Elle est due à la mise en jeu du système adrénergique entraîne une glycogénolyse qui va faire accroître la glycémie.

Dans notre série les hypoglycémies (24%) sont plus fréquents que les hyperglycémies (14%).

b. La calcémie : est définie par les valeurs entre [70 – 110] g/l.

- Les hypercalcémies sont importantes chez les nouveaux nés. Elles se définissent par une calcémie supérieure à 110 g/l.

Cliniquement elles s'expriment par des troubles digestifs (anoxie, vomissement, douleurs abdominales), des troubles rénaux (polyurie, polydipsie, lithiase), des troubles neuropsychiques ou des troubles cardiaques et hémodynamiques.

c. Perturbations hydro-électrolytiques

- **Le dosage** des principaux électrolytes sanguins fait partie de dépistage et de la surveillance de l'équilibre acido-basiques, des états d'hydratation, des pathologies essentiellement rénales et hépatiques.

Les perturbations hydro électrolytiques sont souvent associées :

- **L'hyperkaliémie** : est l'élévation de la quantité de potassium dans le sang et se définit par une concentration plasmatique >5.6 mEq /l.

Discussion

Dans notre étude l'hyperkaliémie (50%) est beaucoup plus fréquente liée à une insuffisance rénale, soit aiguë ou chronique, aussi dans tous les acidoses et au défaut d'élimination du potassium.

- **L'hypokaliémie** : est défini comme une toute concentration plasmatique <3.5mEq/l.

Est moins fréquente que l'hyperkaliémie due à de pertes digestives (diarrhée, vomissement). Plus rarement rénale (syndrome de Barter).

- **L'hypernatrémie** : est défini par une concentration plasmatique de sodium >145mEq/l. L'hypernatrémie est souvent plus grave que l'hyponatrémie.

d. **L'urée sanguine** : [0,05 – 0,18] g/l.

Le taux d'urée est un examen très fréquent qui permet le plus souvent de rechercher une insuffisance rénale. Une baisse du taux se définit par une concentration plasmatique <0.05g/due à un problème hépatique ou de mal nutrition.

Sa concentration plasmatique s'élèvera >0.18g/l dès qu'il y aura altération de la fonction rénale.

Néanmoins, ce bilan préliminaire ne peut diagnostiquer une aminoacidopathie, il faut compléter par des examens spécifiques.

B. A propos des cas cliniques :

Dans notre série d'étude, le diagnostic de la tyrosinémie a été retenu chez trois malades.

Les trois patients tyrosinémiques ont présenté des arguments biologiques évocateurs de la tyrosinémie : augmentation du taux des transaminases (ASAT et ALAT) ainsi que PAL à cause de l'atteinte hépatique.

Sur le plan clinique, les principaux symptômes présentés par nos patients sont : hépato-splénomégalie et l'ascite avec néphrocalcinose, bi cytopénie.

(Bergeron *et al.*, 2003) a rapporté que deux formes cliniques de tyrosinémie ont été décrites sur la base de la sévérité de la maladie et de l'âge du diagnostic.

La forme aiguë se manifeste très tôt dans l'enfance et est caractérisée par des dommages hépatiques sévères à l'origine d'ictère, d'œdème, d'ascite et de troubles de l'hémostase.

Discussion

La forme aiguë est la plus grave et la plus précoce. Elle se manifeste dans les premières semaines de la vie. Chez les patients 1 et 2 de notre série la sévérité de l'atteinte hépatique et l'âge au moment de l'hospitalisation qui varie entre 2 et 6 mois permettent de penser à une forme aiguë de la maladie.

Enfin la forme chronique se manifeste plus tardivement et se caractérise par un dysfonctionnement tubulaire rénal, une cirrhose hépatique et chez de nombreux patients, le développement d'hépatocarcinome.

Les marqueurs spécifiques du bilan rénal (l'urée et la créatinine) ont été normale chez notre patient. (Kamoun *et al.*, 2002) indiquent que l'augmentation de ces marqueurs signifie l'altération des clairances rénales quelle qu'en soit l'origine.

Le diagnostic de la tyrosinémie est avant tout un diagnostic biologique. En effet, les signes cliniques seuls ne peuvent trancher car il existe de nombreux diagnostics différentiels (Saudubray .1996).

Le bilan biologique standard, la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires et le dosage de l'acide d-aminolévulinique peuvent être des éléments d'orientation cependant seules l'étude du succinylacétonurie permet la confirmation.

La confirmation diagnostique de la tyrosinémie est apportée par la présence de taux pathologiques de Succinylacétone dans les urines ou par la mise en évidence d'une activité enzymatique faible de la FAH dans les fibroblastes et les lymphocytes.

Comme l'étude enzymatique n'est réalisable que dans les laboratoires spécialisés, tout l'intérêt est attribué à l'étude du Succinylacétone dont la technique de dosage est de réalisation facile, elle est spécifique, sensible et reproductible. Ainsi, le Succinylacétone constitue un marqueur spécifique de la tyrosinémie.

Outre son intérêt diagnostique, l'étude de ce métabolite permet d'évaluer l'efficacité du traitement médicamenteux utilisant le NTBC (2-nitro-4- trifluorométhyl benzoyl 1,3 cyclohexanedione) qui bloque la p-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase prévenant ainsi la formation du MAA et FAA et donc du Succinylacétone.

Le bilan hépatique

Les transaminases (ASAT et ALAT) :

Les transaminases sont des enzymes de nature glycoprotéique, localisées principalement au niveau de cytoplasme cellulaire. L'intérêt majeur de ces paramètres est l'évaluation de la cytolysse hépatique, quelle qu'en soit son origine. Les transaminases seront élevées en cas d'hépatite virale, toxique ou médicamenteuse, mais aussi dans de nombreuses situations où le foie est atteint (hypoxie, collapsus, choc septique, coma, insuffisance rénale).

La phosphatase alcaline (PAL) :

Fut la première enzyme plasmatique utilisée pour le diagnostic médical. Cette enzyme se répartit surtout dans le foie, les voies biliaires et l'os. Elle possède des iso-enzymes qui ne sont pas étudiés habituellement en biologie clinique.

Le lactate :

Le dosage de l'acide lactique (lactate) est un examen d'orientation qui peut être utilisé dans le diagnostic l'acidocétose, retrouvée dans certains aminoacidopathies.

L'acidose lactique est suspectée par l'existence d'un trou anionique important lors de la réalisation d'un ionogramme, qui est comblé par le lactate. Parmi les étiologies des acidoses lactiques sont :

Les hyperlactatémies héréditaires secondaires :

Anomalies du métabolisme des acides aminés.

Anomalies du métabolisme des acides gras.

Dans notre étude, l'hémolyse augmente les valeurs de lactate de 1,5 jusque à 9 fois la normale.

L'hémolyse se définit comme « Le passage des constituants des cellules sanguines dans le plasma et/ou sérum », peut se produire in vivo (intra-vasculaire) mais le plus souvent in vitro (liée surtout à des anomalies de prélèvement ou de centrifugation). Elle est reconnue par la coloration rougeâtre du sérum ou du plasma après centrifugation, causée par la présence de l'hémoglobine libérée par les érythrocytes (Kamoun *et al.*, 2002).

Discussion

Au cours de notre passage au laboratoire, nous avons constaté que L'hémolyse est connue comme interférence surtout pour le potassium (K) ou' on note une fuite du potassium intracellulaire et donc une fausse élévation, aussi sur la natrémie (Na) qu'elle dilue Parce que nous avons exclu les prélèvements hémolysés.

Cependant, lors du dosage de lactate sur une série de prélèvement des nouveaux nés. Les valeurs de lactate étaient faussement élevées à cause de l'hémolyse, donc c'est une précaution importante à prendre en considération lors du dosage.

Conclusion

Conclusion :

Pour bilanter les nouveaux nés et les nourrissons, un bilan standard est réalisé en première intention. Celui-ci comporte des examens d'urgence qu'il faut interpréter avec prudence par rapport aux valeurs chez les nouveaux nés et aussi aux interférences tels que l'hémolyse par exemple.

En deuxième intention et au cas de pathologies rares, des examens spécialisés s'avèrent nécessaires. C'est le cas d'aminocidopathies et plus spécialement la tyrosinémie. Il faut donc :

- Instaurer un programme de dépistage pour certains aminocidopathies.
- Mettre au point quelques techniques de dosage tel que le dosage du métabolite urinaire de la tyrosinémie, le succinylacétone.

Les AAH font partie des maladies rares souvent graves et délétères. Un diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement sont nécessaires pour une vie normale.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Antignac C, Broissand C, Broyer M, Cochat P, Crosnier H, Dureau P, Freis CM, Levy M, Loirat C, Servais A. (2007). La cystinose. 2^{ème} édition. AIRG- France. p10.

Bacchetta J, Bensman A, Bertholet-Thomas A, Bonaiti C, Boudailliez B, Daudon M, Doré B, Dousseaux PM, Dussol B, Gagnadoux MR, Joly M, Knebelmann B, Lévy M, Lotmann H, Martin X, Ranchin B, Rieu P, Sbot JF. (2014). La cystinurie. Editions AIRG, France (175), p 80-81.

Barthet C, Bazin A, Cado S, Caron Servan B, Costa JM, Cuvelier I, Debrryune M, Lacroix I, Maury L, Monge M, Montagnon M, Mossafa H, Nouchy M, Olichon D, Vinatier I. (2007). Guides des analyses spécialisées. 5^{ème} édition. Elsevier Masson SAS et laboratoire Pasteur Cerba. p: 101-118.

Benatiya AI, Bouayed MA, Touiza E, Daoudi K, Bhalil S, Elemesbahi I, Tahri H. (2005). La tyrosinémie type 2 a propos d'un cas, Bull. Soc. belge Ophtalmol., 296, p :57-61.

Bergeron A, Jorqura R, Robert M. (2003). La tyrosinémie héréditaire : une maladie du stress du réticulum endoplasmique, Médecine/Science vol. 19 : 976-980, p 976-977.

Borson-Chazot F., Guadagnino L., Bernard S., Moulin Ph. (1999) Hyperhomocystéinémie Et risque vasculaire, Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition, Volume III, n° 1 : 31-34, p 32.

Bouzidi H. Daudon M. (2007). Cystinurie : du diagnostic la surveillance thérapeutique. Ann Biol Clin, vol. 65, n° 5. P. 476- 478.

Brussieres JF, Mollica C, Kvamn HS, Dubé S, Atkinson S. (2014). Maladies métaboliques héréditaires rares au CHU Sainte Justine. Annales de l'unité au recherche en pratique pharmaceutiques, p : 1-27.

Références bibliographiques

Chalés G, Guggenbuhl P. (2004). Glycogénoses, hyperoxaluries, aminoacidopathies et hyperlipidémies. Elsevier SAS .p.423-435.

Chauveau D, Vanderperren B, Tricot L, Grunfléd JP, Remy P, Rabier D, Saudubray JM. (2004). Manifestations rénales des maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte, Flammarion médecine-sciences. P.129 – 130.

Cécile R, Desport JD, Boutet A, Plouvier L, Fayemend y P, Labarthe F, Fort M. (2011). La leucinoase : définition, formes cliniques, diagnostic, prise en charge thérapeutique et diététique Volume 25, n° 2. pages 80-85.

Christian M. (2011). Biochimie et biologie moléculaire. 2ème édition. Boeck. p5.

Desport JC (2011). La leucinoase- définition – forme clinique, diagnostic, nutrition clinique et Métabolisme – Vol 25, P 80- 85.

Dhondt JL, Hayte JM. (2002). Repérage des hyperphénylalaninémies par déficit en tétrahydrobioptérine. Ann Biol Clin. 60 : 165-71.

Dieusaert P. (2005). Guide pratique des analyses médicale, 4 ème édition, p : 25- 970 -1177.

Dureau P, Broyer M, Dufier JL. (2003). Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: a long –term study of a population treated with cysteamine. J Pediatr ophthalmol strabismus; 40: 142-6.

Feillet F, (2006). La phénylcétonurie, la presse médicale, Encyclopédie Orphanet, 35 p. 1-11.

Gahl WA, Theone JG, Schneider JA. (2002). Cystinosis. N Engl J Med; 347:111-21.

Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. (2001). Cystinosis:a disorder of lysosomal membrane transport. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, , , p5086-5108.

Références bibliographiques

- Horn F, Lindenmier G, Grillhosl C, Moc I, Berghold S, Schneider N, Munster B. (2005).** Biochimie humaine. Médecine – Sciences Flammarion (ed) p. 181.
- Husson M.C, Bernard M, Guyder N, Ulinski T. (2006).** Cystinose et cystéamine Dossier du CNHIM. p : 5- 9-10.
- Jouvet P, Touati G. (2002).** Maladies héréditaires du métabolisme : ce que le réanimateur d'enfants peut transmettre au réanimateur d'adultes. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 11 p: 433-439.
- Kamoun P, Brauner R, Feillet F, Jean Jacques Robert, Souberbielle JC, Touati G, Trivin C. (2002).** Biochimie pédiatrique. Cahier de formation Bioforma. Biologie médicale.N24 p : 91
- Letaverniera E., Traxer O. Haymann J.-P. Bazine D., Daudon M.(2012).** Le point sur Cystinurie. Elsevier Masson SAS. Progrès en Urologie – FMC ; 22:p : 119–123.
- Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Iorrain MP. (2008).** Aminoacidopathies ; EMC pédiatrie- Maladies infectieuses, Ed Elsevier Masson, 4 - 059 – p – 10.
- Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In Bergeron A, Jorquera R, Robert M. (2003).** La tyrosinémie héréditaire: une maladie du stress du réticulum endoplasmique, médecine/sciences 10, vol. 19 p : 976-980.
- Niaudet, P. (2004).** Cystinosis. Orphanet encyclopedia.
- Ogier H, Touati G. (1994).** Aminoacidopathies. In : EMC Endocrinologie Nutrition, Ed. Issevier Masson, Issy-les- Moulinaux ; (10-378-A-10).
- Raaf N. (2013).** Connaître la cystinose Santé-MAG N°22 – P 4-5, p 5.
- Richaud VS. (2012).** Vecu parental de l'annonce du diagnostic de la phénylcétonurie. Thèse de doctorat en médecine spécialisée, Université de Lorraine, Faculté de médecine de Nancy. 190 p.

Références bibliographiques

Ricquier D. (2005). Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique. Médecine sciences. Vol. 21, N 5 p. 512-516

Saudubray JM, Sedel F. (2009). Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte. Ann Endocrinol. 70 :14-24.

Shah V, Ohlsson A. (2007). Venepuncture versus Heel lance for blood sampling in term neonates. Cochrane database of systematic Reviews, (4):p. 1452.

Smith I, Lee P. (2000). The hyperphenylalaninemias. In: J Fernandes, JM Saudubray, G van den Berghe Eds. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and treatment. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag. p. 171-84.

Thioulouse E, Berthe M, Couderc R. (2010). Les aminoacidopathies héréditaires , Revue francophone des laboratoires. N 425.p 53 – 63.

Weinman S. (2004). Toute la biochimie. Dunod(ed) p. 219.

(<https://www.rareconnect.org>)/fr/community/alcaptonurie/article/qu-est-ce-que-l-alcaptonurie.

Annexe 1 : Le questionnaire 1 :

Dans le cadre d'une étude sur l'exploration biologique des aminoacidopathies, Une enquête a été menée à travers un questionnaire anonyme afin d'évaluer la vision des cliniciens du service de Pédiatrie – CHU Constantine sur la prise en charge de ces pathologies rares mais de conséquences redoutables.

Service : Pédiatrie

- 1- Age du nourrisson ou enfant.....
- 2- Renseignements cliniques.....
- 3- Antécédents familiaux.....
- 4- Durée d'hospitalisation.....
- 5- Examens complémentaires disponibles.....
- 6- Examens complémentaires indisponibles.....
- 7- Diagnostic.....

Annexe 2 : Le questionnaire 2 :

Dans le cadre d'une étude sur l'exploration biologique des aminoacidopathies, Une enquête a été menée à travers un questionnaire anonyme afin d'évaluer la vision des cliniciens du service de Nursery – CHU Constantine sur la prise en charge de ces pathologies rares mais de conséquences redoutables.

Service : Nurserie

- 1- Age du nourrisson ou enfant.....
- 2- Renseignements cliniques.....
- 3- Antécédents familiaux.....
- 4- Durée d'hospitalisation.....
- 5- Examens complémentaires disponibles.....
- 6- Examens complémentaires indisponibles.....
- 7- Diagnostic.....

Annexe 03 :

N° des Patients	service	Na+	K+	Urée	Gly	Crea	Ca
1	NRS			0,23	0,53	5	
2	NRS			0,12	0,48	6	75
3	NRS			0,3	0,53	5	74
4	NRS			0,53	0,41	7	82
5	NRS			0,18	0,35	5	100
6	NRS	130	7		0,61		
7	NRS			0,1	0,47	5	104
8	NRS			0,47	0,54	5	95
9	NRS			0,18	0,38	6	90
10	NRS			0,19	0,49	5	87
11	NRS			0,2	0,47	6	88
12	NRS	136	6,5	0,17	0,44		90
13	NRS	108	5,2	0,15	0,23		89
14	NRS	140	5,46	0,17	0,74		98,2
15	NRS	137	7,06	0,33	0,57		109
16	NRS			0,09			
17	NRS	140	5,9	0,1	0,45		101
18	NRS	135	6,1	0,19	0,54		105
19	NRS	136	4,6	0,26	1,7		106
20	NRS	131		0,1	0,6		96
21	NRS	134	6,1	0,12	0,64		94
22	NRS	138	5,7	0,21	0,35		104
23	NRS	138	7,2	0,2	0,48		96
24	NRS	135	5,4	0,13	0,71		100
25	NRS	146	5,4	0,13	0,71		95
26	NRS	138	5,1	0,12	0,59	3	106
27	NRS	145	8	0,22	QI	QI	112
28	NRS	148	7,2	0,44	0,3	QI	108
29	NRS	139	5,47	0,22	0,55		73,7
30	NRS	142	6,32	0,2	0,6		70
31	NRS	134	4,38	0,19	0,21		95,2
32	NRS	140	5,6	0,21	0,7		98
33	NRS	141	4,2	0,16	0,9		100
34	NRS	165	6,9	1,38	1,01	12	99
35	NRS	145	5,5	0,6	0,6	14	91
36	NRS	139		0,19	0,16		91
37	NRS	129		0,62	0,47		107
38	NRS	139		0,32	0,36		86
39	NRS	139		0,31	0,45		88
40	NRS	139		0,27	0,37		107
41	NRS	137			0,89		
42	NRS	140		0,11			102

43	NRS	133		0,21	0,79		102
44	NRS	137		0,15	0,82	1	97
45	NRS	138	SH	0,2	0,85	2	94
46	NRS	122	7,5	1,8	0,92	22	SH
47	NRS	137	8,5	0,24	0,35		93
48	NRS	135	5,7	0,66	1,17	6	72
49	NRS	140	7,5	0,255	0,3		67
50	NRS	141	7,5	0,24	0,32		41
51	NRS	140	5,2	0,1	0,58		
52	NRS	139	6,9	0,1	0,71		103
53	NRS	141	6,1	0,1	0,59		
54	NRS	142	5,2	0,3	0,59	5	94
55	NRS	109	2,9	0,23	0,24		
56	NRS	139	3,07	0,27	<0,5		
57	NRS	146	5,6	0,35	<0,5	6	83,5
58	NRS	138	SH	0,37		7	79
59	NRS	131	5,1	0,84			
60	NRS	140	5,82	0,78		<0,3	
61	NRS					11	
62	NRS	144	4,45	0,2	2,71		
63	NRS	129	4,24	1,31			75,5
64	NRS	134	8,7				
65	NRS	140	5	0,49	0,56		74
66	NRS	116	2,6	0,48	0,29		81
67	NRS	149	5,5	0,24	0,33		
68	NRS	142	5,1	0,15	0,64		
69	NRS	107	3,9	0,17	<0,5		92,2
70	NRS	138	7,8	>5			
71	NRS	137	5		0,8		
72	NRS	134	4,83	0,17	0,89	4	115
73	NRS	140	3,6	0,15	0,68	4	92
74	NRS	142	9,5	0,27	0,2	7	
75	NRS	140	8,2	0,24	0,01	8	
76	NRS	151	4,8	0,25	0,68	5	
77	NRS	159	6,3	0,57	2,63		
78	NRS	143	4,9	0,54	0,13	4	
79	NRS	139	8,7	0,14	0,44	5	
80	NRS	136	7,6		0,41	5	
81	NRS	141	6,2				
82	NRS	130	4,9	0,16	0,96		
83	NRS	136	6,1	0,23			84,9
84	NRS	143	4,05	0,25	0,47		88,2
85	NRS	135	6,2	0,13	0,96		
86	NRS				0,58		77
87	NRS	143	7,79				

88	NRS	137	4,9	0,15	1,17		92
89	NRS	133	4,02	0,54	0,13		
90	NRS	140	3,83	0,2	1,08		105
91	NRS	134	4,9	0,42	2,33		59
92	NRS	133	8,4	0,3	0,64		78
93	NRS	139	5,81	0,16	0,7	9	110
94	NRS	136	8,84	0,15	0,65		99
95	NRS	137	8,44	0,17	0,32	2	79
96	NRS	139	6,86	0,13	0,46		104
97	NRS	152	8,79	0,58	0,23		98,8
98	NRS	151	6	0,21	0,79	5	104
99	NRS	144	7,98	0,21	0,67		94
100	NRS	137	7		0,31		106
101	NRS	133	6	0,22	0,53		109
102	NRS	135	5,19	0,2	2,03	5	113
103	NRS	133	5,54	0,23	0,64		104
104	NRS	146	5,68	0,52	0,59		95,6
105	NRS	143	5,49	0,22	5,85		62,5
106	NRS						70
107	NRS	127	5,2	0,33	2,26		99
108	NRS	134	7,2	0,9	0,81		92
109	NRS	135	5,9	0,25	0,9		105
110	NRS	136	4,98	0,05	0,65		
111	NRS	135	4,8	0,08	2,03		93
112	NRS	138	5,54	0,27	0,39		89
113	NRS						65
114	NRS	139	10	0,18	0,85		95
115	NRS	6	7,2		0,23		
116	NRS	143	5,5	0,26	0,53	9	99
117	NRS	139	5,3				
118	NRS	144	4,7				
119	NRS				0,41		
120	NRS	137	5,2	0,17	0,51		69
121	NRS	143	4,6	0,26	0,91	7	65
122	NRS	142	6	0,27	0,32	2	90
123	NRS	148	4,9	0,18			92
124	NRS	129	9,08	0,36			73,6
125	NRS	158	8,2	0,39	0,57		77
126	NRS						70
127	NRS						59
128	NRS	143	3,17		1,52		107
129	NRS				0,54		51,2
130	NRS						
131	NRS	138	4,79	0,29	0,79		89
132	NRS	145	5,73	0,13	0,6		97

133	NRS	136		0,22	0,55		
134	NRS						
135	NRS	140	6,84	0,27	0,74		104
136	NRS	139		0,24	0,07		65,1
137	NRS						68
138	NRS	145	7,15	0,46	0,46		
139	NRS	145	10	0,37	0,25		
140	NRS	139	4,76	0,16	1,86		98,4
141	NRS	140	6,1	0,22	0,38		
142	NRS	146	7,2	0,14	0,72		90
143	NRS						67
144	NRS						62,7
145	NRS	135	5,3	0,13	1,2		60

Résumé

Résumé :

La majorité des désordres affectant le métabolisme des acides aminés sont des maladies rares, le plus souvent héréditaires de transmission autosomique récessive et se déclarant par des anomalies métaboliques ainsi que des troubles neurologiques, généralement néonataux.

Notre travail a pour but de développer les principales aminoacidopathies tels que (PCU, tyrosinémie, homocystinurie ...), en illustrant par des cas cliniques de service de Nurserie et de Pédiatrie au niveau du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

Dans le cadre de l'enquête, 146 nouveaux nés ont été recruté pour le dosage et l'interprétation de certains paramètres biochimiques pouvant orienter vers une telle ou telle pathologie à savoir un bilan standard comprenant (glycémie, calcémie, urémie, créatininémie, natrémie, kaliémie), et un bilan spécifique (lactate, transaminases ASAT et ALAT , PAL, Gamma GT, alpha foeto protéine, tyrosinémie

Les résultats obtenus à travers ce travail montré les variations des paramètres biochimiques chez les nouveaux nés et contribué à leur interprétation.

Trois cas de tyrosinémie ont été diagnostiqués cliniquement et biologiquement au niveau du service de Pédiatrie du centre hospitalo-universitaire de Constantine sur une période d'un mois (Février 2015).

Mots clés : Aminoacidopathies, tyrosinémie, PCU, Homocystinurie.

Table with multiple rows and columns containing various symbols and text. The table is mostly illegible due to low resolution and blurring. Visible elements include:

- Row 1: Symbols resembling 'U' and 'U'.
- Row 2: Symbols resembling 'iPCU' and 'U'.
- Row 3: The number '146'.
- Row 4: Symbols resembling 'E' and 'E'.
- Row 5: Symbols resembling 'fl' and 'GT | PAL | ALAT | ASAT'.
- Row 6: Symbols resembling 'U', 'U', and 'U'.
- Row 7: Symbols resembling 'U' and 'U'.
- Row 8: Symbols resembling 'f&\$%' and 'E'.
- Row 9: Symbols resembling 'U' and 'U'.

Abstract

Abstract

:

The majority of disorders affecting the metabolism of amino acids are rare diseases, most often inherited autosomal recessive transmission and expressing by metabolic abnormalities and neurological disorders, neonatal generally.

Our work aims to develop the key that tells aminoacidopathies (PKU, tyrosinemia, homocystinuria ...), illustrating by clinical case Nursery service and Pediatrics at the university hospital of Constantine.

As part of the survey, 146 newborns were recruited for the determination and interpretation of certain biochemical parameters that can move towards a particular disease that is a standard including balance (blood glucose, calcium, blood urea, creatinine, serum sodium, potassium levels), and a specific balance (lactate, transaminases ASAT and ALAT, PAL, Gamma GT, alpha fetal protein, tyrosinaemia

The results obtained through this work showed changes in biochemical parameters in newborns and contributed to their interpretation. Three cases were diagnosed tyrosinemia clinically and biologically Pediatrics Service at the level of the university hospital of Constantine over a period of one month (February 2015).

Keywords: Amino Acid, tyrosinemia, PCU, homocystinuria.

Noms : MERROUCHE NAIM
Prénoms : ZEGHMAR HOCINE

Date de soutenance : 28/09/2015

Thème : Aminoacidopathies états des lieux et investigation en biologie

Nature du diplôme : Master (option : Biochimie moléculaire et santé)

Résumé : La majorité des désordres affectant le métabolisme des acides aminés sont des maladies rares, le plus souvent héréditaires de transmission autosomique récessive et se déclarant par des anomalies métaboliques ainsi que des troubles neurologiques, généralement néonataux.

Notre travail a pour but de développer les principales aminoacidopathies tels que (PCU, tyrosinémie, homocystinurie ...), en illustrant par des cas cliniques de service de Nurserie et de Pédiatrie au niveau du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

Dans le cadre de l'enquête, 146 nouveaux nés ont été recruté pour le dosage et l'interprétation de certains paramètres biochimiques pouvant orienter vers une telle ou telle pathologie à savoir un bilan standard comprenant (glycémie, calcémie, urémie, créatininémie, natrémie, kaliémie), et un bilan spécifique (lactate, transaminases ASAT et ALAT , PAL, Gamma GT, alpha foeto protéine, tyrosinémie

Les résultats obtenus à travers ce travail ont montré les variations des paramètres biochimiques chez les nouveaux nés et contribué à leur interprétation.

Trois cas de tyrosinémie ont été diagnostiqués cliniquement et biologiquement au niveau du service de Pédiatrie du centre hospitalo-universitaire de Constantine sur une période d'un mois (Février 2015).

Mots clés : Aminoacidopathies, tyrosinémie, PCU, Homocystinurie.

Laboratoire de recherche / Institut : Laboratoire de biochimie – CHU Constantine

Encadreurs :
Mme BENMEBAREK, K (M.C - CHU Constantine)
Mme KAHALI, L. (M.A - UFM Constantine 1)

Membres de jury :

Présidente : Mme SAMRA, I M.A – UFM Constantine 1
Examinatrice : Mme BELATRECHE, M M.A - UFM Constantine 1