



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 432

La tyrosinémie : Confirmation biochimique et diagnostics différentiels

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/11/2023

PAR

M. Ismail ABOUCHOUKRE

Né le 28 Février 1996 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Tyrosinémie - Chromatographie
Spectrométrie de masse - Diagnostic différentiel.

JURY

Mme. N. ABOUSSAIR

Professeur de Génétique

PRESIDENTE

Mme. N. FDIL

Professeure agrégée de Chimie de coordination bio-organique

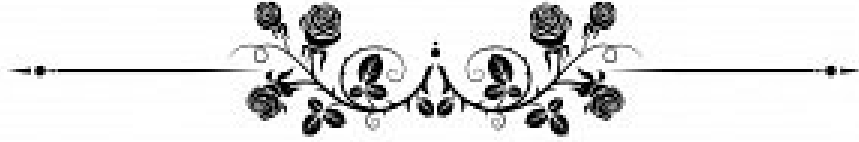
RAPPORTEUR

Mme. F. BENNAOUI

Professeure agrégée de Réanimation-Néonatale

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ
أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾ سورة البقرة



Serment d'hypocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Hanane RAISS
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative des personnels enseignants chercheurs permanents

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie

12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses

44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale

114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie

148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie

179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie

214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUIA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique

249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2023



DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette thèse à

The image shows the Arabic word 'Allah' written in a highly stylized, bold black calligraphic font. The letters are thick and fluid, with elegant curves and sharp points. The 'Alif' (the first letter) is particularly tall and slender, extending upwards. The 'Lam' (the second letter) is wide and rounded. The 'Lam' (the third letter) is also wide and rounded, mirroring the second. The 'Ha' (the fourth letter) is smaller and more compact. The 'Ha' (the fifth letter) is the tallest and most prominent, with a long, thin vertical stroke that tapers to a point at the top.

A Allah

Le tout puissant, le très miséricordieux Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue, Soumission, louanges et remerciements, pour Votre clémence et miséricorde Au Prophète Mohamed (P.S.L.) Notre guide et Notre exemple bien-aimé. Qu'il nous oriente dans le droit chemin.

A mes très chers parents :

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

A ma chère mère :

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager. Ton amour, ta générosité et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mon parcours.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mon cher père :

De tous les pères. Tu es le meilleur Tu as su m inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Tu seras toujours mon exemple de sagesse et de Bon sens.

Merci d'avoir été toujours là pour moi d'un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu es fier de moi, et je te promets que cette fierté ne cessera de croître tant que je respire. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

A ma chère sœur : Siham

A la meilleure des grandes sœurs, Il m'est difficile de résumer en quelques lignes tout ce que je ressens pour toi.

Depuis que nous étions tous petits tu étais là pour moi, tu m'as soutenu, encouragé et réconforté. Loïn des yeux mais tellement proche du cœur, tu me pousses toujours à aller de l'avant. Je te souhaite tout le bonheur du monde. Je t'aime très fort.

À mon cher frère : Soufiane

À toi, mon compagnon de vie, avec qui j'ai partagé tant de moments inoubliables, je veux exprimer toute ma gratitude. Ta présence a illuminé les chapitres les plus importants de ma vie.

Ton soutien indéfectible, ton amitié inestimable et ta compréhension profonde ont été des piliers essentiels. Nous avons grandi ensemble, ri ensemble et surmonté des défis ensemble. Merci pour chaque rire partagé, chaque épaule offerte et pour être ce frère extraordinaire qui a rendu ma vie plus riche.

À mes adorables neveux : Aymane et Imrane.

Cette dédicace est une déclaration d'amour et de fierté envers deux jeunes esprits extraordinaires qui ont illuminé nos vies de leur présence joyeuse. À travers vos rires contagieux, vos découvertes innocentes et vos personnalités uniques, vous avez apporté une nouvelle dimension de bonheur à notre famille.

Chers neveux, vous êtes le trésor qui grandit au cœur de notre monde, remplissant chaque journée de nouvelles aventures et de rires éclatants. Vos sourires sont des éclats de soleil qui dissolvent les nuages, et votre curiosité infinie est une source constante d'inspiration.

A mon beau frère : Abdérahím

Merci pour ta générosité et ton soutien, ton aide précieux illumine mon chemin, Que dieu te protège.

A ma Grand-mère : Khadíja AHOUZI,

Ta sagesse infinie et ton amour inconditionnel ont été les piliers de ma vie. Merci pour chaque conseil, chaque sourire et pour être la source constante de lumière dans mon existence.

A la mémoire de mes grands-pères :

*Ali ABOUCHOUKRE et Omar EL GHAZOUANI,
et ma grand-mère : Aicha AHOUZI*

Que dieu, le tout puissant, vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A toute ma Famille :

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procure bonheur et prospérité.

A mon ami AIT LAACHIR Yahya :

Avec toi j'ai partagé le meilleur et le pire. Tu m'as appris tellement de chose dans la vie, mais avant tout, tu m'as appris ce qu'est l'amitié, au vrai sens du terme.

Qui a toujours cru en moi quand moi-même je n'y parvenais pas. Ta présence dans ma vie ne cesse de l'embellir. Pour ton amitié et ton soutien, je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A mon ami GHASSOULI Mohamed :

Ta bonté, ton empathie et ton attention aux moindres détails font de toi un ami comme on en voit rarement ainsi qu'un médecin formidable. Merci pour ton soutien, ta bienveillance et tes encouragements durant toutes ces années.

A mon ami Taïa EL ESSALI :

Cet ami qui est là quand il le faut sans même avoir besoin de le lui demander.

Ce frère qui a apporté beaucoup de bonheur à ma vie. Nous avons créé nos souvenirs, nos aventures qu'on racontera dans le futur avec fierté et nostalgie. Merci mon ami pour ta présence et ton amitié. Je me sens assez chanceux dans la vie d'avoir fait connaissance à un cœur d'une si grande bonté.

A mon ami Saad-Eddine ABAID :

Tu es un ami avec un grand A, Tu étais toujours là à me soutenir me guider, le sourire sur le visage, sans jamais rien demander en retour.

Au Groupe LBNAYA :

Yahya Ait LAACHIR et Saad-Eddine ABAID :

Je ne garde que de bons souvenirs des moments passés à vos côtés pendant nos longues journées à l'hôpital, nos gardes et nos périodes de préparation. Notre amitié a rendu mes années d'études un peu moins pénibles et je prie de tout cœur qu'elle perdurera. Je souhaite plein de bonheur et de réussite à chacun d'entre vous. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus affectueux.

A mes chers amis

TAITI Youness et FARAJI Zakaria :

Notre amitié a débuté depuis l'enfance et s'est poursuivie en entamant nos études médicales. On a commencé ensemble, et nous voilà en train de tracer nos chemins ensemble. On a partagé énormément de bons moments, plein de souvenirs et plein de fou rire. Vous étiez toujours à mes côtés dans les meilleurs moments comme dans les pires. Puisse dieu nous garder toujours ensemble et unies. Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite.

A mes chers amis :

*AL GHAZALI, AIT ABDELLAH, LAACHIR, FADDE,
BOUETTI, ESSABIRI, ENSAIS, LAHOUIDEK, EL
MOUMNI, CHANTAOUI, BOUAZIZ...*

Les personnes avec qui j'ai tout partagé pendant huit ans, merci d'être là dans le meilleur comme dans le pire. Nous avons passé des moments qui ont rendu nos études médicales moins pénibles, à travers tous nos fous rires, nos nuits blanches et nos facéties.

J'espère que cela ne s'arrêtera jamais.

Vous êtes les meilleurs.

*A mes chères amies : Chaymae, Yassmine, Soukaina,
Vous avez joué un rôle important durant mon cursus et j'en serai toujours reconnaissant. J'ai hâte de partager à mon tour ce moment si spécial avec vous, et vous voir arriver là où vous voulez parce que vous le méritez tellement. Merci pour votre précieuse amitié.*

A mes amis d'enfance :

*NADIR, AZENDOUR, ABBOUBI, AIT AYAD,
BERRADI, ABBA, EL AIBOUDE, BAKHA,
TOUHAMI, EL FETTACHI,*

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé ensemble et aux liens solides qui nous unissent, je vous dédie ce travail. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Que notre amitié et fraternité soient éternelles.

*A tous mon groupe de service et mes collègues de la
FMPM*

A tous les moments qu'on a passé ensemble ! Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Merci pour tous les moments qu'on a partagés. Je vous souhaite un très bon courage.

A tous ceux qui me sont proches,

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser
mon rêve,*

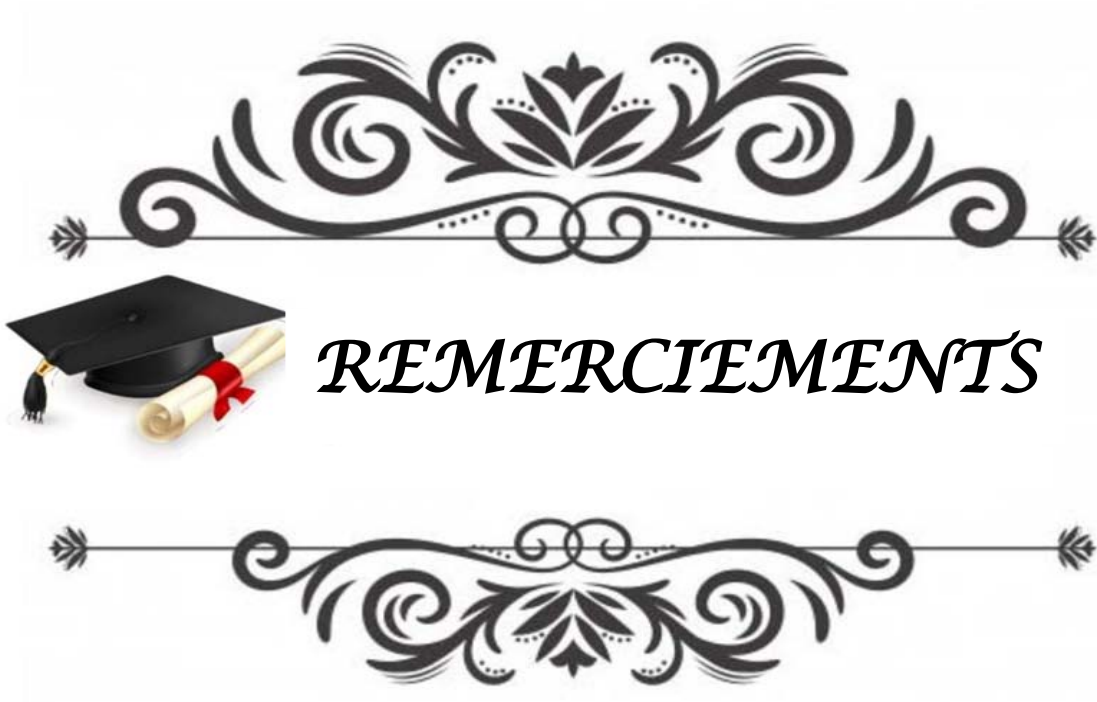
*A Tous ceux qui me sont chers et que j'ai
involontairement omis de citer.*

*J'aurais aimé vous rendre hommage un par un mais
hélas le nombre limité de pages m'en empêche.*

L'oubli de la plume n'est pas celui du cœur...

Aux malades...

Je leur souhaite prompt rétablissement.



REMERCIEMENTS



A notre maître et Présidente de thèse :

Madame Pr. ABOUSSAIR Nissrine :

Professeur de Pédiatrie

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en
Acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de
votre Enseignement et nous vous sommes très reconnaissants
de bien vouloir Porter intérêt à ce travail.*

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères
remerciements.*

A notre maître et Rapporteur de thèse :

Madame Pr. FDI L Naïma :

Professeur de Chimie de coordination bio-organique

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre
direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le
guide. Vous nous avez reçus en toute circonstance avec
sympathie et bienveillance. Votre compétence, votre
dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et
professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et
un profond respect. Nous voudrions être dignes de la confiance
que vous nous avez accordée et vous prions, Chère Maître, de
trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et
profonde gratitude.*

A notre maître et juge de thèse :

Madame Pr. BENNAOUI Fatíha :

Professeur de Réanimation-Néonatale

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



FIGURES
ET TABLEAUX

Listes des Figures :

Figure 1: Répartition des patients par tranches d'âge	8
Figure 2: Répartition selon le sexe.....	9
Figure 3: Répartition selon la consanguinité	9
Figure 4: Les antécédents de décès dans la fratrie	10
Figure 5: Etat général	12
Figure 6: Signes cliniques	12
Figure 7: dosage urinaire des acides animés.....	14
Figure 8 : Etiologies.....	16
Figure 9: Voie de la dégradation de la phénylalanine et de la tyrosine.[3].....	20
Figure 10: Niveau d'intervention de la FAH dans le metabolisme de la tyrosine.....	23
Figure 11: Localisation de différentes mutations identifiées sur le gène FAH. (E= exon ; I=intron) [28]	27
Figure 12: Plaques hyperkératosiques blanc jaunâtre. [43].....	39
Figure 13 : Représentation schématique de la voie Leloir et des réactions associées. Plusieurs formes de galactosémie peuvent être causées par un déficit en GALM, GALT, GALK1 ou GALE.[48]	42
Figure 14 : Structure de la 2-[2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione (NTBC, nitisinone)[60].....	51
Figure 15 : Rôle de la NTBC.[63]	52

Liste des tableaux

Tableau I : Antécédents personnels	11
Tableau II : Anomalies enzymatiques et principales manifestations cliniques	21
Tableau III : Moyenne d'âge de survenue de la tyrosinémie type 1 dans différentes séries.	30
Tableau IV : Sexe ratio dans différentes séries.....	30
Tableau V : Taux de hépatosplénomégalie dans la tyrosinémie.....	32
Tableau VI : Pourcentage d'atteinte rénale	33
Tableau VII : Atteinte digestivee dans la tyrosinémie type I.....	34
Tableau VIII : Anémie dans la tyrosinémie type I.....	35
Tableau IX : pourcentage de la cytolyse hépatique dans la tyrosinémie.....	35
Tableau X : Taux de succinylacétone.....	36
Tableau XI : L'intervalle moyen de la concentration de la tyrosine dans les différentes pathologies retrouvées.....	48



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

AA	:	Acide aminé.
AFP	:	Alpha- fœtoprotéine.
FAA	:	Fumarylacétoacétate.
FAH	:	Fumarylacétoacétate hydrolase.
HPLC	:	Chromatographie liquide haute performance.
NTBC	:	2-[2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl]-1, 3-cyclohexanedione; Nitisinone.
TAT	:	Tyrosine Aminotransférase.
THI	:	Tyrosinémie type I.
THII	:	Tyrosinémie type II.
THIII	:	Tyrosinémie type III.



PLAN

INTRODUCTION	01
PATIENTS ET METHODES	04
I. Type d'étude	05
II. Population étudiée	05
1. Critères d'inclusion	05
2. Critères d'exclusion	05
III. Méthode	06
IV. Analyse statique des données	06
V. Considération éthique	06
RESULTATS	07
I. Etudes descriptives	08
II. Epidémiologie	08
1. Répartition selon l'âge	08
2. Répartition selon le sexe	09
3. Répartition selon la consanguinité	09
4. Antécédents	10
III. Diagnostic clinique	12
1. L'examen clinique	12
2. Signes fonctionnels et physiques	12
IV. Diagnostic paraclinique	13
1. Bilan biologique	13
1.1. Numération formule sanguine	13
1.2. Bilan hépatique	13
1.3. Ionogramme sanguin	13
2. Bilan biologique spécifique	13
2.1. Dosage des acides aminés	13
2.2. Dosage urinaire des acides organiques et molécules hydroxylées	14
2.3. Dosage urinaire complémentaire	14
3. Bilan radiologique	15
2.1. Echographie abdominale	15
2.2. IRM cérébrale	15
V. Etiologies	15
DISSCUSION	18

Tyrosinémie	19
Rappels physiologiques et physiopathologiques	19
Métabolisme de la tyrosine	19
Rôle de la tyrosine	22
I. Tyrosinémie type I	23
1. Fumarylacétoacétate hydrolase	23
2. Conséquence métabolique	24
2.1.L hyperméthioninémie	24
2.2.La succinylacétone	24
2.3.Autres perturbations	24
3. Génétique	25
4. Anatomopathologie	28
4.1 Le foie	28
4.2 Le rein	28
5. Epidémiologie	29
5.1.L'âge	30
5.2.Le sexe	30
6. Diagnostic positif	31
6.1 Signes cliniques	30
6.2 Signes biologiques	34
II. Tyrosinémie type II	38
III. Tyrosinémie type III	40
IV. Diagnostic différentiel de tyrosinémie	41
1. La galactosémie	41
2. Maladie de GAUCHER	43
3. Maladie de Wilson	45
4. Les maladies mitochondriales	47
V. Traitement de la tyrosinémie	49
CONCLUSION	55
RESUMES	57
ANNEXE	64
BIBLIOGRAPHIE	70



La tyrosinémie est un groupe de troubles métaboliques rares, généralement hérités de manière autosomique récessive, qui résultent d'un défaut dans la voie métabolique de la tyrosine. La tyrosine est un acide aminé essentiel impliqué dans de nombreuses fonctions corporelles, et son métabolisme déficient peut entraîner une accumulation de métabolites toxiques, principalement l'acide succinylacétonique, l'acide 4-hydroxyphénylpyruvique et la tyrosine elle-même. Cette accumulation peut provoquer des dommages graves aux organes, en particulier au foie, aux reins et au système nerveux central.

On distingue trois types de tyrosinémie :

- La tyrosinémie de type I : Causée par une déficience en fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), une enzyme essentielle dans la dégradation de la tyrosine. L'accumulation de métabolites nocifs, tels que l'acide succinylacétonique, conduit à une atteinte hépatique sévère. Les tests diagnostiques comprennent la mesure des niveaux sanguins et/ou urinaires de l'acide succinylacétonique, le dosage de l'activité enzymatique (FAH) et du taux de la tyrosine, ainsi qu'une analyse génétique pour identifier les mutations du gène FAH.
- La tyrosinémie de type II : Causée par un déficit en tyrosine aminotransférase (TAT), qui joue un rôle clé dans le métabolisme de la tyrosine. Les tests de diagnostic incluent la mesure des niveaux d'acides aminés, en particulier la tyrosine, dans le sang, et de certains acides organiques tels que 4-hydroxyphényllactique, de 4-hydroxyphénylpyruvique et de 4-hydroxyphénylacétique, la confirmation est faite par dosage enzymatique de la tyrosine aminotransférase ou une analyse génétique.
- La tyrosinémie de type III : Causée par une carence en 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (4-HPPD), une enzyme impliquée dans la conversion de l'acide 4-hydroxyphénylpyruvique. Le diagnostic implique la quantification des acides aminés, notamment la tyrosine, dans le sang, et des tests d'urine pour détecter les métabolites anormaux, la confirmation est faite par dosage enzymatique ou une analyse génétique.

Néanmoins, en raison de la variabilité clinique de la maladie et de la similitude de ses symptômes avec d'autres affections métaboliques et hépatiques, il est impératif de réaliser un diagnostic différentiel minutieux. Notre étude se penche sur les aspects biochimiques et cliniques du diagnostic de la tyrosinémie et ses diagnostics différentiels, dans le but de fournir une base scientifique pour la distinction adéquate de la tyrosinémie vis-à-vis d'autres troubles métaboliques, facilitant ainsi une prise en charge précoce et ciblée pour les individus atteints de cette pathologie.



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de patients présentant des symptômes évocateurs de tyrosinémie ayant été orientés par les services de pédiatrie B et d'autres services du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech vers la plateforme métabolique/Laboratoire de Biochimie à la Faculté de Médecine de Marrakech pour une confirmation du diagnostic, sur une période de sept ans, allant de Janvier 2016 au Mai 2023.

Les objectifs de notre étude sont :

- 📌 Diagnostiquer une tyrosinémie suspectée sur le plan clinique, par le dosage de la tyrosine et la phénylalanine dans le sang en utilisant la chromatographie en phase liquide combinée à la recherche des acides organiques urinaires spécifiques (succinylacétone.....) en utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse.
- 📌 Evoquer et préciser les diagnostics différentiels de la tyrosinémie.

II. Population étudiée:

1. Critères d'inclusion :

Nous avons retenu les patients ayant un taux de tyrosine plasmatique élevé dans le sang.

2. Critères d'exclusions:

Les limites de cette étude, sont la difficulté d'exploitation de certains dossiers qui sont incomplets.

III. Méthode :

Les données ont été recueillies au sein de la plateforme métabolique/ laboratoire de biochimie de la faculté de médecine de Marrakech, en se basant sur les dossiers médicaux des patients, les registres d'hospitalisation, ainsi qu'une fiche d'exploitation que nous avons conceptionné (Annexe 1). Cette fiche d'exploitation détaille les informations essentielles telles que l'âge, les modes de révélation de la maladie, les principaux antécédents personnels et familiaux, les données cliniques et paracliniques, ainsi que les différentes investigations réalisées.

IV. Analyse statistique des données :

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2013 pour Windows.

V. Considération éthique :

La considération éthique était respectée à savoir l'anonymat et la confidentialité des informations notées sur les dossiers des malades.



RESULTATS

I. Etude descriptive :

Pour notre étude, 40 patients ayant une tyrosine élevée dans le sang ont été retenus.

II. Epidémiologie :

1. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 1 an, avec des extrêmes allant de la naissance à 15 ans.

L'ensemble des tranches d'âge est reparti comme suit (figure1) :

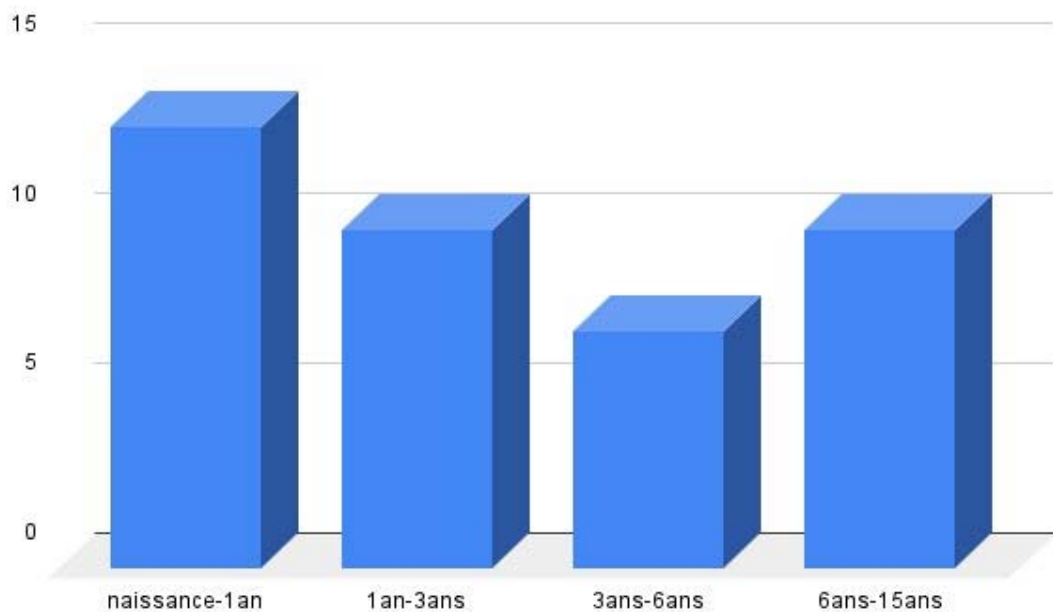


Figure 1: Répartition des patients par tranches d'âge

2. Répartition selon le sexe :

Nous avons noté une prédominance masculine avec 26 garçons (65%) et 14 filles (35%), soit un sex-ratio de 1,85. (Figure2)

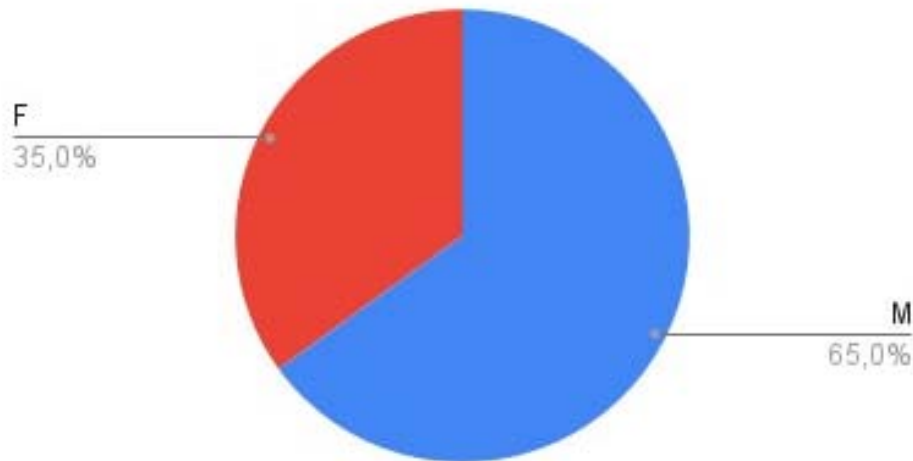


Figure 2: Répartition selon le sexe

3. Répartition selon la consanguinité :

Nous avons noté que la consanguinité est observée dans 18 cas (45%). (Figure3)

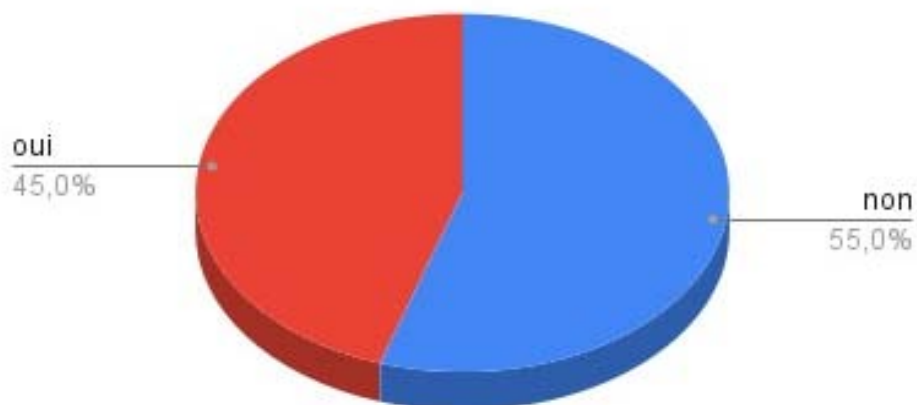


Figure 3: Répartition selon la consanguinité

4. Antécédents :

L'hépatomégalie et la splénomégalie étaient les antécédents les plus fréquemment rencontrés chez nos patients, suivis de l'ictère. La notion de prise médicamenteuse a été notée chez 40% des patients. On note aussi que 12 patients (30%) ont un antécédent de décès dans la fratrie (figure 4).

Les antécédents personnels des patients sont regroupés dans le tableau (I).



Figure 4: Les antécédents de décès dans la fratrie

Tableau I : Antécédents personnels

Antécédents personnels	Nombre de cas
Retard de développement psychomoteur	10
Vomissement	13
Diarrhée	3
Hypotonie	7
Rachitisme	2
Pneumopathie interstitielle	1
Hépatomégalie	18
Splénomégalie	17
Ictère	15
Convulsion	3
Prise médicamenteuse	16

III. Diagnostic clinique:

1. L'examen général :

Dans notre étude, l'altération de l'état général est retrouvée chez 25 malades, soit (62,5%). (Figure5)

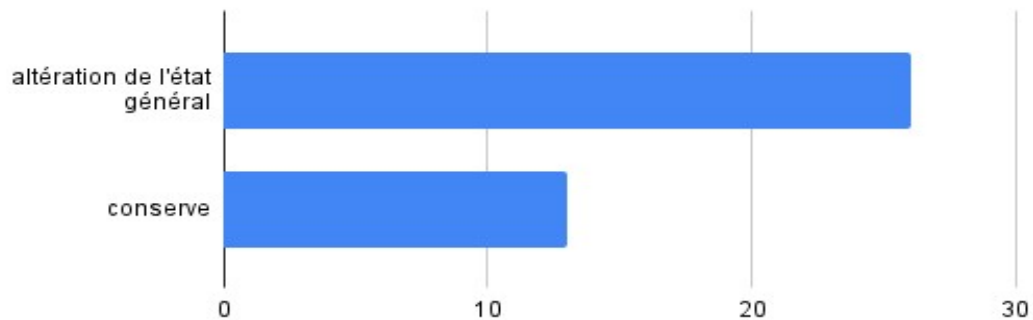


Figure 5: Etat général

2. Signes fonctionnels et physiques :

En plus de l'hépatomégalie et de la splénomégalie, les symptômes cliniques étaient multiples dominés par l'ictère chez 22 patients (55%), des convulsions chez 10 patients (25%), les vomissements chez neuf patients (22.5%), les signes d'insuffisance hépatocellulaire chez huit patients (20%), alors que l'atteinte rénale n'est observée que chez trois patients (7.5%).(Figure 6)

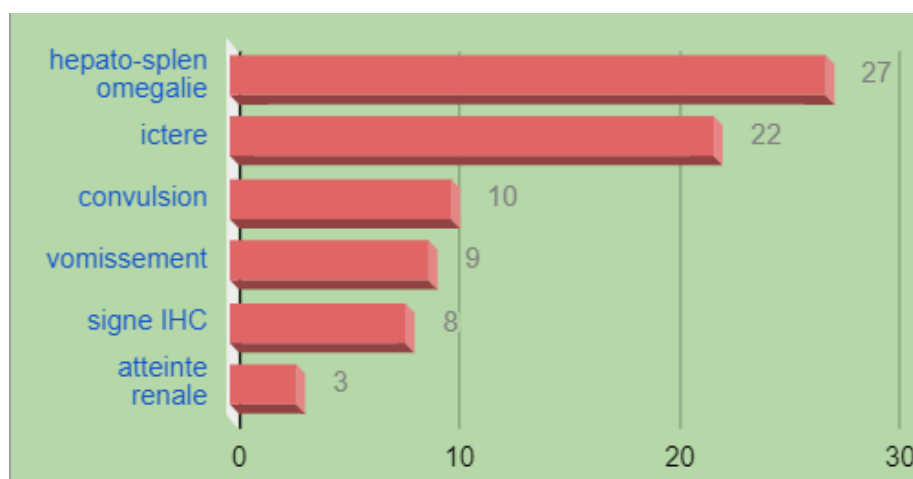


Figure 6: Signes cliniques

IV. Diagnostic paraclinique:

1. Bilan biologique standard :

1.1 Numération formule sanguine :

30 malades ont bénéficié d'une NFS, soit 75%.

Une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée chez 25 patients soit (83.33%).

Une hyperleucytose a été retrouvée chez 24 patients (80%).

Une thrombopénie était observée chez deux de nos patients (6,66%).

1.2 Bilan hépatique :

28 malades ont bénéficié d'un bilan hépatique, soit 70%.

Une cytolysé hépatique a été retrouvée chez 24 patients (85,71 %) avec ALAT et ASAT anormales.

1.3 Ionogramme sanguin :

25 malades ont bénéficié d'un ionogramme, soit 62,5%.

Un ionogramme anormal a été observé chez 19 patients (76%).

2. Bilan biologique spécifique :

2.1 Dosage sanguin des acides aminés :

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage sanguin des deux acides aminés : la tyrosine et la phénylalanine, soit 100%.

L'augmentation du taux de la tyrosine a été noté chez 100% des patients.

L'augmentation du taux de la phénylalanine a été noté chez sept patients (17,5%).

2.2 Dosage urinaire des acides organiques et molécules hydroxylées :

29 malades ont bénéficié d'un screening urinaire des acides organiques et des molécules hydroxylées par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse soit 72,5%.(Figure7)

Une augmentation du taux de l'acide 4-hydroxyphenylacétique et du taux de la succinylacétone a été notée chez 8 patients (27,58%).

Une augmentation de l'acide 4-hydroxyphenylacétique seul a été notée chez un seul patient (3,44%).

2.3 tests urinaires complémentaires :

La recherche des sucres réducteurs a été positive chez cinq patients (17,24%).

L'excrétion des oligosaccharides dans les urines a été noté chez quatre patients (13,79%).

L'Élévation de la cuprurie a été notée chez deux patients (6,89%).

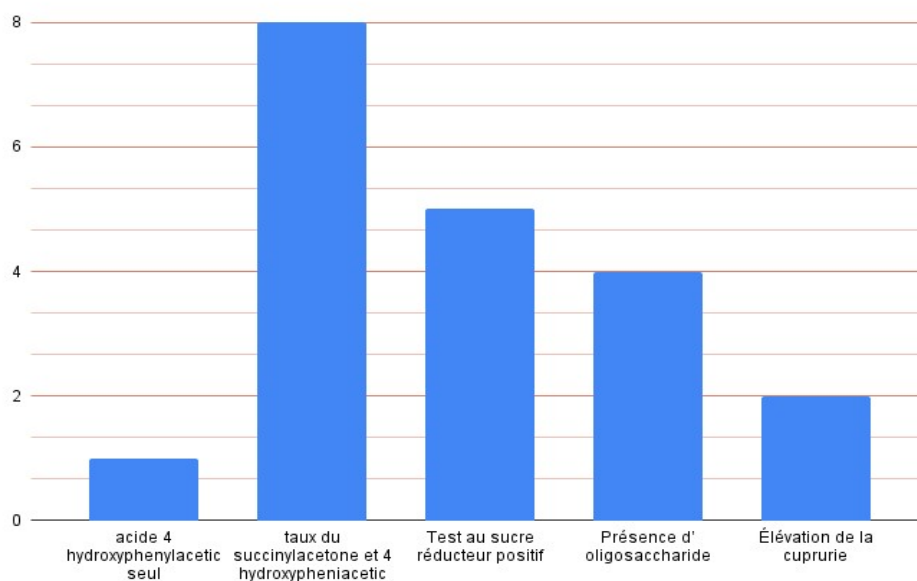


Figure 7: Dosage urinaire des acides animés

3. Bilan radiologique :

3.1 Échographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 23 patients (57,5 %) et a montré :

Une hépatomégalie chez tous les patients, alors que la splénomégalie n'est observée que chez 14 patients (60,9%).

3.2 IRM cérébrale :

L'IRM cérébrale a été réalisée chez un seul patient, le compte rendu rapportait une :

Méga grande citerne associée à une otite moyenne chronique droite.

V. Etiologies retenues:

Les étiologies retrouvées sont : (Figure8)

- La tyrosinémie type I chez huit patients (20%).
- La Galactosémie chez cinq patients (12,5%).
- Les maladies de surcharge chez sept patients (17,5 %) dont trois patients avaient la maladie de gaucher (7,5%).
- La maladie de Wilson a été retrouvée chez deux patients (5%).
- Les maladies mitochondriales ont été retrouvée chez deux patients (5%).
- D'autres étiologies notamment : les hépatites virales, la phénylcétonurie, le syndrome de l'intestin court, le syndrome de Zellweger, la maladie de Niemann-Pick, l'acidurie méthylmalonique, l'insuffisance hépatique, l'acidurie organique, l'encéphalopathie mitochondriale, la Dysbiose intestinale et la maladie du foie ont été aussi retrouvées.
- Tandis que chez cinq patients aucune étiologie n'a été retrouvée (12,5%).

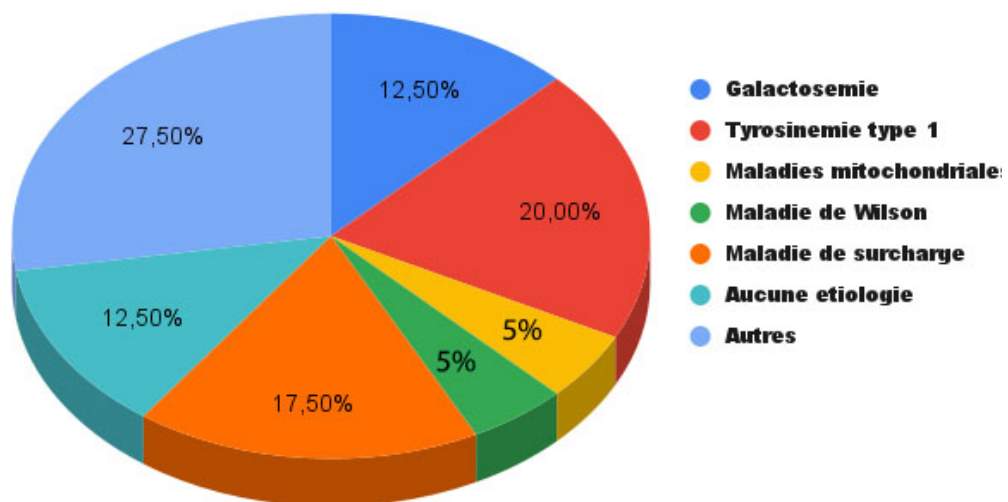


Figure 8: Etiologies.

Données cliniques et biologiques des huit patients atteints de la tyrosinémie type I :

Patients	Age	Signes cliniques	Signes paracliniques	Taux de Succinylacétone élevé chez tous les patients
Patient 1	9 mois	Hépatosplénomégalie +ictère+ convulsion	anémie hypochrome microcytaire+ taux de tyrosine élevé +	
Patient 2	12 mois	Hépatosplénomégalie+ atteinte rénale	anémie hypochrome microcytaire+ taux de tyrosine élevé	
Patient 3	10 mois	ictère + convulsion	taux de tyrosine élevé	
Patient 4	9 mois	ictère + atteinte digestive	anémie hypochrome microcytaire+ taux de tyrosine élevé	
Patient 5	12 mois	Hépatosplénomégalie+ atteinte rénale	anémie hypochrome microcytaire + taux de tyrosine élevé	
Patient 6	16 mois	ictère+ atteinte digestive	anémie hypochrome microcytaire+ taux de tyrosine élevé	
Patient 7	12 mois	Hépatosplénomégalie+ atteinte rénale	anémie hypochrome microcytaire+ taux de tyrosine élevé	
Patient 8	6 mois	Hépatosplénomégalie + signe d'insuffisance hépatocellulaire	taux de tyrosine élevé	



La Tyrosinémie

- **Définition :**

La tyrosine est un acide aminé aromatique essentiel nécessaire à la biosynthèse des catécholamines, des hormones thyroïdiennes et de la mélanine. L'hypertyrosinémie ou l'augmentation des taux sanguins de tyrosine résultent d'une anomalie du métabolisme de la tyrosine. Divers troubles acquis et génétiques sont connus pour provoquer une hypertyrosinémie. Un déficit congénital d'une des enzymes impliquées dans le catabolisme de la tyrosine, l'immaturation de ces enzymes chez le nouveau-né ou un dysfonctionnement hépatocellulaire peuvent conduire à une hypertyrosinémie. L'accumulation de la tyrosine et de ses métabolites toxiques est principalement responsable de la manifestation des symptômes.[1]

- **Rappels physiologiques et physiopathologiques :**

- **Métabolisme de la tyrosine :**

La tyrosine est un acide aminé semi-essentiel, elle dérive de la libération de tyrosine lors de l'hydrolyse des protéines alimentaires ou tissulaires, ou de l'hydroxylation de l'acide aminé essentiel, la phénylalanine, et constitue le point de départ de la synthèse des catécholamines, des hormones thyroïdiennes et de la mélanogénèse. L'hypertyrosinémie peut résulter non seulement d'erreurs innées de la voie de dégradation de la tyrosine, mais aussi de nombreuses autres situations, notamment l'insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la cause. Parmi les causes rares, citons la carence en vitamine C et l'hyperthyroïdie. La séquence catabolique du métabolisme de la tyrosine est illustrée dans la figure 9, et les diverses erreurs innées avec leurs défauts enzymatiques correspondants sont énumérés dans le tableau II. La tyrosinémie transitoire du nouveau-né n'est pas une véritable erreur innée, mais résulte d'une immaturité temporaire de la fonction de l'enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygénase.[2]

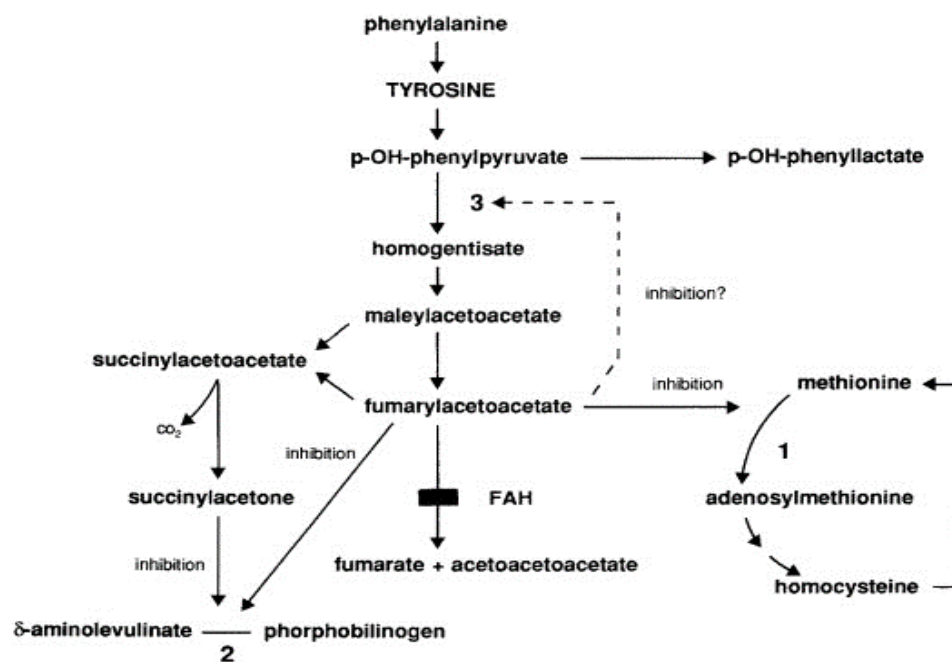


Figure 9: Voie de la dégradation de la phénylalanine et de la tyrosine.[3].

Le principal défaut enzymatique dans la tyrosinémie de type I se situe au niveau de l'étape fumarylacétoacétase (FAH) de la dégradation de la tyrosine. En raison du blocage de l'enzyme, le fumarylacétoacétate et éventuellement le maléylacétoacétate s'accumulent et sont réduits et décarboxylés en succinylacétone, un puissant inhibiteur de l'enzyme 6-aminolévulinate déshydratase (2). Cette enzyme est également inhibée par le fumarylacétoacétate, qui inhibe en outre l'adénosylméthionine synthase (1). Il n'a pas été démontré que le fumarylacétoacétate et la succinylacétone inhibent directement la p-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (3), dont l'activité est faible dans le tissu hépatique des patients atteints de tyrosinémie, mais on peut supposer que l'enzyme est déprimée par des mécanismes secondaires à l'anomalie primaire.

Tableau II: Anomalies enzymatiques et principales manifestations cliniques

Enzyme	Défaut	Principales manifestation
Tyrosine aminotransférase	Tyrosinémie de type II (tyrosinémie oculocutanée)	<ul style="list-style-type: none"> Épaississement de la cornée, retard de développement, hyperkératose de la paume des mains et de la plante des pieds.[4]
4-hydroxy phénylpyruvate dioxygénase	Tyrosinémie transitoire du nouveau-né Hawkinsinurie Tyrosinémie de type III	<ul style="list-style-type: none"> Immaturité transitoire de l'enzyme, généralement résolue spontanément.[5] La fonction anormale de l'enzyme entraîne une acidose métabolique et un retard de croissance chez certains patients. Déficit primaire en enzyme ; asymptomatique à retard mental sévère et anomalies neurologiques. [6]
Homogentisate oxydase	Alcaptonurie	<ul style="list-style-type: none"> Arthrite chez les patients âgés. Urine foncée à l'air libre, une insuffisance hépatique et une atteinte rénale.[7]
Maléylacétoacétate isomérase		<ul style="list-style-type: none"> Atteinte hépatique et atteinte rénale.[8]
Fumarylacetoacetate hydroxylase	Tyrosinémie hépatorénale Tyrosinémie de type I	<ul style="list-style-type: none"> Maladies hépatiques, rénales et neurologiques.[9]

○ **Rôle de la tyrosine :**

La tyrosine est un acide aminé à multiple fonctions biologiques, notamment :

- | |
|--|
| <p>1. La synthèse des neurotransmetteurs : la tyrosine est un précurseur de plusieurs neurotransmetteurs essentiels dans le cerveau, notamment la dopamine, l'épinéphrine et la noradrénaline. Ces neurotransmetteurs sont impliqués dans la régulation de l'humeur, de la motivation, de la concentration et des réponses au stress.[10]</p> |
| <p>2. La production d'hormones thyroïdiennes : la tyrosine est nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes thyroxine (T4) et Triiodothyronine (T3), qui jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme, de la croissance et du développement.[11]</p> |
| <p>3. La pigmentation de la peau et des cheveux : La tyrosine est impliquée dans la production de mélanine, le pigment responsable de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux. La conversion de la tyrosine en mélanine est importante pour déterminer la couleur de ces tissus.[12]</p> |
| <p>4. La réponse immunitaire : La tyrosine est importante pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Elle joue un rôle dans la production de certaines cellules immunitaires et dans la régulation des réponses inflammatoires.[13]</p> |
| <p>5. La production de protéines : la tyrosine est incorporée dans de nombreuses protéines de l'organisme, où elle peut jouer des rôles fonctionnels spécifiques.[14]</p> |
| <p>6. La régulation de la tension artérielle : les neurotransmetteurs dérivés de la tyrosine, tels que l'adrénaline et la noradrénaline, affectent la constriction des vaisseaux sanguins et peuvent affecter la tension artérielle.[15]</p> |

Une déficience du métabolisme de la tyrosine peut engendrer l'apparition de pathologies et symptômes variables dont la plus sévère est la tyrosinémie.

I. Tyrosinémie type 1 :

1. La fumarylacétoacétate hydrolase (FAH) : [16]

La fumarylacétoacétate hydrolase (FAH) est une enzyme métabolique qui intervient à la dernière étape du catabolisme de la tyrosine (figure 10). Plus précisément, la fumarylacétoacétate hydrolase convertit un sous-produit de la tyrosine appelé fumarylacétoacétate en molécules plus petites (fumarate + acétoacétate) qui sont : soit excrétés par les reins, soit utilisés pour générer de l'énergie, soit encore pour synthétiser d'autres substances dans le corps. La déficience de cette activité enzymatique est associée à la tyrosinémie de type I, caractérisée par une hypertyrosinémie, un dysfonctionnement hépatique, un dysfonctionnement tubulaire rénal, une cirrhose du foie et des troubles hépatiques sévères.

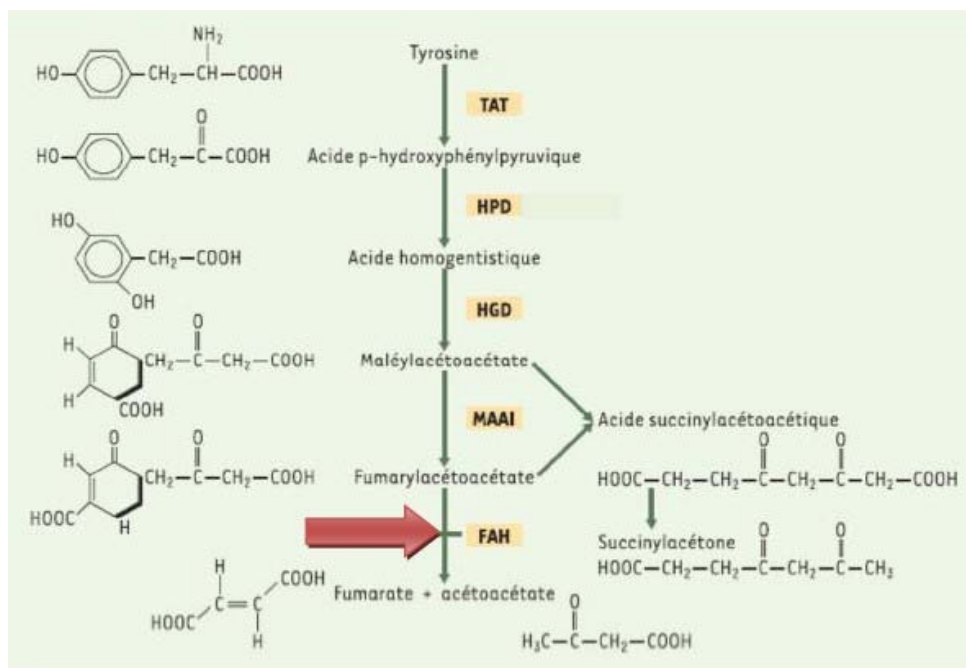


Figure 10: Niveau d'intervention de la FAH dans le métabolisme de la tyrosine

2. Conséquences métaboliques :

Un déficit en FAH avec présence de la succinylacétone qui s'accumule dans la tyrosinémie type I pourraient être responsables des manifestations cliniques de cette maladie.[17]

2.1. L' hyperméthioninémie :

La méthionine plasmatique peut être élevée, cette hyperméthioninémie est considérée comme la manifestation biologique du stade aigu de la maladie.[18]

2.2. La succinylacétone :

Une concentration élevée de la tyrosine ou de la méthionine dans le sang suggère une maladie du foie, qui peut être d'origine diverse; Le diagnostic de tyrosinémie de type I doit être confirmé par la quantification de la succinylacétone plasmatique et/ou urinaire.[19]

La présence de l'inhibiteur de succinylacétone est pathognomonique de la THI , la présence de la succinylacétone est une aide diagnostique importante puisque la Phénylalanine, la tyrosine et la Méthionine peuvent chacune être élevée de façon non spécifique dans d'autres blocs métaboliques.[20]

2.3. Autres perturbations :

- Une stéatorrhée avec des selles abondantes et malodorantes est notée. Cette perturbation peut être la conséquence de l'insuffisance hépatique.[21]
- Des troubles du métabolisme de l'acide citrique caractérisés par une hypocitrémie avec hypercitraturie.
- Une hypoglycémie, une diminution de la céruléoplasmine ont également été signalées. L'hypoglycémie semble toujours être retrouvée dans les formes précoces. Elle répond tardivement à l'injection du glucagon et reflète assez fidèlement le degré de l'insuffisance hépatique.[22]

- L'atteinte rénale peut prendre la forme d'une maladie de type rachitisme sur fond de tubulopathie sévère : syndrome de Fanconi secondaire, se manifestant par une amino-acidurie, une glucosurie, une phosphaturie et une acidose tubulaire rénale.[23]
- Des modifications du temps de prothrombine / temps de thromboplastine partielle (PT/PTT) sont plus sévères dans la tyrosinémie de type I que dans une maladie hépatique non spécifique et sont souvent les résultats présentés dans la tyrosinémie de type I. Les transaminases et la bilirubine ne sont que modestement élevées.[19]
- Chez l'enfant atteint de tyrosinémie de type 1, le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) peut être élevé en l'absence de tout cancer. L'AFP ne permet pas de dépister les carcinomes hépatocellulaires qui constituent la complication la plus redoutable de cette maladie.[24]

3. Génétique :

L'incidence mondiale de la tyrosinémie est de 1/100 000 à 1/120 000, la plupart des cas signalés étant regroupés dans deux régions, la Scandinavie et la province de Québec. Au Québec, où l'incidence globale de la maladie est de 1/16 000, la maladie est particulièrement fréquente dans la région du Saguenay-Lac St-Jean, avec une incidence de 1/1846, une prévalence comparable à celle des maladies héréditaires les plus fréquentes dans la population. L'immigration extérieure importante dans cette région, après sa colonisation initiale par des familles du nord-ouest de la France au XVIIe siècle, et les grandes familles traditionnelles ont entraîné la propagation du gène au sein d'une population en expansion et relativement isolée. À ce jour, environ 35 mutations ont été décrites dans cette maladie autosomique récessive. L'allèle mutant IVS 12 + 5(g3a) représente plus de 90 % des mutations dans la population du Lac St-Jean, et a également été décrit dans le nord-ouest de l'Europe. La mutation du site d'épissage IVS 6 - 1(g3t) a été trouvée particulièrement fréquemment autour de la Méditerranée et W262X a été trouvée dans la population finlandaise.[2]

La tyrosinémie héréditaire de type 1 est une maladie autosomique récessive causée par un déficit de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH). Des mutations du gène FAH situé sur le locus 15q23-q25 sont responsables de cette maladie.[25] Un déficit enzymatique FAH entraîne une accumulation de fumarylacétoacétate (FAA), qui se dépose dans les hépatocytes et les tubules rénaux proximaux, provoquant des lésions hépatiques et rénales. Le FAA est également mutagène et serait à l'origine du carcinome hépatocellulaire observé chez les patients THI.[26]

Plusieurs types de mutations ont été rapportés selon la nomenclature internationale des mutations génétiques (voir figure 11) :[27]

- **Les mutations faux-sens** : La majorité des mutations du gène FAH sont de type faux sens, où suite à un changement d'un nucléotide, il y a également changement de l'acide aminé pour lequel le triplet code. La première mutation faux-sens découverte fut également la première mutation rapportée démontrant qu'un défaut dans la séquence codante de l'enzyme FAH était la cause de la Tyrosinémie Type I. Il s'agit d'un changement de l'acide aminé normalement rencontré, l'asparagine(N), pour une isoleucine (I) en position 16 de la séquence en acides aminés. Ainsi, selon la nomenclature, cette mutation est désignée N16I.
- **Les mutations non-sens** : Cinq mutations non-sens ont été identifiées chez des patients souffrant de Tyrosinémie type I. Une mutation non-sens consiste en un changement d'un acide aminé pour un codon de terminaison (codon STOP), ce qui cause l'arrêt de la traduction. Les mutations non-sens identifiées sont R174X, R237X, W262X, E357X et E364X. Dans aucun de ces cas, une protéine normale ou tronquée n'a été détectée in vivo.
- **Les mutations d'épissage** : Dix mutations d'épissage ont été identifiées jusqu'à maintenant. La première mutation d'épissage découverte présente un patron d'épissage bien particulier. Suite à l'amplification de l'ARNm à partir de fibroblastes et de lymphoblastes, un patron de trois bandes est obtenu : une bande S (Smallest), plus courte

que le transcrit normal, une bande M (Middle) presque équivalente au transcrit normal et une bande L (Longest), plus longue que ce dernier. Ce patron est obtenu suite à l'altération d'une base en position +5 de l'intron 12. La bande S représente une délétion de 102 bases à partir des nucléotides 1017 jusqu'à 1118. Ainsi, 34 acides aminés (de 321 à 354) seraient délétés suite à la traduction. La bande L consiste en une insertion de 105 bases entre les nucléotides 1118 et 1119. De plus, la séquence insérée contient un codon de terminaison, ce qui donnerait une protéine tronquée après 320 acides aminés. La bande M ne semble être qu'un hétéro-duplex entre les bandes S et L puisqu'aucun transcrit de longueur normale n'est présent suite à cette mutation.

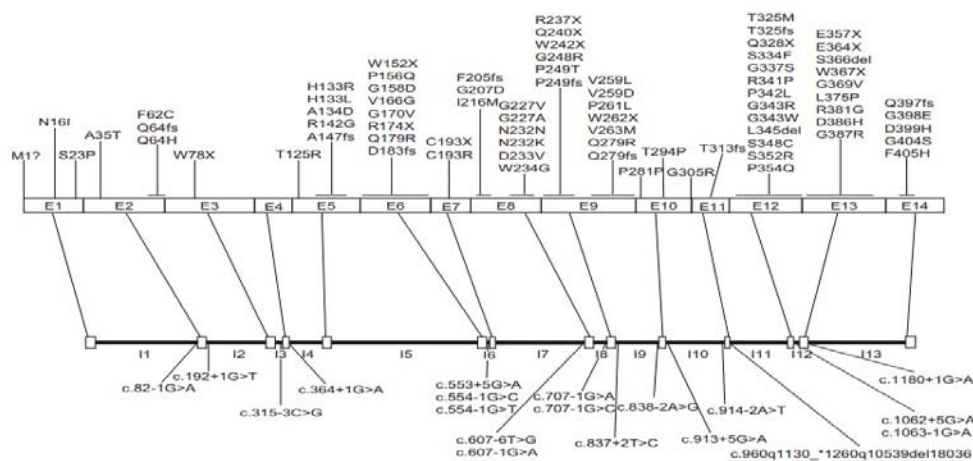


Figure 11: Localisation de différentes mutations identifiées sur le gène FAH. (E= exon ; I=intron)

[28]

Actuellement, les patients marocains ne peuvent pas bénéficier d'un diagnostic génétique spécifique pour la tyrosinémie dans notre contexte médical. Cette absence de possibilité de diagnostic génétique limite notre compréhension des aspects génétiques de la maladie et empêche l'identification de mutations spécifiques associées à la tyrosinémie à l'échelle nationale. Jusqu'à présent, aucune mutation n'a été détectée au Maroc, ce qui souligne le besoin crucial de recherches approfondies et de collaborations internationales pour mieux comprendre les aspects génétiques de la tyrosinémie dans notre population. Des efforts continus sont nécessaires pour améliorer les capacités de diagnostic et de gestion de cette maladie héréditaire rare.

4. Anatomopathologie:

4.1 Le Foie :

- Aspect macroscopique : Sur le plan macroscopique, l'examen du foie peut révéler des signes de cirrhose, tels qu'une surface nodulaire et des irrégularités. La couleur hépatique peut également présenter des variations anormales, se manifestant par une teinte plus pâle ou plus foncée que la normale.
- Aspect microscopique : L'analyse histologique du foie à un niveau microscopique met en évidence des lésions telles que la fibrose hépatique, des dommages hépatocytaires, des nodules de régénération, ainsi que des inclusions intracellulaires caractérisées par la présence de métabolites tels que le fumarylacétoacétate (FAA) et le succinylacétoacétate (SAA).

Dans notre cohorte, les patients n'ont pas pu bénéficier d'une étude anatomopathologique du foie pour la tyrosinémie. Cette limitation a restreint notre compréhension des caractéristiques histopathologiques spécifiques associées à la tyrosinémie et a entravé la possibilité d'évaluer les dommages hépatiques de manière détaillée.

4.2 Le rein :

- Aspect macroscopique : À un niveau macroscopique, les reins peuvent ne pas présenter de modifications visibles significatives. Ils peuvent sembler normaux ou légèrement agrandis.
- Aspect microscopique : L'examen microscopique des reins révèle fréquemment des lésions telles que la glomérulosclérose, qui est une altération des glomérules rénaux, ainsi que la présence de cristaux de tyrosine dans les tubules rénaux. Ces cristaux de tyrosine sont caractéristiques de la tyrosinémie de type I et sont observés sous un microscope.

Dans notre étude de cohorte, les patients n'ont pas pu bénéficier d'une étude anatomopathologique spécifique du rein pour la tyrosinémie. Cette absence de données anatomo-pathologiques a limité notre compréhension des altérations tissulaires rénales associées à la tyrosinémie et a restreint notre capacité à évaluer de manière approfondie les dommages rénaux.

5. Epidémiologie :

Notre étude se porte sur un échantillon de 40 patients ayant une tyrosine élevée dans le sang et ayant bénéficié d'un screening des acides organiques urinaires. Huit ont été confirmés atteints de la tyrosinémie type I grâce à une étude clinique et une confirmation biochimique. Par contre, d'autres pathologies ont été retenues chez les autres comme la galactosémie, la maladie de Gaucher, les maladies mitochondriales et la maladie de Wilson.

Dans la discussion qui suit, nous nous sommes focalisés sur l'échantillon des patients porteurs de la tyrosinémie type I, du fait qu'aucun des patients souffrant de la tyrosinémie type II ni III n'a été détecté dans notre cohorte.

La tyrosinémie de type I est présente dans tous les pays du monde, avec une incidence moyenne de 1 pour 100 000 nouveau-nés. Mais dans certaines régions du monde, une fréquence plus élevée a été enregistrée : de 1 sur 12 000 à 1 sur 100 000 chez les personnes d'origine nord-européenne,[29] en Norvège, en Finlande, 1:60 000, dans la province de Québec, 1:16 000, dans la région du Saguenay-Lac St-Jean, 1:1846 naissances vivantes.[30] Le dépistage néonatal dans de nombreuses régions a permis de diagnostiquer et de traiter la TH1 plus tôt, améliorant ainsi le pronostic.

Au Maroc, F. Meiouet et al. ont rapporté que la tyrosinémie de type I est considérée comme étant la deuxième aminoacidopathie après la phénylcétonurie.[31]

5.1. L'âge :

L'âge d'apparition de la maladie varie de la période néonatale précoce à l'âge scolaire (adolescence).[30]

Dans notre série, la moyenne d'âge de découverte de la THI était de la naissance à un an avec des extrêmes de la naissance à 15 ans. Ces données sont superposables à celles de la littérature comme le montre le tableau III suivant :

Tableau III: Moyenne d'âge de survenue de la tyrosinémie type 1 dans différentes séries.

Série	J. Larochelle, A. Mortezeai [32] (France)	Namazanova-Baranova [23] (Russie)	Kvittingen[3] (Norvège)	Notre série
Age moyen	4 mois	12,3 mois	12 mois	12 mois

5.2. Le sexe :

Le taux de survenue de la tyrosinémie type I est légèrement élevé chez le sexe masculin.[23]

Dans notre étude, le sexe ratio était de 1,53 avec une légère prédominance masculine (Tableau IV) :

Tableau IV: Sexe ratio dans différentes séries.

Série	Namazanova-Baranova [33]	J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI [32]	Notre série
Sexe ratio	1,2	1,31	1,53

6. Diagnostic positif :

Les troubles cliniques peuvent apparaître dès les premières semaines de la vie. Ils s'installent habituellement de façon progressive, les signes d'appel sont non spécifiques et peuvent exister chez tout nouveau-né malade. La variation clinique de la tyrosinémie est considérable. Depuis que la maladie est diagnostiquée de nouvelles présentations cliniques sont reconnues. La maladie peut être divisée en deux formes, aiguë et chronique.

Dans la forme aiguë, les patients présentent des signes d'insuffisance hépatique dès les premiers mois de leur vie. On observe des ascites, une tendance aux hémorragies et une hypoglycémie, et des anomalies tubulaires rénales proximales avec acidose et un rachitisme hypophosphatémique qui peuvent aussi être présents à un stade précoce.[3]

Dans la forme chronique de la maladie, qui se manifeste chez les enfants plus âgés et les adolescents, divers symptômes se présentent à différents degrés. Ces symptômes incluent des lésions hépatiques, un dysfonctionnement des tubules rénaux, des altérations osseuses de type rachitisme résultant de l'hypophosphatémie et de l'hyperphosphaturie, une cardiomyopathie, ainsi que des crises neurologiques qui ressemblent aux crises porphyriques. De plus, une hypoglycémie peut survenir, associée à une hyperplasie des cellules B du pancréas et à une sécrétion excessive d'insuline.[30]

6.1 Signes cliniques :

a. Symptômes néonataux :

Les nouveau-nés atteints de tyrosinémie type I présentent souvent une insuffisance pondérale à la naissance. On peut aussi observer une irritabilité, une anorexie, des vomissements et une léthargie. Un ictère obstructif peut se développer en raison d'une altération de la fonction hépatique.

Notre cohorte ne rapporte pas de patients ayant une insuffisance pondérale à la naissance ni des vomissements ou ictère obstructif.

b. Atteinte hépatique :

L'hépatomégalie est courante, précoce et constante, peut s'accompagner des signes d'hypertension portale (hypoglycémie, ascite, circulation collatérale, splénomégalie).[20]

Une insuffisance hépatique aiguë ou chronique peut survenir, avec des manifestations telles que des saignements gastro-intestinaux, une encéphalopathie hépatique et une coagulopathie.[20]

Dans notre série, 5 cas soit 62,5% des patients ont une hépatosplénomégalie, ce qui concorde avec la série de Namazanova-Baranova [33] ayant rapporté un nombre de 9 cas soit 64% et la série de J. Larochelle, A. Mortezaï[32] ayant rapporté un nombre de 30 cas soit 81%.(tableau V)

Tableau V: Taux de hépatosplénomégalie dans la tyrosinémie.

Série	Namazanova– Baranova [33]	J. Larochelle, A. Mortezaï [32]	Notre série
Hépatosplénomégalie	64%	81%	62,5%

c. Atteinte neurologique :

Les symptômes neurologiques incluent des tremblements, une hypotonie musculaire, des crises épileptiques voir coma. On observe assez fréquemment des symptômes de neuropathie périphériques.[33] Un retard mental peut se développer en l'absence de traitement efficace.[34]

Dans notre série, nous avons eu 2 cas de convulsion soit 25%.

d. Atteinte rénale :

Les atteintes rénales s'observent principalement dans les formes chroniques. [20]

Une néphropathie tubulaire est due à une accumulation de cristaux de tyrosine dans les tubules rénaux, cette néphropathie implique un syndrome rénal de type Fanconi avec une aminoacidurie généralisée, une perte de phosphate + acidose tubulaire rénale.[19]

Dans notre série, nous avons eu 3 cas soit 37,5% ce qui concorde avec la série de J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI[32] ayant rapporté un nombre de 14 cas soit 37,8%.(tableau VI)

Tableau VI : Pourcentage d'atteinte rénale

Série	J. Larochelle, A. Mortezaï [32]	Notre série
Atteinte rénale	37,8%	37,5%

e. **Autres signes :**

On observe d'autres lésions :

- Des dépôts de cristaux de tyrosine dans la cornée et l'uvée de l'œil peuvent provoquer une photophobie et une altération de la vision (surtout dans la tyrosinémie type II).[35]
- Le rachitisme résistant à la vitamine D et les déformations squelettiques de type rachitisme est caractéristique. La forme chronique de la tyrosinémie type I est plus bénigne et commence dans la première ou la deuxième année de vie.[23] La tubulopathie entraîne le rachitisme hypophosphatémique.[36]
- L'hypotrophie staturo-pondérale : Souvent primitive, elle se manifeste parfois progressivement.
- Les troubles digestifs : Sont caractérisés par des vomissements, diarrhée et une distension abdominale d'installation précoce.

Dans notre étude, 2 patients avaient des troubles digestifs soit 25%, ce qui concorde avec l'étude de Namazanova-Baranova et l'étude de J.LAROCHELLE, A.MORTEZAI.(Tableau VII) [33], [32]

- Les troubles hématologiques : on peut observer une anémie, une leucocytopenie et une thrombopenie [36] voire un syndrome hémorragique. [37]

- Des signes évoquant un trouble du métabolisme des catécholamines et de la mélanine ont parfois été notés :
 - Signes d'hypertension artérielle transitoire.
 - Une hyperkératose cutanée, ainsi que des anomalies pigmentaires.

On note aussi des douleurs articulaires, des anomalies osseuses, des lithiases rénales et un retard de croissance.

Tableau VII: Atteinte digestif dans la tyrosinémie type I.

La série	Nombre de patients ayant des troubles digestifs	Pourcentage
Namazanova-Baranova	4	23,52%
J. Larochelle, A. Mortezaï	19	51,3%
Notre série	2	25%

6.2 Signes biologiques :

a. bilan non spécifique :

- Une numération formule sanguine, un ionogramme urinaire complet avec une fonction rénale (urée, créatinine), un bilan d'hémostase.
- un bilan hépatique complet comportant un bilan de cytolysé et un bilan de cholestase.
- Un ionogramme urinaire.
- Un bilan Phosphocalcique.
- Dosage de l'alpha foëto-protéine.
- Autres bilans en fonction de l'examen clinique.

Dans notre série, 6 malades soit 75% avaient une anémie hypochrome microcytaire avec hyperleucocytose ce qui concorde avec la série de la J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI. Et de Namazanova-Baranova. [32], [33] (tableau VIII).

Tableau VIII: Anémie dans la tyrosinémie type I.

Série	Namazanova– Baranova [33]	J. Larochelle, A. Mortezaï [32]	Notre série
Pourcentage de l'anémie	70,58%	100%	75%

Dans notre série, 7 malades soit 85,71% avaient une cytolysé hépatique ce qui concorde avec la série de la J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI. Et de Namazanova-Baranova. [32], [33] (Tableau IX).

Tableau IX: pourcentage de la cytolysé hépatique dans la tyrosinémie.

Série	Namazanova– Baranova [33]	J. Larochelle, A. Mortezaï [32]	Notre série
Pourcentage de cytolysé hépatique	64,70%	74%	85,71%

b. Bilan spécifique :

Le diagnostic de la tyrosinémie est confirmé par des méthodes biochimiques spécialisées :

Dosage sanguin de la tyrosine :

Le premier test consiste à mesurer les niveaux de tyrosine dans le sang. Une élévation significative de la tyrosine peut être un indicateur de la TYRI, mais elle n'est pas spécifique à elle seule.

Dans notre série, 8 malades soit 100% avaient un taux de tyrosine élevé qui dépasse 250 μ mol/L, ce qui concorde avec la série de la J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI. Et de Namazanova-Baranova. [32], [33]

Dosage de métabolites spécifiques :

Le dosage de cet acide aminé se fait, dans notre contexte, par la méthode de Chromatographie liquide haute performance(HPLC) des acides aminés.[38]

La succinylacétone est la plus souvent utilisée comme marqueur pathognomonique de la tyrosinémie de type I et est mesurée dans l'urine et le sang par chromatographie en phase gazeuse couplée spectrométrie de masse en tandem.[39] Dans notre contexte, la succinylacétone a été évaluée chez les patients ayant un taux de tyrosinémie élevé par la même méthode (annexe 2). Ces tests sont actuellement effectués pour détecter les patients atteints de la tyrosinémie dans le cadre du dépistage néonatal de masse dans certains pays développés [19].

Dans notre série, 8 malades soit 100% avaient un taux de succinylacétone élevé ce qui concorde avec la série de la J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI. Et de Namazanova-Baranova. [32], [33]. (Tableau X).

Tableau X: Taux de succinylacétone.

Série	Namazanova-Baranova [33]	J. Larochelle, A. Mortezaï [32]	Notre série
Pourcentage	100%	100%	100%

6.3 Signes radiologiques :

a. Échographie abdominale :

L'échographie est couramment utilisée pour évaluer la taille et l'apparence du foie et des reins. Dans la THI, l'échographie peut montrer une hépatomégalie et des changements dans la texture du foie en raison de l'accumulation de métabolites toxiques.

Dans notre série, 8 malades soit 100% des patients confirmés atteints de la THI avaient une hépatomégalie à l'échographie abdominale et 5 malades soit 62,5% des patients THI avaient une splénomégalie à l'échographie.

b. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM peut être utilisée pour obtenir des images plus détaillées du foie, des reins et du système nerveux. Dans la THI, l'IRM peut révéler des altérations de la structure hépatique et des signes de fibrose. . La majorité de nos patients n'ont pas pu accéder à cette prestation pour des raisons économiques et d'accès au sein du CHU.

II. Tyrosinémie type II :

La tyrosinémie héréditaire de type II (THII) ou tyrosinémie oculocutanée est également connue sous le nom de syndrome de Richner–Hanhart. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive causée par un déficit de l'enzyme tyrosine aminotransférase (TAT).[40] La mutation des gènes codant pour TAT sur le chromosome 16q22 sont responsables de cette maladie. Quinze mutations différentes du gène TAT sont connues. Le déficit en TAT entraîne une augmentation des taux sériques de tyrosine et de ses métabolites et est responsable de la manifestation de la maladie. Les taux sériques de tyrosine les plus élevés sont observés dans ce type de tyrosinémie. Un niveau élevé de tyrosine est utilisé pour le diagnostic et les tests de dépistage néonatal. Les patients THII présentent également une augmentation du p-hydroxyphénylpyruvate, du p-hydroxyphényllacetate et du p-hydroxyphénylacétate dans leurs urines.[1]

1. Diagnostic clinique et paraclinique :

Les manifestations cutanées de la maladie commencent généralement après la première année de vie, mais peut commencer dès l'âge d'un mois et consister en des **plaques douloureuses, non prurigineuses et hyperkératosiques** progressives (figure 12) sur la plante des pieds et les paumes, souvent associées à **une hyperhidrose**.[41]

Les symptômes oculaires surviennent généralement avant le développement des lésions cutanées et comprennent **une photophobie, une rougeur lacrymale et une douleur**.[20], [41]

Le retard mental est associé dans certains cas à une microcéphalie et à d'autres anomalies organiques, à une légère diminution de l'intelligence. Il n'y a pas de relation entre l'âge au diagnostic et le retard mental.

Diagnostic de la tyrosinémie de type II : Le taux de tyrosine plasmatique est généralement supérieur à 500 μmol et les autres acides aminés sont normaux y compris la méthionine et la phénylalanine. Les acides organiques urinaires montrent une augmentation de l'excrétion de 4-hydroxyphényllactique, de 4-hydroxyphénylpyruvique et de 4-hydroxyphénylacétique. [41] [42]



Figure 12: Plaques hyperkératosiques blanc jaunâtre. [43]

Lors de notre étude, un patient a présenté une élévation du taux d' 4-hydroxyphénylacétique sans corrélation évidente avec les signes cliniques spécifiques tels que des manifestations cutanées ou oculaires. À la suite de cette constatation, des analyses approfondies incluant le dosage de la B-Glucocérébrosidase et de l'acide sphingomyélinase ont été effectuées, révélant ultérieurement la présence d'une maladie de surcharge. Cette observation souligne la complexité du diagnostic clinique et met en lumière l'importance d'une approche globale et multidisciplinaire pour comprendre les mécanismes sous-jacents de la pathologie. La présence d'une augmentation en 4- hydroxyphénylacétique en l'absence de signes cliniques caractéristiques souligne la nécessité de considérer une variété de facteurs et de marqueurs biologiques pour parvenir à un diagnostic précis.

III. Tyrosinémie de type III :

La tyrosinémie héréditaire de type III est le plus rare des trois types de tyrosinémie héréditaire, provoquée par un déficit en **4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPD)**. [44] Il est également hérité comme un trait autosomique récessif et résulte d'une mutation du gène HPD situé sur le chromosome 12q24. Le déficit enzymatique HPD entraîne une élévation des taux sériques de tyrosine, qui est le marqueur de cette maladie. Cependant, les niveaux dépassent rarement 500 micromoles/L.[1]

- **Diagnostic clinique et paraclinique :**

La tyrosinémie type III se présente par des manifestations neurodéveloppementales, notamment une déficience intellectuelle, des difficultés d'apprentissage, une dyslexie, un déficit d'attention, une hyperactivité, des troubles du comportement, une ataxie, une microcéphalie, une hypotonie et des convulsions. Mais aucun signe de dysfonctionnement hépatorénal ni de lésions cutanées ou oculaires n'a été signalé.[45]

Le diagnostic est posé devant une augmentation modérée des taux plasmatiques de tyrosine et une excrétion massive de ses dérivés : l'acide 4-hydroxyphényl pyruvique, le 4-hydroxyphényl lactique et le 4-hydroxyphényl et l'acide acétique dans l'urine. L'un des facteurs importants pour le diagnostic définitif est l'étude génétique ou le test de l'activité d'une enzyme 4-HPPD dans une biopsie hépatique.[46]

IV. Diagnostic différentiel de la tyrosinémie :

Plusieurs pathologies sont à considérer dans le diagnostic différentiel de la tyrosinémie, notamment, la galactosémie, la fructosémie, la maladie de Wilson, les maladies mitochondriales et certaines maladies de surcharges induisant des perturbations hépatiques telles que la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann–Pick. Dans notre cohorte, cinq patients souffraient d'une galactosémie, sept patients présentaient les maladies de surcharge dont trois patients avaient la maladie de Gaucher, la maladie de Wilson était présente chez deux patients et deux patients souffraient de maladie mitochondriale, nous nous permettons de donner un bref aperçu sur les maladies classées dans le diagnostic différentiel et que nous avons détectées au sein de notre cohorte :

1. La galactosémie :

Définition : La galactosémie est un trouble métabolique inné rare du métabolisme des glucides présentant une atteinte multi-organique et est potentiellement mortelle si elle n'est pas diagnostiquée à temps. La galactosémie est une maladie métabolique héréditaire caractérisée par une déficience en plusieurs enzymes : Galactokinase (GALK1), Galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT), Galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT) et UDP-galactose 4'-épipimérase (GALE) (figure 13). La galactosémie nécessite un régime alimentaire strict exempt de galactose pour prévenir les conséquences graves de l'accumulation de ce sucre.[47]

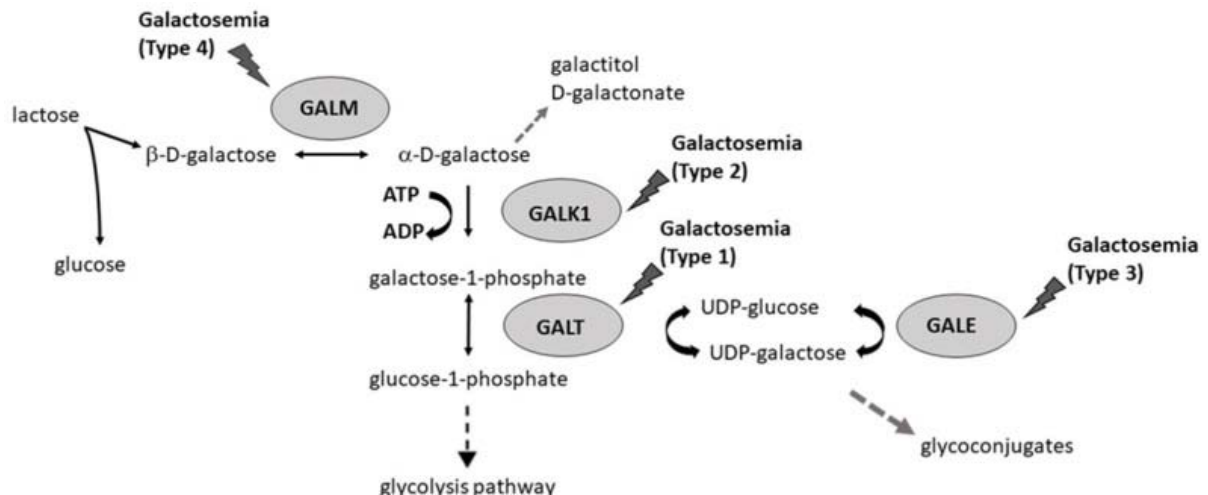


Figure 13: Représentation schématique de la voie Leloir et des réactions associées. Plusieurs formes de galactosémie peuvent être causées par un déficit en GALM, GALT, GALK1 ou GALE.[48].

- **Diagnostic clinique et paraclinique :**

Les patients atteints de CG présentent plusieurs symptômes : on note le plus souvent un ictère, une hépatomégalie, un syndrome de cytolyse, une ascite et un syndrome dyspeptique (refus de nourriture, vomissements, diarrhée), une léthargie et des cataractes associées à des troubles de la coagulation, on peut observer aussi une hyperaminoacidopathie généralisée ou un syndrome hypoglycémique voire un État septique.[49]

Dosage Sanguin de Galactose : Une hypergalactosémie est retrouvée ; Une hypertyrosinémie peut être associée à l'hypergalactosémie ;

On mesure des métabolites spécifiques du galactose, tels que le **galactose-1-phosphate (Gal-1-P)** et le **galactitol**, dans le sang et l'urine. Des taux élevés de ces métabolites sont caractéristiques de la galactosémie.[50]

Une analyse génétique est effectuée aussi pour identifier les mutations spécifiques dans les gènes responsables de la galactosémie, tels que le gène GALT pour la galactosémie de type I (GAL1) ou le gène GALK1 pour la galactosémie de type II (GAL2). Cette étape permet de confirmer le diagnostic et de déterminer le type précis de galactosémie.

Le traitement principal de la galactosémie est basé sur le régime sans lactose. Les produits laitiers, qui contiennent une grande quantité de galactose, doivent être strictement évités. Les bébés atteints de galactosémie doivent recevoir un substitut du lait maternel ou un lait spécialisé sans galactose.

Dans notre cohorte, cinq patients avaient une galactosémie.

2. Maladie de gaucher :

2.1. Définition :

La maladie de Gaucher (MG) est la sphingolipidose la plus courante c'est une erreur innée autosomique récessive du métabolisme causée par des mutations du gène de la glucocérébrosidase (GBA1), elle englobe un continuum de signes cliniques allant d'un trouble mortel périnatal à un type asymptomatique. Il existe cinq types connus de maladie de Gaucher : type I, type II, type III, mortelle périnatale et cardiovasculaire. La forme mortelle périnatale est la plus grave et ses complications peuvent commencer avant la naissance ou au début de la petite enfance. [51]

2.2. Manifestation clinique et paraclinique :

La maladie de Gaucher peut présenter plusieurs signes et symptômes, selon le type sous-jacent. Les symptômes de présentation les plus courants sont les suivants :[52]

- Hépatomégalie et splénomégalie indolores
- Hypersplénisme et pancytopénie
- Douleurs articulaires sévères, touchant le plus souvent les hanches et les genoux.
- Altérations olfactives et cognitives (Type I)
- Convulsions graves, hypertonie, déficience intellectuelle et apnée (type II)
- Myoclonies, convulsions, démence et apraxie des muscles oculaires (type III)
- Parkinsonisme

- Ostéoporose
- Pigmentation de la peau brun jaunâtre

Le diagnostic de la maladie de Gaucher dépend de la détection d'un faible taux d'enzyme GBA1 dans les leucocytes du sang périphérique ainsi que de l'établissement de la présence d'allèles mutants dans le gène GBA1.[51]

2.3. Traitement :

Le traitement de la maladie de Gaucher se divise en deux catégories : le traitement enzymatique substitutif et le traitement par réduction du substrat : [53]

a. Thérapie de Remplacement Enzymatique (TRE) :

La TRE est le traitement de base pour la maladie de Gaucher de type I, la forme non-neuropathique de la maladie.

Les patients reçoivent régulièrement des injections intraveineuses de l'enzyme glucocérébrosidase manquante (glucocérébrosidase recombinante humaine).

Cette enzyme supplémentaire aide à décomposer les glucocérébrosides accumulés dans les cellules, réduisant ainsi les symptômes et les complications de la maladie.

Le traitement doit être administré régulièrement tout au long de la vie du patient.

b. Thérapie Substrat Chaperone :

Cette approche thérapeutique utilise des médicaments qui aident les enzymes défectueuses à fonctionner plus efficacement. Ces médicaments agissent comme des "chaperons" pour les enzymes défectueuses. Ils sont principalement utilisés pour certains types de mutations du gène GBA.

+ Traitement des symptômes et des complications spécifiques à chaque patient individuellement et soutien psychologique et social.

Dans notre cohorte, trois patients présentaient une maladie de gaucher.

3. Maladie de Wilson:

3.1. Définition :

La maladie de Wilson (MW) est une maladie autosomique récessive rare liée aux dépôts hépatocellulaires de cuivre. Elle est causée par des mutations dans le gène ATP7B, qui joue un rôle essentiel dans le transport et la régulation du cuivre dans l'organisme, caractérisée par l'accumulation excessive de cuivre dans divers organes, en particulier le foie et le cerveau.[54]

3.2. Manifestation clinique et paraclinique :

Les principaux signes cliniques de la maladie de Wilson :[55]

- **Troubles Hépatiques :**
 - Hépatomégalie
 - Ictère
 - Fatigue, malaise et douleurs abdominales.

- **Troubles Neurologiques :**
 - Tremblements : généralement des tremblements des mains.
 - Dystonie.
 - Dysarthrie.
 - Faiblesse musculaire.
 - Problèmes de coordination.

- **Symptômes Psychiatriques :**
 - Changements de personnalité.
 - Dépression.
 - Troubles du comportement.
 - Parfois, des symptômes psychotiques.

- **Symptômes Généraux :**
 - Perte de poids inexpliquée.
 - Anémie.
 - Troubles gastro-intestinaux occasionnels.
- **Symptômes Oculaires :**
 - Anneaux de Kayser–Fleischer : une coloration brune-verte de l'arc cornéen due à l'accumulation de cuivre.
- **Symptômes Rénaux :**
 - Présence de sang et de protéines dans l'urine.
- ✓ **Diagnostic de certitude :** [56]

Les analyses sanguines sont essentielles pour évaluer les niveaux de cuivre et de céruloplasmine dans le sang :

- **Cuivre Sérique** : Les taux élevés de cuivre sérique peuvent être un indicateur de la maladie de Wilson.
- **Céruloplasmine** : Une diminution des taux de céruloplasmine, une protéine qui lie le cuivre, peut être observée chez certains patients atteints de la maladie de Wilson. Cependant, il est important de noter que les taux de céruloplasmine peuvent être normaux chez certains patients atteints de Wilson.

3.3. Traitement : [57]

Le traitement implique généralement l'utilisation de médicaments chélateurs du cuivre et d'un suivi médical régulier. Voici les principaux aspects du traitement de la maladie de Wilson :

Médicaments Chélateurs du Cuivre : La première ligne de traitement de la maladie de Wilson consiste en des médicaments chélateurs du cuivre, qui aident à éliminer l'excès de cuivre du corps. Les médicaments les plus couramment utilisés sont la pénicillamine (Cuprimine) et la trientine (Syprine). Ils sont pris par voie orale et agissent en se liant au cuivre pour l'expulser du corps par les reins.

Régime Alimentaire.

Dans notre cohorte, deux patients avaient la maladie de Wilson et ont été confirmés au sein du Laboratoire.[58]

4. Les maladies mitochondriales :

➤ **Maladies de la chaîne respiratoire :**

Les maladies mitochondriales peuvent atteindre un ou plusieurs organes, sans relation apparente. Elles sont liées à une dysfonction de la chaîne de transport d'électrons, et donc de l'oxydation finale des substrats. La surcharge en métabolites non oxydés se manifestera surtout après le repas : acidose lactique post prandiale, élévation des corps cétoniques, élévation de l'alanine, parfois hypoglycémies. Sur le plan hépatique, les maladies mitochondriales peuvent évoluer par poussées fluctuantes d'insuffisance hépatique, vers une cirrhose ou un cancer du foie.

➤ **Maladies de la B-oxydation des acides gras :**

Il s'agit d'un vaste groupe de maladies dont la présentation peut inclure une atteinte hépatique. La plupart des molécules de transport et des enzymes impliquées dans la captation mitochondriale des acides gras ou leur bêta-oxydation, peuvent être affectées d'anomalies génétiques. Il en résulte une dégradation insuffisante des acides gras non estérifiés et la survenue d'une stéatose micro-vésiculaire hépatique. La principale atteinte constitutionnelle de la bêta-oxydation des acides gras est liée au déficit de l'acyl-CoA déshydrogénase à chaîne moyenne (MCAD). Le diagnostic se fait grâce à l'analyse des acides organiques urinaires et des acylcarnitines sanguines.

Dans notre cohorte, deux patients avaient une maladie mitochondriale.

✓ **Les formes chroniques :**

Le diagnostic différentiel se fait avec les différentes étiologies du rachitisme vitamino-résistant.

La tyrosinémie : Confirmation biochimique et diagnostics différentiels

Le diagnostic, en est facile, devant le caractère isolé des signes cliniques de rachitisme, l'absence d'hépatomégalie et de manifestations de tubulopathie complexe. Parmi les étiologies, on distingue :

- Défaut d'absorption de la vitamine D : la maladie cœliaque, la mucoviscidose.
- Troubles du métabolisme de la vitamine D : héréditaire (type I ou type III) ou acquise (insuffisance rénale chronique)
- Troubles du métabolisme du phosphore : rachitisme hypophosphatémie, déficit phosphoré des nouveau-nés prématurés.

Dans notre série, cinq patients soit 12,5% présentaient la Galactosémie, sept malades soit 17,5% présentaient les maladies de surcharge dont trois patients soit 7,5% avaient la maladie de Gaucher, la maladie de Wilson et les maladies mitochondriales étaient présentes chez deux patients chacun soit 5%, tandis que huit patients ont été confirmés atteints de tyrosinémie type I, alors que d'autres étiologies sont retrouvées chez 11 patients et cinq patients demeuraient sans diagnostic de confirmation.

Le tableau (XI) rapporte les données cliniques et biochimiques des patients de notre cohorte ayant bénéficié d'un diagnostic différentiel.

Tableau XI: L'intervalle moyen de la concentration de la tyrosine dans les différentes pathologies retrouvées.

Pathologie retenues	Nombres de patients	Moyenne de la concentration en tyrosine
Tyrosinémie type 1	8	>250
Galactosémie	5	[120-200]
Maladie de surcharge	7	[120-200]
Maladie de Wilson	2	<200
Maladie Mitochondriale	2	<200

V. Traitement de la tyrosinémie :

1. Régime alimentaire : [30]

1.1. Intérêt du régime :

La base du traitement usuel de la tyrosinémie Type I est un régime pauvre en tyrosine (TYR) et en phénylalanine (PHE) assurant un apport adéquat en calories, vitamines, minéraux et oligo-éléments. Néanmoins l'apport en PHE et TYR doit satisfaire les besoins de croissance et de développement. Des apports combinés en PHE et TYR de 600 à 800 mg/j couvrent habituellement ces besoins. Cependant le traitement doit être individualisé [20]. Il est difficile de fixer des règles immuables en matière de diététique de la Tyrosinémie Type I, chaque cas pose un problème particulier qui sera résolu par une stricte surveillance biologique des taux de ces acides aminés sanguins que l'on doit ramener à des chiffres physiologiques. L'objectif du régime consiste à :

- Maintenir des taux sanguins de tyrosine inférieurs à 400 micromoles par litre pour éviter les complications secondaires à des taux élevés de tyrosine dans le sang. Ceci, tout en garantissant le besoin journalier en protéines naturelles tolérées,
- Avoir des apports nutritionnels suffisants pour obtenir une croissance staturo-pondérale normale et assurer un bon développement psychomoteur.

1.2. Principes du régime :

Régime limité en protéines naturelles correspondant strictement au besoin journalier :
Afin de contrôler les apports en tyrosine et en phénylalanine, son précurseur. En effet la tyrosine n'est pas un acide aminé indispensable mais il est produit par l'hydroxylation (transformation) de la phénylalanine, lui-même indispensable. (Phénylalanine = 4 à 5 % des protéines animales et 2 à 3 % des protéines végétales)

Le besoin journalier en « protéines naturelles tolérées », à savoir environ 6 à 12g de protéines alimentaires par jour, sera prescrit jusqu'à l'âge de 6 ans, puis réévalué régulièrement. Les « tolérances » peuvent varier légèrement d'un enfant à l'autre, et doivent donc être testées.

- **Éviter les carences induites :**

- En acides aminés : Prescrire un mélange d'acides aminés (AA) dépourvu de tyrosine et de phénylalanine = protéines de substitution, afin de fournir la quantité de protéines suffisante (tous les AA indispensables ou non) pour assurer une croissance normale, car le besoin en protéines nécessaires à la croissance n'est pas couvert par la quantité de protéines naturelles tolérée.
- En minéraux, vitamines et oligoéléments : Ces mélanges permettent également de couvrir les besoins en micronutriments (minéraux, vitamines, oligoéléments normalement apportés par les protéines de l'alimentation, ici en quantité insuffisante).
- En énergie Régime normo-calorique afin d'assurer la totalité de l'apport « recommandé », avec une répartition normale en graisses et en sucres.

2. Traitement médicamenteux NTBC pour HTI :

La nitisinone (NTBC) est une tricétone qui a été évaluée par l'industrie chimique comme herbicide (figure 14). Elle a été efficace comme herbicide ; cependant, lors de l'évaluation de son profil d'innocuité, les rats exposés au NTBC ont développé des taux plasmatiques élevés de tyrosine et des lésions oculaires. Les lésions oculaires étaient causées par des cristaux de tyrosine présents dans la cornée. D'autres études ont montré que le NTBC était un puissant inhibiteur de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPD), qui catalyse la conversion du 4-hydroxyphénylpyruvate en acide homogentisique (acide 2,5-dihydroxyphénylacétique). En bloquant la voie proximale de la tyrosinémie, la NTBC minimise la formation de FAA et de maléylacétoacétique (figure 15).[34] La NTBC est un puissant inhibiteur du 4-HPPD qui réduit l'accumulation de métabolites nocifs de la tyrosine, il a été introduit par Lindstedt, S. *et al.* en 1992. Ce traitement peut prévenir les crises hépatiques aiguës. [59]

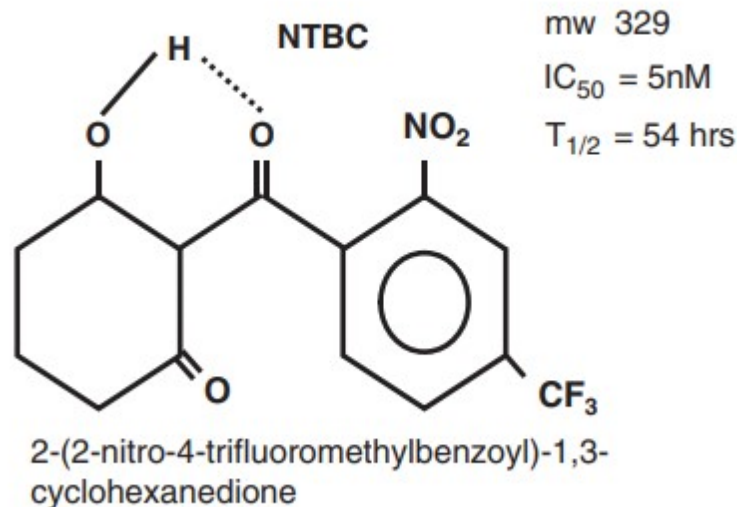


Figure 14: Structure de la 2-[2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione (NTBC, nitisinone)[60]

La Nitisinone a été introduite comme médicament puissant pour la THI, elle augmente la concentration de la tyrosine dans l'organisme et doit être associée à un régime pauvre en tyrosine pour éviter l'opacification de la cornée, la kératose palmoplantaire et autres symptômes similaires à la THII causée par l'accumulation de la tyrosine.[61]

La dose initiale habituelle de la nitisinone est de 1 mg/kg/j en deux doses divisées, et la dose maximale est de 2,0 mg/kg/j, qui est généralement utilisée pour le traitement initial de l'insuffisance hépatique aiguë sévère. La dose maximale est de 2,0 mg/kg/d, généralement utilisée pour le traitement initial des patients souffrant d'insuffisance hépatique aigue sévère, et la dose est ensuite ajustée en surveillant les taux sanguins de nitisinone. La maladie peut être contrôlée efficacement en maintenant la concentration sanguine à 40-60 umol/L tout en maintenant l'urée sanguine dans la plage normale. En raison de la longue demi-vie de la nitisinone, les enfants plus âgés peuvent être traités avec une dose quotidienne unique afin d'améliorer l'observance du traitement.[62]

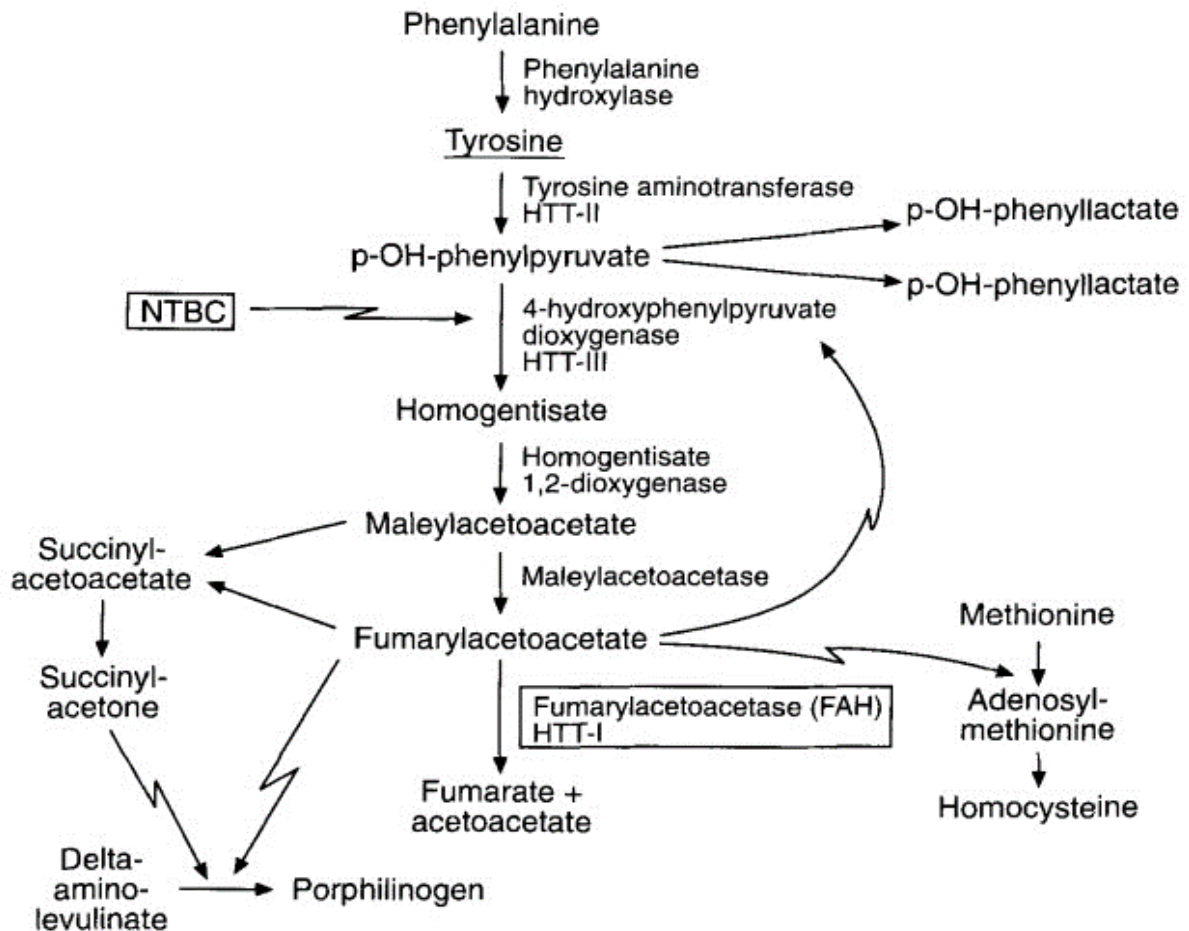


Figure 15: Rôle de la NTBC.[63]

3. Supplémentation en formules médicales :

Les patients peuvent recevoir des formules médicales spécialement conçues pour fournir des nutriments essentiels tout en évitant la tyrosine et la phénylalanine.[64]

4. Transplantation hépatique :[65]

Dans les cas graves où le traitement médicamenteux et diététique ne sont pas suffisamment efficaces, une transplantation hépatique peut être envisagée pour remplacer le foie défectueux par un foie sain. Cela permet de restaurer la capacité de l'organisme à métaboliser correctement la tyrosine.

Le succès de la transplantation hépatique dans la tyrosinémie est plus élevé que chez les enfants souffrant d'autres maladies du foie. Les explications potentielles de cette différence chez les patients atteints de tyrosinémie sont les suivantes :

- Pas d'intervention chirurgicale antérieure ;
- Etat nutritionnel normal au moment de la transplantation hépatique
- L'utilisation plus fréquente de foie entier.

5. Education du patient et de la famille :

Les patients et leurs familles doivent être éduqués relativement au régime alimentaire, à la médication et à la surveillance nécessaire pour gérer la HT1.[26]

Malheureusement, au Centre Hospitalier CHU Mohamed 6 à Marrakech, les patients atteints de la tyrosinémie ne peuvent pas bénéficier de traitement spécifique en raison de son indisponibilité. Cette situation soulève des préoccupations majeures concernant la prise en charge médicale optimale des patients présentant cette maladie héréditaire rare. L'indisponibilité de traitements adaptés peut entraîner des complications potentiellement graves pour les patients, tels que des dommages hépatiques et rénaux, ainsi que d'autres conséquences néfastes liées à l'accumulation de tyrosine dans l'organisme. Cette limitation met en évidence la nécessité urgente de développer des solutions médicales et thérapeutiques plus accessibles pour répondre aux besoins médicaux des patients atteints de la tyrosinémie. Des efforts continus sont essentiels pour sensibiliser et mobiliser les ressources nécessaires en vue d'améliorer la disponibilité des traitements et d'assurer une prise en charge adéquate pour cette maladie. L'intérêt d'un diagnostic de confirmation est de permettre au patient de bénéficier d'un traitement spécifique et d'une prise en charge adéquate.

Recommandations :

- Mettre en place des campagnes de sensibilisation pour informer le public, les professionnels de la santé et les éducateurs sur la tyrosinémie, ses symptômes et son importance précoce de diagnostic.
- Fournir des formations continues aux professionnels de la santé, y compris les médecins généralistes, les pédiatres et les spécialistes, sur la reconnaissance, le diagnostic et la prise en charge de la tyrosinémie.
- Évaluer la faisabilité d'intégrer des tests de dépistage de la tyrosinémie dans les programmes de dépistage néonatal
- Collaborer avec les institutions médicales, les organismes et les associations des patients de santé pour garantir l'accès aux traitements nécessaires
- La mise en place de tests génétiques peut contribuer à une identification plus précise des mutations génétiques.
- Standardiser l'usage de la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse dans en moins les hôpitaux de niveaux 3.
- Etablir un registre national des patients atteints de la tyrosinémie type 1
- Encourager un suivi médical régulier pour les patients atteints de tyrosinémie



La tyrosinémie, une maladie métabolique héréditaire rare, est caractérisée par un dysfonctionnement du métabolisme de la tyrosine, entraînant une accumulation anormale de cette substance et de ses dérivés dans l'organisme. Cette condition peut se présenter sous différentes formes, notamment la tyrosinémie de type I, de type II et de type III, chacune étant associée à des défauts spécifiques dans le processus de dégradation de la tyrosine. Cliniquement, la tyrosinémie se manifeste par plusieurs symptômes, tels que des troubles hépatiques, des anomalies neurologiques, des anomalies oculaires et des anomalies cutanées, qui peuvent se manifester de manière variable chez les patients atteints.

En conclusion, cette étude approfondie du diagnostic biochimique et des diagnostics différentiels de la tyrosinémie souligne l'importance d'une évaluation précoce et précise de cette maladie métabolique. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans la compréhension et la détection de la tyrosinémie, l'indisponibilité de traitements spécifiques dans notre contexte médical soulève des défis majeurs pour la prise en charge optimale des patients. Par conséquent, des efforts continus de recherche, de sensibilisation et de collaboration interdisciplinaire sont essentiels pour améliorer la qualité des soins et pour faciliter l'accès à des thérapies plus efficaces et abordables pour les patients atteints de tyrosinémie.



RÉSUMÉS

Résumé

La tyrosinémie est une maladie métabolique héréditaire rare caractérisée par une perturbation du métabolisme de la tyrosine, conduisant à une accumulation anormale de cette substance et de ses dérivés dans l'organisme. Le diagnostic biochimique de la tyrosinémie repose principalement sur l'évaluation des niveaux sériques d'acides aminés, notamment de la tyrosine et de ses métabolites, ainsi que sur l'identification des marqueurs spécifiques dans les échantillons de sang et d'urine. Des techniques de chromatographie en phase liquide et de spectrométrie de masse sont couramment utilisées pour établir un diagnostic précis.

L'objectif de ce travail était de soulever les difficultés du diagnostic biochimique et des diagnostics différentiels dans la maladie de la tyrosinémie dans notre contexte.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 40 cas la maladie de la tyrosinémie et ses diagnostics différentiels recueillis au sein la plateforme métabolique/Laboratoire de Biochimie à la Faculté de Médecine de Marrakech, sur une période de 07ans.

Il s'agissait de 14 filles et 26 garçons dont la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 1an avec des extrêmes allant de la naissance à 15 ans. La consanguinité était retrouvée chez 18 malades. Sur le plan clinique, l'hépatosplénomégalie était notée dans 27 cas, un ictère était retrouvé chez 22 malades et les vomissements dans 9 cas. Des convulsions étaient présentes dans 10 cas. Les signes d'insuffisance hépatocellulaire chez 8 cas. L'atteinte rénale était retrouvée chez 3 enfants. Sur le plan biologique, Une cytolyse hépatique a été retrouvée chez 24 patients. Une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée chez 25 patients. 29 malades ont bénéficié d'un screening urinaire des acides organiques et des molécules hydroxylées par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse : Une augmentation du taux de l'acide 4 hydroxyphenylacétique et du taux de la succinylacétone a été noté chez 8 patients.

L'échographie abdominale a été réalisée chez 23 patients et a montré : Une hépatomégalie, observée chez tous les patients, alors que la splénomégalie n'a été observée que chez 14 patients

Aujourd'hui, cette maladie peut être traitée avec un régime alimentaire, des médicaments et/ou une transplantation hépatique. La transplantation du foie était auparavant le seul traitement possible. La prise en charge médicamenteuse depuis le début des années 90 a considérablement augmenté la survie. L'indisponibilité du traitement dans notre contexte entraîne une vulnérabilité accrue des malades aux complications hépatiques, rénale et neurologiques et autres conséquences graves de l'accumulation de tyrosine, mettant en évidence la nécessité impérieuse d'une action immédiate pour améliorer la disponibilité des traitements dans notre environnement médical.

Abstract

Tyrosinemia is a rare hereditary metabolic disease characterized by a disruption of tyrosine metabolism, leading to an abnormal accumulation of this substance and its derivatives in the body. The biochemical diagnosis of tyrosinemia relies primarily on the assessment of serum levels of amino acids, including tyrosine and its metabolites, as well as the identification of specific markers in blood and urine samples. Liquid chromatography and mass spectrometry techniques are commonly used to make an accurate diagnosis.

The objective of this work was to raise the difficulties of biochemical diagnosis and differential diagnoses in the disease of tyrosinemia in our context.

We carried out a retrospective study covering 40 cases of tyrosinemia disease and its differential diagnoses collected within the metabolic platform/Biochemistry Laboratory at the Faculty of Medicine of Marrakech, over a period of 07 years.

There were 14 girls and 26 boys whose average age at the time of diagnosis was 1 year with extremes ranging from birth to 15 years. Consanguinity was found in 18 patients. Clinically, hepatosplenomegaly was noted in 27 cases, jaundice was found in 22 patients and vomiting in 9 cases. Seizures were present in 10 cases. Signs of hepatocellular insufficiency in 8 cases. Renal damage was found in 3 children. Biologically, hepatic cytolysis was found in 24 patients. Microcytic hypochromic anemia was found in 25 patients. 29 patients benefited from urinary screening of organic acids and hydroxylated molecules by gas chromatography coupled with mass spectrometry: An increase in the level of 4-hydroxyphenylacetic acid and the level of succinylacetone was noted in 8 patients. Abdominal ultrasound was performed in 23 patients and showed: Hepatomegaly, observed in all patients, while splenomegaly was only observed in 14 patients.

Today, this disease can be treated with diet, medication and/or liver transplantation. Liver transplantation was previously the only possible treatment. Drug treatment since the early 1990s has considerably increased survival. The unavailability of treatment in our context leads to increased vulnerability of patients to hepatic, renal and neurological complications and other serious consequences of tyrosine accumulation, highlighting the imperative need for immediate action to improve the availability of treatments in our medical environment.

ملخص

تيروزين الدم هو مرض أبيض وراثي نادر يتميز بخلل في استقلاب التيروسين، مما يؤدي إلى تراكم غير طبيعي لهذه المادة ومشتقاتها في الجسم. يعتمد التشخيص الكيميائي الحيوي لتيروزين الدم في المقام الأول على تقييم مستويات الأحماض الأمينية في الدم، بما في ذلك التيروسين ومستقلباته، بالإضافة إلى تحديد علامات محددة في عينات الدم والبول. تُستخدم عادةً تقنيات التحليل اللوني السائل وقياس الطيف الكتلي لإجراء تشخيص دقيق.

كان الهدف من هذا العمل هو إثارة صعوبات التشخيص الكيميائي الحيوي والتشخيص التفريقي في مرض تيروسين الدم في سياقنا.

قمنا بإجراء دراسة استرجاعية تغطي 40 حالة من مرض تيروسين الدم وتشخيصاته التفريقية التي تم جمعها داخل منصة التمثيل الغذائي / مختبر الكيمياء الحيوية بكلية الطب بمراكش، على مدى 07 سنوات.

كان هناك 14 فتاة و 26 فتى كان متوسط أعمارهم وقت التشخيص سنة واحدة مع تراوح الحدود القصوى من الولادة إلى 15 سنة. تم العثور على القرابة في 18 مريضاً. سريراً، لوحظ تضخم الكبد الطحال في 27 حالة، واليرقان في 22 مريضاً والقيء في 9 حالات. وكانت المضبوطات موجودة في 10 حالات. علامات قصور الخلايا الكبدية في 8 حالات. تم العثور على تلف الكلى في 3 أطفال. بيولوجياً، تم العثور على انحلال الخلايا الكبدية في 24 مريضاً. تم العثور على فقر الدم الناقص الصباغ صغير الكريات في 25 مريضاً. استفاد 29 مريضاً من فحص البول للأحماض العضوية والجزيئات الهيدروكسيلية بواسطة كروماتوغرافيا الغاز إلى جانب قياس الطيف الكتلي: لوحظت زيادة في مستوى حمض 4-هيدروكسي فينيل أسيتيك ومستوى السكسينيل أسيتون في 8 مرضى.

تم إجراء تصوير بالموجات فوق الصوتية للبطن على 23 مريضاً وأظهرت: تضخم الكبد، لوحظ في جميع المرضى، في حين لوحظ تضخم الطحال في 14 مريضاً فقط.

اليوم، يمكن علاج هذا المرض عن طريق النظام الغذائي والأدوية و/أو زراعة الكبد. وكان زرع الكبد في السابق هو العلاج الوحيد الممكن. وقد أدى العلاج بالعقاقير منذ أوائل التسعينات إلى زيادة معدلات البقاء على قيد الحياة بشكل كبير. يؤدي عدم توفر العلاج في سياقنا إلى زيادة تعرض المرضى لمضاعفات الكبد والكلية والعصبية وغيرها من العواقب الخطيرة لتراكم التيروسين، مما يسلب الضوء على الحاجة الملحة لاتخاذ إجراءات فورية لتحسين توافر العلاجات في بيئتنا الطبية.



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation la tyrosinémie :

I. IDENTITÉ

- Nom Prénom :
- Sexe : M / F
- Âge :
- Origine :
- Niveau socio-économique : bas / moyen / élevé
- Couverture sociale : Ramed / Mutuelle / AMO / Aucune

II. ANTECEDENTS

- Grossesse : bien suivie / mal suivie / non suivie
- Anamnèse familiale : tyrosinémie ou maladies hépatiques, autres maladies métaboliques
- Antécédents personnels : diarrhée chronique, vomissements, hypotrophie, retard de croissance, retard de développement, hépatomégalie, splénomégalie, ictère persistant
- Prises médicamenteuses : sirop de paracétamol, antibiotiques, antituberculeux
- Alimentation : régime protéiné restreint ou normal

III. EXAMEN CLINIQUE

- État général : altération de l'état général, dénutrition, hypotonie musculaire, hypothermie
- Ictère : coloration jaunâtre de la peau et des muqueuses
- Hépatomégalie et/ou splénomégalie : augmentation de volume du foie et/ou de la rate
- Signes d'insuffisance hépatocellulaire : hypoalbuminémie, ascite ...
- Troubles digestifs : vomissements, diarrhée, intolérance alimentaire, déshydratation
- Troubles neurologiques : mouvements anormaux, hypotonie, troubles de l'équilibre et de la coordination, convulsions, coma
- Atteinte : syndrome de Fanconi, néphrocalcinose, insuffisance rénale.

IV. EXAMENS PARA-CLINIQUES

- Bilan standard : une numération formule sanguine, un ionogramme urinaire complet avec une fonction rénale, un bilan d'hémostase et un bilan hépatique complet comportant un bilan de cytolyse et un bilan de cholestase.
- Ionogramme urinaire. Un bilan Phosphocalcique. Dosage de l'alpha foeto protéine.
- Autres bilans en fonction de l'examen clinique.
- Biomarqueurs pour la tyrosinémie :
- Dosage sanguin des acides aminés : augmentation des taux de tyrosine, de phénylalanine et de méthionine.
- Dosage urinaire des métabolites de la tyrosine : la tyrosinémie type 1 se caractérise par augmentation des taux de succinylacétone et d'acide 4-hydroxyphénylacétique
- Échographie abdominale : hépatomégalie et/ou splénomégalie
- Biopsie hépatique : signes d'hépatite, accumulation de graisse
- Imagerie par résonance magnétique (IRM) : L'IRM peut être utilisée pour détecter des anomalies cérébrales chez les patients atteints de tyrosinémie de type II.
- Dosage de la N-acétyltyrosine : Le dosage de la N-acétyltyrosine dans le liquide céphalo-rachidien peut aider au diagnostic de la tyrosinémie de type II.
- Électroencéphalogramme (EEG) : L'EEG peut être utilisé pour détecter des anomalies cérébrales chez les patients atteints de tyrosinémie de type II.
- Génotypage : mutation du gène FAH ou autres gènes impliqués dans le métabolisme de la tyrosine

V. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

- Diagnostic positif : tyrosinémie de type I, II ou III

VI- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

- Maladies du foie : l'hépatite virale, la cirrhose, la cholestase, la fibrose hépatique, La Galactosémie, La fructosémie, La glycogénose, Les maladies mitochondriales, La maladie de Wilson
- Autres maladies métaboliques : la phénylcétonurie, l'hyperammoniémie, l'acidurie glutarique de type 1.

VI. PRISE EN CHARGE

- Traitement diététique : régime pauvre en phénylalanine et en tyrosine
- Traitement médicamenteux : Traitement par NTBC (2 nitro-4- Trifluorométhyl-benzoyl 1, 3 cyclohexamédione) ou la nitisinone
- Transplantation hépatique.

Annexe 2 :
Etude des maladies métaboliques–
Diagnostic des acides organique urinaire par
chromatographie.

Composé	Temps de rétention	Résultats
2,3–Butanediol	8.54	Négatif
Lactic Acid	9.29	Positif up to 7/control
2–Hydroxyisobutyric acid	9.55	Négatif
Glycolicacid	9.97	Négatif
Acide acrylique	10.37	Négatif
L–Alanine,	10.93	Négatif
Glycine	11.53	Négatif
Oxalicacid	12.06	Négatif
Acide 3–OH–propanoïque/Hydracrylic acid	12.40	Négatif
Valproic acid	12.39	Négatif
Propanoicacid	13.00	Négatif
3–Hydroxybutyric acid,	12.80	Positif
2–Hydroxy–3–methylbutyric	13.16	Négatif
2–Aminobutyric acid,	13.40	Négatif
Acide 3–Acetoxybutyric	13.54	Négatif
3–Hydroxyisovaleric acid	14.45	Négatif
Acide Méthylmalonique	14.89	Négatif
L–Valine	14.91	Négatif
Benzoic Acid	15.61	Négatif
L–Leucine	16.82	Négatif

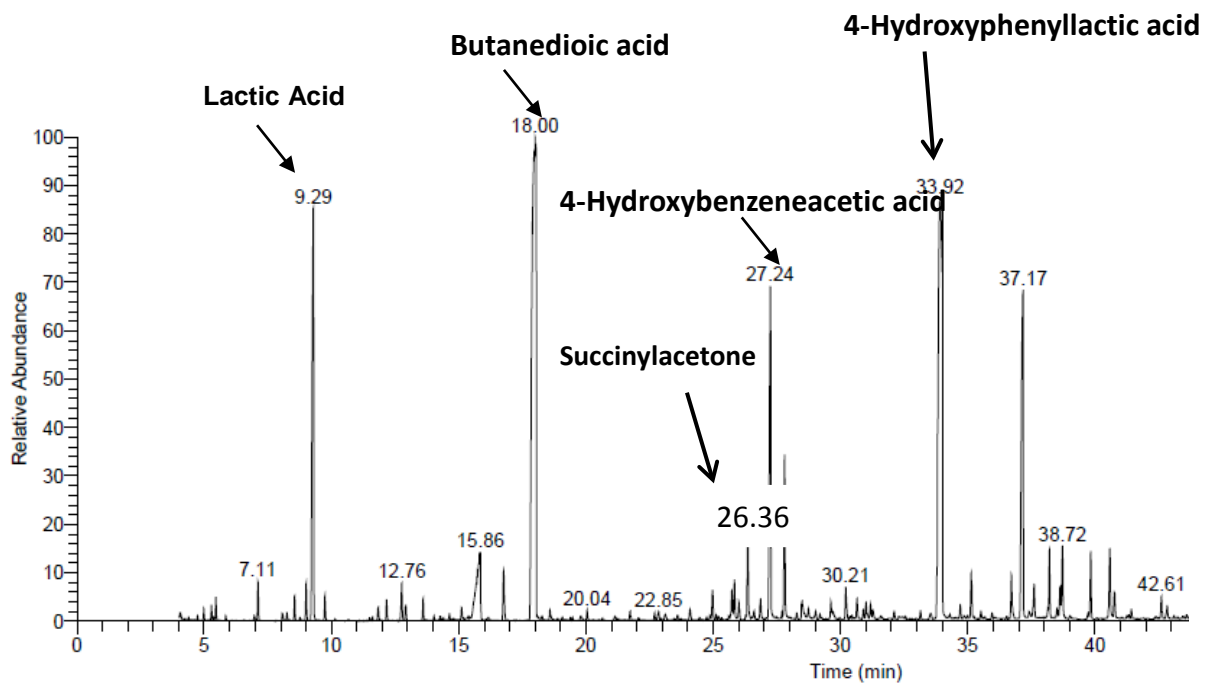
La tyrosinémie : Confirmation biochimique et diagnostics différentiels

Ethylmalonic acid	16.89	Négatif
Urea	13.79	Négatif
Silanol, trimethyl-, phosphate	17.02	Négatif
L-Proline	17.52	Négatif
Butanedioic acid	18.00	Positif up to 26/control
Acide 2-OH-isocaproic	18.65	Négatif
Glyceric acid	18.86	Négatif
Serine	19.77	Négatif
L-Aspartic acid	20.46	Négatif
Butanoic acid	21.36	Négatif
Pimelic acid	22.92	Négatif
Acide alpha-cétoglutarique	23.42	Négatif
Malic acid	23.60	Négatif
Hexanedioic acid/Adipic acid	23.63	Négatif
5-Hydroxyhexanoic acid	24.68	Négatif
Hexane-1,3-dicarboxylic acid/2-propylglutaric acid	24.80	Négatif
5-Hydroxymethyl-2-furoic acid	25.07	Négatif
3-Me-crotonyl glycine	25.59	Négatif
Pentanedioic acid	25.75	Négatif
Tropic acid	26.06	ISTD
L-Glutamic acid	27.15	Négatif
4-Hydroxybenzeneacetic acid	27.29	Négatif
Acide 4-OH-Benzeneacetic	27.28	Négatif
Succinylacétone	26.36	Positif up to 4/1208

La tyrosinémie : Confirmation biochimique et diagnostics différentiels

Suberic acid	28.77	Négatif
Acide Orotique	30.41	Négatif
Aconiticacid	30.25	Négatif
Isovanillicacid	30.48	Négatif
Homovanillic Acid	30.89	Négatif
Citric acid	32.20	Négatif
Hippuric acid	32.52	Négatif
Sebacic acid	33.60	Négatif
Alloxanic acid	33.82	Négatif
4-Hydroxyphenyllactic acid	33.85	Positif up to 50/control
Acide palmitic C16	36.90	Négatif
Succinylacetoacetate,	37.04	Négatif
2-Propenoic acid,	37.40	Négatif
3-Trimethylsiloxysebacic acid	37.45	Négatif
Uricacid	38.77	Négatif
Acide stearic C18	40.79	Négatif
Glutamine	42.05	Négatif
Galacturonic acid	43.50	Négatif
Isovaleryl- α -d-glucuronide	43.95	Négatif
2-Propylpentanoic acid, 2,3,4,6-	43.73	Négatif
tetra(trimethylsilyl)-1-g lucopyranoside		
2-Propylpentanoic acid	44.04	Négatif
3- α -Mannobiose	49.21	Négatif
Glycerolmonostearate	50.71	Négatif
D-Cellobiose	51.24	Négatif

- Interprétation des résultats:



Chromatogramme ionique total des métabolites urinaires par chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse (GC / MS)

Méthode Chromatographie des acides organiques urinaires GC-MS

Cette analyse est faite dans le cadre de la recherche



1. **M. Adnan Et S. Puranik,**
« Hypertyrosinemia »,
In statpearls [internet], statpearls publishing, 2022.
2. **P. A. Russo, G. A. Mitchell, Et R. M. Tanguay,**
« Tyrosinemia: a review »,
Pediatr. Dev. Pathol., vol. 4, n° 3, p. 212-221, mai 2001, doi: 10.1007/s100240010146.
3. **E. A. Kvittingen,**
« Tyrosinaemia type i--an update »,
j. Inherit. Metab. Dis., vol. 14, n° 4, p. 554-562, 1991, doi: 10.1007/bf01797926.
4. **H. Zribi, A. Souissi, H. Azzouz, N. Tebib, Et M. Mokni,**
« Syndrome de richner-hanhart »,
presse médicale, vol. 45, n° 2, p. 264-265, févr. 2016, doi: 10.1016/j.lpm.2015.03.016.
5. **C. Stinton, Julia Geppert, Karoline Freeman, Samantha Johnson**
« Newborn screening for tyrosinemia type 1 using succinylacetone – a systematic review of test accuracy »,
orphanet j. Rare dis., vol. 12, n° 1, p. 48, déc. 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0599-z.
6. **R. Cerone, E. Holme, M. Schiaffino, U. Caruso, L. Maritano, Et C. Romano,**
« Tyrosinemia type iii: diagnosis and ten-year follow-up »,
acta paediatr., vol. 86, n° 9, p. 1013-1015, sept. 1997, doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb15192.x.
7. **J. A. Gallagher, J. P. Dillon, Et L. R. Ranganath,**
« Development of an effective therapy for alkaptonuria – lessons for osteoarthritis »,
rheumatol. Immunol. Res., vol. 2, n° 2, p. 79-85, juin 2021, doi: 10.2478/rir-2021-0011.
8. **K. Van Vliet Et A.M.Dijkstra, M.J.Bouva, J. Van der Krogt**
« Maleic acid is a biomarker for maleylacetoacetate isomerase deficiency; implications for newborn screening of tyrosinemia type 1 »,
j. Inherit. Metab. Dis., vol. 46, n° 6, p. 1104-1113, nov. 2023, doi: 10.1002/jimd.12669.

9. **A. K. H. Weiss, J. R. Loeffler, K. R. Liedl, H. Gstach, Et P. Jansen–Dürr,**
« The fumarylacetoacetate hydrolase (fah) superfamily of enzymes: multifunctional enzymes from microbes to mitochondria », *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 46, n° 2, p. 295-309, avr. 2018, doi: 10.1042/bst20170518.
10. **L. Lau Et R. L. Haganir,**
« Role of tyrosine phosphorylation in the nervous system », *In basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 6th edition, lippincott-raven, 1999.*
11. **F. Locatelli, E. Puzenat, J. B. Arnoux, D. Blanc, Et F. Aubin,**
« Richner–hanhart syndrome (tyrosinemia type ii) ».
12. **C. Delevoye, F. Giordano, G. Van Niel, Et G. Raposo,**
« La biogenèse des mélanosomes », *med. Sci. Ms*, vol. 27, n° 2, p. 153-162, févr. 2011, doi: 10.1051/medsci/2011272153.
13. **T. Mustelin, T. Vang, Et N. Bottini,**
« Protein tyrosine phosphatases and the immune response », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 5, n° 1, p. 43-57, janv. 2005, doi: 10.1038/nri1530.
14. **S. Koide Et S. S. Sidhu,**
« The importance of being tyrosine: lessons in molecular recognition from minimalist synthetic binding proteins », *Acs chem. Biol.*, vol. 4, n° 5, p. 325-334, mai 2009, doi: 10.1021/cb800314v.
15. **B. J. Jongkees, B. Hommel, S. Kühn, Et L. S. Colzato,**
« Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands—a review », *J. Psychiatr. Res.*, vol. 70, p. 50-57, nov. 2015, doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.08.014.
16. **H. Awata, F. Endo, A. Tanoue, A. Kitano, Y. Nakano, Et I. Matsuda,**
« Structural organization and analysis of the human fumarylacetoacetate hydrolase gene in tyrosinemia type i », *Biochim. Biophys. Acta bba – mol. Basis dis.*, vol. 1226, n° 2, p. 168-172, mai 1994, doi: 10.1016/0925-4439(94)90025-6.

17. **L. Li ,*Quanjun Zhang, Yan Wang.***
« Fumarylacetoacetate hydrolase knock-out rabbit model for hereditary tyrosinemia type 1 »,
J. Biol. Chem., vol. 292, n° 11, p. 4755-4763, mars 2017, doi:
[10.1074/jbc.M116.764787](https://doi.org/10.1074/jbc.M116.764787).
18. **R. G. F. Gray, A. D. Patrick, F. E. Preston, Et M. F. Whitfield,**
« Acute hereditary tyrosinaemia type i: clinical, biochemical and haematological studies in twins »,
J. Inherit. Metab. Dis., vol. 4, n° 1, p. 37-40, déc. 1981, doi: [10.1007/bf02263580](https://doi.org/10.1007/bf02263580).
19. **L. S. King, C. Trahms, Et C. R. Scott,**
« Tyrosinemia type i ».
20. **C. R. Scott,**
« The Genetic Tyrosinemias »,
Am. J. Med. Genet. C semin. Med. Genet., vol. 142c, n° 2, p. 121-126, mai 2006, doi:
[10.1002/ajmg.c.30092](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30092).
21. **P. Russo Et S. O'regan,**
« Visceral pathology of hereditary tyrosinemia type i. »,
Am. J. Hum. Genet., vol. 47, n° 2, p. 317-324, août 1990.
22. **E. A. Kvittingen,**
« Tyrosinaemia type i – an update ».
23. **Vinukora L.N.**
Tyrosinemia type i,
Gastroenterology experimental et clinique , 2018 .
24. **A. Bouchetara, S. Azzouz, R. Terkihassaine, A. Benmansour, L. Meziani, Et L. Semmana,**
« p278 – diagnostic d'une tyrosinémie »,
Arch. Pédiatrie, vol. 17, n° 6, p. 119-120, juin 2010, doi: [10.1016/s0929-693x\(10\)70676-x](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(10)70676-x).

25. **D. Phaneuf**
« Cloning and expression of the cdna encoding human fumarylacetoacetate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia: assignment of the gene to chromosome 15. »,
Am. J. Hum. Genet., vol. 48, n° 3, p. 525-535, mars 1991.
26. **K. Manning, M. Al-Dhalimy, M. Finegold, Et M. Grompe,**
« In vivo suppressor mutations correct a murine model of hereditary tyrosinemia type i »,
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 96, n° 21, p. 11928-11933, oct. 1999.
27. **M. St-Louis Et R. M. Tanguay,**
« Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type i: overview »,
Hum. Mutat., vol. 9, n° 4, p. 291-299, 1997, doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1997)9:4<291::aid-humu1>3.0.co;2-9.
28. **Morrow**
– 2017 –
Molecular aspects of the fah mutations involved in».
29. **C. I. Kaye Et And The Committee On Genetics,**
« Newborn screening fact sheets »,
pediatrics, vol. 118, n° 3, p. E934-e963, sept. 2006, doi: 10.1542/peds.2006-1783.
30. **P.V. Novikov**
« Institut de recherche pediatrique de moscou ».
Vol 03.2012
31. **F. Meiouet, S. El Kabbaj, R. Abilkassem, Et F. Boemer,**
« Moroccan experience of targeted screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry »,
Pediatr. Rep., vol. 15, n° 1, p. 227-236, mars 2023, doi: 10.3390/pediatric15010018.

32. **J. Larochelle,**
« Experience with 37 infants with tyrosinemia »,
vol. 97, 1967.
33. **L. S. Namazova-Baranova *Et Al,***
« Step by step diagnosis of hereditary tyrosinemia type i in children »,
Russ. Pediatr. J., vol. 19, n° 3, p. 132-137, avr. 2019, doi: 10.18821/1560-9561-2016-19-3-132-137.
34. **J. M. Chinsky .**
« Diagnosis and treatment of tyrosinemia type i: a us and canadian consensus group review and recommendations »,
genet. Med., vol. 19, n° 12, p. 1380-1395, déc. 2017, doi: 10.1038/gim.2017.101.
35. **O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv *Et Al,***
« Features of the modern pesticides modes of action on the thyroid gland functionality (review) »,
environ. Health, n° 2 (91), p. 60-64, juin 2019, doi: 10.32402/dovkil2019.02.060.
36. **L. Y. Klimov .**
« Tyrosinémie de type 1 : revue de la littérature et rapport de », 2022.
37. **G. R. Sagitova,**
« *Maladies orphelines : hier, aujourd'hui, demain. Tyrosinémie de type 1 chez l'enfant* ».
38. **L. Chabaâ .**
« Grgôw ájo'fdg á«æjrhòàΠd »lfdj«ñdg ċü«îûàdg »,
maroc méd., 2003.
39. **N. N. Mazanova .**
« Biochemical and molecular genetic diagnosis of tyrosinemia, type 1 in russian patients »,
Russ. Pediatr. J., vol. 20, n° 2, p. 68-73, avr. 2019, doi: 10.18821/1560-9561-2017-20-2-68-73.

40. **« Locatelli .**
Richner–hanhart syndrome (tyrosinemia type ii) ».
41. **C. Charfeddine .**
« Clinical and mutational investigations of tyrosinemia type ii in northern tunisia: identification and structural characterization of two novel tat mutations », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 88, n° 2, p. 184-191, juin 2006, doi: 10.1016/j.ymgme.2006.02.006.
42. **E.A Nikolaeva .**
Rostvestern perinatal pédiatrique,
Bulletin russe de périnatalogie et de pédiatrie, 2011 .
43. **Charfeddine .**
– 2006 – *clinical and mutational investigations of tyrosine* .
44. **O. Giardini, A. Cantani, N. G. Kennaway, Et P. D'eufemia,**
« Chronic tyrosinemia associated with 4–hydroxyphenylpyruvate dioxygenase deficiency with acute intermittent ataxia and without visceral and bone involvement », *Pediatr. Res.*, vol. 17, n° 1, p. 25-29, janv. 1983, doi: 10.1203/00006450-198301000-00005.
45. **F. Barroso .**
« Tyrosinemia type iii: a case report of siblings and literature review », *Rev. Paul. Pediatr.*, vol. 38, p. E2018158, 2020, doi: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018158.
46. **R. Najafi, N. Mostofizadeh, Et M. Hashemipour,**
« A case of tyrosinemia type iii with status epilepticus and mental retardation », *Adv. Biomed. Res.*, vol. 7, n° 1, p. 7, 2018, doi: 10.4103/2277-9175.223740.
47. **K. Lafhal .**
« Update of a colorimetric method for quantitative determination of galactose in blood samples: a simple and rapid method for the early detection of inherited metabolic diseases », *carbohydr. Res.*, vol. 498, p. 108179, déc. 2020, doi: 10.1016/j.carres.2020.108179.

48. **M. Succio, R. Sacchetti, A. Rossi, G. Parenti, Et M. Ruoppolo,**
« Galactosemia: biochemistry, molecular genetics, newborn screening, and treatment », *Biomolecules*, vol. 12, n° 7, p. 968, juill. 2022, doi: 10.3390/biom12070968.
49. **N. O. Pichkur, N. V. Olkhovych, Et Ya. I. Doronina,**
« Класична галактоземія: особливості діагностики та лікування », *Childs health*, vol. 13, n° 1, p. -~~48~~, sept. 2021, doi: 10.22141/2224 - 0551.13.1.2018.127066.
50. **L. Varela-Lema, L. Paz-Valinas, G. Atienza-Merino, R. Zubizarreta-Alberdi, R. V. Villares, Et M. López-García,**
« Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 39, n° 5, p. 633-649, sept. 2016, doi: 10.1007/s10545 -016- 9936-y.
51. **Gregory M Pastores .**
« Gaucherbookshelf_nbk1269 ». *July 27, 2000; revised: march 9, 2023*
52. **W. L. Stone, H. Basit, Et S. R. Master,**
« Gaucher disease », in *statpearls*, *statpearls publishing, 2022.*
53. **L. L. Bennett Et C. Fellner,**
« Pharmacotherapy of gaucher disease: current and future options ».
54. **H. S. Chaudhry Et A. C. Anilkumar,**
« Wilson disease », in *statpearls [internet]*, *Statpearls publishing, 2023.*
55. **B. Kasztelan-Szczerbinska Et H. Cichoz-Lach,**
« Wilson's disease: an update on the diagnostic workup and management », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 21, p. 5097, oct. 2021, doi: 10.3390/jcm10215097.

56. **E. Martínez–Morillo Et J. M. Bauça,**
« Biochemical diagnosis of wilson’s disease: an update »,
adv. Lab. Med. Av. En med. Lab., vol. 3, n° 2, p. 10813, juin 2022, doi:
10.1515/almed-2022-0020.
57. **A. Baranova .**
« Wd bolezn-vilsona-u-detey »
Academie russe des sciences medicales.2004.
58. **K. Lafhal .**
« Clinical, biochemical and molecular characterization of wilson’s disease in moroccan patients »,
Mol. Genet. Metab. Rep., vol. 36, p. 100984, sept. 2023, doi:
10.1016/j.ymgmr.2023.100984
59. **T. Kitagawa,**
« Hepatorenal Tyrosinemia »,
Proc. Jpn. Acad. Ser. B, Vol. 88, n° 5, p. 192-200, 2012, doi: 10.2183/pjab.88.192.
60. **J. M. Chinsky .**
« Diagnosis and treatment of tyrosinemia type i: a us and canadian consensus group review and recommendations »,
Genet. Med., vol. 19, n° 12, p. 1380-1395, déc. 2017, doi: 10.1038/gim.2017.101.
61. **Tang Y. Et Kong Y.,**
« Hereditary tyrosinemia type I : newborn screening, diagnosis and treatment »,
J. Zhejiang univ. Med. Sci., vol. 50, n° 4, p. 514-523, août 2021, doi: 10.3724/zdxbyxb-2021-0255.
62. **P. J. Mckiernan,**
« Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1 »:, *drugs,*
Vol. 66, n° 6, p. 743-750, 2006, doi: 10.2165/00003495-200666060-00002.
63. **S. T. Pitkänen, M. K. Salo, Et M. Heikinheimo,**
« Hereditary tyrosinaemia type i: from basics to progress in treatment », *ann. Med.,*
Vol. 32, n° 8, p. 530-538, janv. 2000, doi: 10.3109/07853890008998832.

64. R. Wb,

« New treatment for tyrosinaemia in this issue (p 813) lindstedt and colleagues report a radically new approach to the treatment of a serious, life-threatening condition.

They describe the use of an inhibitor of the enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase in hereditary tyrosinaemia type 1. This compound is 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)- 1,3-cyclohexanedione (ntbc). ».

65. Alvarez Et Mitchell

- 2017 - tyrosinemia and liver transplantation experience ».



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخال لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



تيروزين الدم : التأكيد الكيميائي الحيوي والتشخيص التفريقي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/11/29

من طرف

السيد اسماعيل ابوشكر

المزداد في 28 فبراير 1996 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

تيروزين الدم - كروماتوغرافيا - قياس الطيف الكتلي - تشخيص تفريقي.

اللجنة

الرئيسة

السيدة ن. ابوالصير

أستاذة في علم الجينات

المشرفة

السيدة ن. فضيل

أستاذة مبرزة في كيمياء التنسيق الحيوي العضوي

الحكم

السيدة ف. بناوي

أستاذة مبرزة في إنعاش حديثي الولادة