

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie

Département de Biologie



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée

Par

BENAMARA HADJER

&

BELGHACHEM YAMNA

Thème :

Etude d'une maladie génétique : le syndrome de Lesch-Nyhan

Soutenue le 20 juin 2024 devant le jury composé de :

Président	CHIBANI Abdelwaheb	Professeur	Université de Mostaganem
Encadreur	ABBASSENE Fatiha	MCA	Université de Mostaganem
Examineur	BENALI Sid Ahmed	MCB	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

*En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH, le Grand le
Miséricordieux, qui nous a aidé et guidé
durant nos années d'études.*

*Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadrante, Dr
ABBASSENE F. pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée, pour sa
patience, ses encouragements et sa disponibilité ; son œil critique
nous a été très précieux pour mener ce travail.*

Nous avons eu beaucoup de chance de vous avoir comme encadrante.

*Nous tenons à adresser nos remerciements les plus chaleureux à
Madame Pr. Dalache F., dont le soutien indéfectible et les
encouragements tout au long de notre cycle de Master nous ont
permis de viser l'excellence, Nous lui souhaitons un prompt
rétablissement.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude et nos remerciements les
plus vifs aux membres du jury, Pr. CHIBANI Abdelwaheb et
Dr BENALI Sid Ahmed pour leur précieuse évaluation, leurs critiques
pertinentes et leurs conseils éclairés qui enrichiront sans aucun doute
notre travail.*

Dédicaces

Je dédie ce précieux travail aux êtres les plus chers au monde, à qui je témoigne mon amour. C'est de vous dont je parle, très chers parents.

*Merci **mon père** pour tous tes efforts consentis pour ma réussite. Tu as mis tout ce que tu possédais pour m'apprendre le sens de l'honneur, de la dignité, de la morale, et du travail bien fait*

***Ma mère**, j'ai enfin compris ton combat, tes paroles incessantes qui avaient pour but ma réussite et mon épanouissement. J'espère être à la hauteur et ne jamais te décevoir. Que Dieu te prête longue vie afin que tu puisses savourer avec moi les fruits de tes sacrifices.*

*À mon encadreur Mme **ABBASSENE.F**, pour m'avoir dirigé dans ce travail de recherche et m'avoir fait bénéficier de son expérience et de ses précieux conseils.*

*À **ma grand-mère** et mes cousines **RACHIDA, KHADIDJA** et **IKRAM**, et à toute la famille **BENAMARA***

À tous mes amis qui m'ont toujours soutenu et tous mes amis de la Promotion 2024.

*Sans oublier mon binôme, **YAMNA**, avec qui j'ai élaboré mon projet de fin d'études. Et enfin, à tous ceux qui m'apprécient à ma juste valeur.*

HADJER

Dédicaces

Avec l'aide d'Allah, le Tout-Puissant, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

À MES TRÈS CHERS PARENTS

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect
et l'amour que je vous porte.*

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement,

Je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

À travers ce modeste travail, je vous remercie et prie Dieu, le Tout-Puissant,

Qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie pour

Que je puisse vous combler à mon tour.

À MES FRÈRES ET MES SOEURS

À TOUTE NOTRE FAMILLE BELGHACHEM ET BENAMARA

À TOUS MES ENSEIGNANTS

Du primaire, secondaire, et de la faculté de biologie.

À MES CHERS AMIS ET COLLÈGUES

À tous les moments que nous avons passés ensemble, à tous nos souvenirs !

Je vous souhaite à tous une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

À MON BINÔME HADJER *Avec qui j'ai élaboré mon projet de fin d'études.*

Et enfin, à tous ceux qui m'apprécient à ma juste valeur.

YAMNA

Résumé :

Le syndrome de Lesch-Nyhan (LNS) est un trouble récessif lié à l’X affectant le métabolisme des purines. Il est causé par une mutation dans le gène *HPRT1*, situé sur le chromosome X, dans la région Xq26. Cette mutation entraîne un déficit partiel ou total de l'enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT). Les variants de Lesch-Nyhan sont classés en trois phénotypes cliniques : La Maladie de Lesch-Nyhan (LND), caractérisée par des symptômes neurologiques, des comportements d'automutilation et une hyperuricémie, le deuxième est le trouble neurologique lié à l'HGPRT (HND) qui présente un degré variable de symptômes neurologiques et une hyperuricémie. Enfin, le troisième variant, l'hyperuricémie liée à l'HGPRT (HRH) se manifeste par une hyperuricémie et ses conséquences. Ces conditions peuvent entraîner des complications telles que la goutte et la formation de cristaux et calculs urinaires (d'acide urique). Il existe des méthodes biochimiques de diagnostic, que nous avons investigué dans ce travail. Il s’agit notamment de la détermination des taux d’acide urique urinaire et sérique, ainsi que l’identification du type de calculs (composés d’acide urique dans le cas du LNS) qui se fait par une analyse morpho-constitutionnelle, permettant de déterminer le type de et la composition par spectroscopie infrarouge. Enfin, L'analyse de la cristallurie (étape intermédiaire dans la lithogénèse) permettant d’observer les cristaux urinaires, est cruciale pour prédire la formation des calculs et éviter la récurrence. La prévalence de cette maladie est très faible. Nous n’avons trouvé aucun cas de LNS dans les régions de Mostaganem et d'Oran, mais il faut rappeler que notre enquête n’était pas exhaustive. Il est crucial que ces résultats soient vérifiés par des études ultérieures plus approfondies. Il serait pertinent de créer un registre national pour documenter les cas de syndrome de LNS en Algérie, afin de suivre la prévalence et planifier les soins de santé.

Mots-clés : Syndrome Lesch-Nyhan, Enzyme HGPRT, acide urique, Calculs urinaires, Analyse Morpho-constitutionnelle des calculs, Cristallurie.

Abstract

Lesch-Nyhan syndrome (LNS) is an X-linked recessive disorder affecting purine metabolism. It is caused by a mutation in the HPRT1 gene, located on the X chromosome in region Xq26. This mutation results in a partial or total deficiency of the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT). Lesch-Nyhan variants are classified into three clinical phenotypes: Lesch-Nyhan disease (LND), characterised by neurological symptoms, self-mutilating behaviour and hyperuricemia; the second is HGPRT-related neurological disorder (HND), which presents a variable degree of neurological symptoms and hyperuricemia. Finally, the third variant, HGPRT-related hyperuricaemia (HRH) manifests as hyperuricaemia and its consequences. These conditions can lead to complications such as gout and the formation of urinary (uric acid) crystals and stones. There are biochemical methods of diagnosis, which we investigated in this work. These include determination of urinary and serum uric acid levels, as well as identification of the type of stone (composed of uric acid in the case of LNS) using morpho-constitutional analysis to determine the type and composition using infrared spectroscopy. Finally, analysis of crystalluria (an intermediate stage in lithogenesis), which enables urinary crystals to be observed, is crucial in predicting stone formation and preventing recurrence. The prevalence of this disease is very low. We found no cases of LNS in the regions of Mostaganem and Oran, but it should be remembered that our survey was not exhaustive. It is crucial that these results be verified by further, more in-depth studies. It would be relevant to create a national register to document cases of LNS in Algeria, in order to monitor prevalence and plan healthcare.

Key words: Lesch-Nyhan syndrome, HGPRT enzyme, uric acid, urinary stones, morpho-constitutional stone analysis, crystalluria.

ملخص:

متلازمة ليش-نيهان (LNS) هي اضطراب وراثي متنحي مرتبط بالكروموسوم X يؤثر على استقلاب البيورينات. تتجم هذه المتلازمة عن طفرة في جين HPRT1، الموجود على الكروموسوم X، في المنطقة Xq26. تؤدي هذه الطفرة إلى نقص جزئي أو كلي في إنزيم هيبوكسانثين-غوانين فسفوريبوزيل ترانسفيراز (HGPRT). تصنف متغيرات ليش-نيهان إلى ثلاثة أنماط سريرية: مرض ليش-نيهان (LND) الذي يتميز بأعراض عصبية وسلوكيات إيذاء الذات وارتفاع حمض اليوريك في الدم، والثاني هو الاضطراب العصبي المرتبط بـ HGPRT (HND) الذي يظهر بدرجات متفاوتة من الأعراض العصبية وارتفاع حمض اليوريك. وأخيرًا، المتغير الثالث، ارتفاع حمض اليوريك المرتبط بـ HGPRT (HRH) الذي يظهر بارتفاع حمض اليوريك وتداعياته. يمكن أن تؤدي هذه الحالات إلى مضاعفات مثل النقرس وتكوين البلورات والحصى البولية (من حمض اليوريك). هناك طرق تشخيصية كيميائية حيوية، التي قمنا بدراستها في هذا العمل. وتشمل تحديد مستويات حمض اليوريك في البول والمصل، وكذلك تحديد نوع الحصى (المكونة من حمض اليوريك في حالة LNS) التي يتم التعرف عليها من خلال تحليل مورفولوجي-تركيب، مما يسمح بتحديد النوع والتركيب باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء. وأخيرًا، فإن تحليل البلورات البولية (مرحلة وسطية في تكوين الحصى) الذي يسمح بمراقبة البلورات البولية، هو أمر حاسم للتنبؤ بتكوين الحصى ومنع تكرارها. انتشر هذا المرض نادر جدًا. لم نجد أي حالات لـ LNS في مناطق مستغانم ووهران، ولكن يجب التذكير أن تحقيقنا لم يكن شاملاً. من الضروري أن يتم التحقق من هذه النتائج من خلال دراسات لاحقة أكثر عمقًا. سيكون من المناسب إنشاء سجل وطني لتوثيق حالات متلازمة LNS في الجزائر، من أجل متابعة انتشارها وتخطيط الرعاية الصحية.

الكلمات المفتاحية: متلازمة ليش-نيهان، إنزيم HGPRT، حمض اليوريك، حصى بولية، تحليل مورفولوجي-تركيب للحصى، بلورات بولية.

Liste des abréviations :

ADN :	Acide désoxyribonucléique.
ADP :	Adénosine diphosphate.
AMP :	Adénosine monophosphate.
APRT :	Adénine phosphoribosyl-transférase.
ARN :	Acide ribonucléique.
ARNm :	Acide ribonucléique messenger.
ATP :	Adénosine triphosphate.
AU :	Acide urique.
BH4	Tétrahydrobioptérine
GDP :	Guanosine diphosphate.
GMP :	Guanosine monophosphate.
GTP :	Guanosine triphosphate.
HGPRT :	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase.
HND :	HGPRT-related neurological disorder
<i>HPRT1</i> :	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase 1.
HRH :	HPRT-Related Hyperuricemia.
IMP :	Inosine monophosphate.
IR :	Infrarouge.
KBr	Bromure de potassium.
LND :	Lesch-Nyhan disease
LNS :	Lesch-Nyhan syndrome
PRPP :	Phosphoribosyl pyrophosphate
XMP :	Xanthosine monophosphate.

Glossaire

Choréoathétose : mouvements involontaires impliquant la chorée (mouvements irréguliers, rapides et fluides) et l'athétose (mouvements lents, tordus et sinueux).

Dysarthrie : est un trouble de l'articulation causé par des lésions du cerveau, ou une atteinte au niveau des différents organes, ayant un rôle dans la parole comme la langue, ou le voile du palais.

Dystonie : contractions musculaires involontaires excessives entraînant des mouvements de torsion ou des postures anormales

Néphrolithiase : plus couramment appelée calculs rénaux, est une condition médicale caractérisée par la formation de calculs urinaires dans les reins. Ces calculs sont des dépôts durs constitués de minéraux et de sels qui se forment à l'intérieur des reins et des voies urinaires.

Système extrapyramidal : est activement impliqué dans l'initiation et l'activation sélective des mouvements volontaires, ainsi que dans leur coordination. Ce système régule également les mouvements involontaires (réflexes), contrairement au système pyramidal qui ne contrôle que les mouvements volontaires.

Tophi : des dépôts de cristaux d'acide urique qui s'agrègent dans les tissus, en particulier dans le cartilage et les os.

Liste des figures

Figure 1: Les voies impliquant des récepteurs membranaires couplés aux protéines G.....	7
Figure 2: Voies métaboliques des purines.	9
Figure 3 : Voie de récupération des purines.	11
Figure 4: Mode de transmission récessif lié au chromosome X.	13
Figure 5: Localisation du gène <i>HPRT1</i>	14
Figure 6 : Biologie moléculaire de l’hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase.....	14
Figure 7: Corrélation entre le phénotype et le génotype de la maladie de Lesch-Nyhan (LND) et ses variantes	17
Figure 8: Distribution des types de mutation sans le gène <i>HPRT1</i> parmi 3 groupes de Patients déficients en HGPRT.....	19
Figure 9: Le cas d'un garçon diagnostiqué avec une LND à l'âge de 15 ans en Indonésie.. ...	21
Figure 10: Résumé des signes moteurs dans la série de 44 patients atteints de LND.....	23
Figure 11: Comportement d'automutilation dans la LND.	24
Figure 12: Métabolisme de la dopamine (démonstration du rôle de GTP dans la synthèse de BH4).....	25
Figure 13: Vue d'ensemble Schématique de la modélisation des maladies et de la correction des gènes dans les cellules humaines.....	27
Figure 14: Vue d'ensemble Schématique de la modélisation des maladies et de la correction des gènes par les PE dans les cellules humaines.....	27
Figure 15: Pedigree familial du patient atteint de LNS avec mutation <i>HPRT1</i> C.333_334ins(A). Les fibroblastes ont été obtenus à partir du patient atteint de LNS ...	28
Figure 16 : Correction génétique par PE de mutation C.333_334ins(A) dans des fibroblastes dérivés de patient.	28
Figure 17: Calculs urinaires de type IIIb (acide urique dihydraté).	38
Figure 18: Calculs urinaires de type IIIa (acide urique anhydraté).	38
Figure 19: Calculs urinaires mixtes (Ia + IIIb).....	38
Figure 20 : Spectre de l'acide urique anhydre.	39
Figure 21 : Spectre d'acide urique dihydraté.....	40
Figure 22 : Spectre de calcul d’acide urique dihydraté chez un patient atteint de lithiase.	40
Figure 23 : Spectre de calcul d’acide urique Anhydraté chez un patient atteint de lithiase....	41
Figure 24 : Spectre de calcul mixte d’acide urique dihydraté et oxalate de calcium monohydraté chez un patient atteint de lithiase.....	42
Figure 25: Cristallurie de l'acide urique dihydraté en navettes en urines fraîches.....	43

Liste des tableaux

Tableau 1: Liste des mutations impliquées dans la maladie de LN www.lesch-nyhan.org. ... 18

Tableau 2: Procédure de l'analyse du taux d'acide urique..... 30

Sommaire

Résumé	iv
Abstract	v
ملخص	vi
Liste des abréviations	vii
Glossaire	viii
Listes des figures	ix
Listes des tableaux	x
Introduction	1

Partie bibliographique

Chapitre I : Historique et étiologie du Syndrome de Lesch-Nyhan

1. Définition et caractéristiques cliniques 3
2. Découverte et évolution de la compréhension du LNS 3

Chapitre II : Fonctionnements du métabolisme des purines

1. Les purines : Fonctions biologiques et implications 6
2. Cycle métabolique des purines 8

Chapitre III : Epidémiologie et génétique de la maladie Lesch-Nyhan

1. Mode Transmission de LNS 12
2. Aspect épidémiologique 12
3. Localisation et distribution du gène *HPRT* 13
4. Diagnostic moléculaire de la déficience en HGPRT et évaluation du statut de porteuse 15
5. Classification des phénotypes du syndrome Lesch-Nyhan 16
6. Corrélations génotype-phénotype : Variations des mutations du gène *HPRT* 17

Chapitre IV : Manifestations cliniques du Syndrome de Lesch-Nyhan

1. Manifestations cliniques du Syndrome de Lesch-Nyhan 20
2. Symptômes moteurs observés 22
3. Manifestations cognitives et neuropsychiatriques 23
4. Relation HGPRT-Dopamine 24

Chapitre V : Approches thérapeutiques dans la maladie de Lesch-Nyhan

1. Gestion des dysfonctionnements métaboliques 26
2. Traitement des neurologiques et comportementales manifestations 26
3. Thérapie génique 27

Matériel et méthodes

1. Objectif 29
2. Lieu et période du stage 29
3. Analyses réalisées au niveau du laboratoire d'analyses médicales 31

Liste des figures

4. Analyses réalisées au niveau du laboratoire « Lithiase Urinaire », laboratoire STEVA (Faculté Sciences et Techniques, UMAB Mostaganem)

Résultats et discussion	36
Discussion générale	44
Conclusion	48
Références bibliographiques	
Annexes	

Introduction

Introduction :

Une mutation est un phénomène qui entraîne des modifications génétiques dans l'ADN. Les mutations peuvent être ponctuelles (perte, duplication ou altération de petits segments d'ADN, contenant souvent un seul ou quelques nucléotides) ou majeures (perte, duplication ou réarrangement de gènes entiers ou de segments de gène.) **(Castiglia et Zambruno 2010)**.

Les mutations peuvent n'entraîner que peu ou pas de changement, ou conduire à des maladies plus ou moins graves. Les symptômes d'un déficit en enzyme après mutation peuvent varier en fonction de l'enzyme affectée et de la nature de la mutation.

Le gène *HPRT1* code pour la production d'une enzyme appelée hypoxanthine phosphoribosyltransférase 1, qui permet aux cellules de recycler les purines (ADN et ARN) **(Duan et al., 2004)**. Un déficit de l'enzyme HGPRT est à l'origine du syndrome de Lesch-Nyhan (LNS), une maladie récessive liée à l'X qui se traduit par une hyperuricémie, associée à des troubles neurologiques et comportementaux tels une choréoathétose, une automutilation et un profond dysfonctionnement neurologique **(Mak et al., 2000)**.

Les outils moléculaires nécessaires au diagnostic de cette maladie sont : la PCR, le séquençage, et la MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). En l'absence d'outils moléculaires avancés pour diagnostiquer le LNS, il existe certaines techniques comme les marqueurs biochimiques, qui peuvent contribuer de manière significative à orienter le diagnostic. Ainsi, le dosage de l'acide urique dans le sang est une méthode cruciale, car une hyperuricémie est fréquemment observée chez les patients atteints de LNS. De plus, l'analyse des calculs urinaires et des cristaux urinaires formés en cas d'hyperuricosurie est essentielle.

Notre thème de mémoire intitulé : Etude d'une maladie génétique : le syndrome de Lesch-Nyhan, est une modeste contribution nous l'espérons, à l'étude de cette pathologie dans notre région.

L'objectif de ce mémoire est ainsi double : d'une part, tenter de déterminer la prévalence du syndrome de Lesch-Nyhan dans notre région, qui demeure inconnue à ce jour (aucune étude n'a été réalisée à notre connaissance) et d'autre part, évaluer certains marqueurs biochimiques pertinents pour le diagnostic de cette maladie : analyses urinaire et sérique, étude de la cristallurie et analyse morpho-constitutionnelle des calculs urinaires.

Notre mémoire est structuré en trois parties principales :

INTRODUCTION

Première partie : *Aperçu bibliographique*, qui comporte les chapitres suivants :

Le premier chapitre : examine la définition, les caractéristiques cliniques, ainsi que l'évolution de la compréhension du LNS.

Le deuxième chapitre : Ici, nous nous penchons sur le cycle métabolique des purines, incluant la synthèse *de novo*, le catabolisme et la récupération des purines.

Le troisième chapitre : traite de la transmission du LNS, de la localisation et de la distribution du gène HPRT, du diagnostic moléculaire de la déficience en HGPRT, de l'évaluation du statut de porteuse, et des corrélations génotype-phénotype.

Le quatrième chapitre : présente les anomalies métaboliques observées, les symptômes moteurs, ainsi que les manifestations cognitives et neuropsychiatriques associées au LNS.

Le cinquième chapitre : aborde les approches actuelles pour le traitement des manifestations neurologiques et comportementales du LNS, ainsi que les perspectives de la thérapie génique.

Deuxième partie : *Matériel et méthodes*.

Troisième partie : *Résultats et discussion*.

Enfin, notre mémoire se conclura par une *conclusion* et les perspectives de cette étude.

Chapitre I

1. Définition et caractéristiques cliniques

Le syndrome de Lesch-Nyhan (LNS) est un trouble récessif lié à l’X du métabolisme des purines, La cause principale de la LNS est une mutation dans le chromosome sexuel au niveau de la région Xq26.2-q26.3 qui entraîne un déficit réduit ou complet de l’enzyme hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) chez les personnes affectées (**Tewari et al., 2017**), Ce déficit partiel a été appelé syndrome de Kelly-Seegmiller ou goutte liée à l’HPRT. Aujourd’hui, on considère qu’entre les deux syndromes, un spectre continu d’atteintes neurologiques est présent chez les patients déficients en HPRT. Le terme de variantes de Lesch-Nyhan a été introduit pour inclure les patients présentant une goutte liée à l’HPRT et un certain degré d’atteinte neurologique, mais sans le syndrome complet de Lesch-Nyhan (**Torres et Puig, 2007**). Entraînant diverses manifestations cliniques suivants :

Le déficit en HGPRT entraîne un large éventail d’anomalies neurologiques et comportementales. En fonction du degré de déficit enzymatique, trois phénotypes cliniques principaux ont été décrits : la maladie de Lesch-Nyhan (LND), complètement développée, qui présente un dysfonctionnement neurologique grave (automutilation, handicap moteur, goutte et problèmes rénaux), l’hyperuricémie liée à l’HGPRT avec dysfonctionnement neurologique (HND), phénotype intermédiaire, et l’hyperuricémie liée à l’HGPRT (HRH), associée à une surproduction marquée d’acide urique, avec hyperuricémie, néphrolithiase et goutte. Les individus atteints de la forme classique ou variante présentent une production excessive d’acide urique qui augmente le risque de calculs rénaux, d’insuffisance rénale, d’arthrite goutteuse et de tophi (dépôts de cristaux d’urate) (**Laróvere et al., 2021**).

2. Découverte et évolution de la compréhension du LNS

En 1959, avant la description de Lesch et Nyhan (Annexe 1), Catel et Schmidt ont décrit un nourrisson de 18 mois souffrant d’hyperuricémie, d’hyperuricosurie et d’encéphalopathie. Ils ont appelé ce syndrome clinique « encéphalopathie hyperuricémique » (**Torres et Puig, 2007**).

En 1962, deux frères de quatre et huit ans ont été admis à l’ancienne Harriet Lane Home de l’hôpital Johns Hopkins. Le patient, âgé de quatre ans, a été amené aux urgences en raison d’hématurie, ayant déjà présenté un épisode similaire cinq mois auparavant, diagnostiqué à l’époque comme une cystite hémorragique et traité avec succès. Deux jours avant cette dernière admission, il avait eu de la fièvre et des vomissements, réduisant son apport en liquide et déclenchant à nouveau l’hématurie. Un médecin aux urgences a remarqué une forte teneur en

Chapitre I : Historique et étiologie du Syndrome de Lesch-Nyhan

cristaux dans l'urine, évoquant la cystinurie, une cause possible d'hématurie et de cristallurie chez les enfants. Le diagnostic devait être confirmé par analyse des acides aminés de l'urine, mais les résultats étaient normaux. Les cristaux se sont révélés être de l'acide urique, avec une concentration élevée d'acide urique dans le sang, indiquant un problème de métabolisme des purines. Cette présentation inhabituelle de la goutte chez un enfant a suscité l'intérêt des médecins (Nyhan, 2005).

Le patient présentait un ensemble complexe de problèmes, notamment un retard sévère du développement moteur, des troubles du mouvement (choréathétose et dystonie), ainsi que des mutilations des doigts et des lèvres. Ces symptômes, présents chez le patient et son frère, ont été reconnus comme faisant partie d'un syndrome lié à une transmission récessive liée au chromosome X, plus tard nommé syndrome de Lesch-Nyhan. Ce syndrome se caractérise par un retard moteur marqué, des mouvements involontaires, et un comportement auto-agressif, avec des patients incapables de marcher ou de s'asseoir sans support malgré un développement intellectuel souvent normal. La maladie semblait liée à des anomalies biochimiques, telles que des cristaux dans l'urine, et offre un terrain d'étude prometteur pour mieux comprendre le lien entre biochimie, neurologie et comportement. L'implication de Michael Lesch à plein temps dans cette recherche souligne son importance potentielle (Nyhan, 2005).

En 1964 les études métaboliques menées sur les deux frères atteints du syndrome de Lesch-Nyhan ont abouti à la publication de leur premier article dans l'*American Journal of Médecine* (Lesch et al., 1964). Après la publication de leurs résultats, d'autres cas ont été recensés dans le monde entier, tous chez de jeunes hommes, avec un mode d'hérédité correspondant à une maladie génétique mendélienne liée à l'X (Nyhan et al., 1967 & Nyhan, 2005).

D'autres études ont montré que le traitement à l'azathioprine ne parvenait pas à réduire les taux d'acide urique chez les patients atteints de LNS, fournissant ainsi des indices supplémentaires sur la cause de la LNS. Cela indique que le médicament n'est pas converti dans l'organisme en son produit biologiquement actif, une réaction catalysée par l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) (Nyhan et al., 1968). L'activité enzymatique de l'HGPRT, une protéine essentielle dans toutes les cellules pour la récupération des purines, était quasiment nulle dans les érythrocytes des patients atteints du syndrome Lesch-Nyhan (LNS), ce qui explique clairement le modèle d'hérédité et l'hyperuricémie observés chez les personnes atteintes de ce syndrome (Seegmiller et al., 1967). Presque 50 ans plus tard, la quantification

Chapitre I : Historique et étiologie du Syndrome de Lesch-Nyhan

de l'activité de l'HGPRT dans les érythrocytes demeure la méthode de référence pour le diagnostic du syndrome Lesch-Nyhan (LNS) (**Nyhan, 2005**)

Chapitre II

1. Les purines : Fonctions biologiques et implications

Les purines, comme l'adénine et la guanine, sont des composés aromatiques hétérocycliques contenant de l'azote, et elles sont classées comme des nucléobases dans le domaine de la biochimie. Pour être actives sur le plan biologique, ces nucléobases se lient à un sucre à cinq carbones, tel que le ribose ou le désoxyribose, formant ainsi des nucléosides. Lorsqu'un nucléoside est phosphorylé, il se transforme en nucléotide (**Nassogne et al., 2023**). Les purines sont un groupe de molécules essentielles utilisées par toutes les cellules de l'organisme pour divers processus biochimiques. Elles suivent une voie de synthèse *de novo* en plusieurs étapes, subissent des interconversions, puis sont finalement dégradées et excrétées sous forme d'acide urique (**Jinnah et al., 2013**). Par exemple, Le point final du métabolisme des purines est la production d'acide désoxyribonucléique (ADN) et d'acide ribonucléique (ARN) par synthèse l'intermédiaire de quatre ribonucléotides : l'adénosine monophosphate (AMP), l'inosine monophosphate (IMP), la xanthosine monophosphate (XMP) et la guanosine monophosphate (GMP), et aussi l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) est consommée comme source d'énergie biologique par de nombreuses réactions intracellulaires. La génération et l'utilisation de l'ATP sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques. En outre, la fonction de l'ATP dans la transduction des signaux et la réponse au stress est rapidement établie, l'adénosine est également fournie par l'ATP pour la production de certains métabolites (**Hara et al., 2015**).

Le GTP et le GDP jouent un rôle crucial dans la transduction des signaux, notamment dans les voies impliquant des protéines G couplées à un récepteur lié à la membrane cellulaire. Dans ce mécanisme, la liaison d'un ligand au complexe récepteur couplé à la protéine G déclenche un changement allostérique dans la protéine G, entraînant le remplacement du GDP lié par du GTP. Le GTP active ensuite la sous-unité alpha de la protéine G, qui se dissocie de la protéine G et agit comme un effecteur en aval (**Figure 1**).

Une dernière fonction générique des purines a été proposée pour le produit de dégradation des purines, l'acide urique (AU), qui pourrait agir comme un antioxydant endogène. Il est clair que les fonctions universelles des purines sont également essentielles pour le système nerveux. Par exemple, le cerveau a un besoin disproportionné en énergie, ce qui entraîne une importante consommation d'ATP (**Visser et Jinnah, 2020**).

De plus, de nombreux récepteurs liés aux protéines G régulent la communication synaptique, et l'acide urique, qui agit comme antioxydant, peut jouer un rôle dans la

Chapitre II : Fonctionnements du métabolisme des purines

protection contre les lésions cérébrales. En plus de ces rôles généraux, les purines ont des fonctions spécifiques dans le système nerveux, en agissant comme médiateurs de la signalisation intercellulaire. Par exemple, l'ATP est reconnue comme un co-neurotransmetteur dans les nerfs sympathiques et parasympathiques, En outre, de nombreux récepteurs purinergiques sont présents dans le système nerveux central, dans les neurones et les cellules gliales. Il existe quatre récepteurs de l'adénosine (A1, A2A, A2B et A3) liés à la protéine G, ainsi que plusieurs récepteurs de l'ATP, comprenant des canaux ioniques classiques pour Na^+ , K^+ et Ca^{2+} , et des récepteurs liés aux protéine G. Au fil des décennies, il est devenu évident que ces voies de signalisation purinergiques jouent un rôle dans de nombreux aspects fonctionnels du système nerveux, y compris le développement et la plasticité neuronale, la régénération, également les mécanismes sensoriels spécialisés comme ceux de la rétine, de l'oreille interne, du système olfactif et gustatif, et la transmission de la douleur. Donc, les voies purinergiques sont impliquées dans divers aspects du comportement, notamment l'alimentation, la locomotion, le sommeil, l'humeur et la motivation (Visser et Jinnah, 2020).

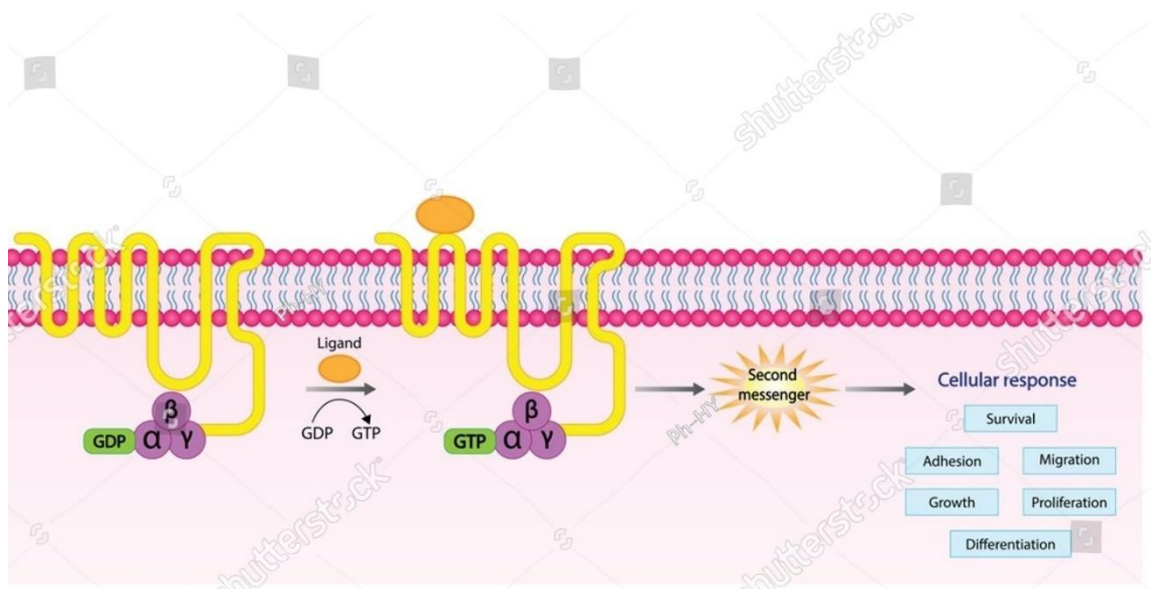


Figure 1: les voies impliquant des récepteurs membranaires couplés aux protéines G (<https://www.shutterstock.com>).

2. Cycle métabolique des purines

Le métabolisme des purines est généralement divisé en trois voies distinctes : la voie de synthèse *de novo* à partir de molécules plus simples, la voie catabolique, et la voie de récupération. Cette dernière voie permet de régénérer les nucléotides ou les nucléosides en recyclant les bases provenant de l'alimentation ou de la voie catabolique (**Nassogne et al., 2023**).

2.1. La voie de synthèse *de novo*

La voie de biosynthèse, également connue sous le nom de voie *de novo*, démarre après la création du composé à haute énergie PRPP, et elle se déroule en 10 étapes jusqu'à la production de l'inosine monophosphate (IMP). A partir de l'IMP, deux réactions mènent à la formation de l'adénosine monophosphate (AMP). Par la suite, l'adénosine diphosphate (ADP), l'adénosine triphosphate (ATP), ainsi que leurs homologues désoxy, sont synthétisés. Deux autres réactions transforment l'IMP en guanosine monophosphate (GMP), à partir duquel se forment la guanosine diphosphate (GDP), la guanosine triphosphate (GTP), et leurs dérivés désoxy respectifs (**Kamatani et al., 2013**).

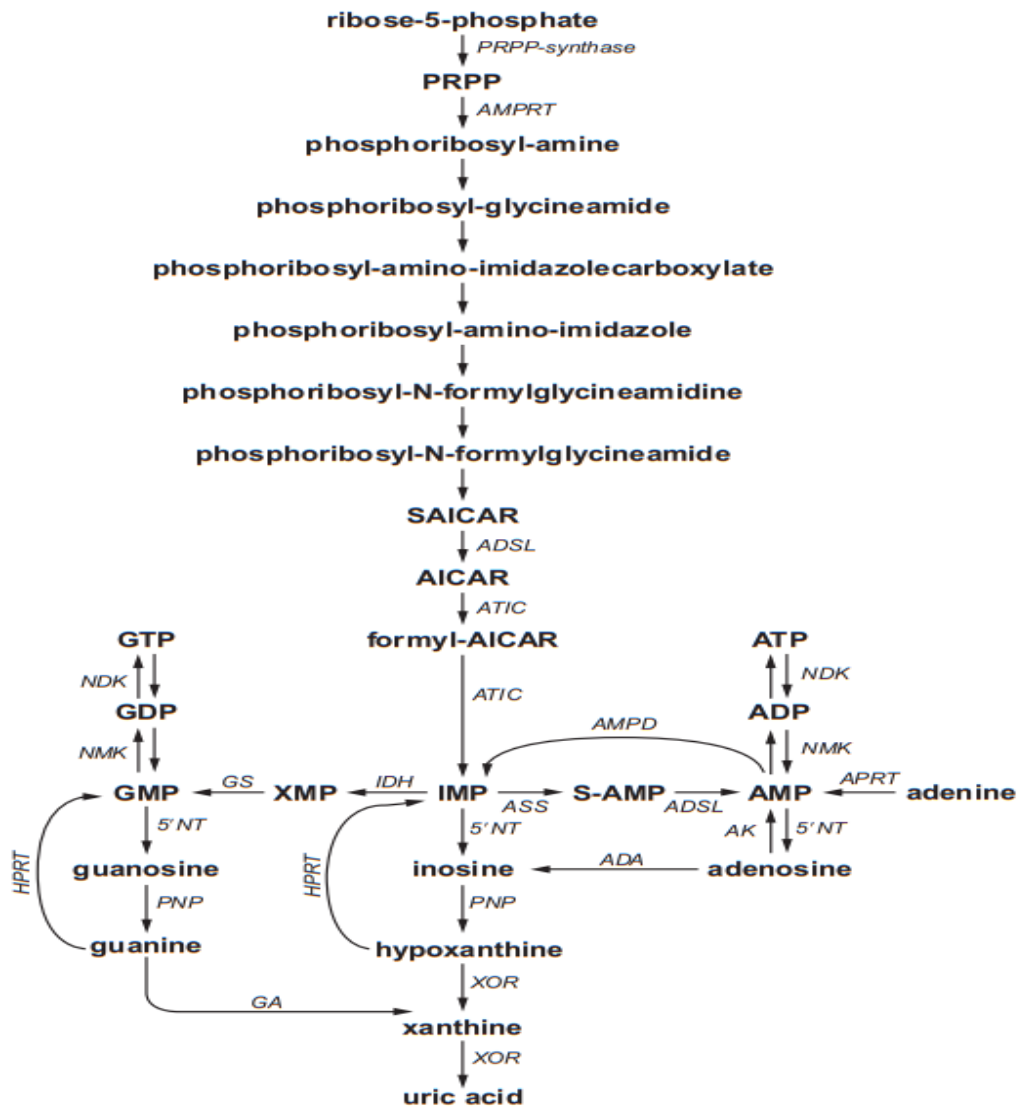


Figure 2: Voies métaboliques des purines (Jinnah *et al.*,2013).

5'NT : 5'-nucléotidase ; AICAR : aminoimidazoecarboxamide ribotide ; ADA : adénosine désaminase ; AK : adénosine kinase ; ADP : adénosine diphosphate ; ADSL : adénylosuccinatelyase ; AMP : adénosine monophosphate (ou acide adénylique) ; AMPD : adénylate désaminase ; AMPRT : amidophosphoribosyltransférase ; APRT : adéninephosphoribosyltransférase ; ASS : adénylosuccinate synthétase ; ATIC : AICAR transformylase-IMP cyclohydrolase ; ATP : adénosine triphosphate ; FAICAR : 5-formamidoimidazole-4-carboxamide ribotide ; GA : guanase ; GDP : guanosine diphosphate ; GMP : guanosine monophosphate (ou acide guanylique) ; GR : GMP réductase ; GS : GMP synthase ; GTP : guanosine triphosphate ; HGPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase ; IDH : IMP déshydrogénase ; IMP : inosine monophosphate (ou acide inosinique) ; NDK : nucléoside diphosphate kinase ; NMK : nucléoside monophosphate kinase ; P_i : pyrophosphate inorganique ; PRPP : phosphoribosyl pyrophosphate ; PRS : PRPP synthétase ; RR : ribonucléotide réductase ; SAICAR : succinylaminoimidazolecarboxamide ribotide ; S-AMP : succinyl-AMP ou adénylosuccinate ; XMP : xanthine monophosphate ou acide xanthilyque ; XOR : xanthine oxydoréductase.)

2.2. La voie du catabolisme des purines :

La voie catabolique commence par le GMP, l'IMP et l'AMP, et conduit finalement à la production d'acide urique, un métabolite peu soluble qui est excrété dans l'urine. Il a tendance à cristalliser lorsque sa concentration plasmatique dépasse 6,5 à 7,0 mg/dL (0,38 à 0,47 mmol/L) (Marie et *al.*, 2022).

2.3. La voie de récupération (sauvetage) des purines :

La synthèse des purines implique un coût énergétique élevé, nécessitant six liaisons phosphates à haute énergie par molécule d'IMP. Cependant, il existe une voie alternative plus économique, appelée voie de récupération, qui génère des nucléotides puriques en dégradant les acides nucléiques préexistants dans les tissus ou ceux provenant de l'alimentation et absorbés dans l'intestin (Blanco et Blanco, 2022).

Les bases libres proviennent de la dégradation des nucléotides, principalement dans le foie, et sont fournies à d'autres tissus par le sang, elles sont recyclées ou récupérées, d'où le nom de la voie. Deux enzymes sont impliquées, deux phosphoribosyltransférases, dont l'une forme des nucléotides à partir de l'adénine et l'autre à partir de l'hypoxanthine ou de la guanine. Cette dernière enzyme, connue sous le nom de hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) (Figure 2) (Papachristodoulou et *al.*, 2018).

Cette dernière catalyse la réutilisation de l'hypoxanthine et de la guanine dans la synthèse énergétiquement favorable des nucléotides IMP et GMP, respectivement. Toute mutation du gène humain *HPRT1*, situé sur le chromosome X, produit des formes défectueuses de l'enzyme qui sont incapables de recycler les nucléotides, ainsi, une biosynthèse *de novo* accélérée est stimulée en raison de l'accumulation de PRPP et de la réduction de l'inhibition par les produits finaux. Ce déséquilibre entraîne une surproduction d'acide urique qui peut précipiter dans les fluides corporels, entraînant une hyperuricémie, une néphrolithiase et la goutte. Le syndrome de Lesch-Nyhan est la pathologie la plus grave associée à une activité résiduelle très faible de l'HGPRT (Fumagalli et *al.*, 2017).

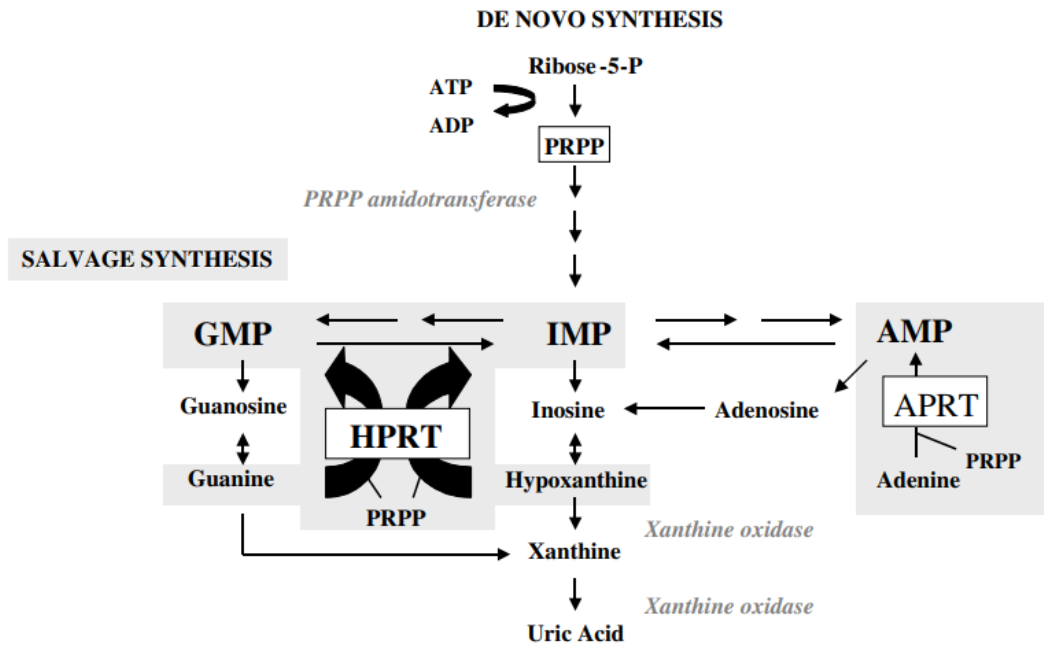


Figure 3 : Voie de récupération des purines (Torres et Puig, 2007).

Chapitre III

1. Mode Transmission de LNS

Le chromosome X porte 867 gènes codant pour des protéines. Il est évident que les variantes pathogènes qui entraînent une perte totale de fonction peuvent être mortelles pour les fœtus masculins et féminins. Cependant, certains de ces variants pathogènes (moins graves ou présents dans des gènes moins importants) sont à l'origine d'au moins 533 maladies liées au chromosomes X, qui affectent les hommes de manière disproportionnée. La plupart de ces gènes n'affectent pas le développement sexuel mais le fonctionnement dans des tissus humains non reproductifs, notamment le cerveau, les os, le sang, les oreilles, le cœur le foie, les reins, la rétine, la peau et les dents (**Migeon, 2020**). Ainsi, la maladie de Lesch-Nyhan (LND) causée par l'absence ou la réduction de l'activité enzymatique HGPRT, exprimée dans tous les tissus, bien qu'à des niveaux différents, l'enzyme est particulièrement active dans les ganglions de la base et les testicules.

La maladie de Lesch-Nyhan (LND), est récessive liée à l'X, touche donc les hommes (hémizygotés) pour les variants pathogènes de l'*HPRT1*, alors que les femmes hétérozygotés sont presque toujours cliniquement normales sans déficit moteur ou cognitif. La production d'acide urique peut être légèrement élevée chez elles et certaines peuvent développer la goutte lorsqu'elles sont plus âgées. Dans de rares cas, le phénotype LND a été observé chez des femelles hétérozygotés à la suite d'une inactivation asymétrique (non aléatoire) du chromosome X portant l'allèle *HPRT1* normal (**Jinnah, 2000**).

Si un homme affecté engendre des enfants avec une femme en bonne santé, aucun de ses descendants masculins ne sera affecté, mais toutes ses descendantes seront porteuses. Si une porteuse a une fille avec un homme sain, chaque descendant mâle a une probabilité de 50% d'être atteint et la descendance femelle a une probabilité de 50% d'être porteuse (**Figure 4**) (**Basta et Pandya., 2023**).

2. Aspect épidémiologique

Le taux de prévalence du LNS classique a été initialement estimé entre 1 sur 100 000 et 1 sur 380 000. Il pourrait toutefois de 1 sur 800 000 à 1 sur 1,2 million d'après les cas documentés aux États-Unis. Au Royaume-Uni, une analyse sur 20 ans d'une étude basée sur la population, a révélé que le taux d'incidence moyen était de 0,18 pour 100 000 naissances vivantes. En outre, un examen des naissances au Royaume-Uni en 2008 a montré qu'il y

avait 31 patients LNS masculins nés vivants, soit 1 cas sur 2 millions, cette année-là (Harris, 2017).

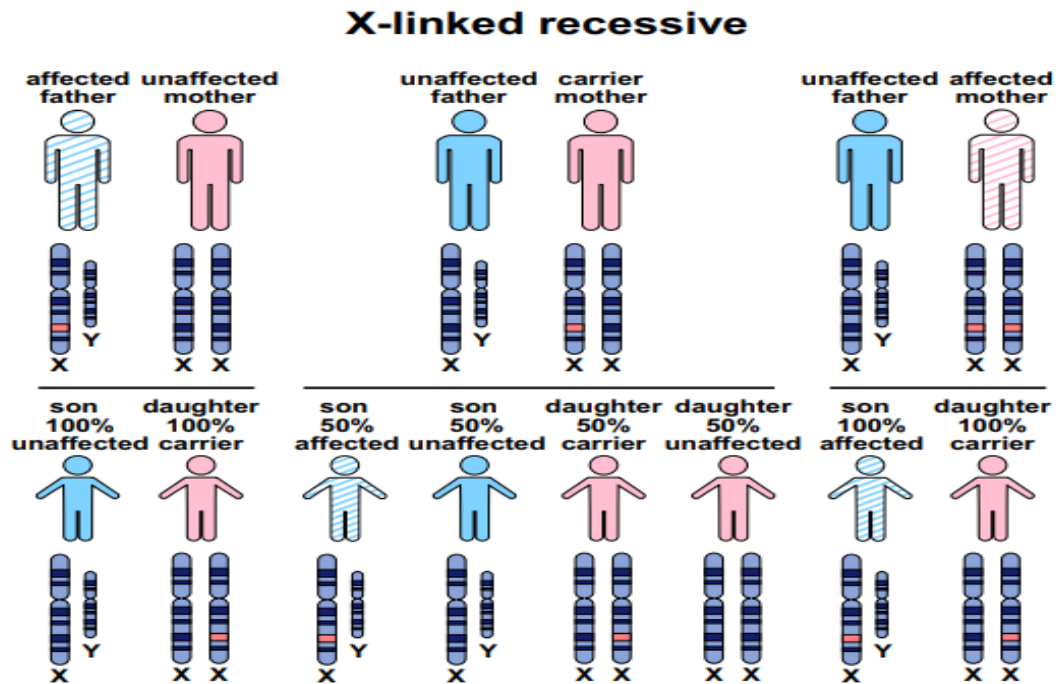


Figure 4: Mode de transmission récessif lié au chromosome X (Les barres rouges indiquent l'emplacement de la mutation pathologique.) (El Hayek et Chahrour, 2021).

3. Localisation et distribution du gène *HPRT*

Le bras long de chromosome X contient le gène qui code pour la *HPRT* humaine dans la région Xq26.1 (Figure 5). Huit introns, et neuf exons composent le gène *HPRT* d'une longueur d'environ 44 kb, qui est traduit en un seul ARNm de 1,6 kb, la région codante contient environ 654 nucléotides et est traduite en l'enzyme HGPRT, une protéine de 217 acides aminés d'un poids moléculaire de 24,6 kD (Figure 6). Il y'a pas de modifications post-traductionnelles connues autres que le clivage de la méthionine initiale de la protéine et l'acétylation de l'alanine nouvellement exposé (Nguyen et al., 2012 & Fu et al., 2014). En outre, quatre séquences autosomiques non fonctionnelles de type *HPRT*, probablement des pseudogènes, ont été identifiées (deux sur le chromosome 11, une sur le chromosome 3, et une sur le chromosome 5) (Nyhan, 2012). L'enzyme HGPRT est produite de manière fiable en tant que gène « housekeeping », ou gène domestique et se trouve dans tous les tissus somatiques à faibles niveaux. En raison de sa nature de gène « housekeeping », *HPRT*

est couramment utilisé comme contrôle endogène standard pour les analyses transcriptionnelles et protéiques (Townsend et al., 2019).

La séquence de contrôle en amont du gène *HPRT1* présente les caractéristiques d'un gène « housekeeping » de mammifère, la séquence transcriptionnelle 5' est absente, y inclus les boîtes TATA et CAAT, et une séquence inhabituellement riche en GC est présente, avec de nombreux motifs hexa-nucléotidiques GC le long de l'extrémité 5' du gène (Townsend et al., 2018).

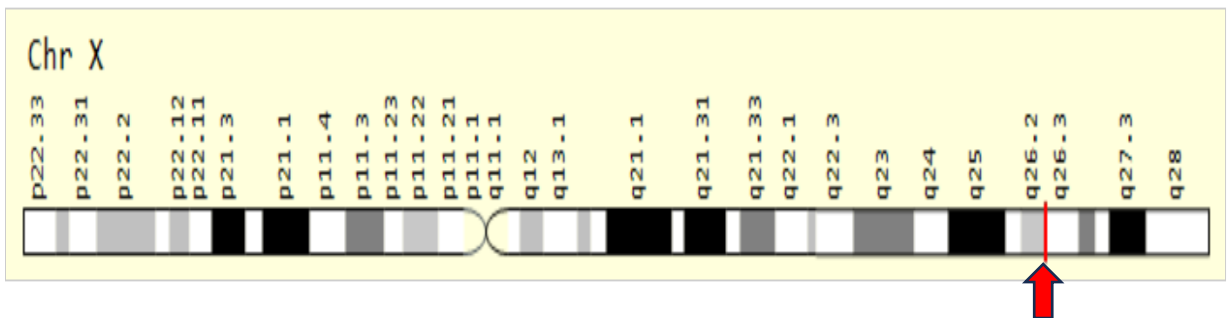


Figure 5: Localisation du gène *HPRT1* (www.genecards.org)

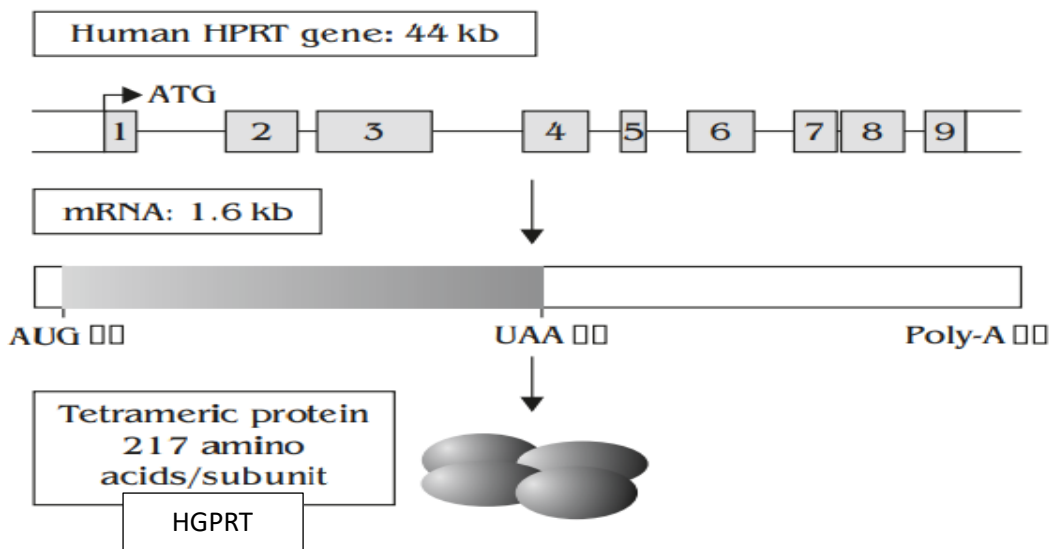


Figure 6 : Biologie moléculaire de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (Nyhan, 2007).

De faibles niveaux d'HPRT (0,005-0,01% de l'ARNm total) ont été détectés dans tous les tissus somatiques. Les valeurs pour le système nerveux central étaient significativement plus élevées (0,02-0,04%). Un dosage enzymatique direct peut être utilisé pour détecter une activité spécifique élevée de la HPRT dans le tissu cérébral (Stout et Caskey, 1985). Cette

expression élevée n'est pas entièrement comprise car les cellules du système nerveux central (SNC) ne sont pas stimulées pour se diviser et nécessiteraient donc moins de machinerie pour la synthèse des nucléotides (Townsend et al., 2018).

4. Diagnostic moléculaire de la déficience en HGPRT et évaluation du statut de porteuse

Le gène *HPRT1* est exprimé dans le sang périphérique. La plupart des patients déficients en HGPRT, diagnostiqués biochimiquement par une activité HGPRT nulle dans les érythrocytes, présentent une expression de l'ARNm de l'HGPRT, et le diagnostic moléculaire peut être réalisé par extraction de l'ARN, transcription inverse-PCR et séquençage de l'ADN complémentaire de l'HGPRT (y compris les régions 3' et 5'). Dans d'autre cas, le séquençage de l'ADN génomique des neuf exons de l'*HPRT1*, avec ses séquences flanquantes introniques, peut être nécessaire. Dans certains cas, la région codante de l'HGPRT est normale et les patients présentent une diminution de l'expression de l'ARNm de l'HGPRT d'origine inconnue. Chez ces patients, la quantification de l'ARNm par PCR en temps réel peut être utilisée pour le diagnostic moléculaire (Torres et al., 2011).

Le statut de porteuse ne peut pas être évalué avec précision par des méthodes biochimiques et enzymatiques. L'activité HGPRT est le plus souvent normale dans l'hémolysat du sang périphérique des femmes porteuses en raison de la sélection contre les précurseurs érythrocytaires déficients en HGPRT. Le diagnostic enzymatique de l'état de porteuse peut être réalisé par l'identification de follicules pileux ou de fibroblastes en culture déficients en HPRT en raison de leur mosaïcisme en termes d'activité HGPRT, bien que ce diagnostic ne soit pas infaillible. Les cellules déficientes en HGPRT des femmes porteuses peuvent être sélectionnées en fonction de leur résistance à la 6-thioguanine. L'essai de prolifération des lymphocytes T du sang périphérique en présence de 6-thioguanine est diagnostique dans la plupart des cas. Cependant, un diagnostic des porteuses plus rapide et plus précis peut être réalisé par des méthodes moléculaires. Le diagnostic des porteuses peut être effectué par séquençage de l'ADN génomique du fragment du gène *HPRT1* où la mutation a été trouvée chez le propositus de la famille. Lorsque la mutation du propositus n'est pas disponible, l'amplification des neuf exons du gène *HPRT1*, avec ses séquences introniques flanquantes, peut être nécessaire. Si une délétion a été trouvée chez le propositus, le dosage génique peut être réalisé par PCR quantitative ou par amplification en ligation multiplex dépendante de sondes (Torres et al., 2011).

5. Classification des phénotypes du syndrome Lesch-Nyhan

Selon la mutation, l'enzyme présente une activité enzymatique nulle ou résiduelle. L'activité résiduelle est en corrélation avec la gravité des symptômes et en particulier avec le degré de troubles neurologiques. Par conséquent, une classification phénotypique en trois groupes est désormais acceptée (Ceballos-Picot *et al.*, 2015).

Si l'activité résiduelle de l'enzyme HGPRT est inférieure à 1,5 %, Lesch-Nyhan disease (LND) est le phénotype le plus grave ; il se manifeste par une surproduction d'acide urique, des troubles moteurs et neurocognitifs plus prononcés, ainsi qu'un syndrome comportemental spécifique. Ce syndrome se caractérise par des comportements d'automutilation récurrents, souvent associés à d'autres comportements problématiques tel que l'impulsivité, le fait de frapper ou de cracher sur les autres, ou l'utilisation d'un langage socialement inapproprié.

Si l'activité résiduelle de l'enzyme HGPRT est comprise entre 1,5% à 8%, HGPRT-related neurological disorder (HND) est le phénotype intermédiaire, qui comprend des problèmes liés à l'acide urique, ainsi que des degrés variables de déficience motrice et d'anomalies neurocognitives. Les troubles moteurs sont dominés par la dystonie, mais s'accompagnent parfois d'une choréoathétose ou d'une spasticité. Des troubles neurocognitifs peuvent également survenir, mais ils sont généralement peu marqués

Si l'activité résiduelle de l'enzyme HGPRT est supérieure ou égale à 8%, HGPRT-related Hyperuricemia (HRH) est le phénotype le plus léger et comprend une surproduction d'acide urique entraînant une hyperuricémie, une néphrolithiase (calculs urinaires) et la goutte. Aucun symptôme neurologique n'est observé dans ce cas (Figure 7). (Fu *et al.*, 2015 & Fu *et Jinnah*, 2012).

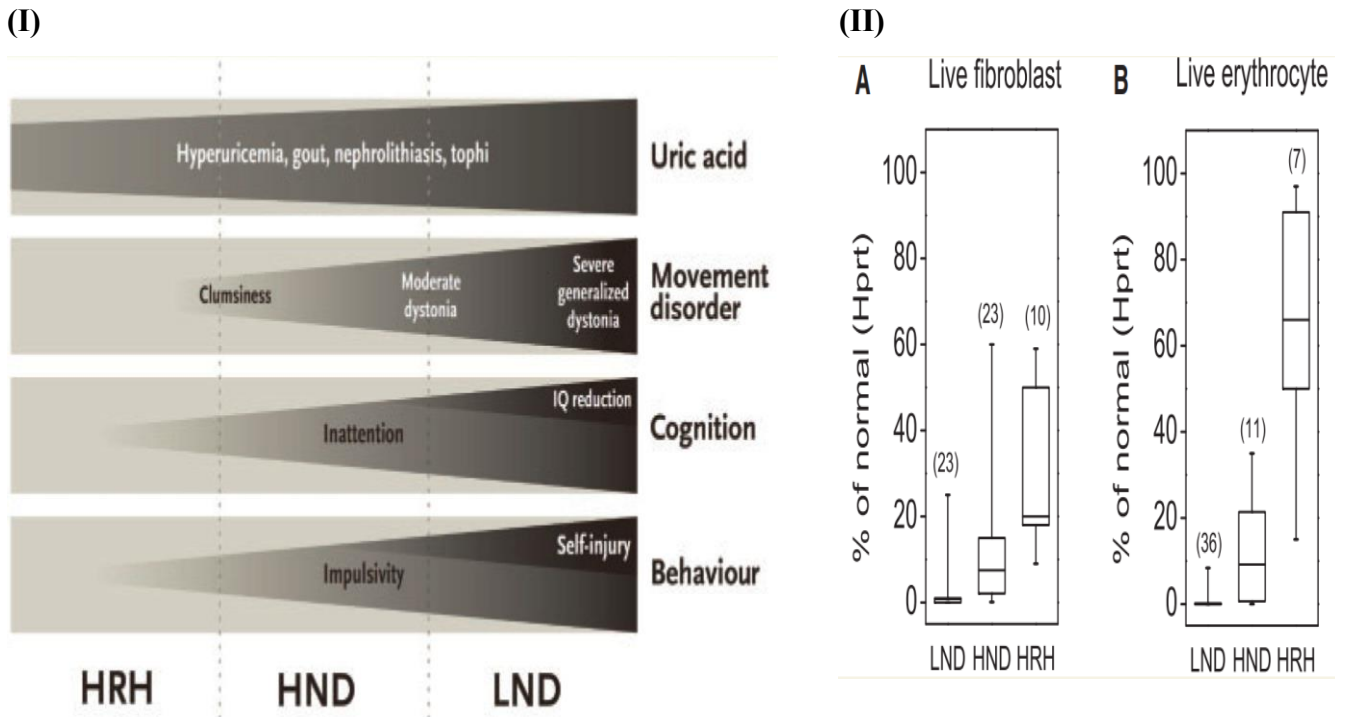


Figure 7: Corrélation entre le phénotype et le génotype de la maladie de Lesch-Nyhan (LND) et ses variantes (Fu et al., 2014), (I) : Schéma du spectre des caractéristiques cliniques associées au déficit en HGPRT, (II) : Corrélations entre l'activité enzymatique. Clumsiness : Maladresse, Inattention : Inattention, Impulsivity : Impulsivité.

6. Corrélations génotype-phénotype : Variations des mutations du gène HPRT

De nombreuses mutations sont responsables d'une déficience totale Lesch-Nyhan disease (LND) ou partielle Lesch-Nyhan Variants (LNV). Les mutations à l'origine de la maladie clinique présentent un degré élevé d'hétérogénéité (Fu et Jinnah, 2012), Il a été révélé que le gène *HPRT1* contient environ 615 mutations, réparties sur toute la longueur du gène, ces mutations ont été classées en différents types : mutations faux-sens, mutations non-sens, mutations d'épissage, délétions, duplications, insertions-délétions (indels)...etc (Tableau 1). Mais il existe également deux points chauds « Hot spots » isolés où la même mutation s'est produite à plusieurs reprises chez des personnes non apparentées. Les points chauds c.151C>T (n=20) et c.508C>T (n=19) sont les plus fréquents. Ces deux mutations transforment un codon codant pour l'arginine (p.R51* et p.R170*) en signal d'arrêt « stop signal » (Fu et al., 2014 & <http://www.lesch-nyhan.org/>).

Tableau 1: Liste des mutations impliquées dans la maladie de LN www.lesch-nyhan.org (Fu et al.,2014).

Mutations		LND	HND	HRH	NA
Substitutions d'une seule base	Mutation faux-sens	131	50	45	16
	Mutation non-sens	47	1	0	1
	Erreur d'épissage	77	10	2	1
	Total	255	61	47	18
Délétions		146	3	2	7
Duplications		37	3	0	0
Autres mutations	Translocation	1	0	0	0
	Mutation de régulation	2	3	1	0
	Double Mutation	0	2	0	0
	Insertion	3	1	0	0
	Délétion complexe	9	3	0	1
	Total	15	9	1	1
Femelles		8	0	2	0
% du total		75.0	12.4	8.5	4.2
Total (615)		461	76	52	26

NA : not available (phénotype clinique non disponible), **LND** : Lesch-Nyhan disease, **HND** : HGPRT-related neurological disorder, **HRH** : HGPRT-related Hyperuricemia.

Les mutations entraînant une fonction enzymatique nulle sont plus susceptible de causer le phénotype le plus sévère de la maladie Lesch-Nyhan, tandis que les mutations permettant une certaine fonction enzymatique résiduelle sont plus fréquentes dans les phénotypes plus légers de LNV. Les délétions, les insertions et les duplications sont rares dans les variants de Lesch-Nyhan car elles produisent généralement une protéine anormale sans activité fonctionnelle. Les mutations non-sens sont également rares dans les variants de Lesch-Nyhan car elles entraînent un arrêt prématuré de la traduction et une absence d'activité enzymatique. En revanche, les mutations ponctuelles sont plus courantes dans les LNV, car elles peuvent permettre une certaine fonction enzymatique résiduelle (Fu et al., 2014).

Ces résultats sont confirmés par Ceballos-Picot et al., en 2015, Ils ont fait une étude sur syndrome de Lesch-Nyhan (LNS) chez des patients français, divisés en trois sous-groupes en fonction de la gravité des symptômes neurologiques : HRH, HND et LND.

Dans la LND, 32 % des mutations étaient des mutations faux-sens, tandis que 68 % étaient des délétions, des insertions, des mutations non-sens ou des mutations d'épissage. Les délétions étaient principalement de grandes délétions intragéniques avec perte d'un ou plusieurs exons. Toutes les mutations dans les introns ont donné lieu à des erreurs d'épissage et à des LND, qui indique une probabilité de provoquer des symptômes graves. Inversement, dans les formes variantes (HND et HRH), les mutations faux-sens sont majoritaires (88%) et il y'a une quasi-absence de délétions et de mutation non-sens et mutation d'épissage. La distinction entre LND et Variants indique que les mutations les plus probables d'entraîner une fonction enzymatique nulle ou une conformation anormale de la protéine sont plus susceptibles de provoquer le phénotype sévère LND. Dans les formes variantes, en revanche, les mutations faux-sens peuvent favoriser une activité résiduelle de la protéine, ce qui entraîne un phénotype moins sévère (**Figure 8**) (Ceballos-Picot *et al.*, 2015).

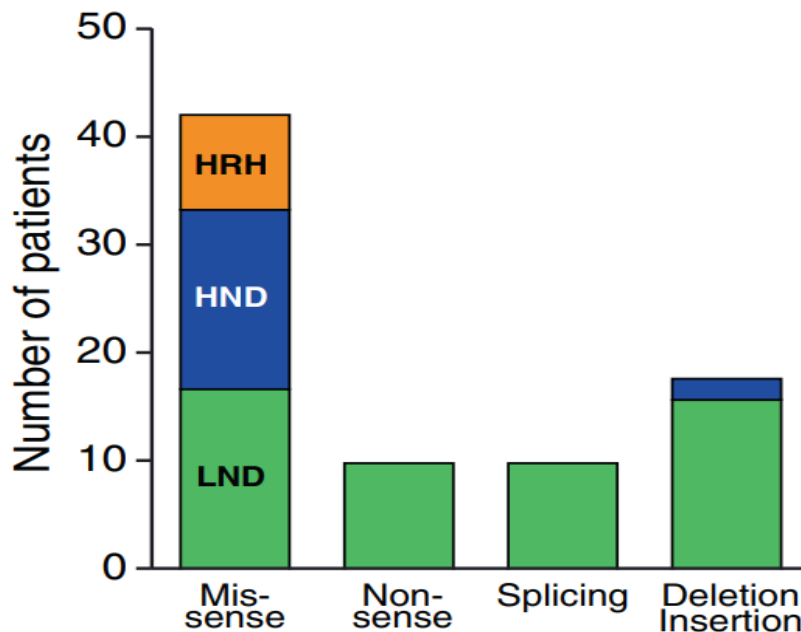


Figure 8: Distribution des types de mutation dans le gène *HPRT1* parmi 3 groupes de patients déficients en HGPRT (Ceballos-Picot *et al.*, 2015).

Chapitre IV

1. Caractéristiques des anomalies métaboliques

Une déficience en HGPRT conduit à l'accumulation de produits de dégradation des purines, ce qui entraîne finalement une augmentation des niveaux d'acide urique, une condition connue sous le nom d'hyperuricémie. Des niveaux élevés d'acide urique (AU) contribuent au développement de conditions telles que la goutte, la néphrolithiase (calculs urinaires) et peuvent éventuellement progresser vers une maladie rénale chronique (**Doucet et al., 2013**). Les dépôts orange, communément appelés « sable orange », peuvent parfois être observés dans les couches des nourrissons comme premières manifestations du LNS. Cette observation précoce peut contribuer au diagnostic précoce et à la prise en charge avant que les symptômes ne progressent (**Eita, 2022**).

L'enzyme HGPRT joue un rôle essentiel dans le métabolisme de l'acide urique et des purines. Sa déficience peut conduire à l'hyperuricémie via plusieurs mécanismes. HGPRT catalyse la conversion de l'hypoxanthine et de la guanine en inosine monophosphate (IMP) et guanosine monophosphate (GMP) en utilisant le 5'-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) comme co-substrat. En l'absence de fonction HGPRT, l'hypoxanthine et la guanine s'accumulent, se transforment ensuite en acide urique par l'action de la xanthine oxydase. De plus, la hausse de l'amidotransférase PRPP (qui limite la vitesse de synthèse des nucléotides puriques) et la diminution de ses inhibiteurs (IMP et GMP) augmentent la synthèse *de novo* des nucléotides puriques. Cette double perturbation, entre la diminution du recyclage des bases puriques et l'augmentation de leur synthèse, explique l'élévation de l'AU observée dans le LNS (**Guzman et Zaritsky, 2022**).

La surproduction d'AU se manifeste par des niveaux élevés de cette substance dans le sang et/ou l'urine. En raison de sa très faible solubilité dans l'organisme, même une légère augmentation du taux d'acide urique peut accroître le risque de formation de cristaux d'urate monosodique dans des zones sensibles du corps. Par exemple, lorsque ces cristaux se forment dans le système urogénital, où l'acide urique est concentré en raison de son élimination rapide par les reins, cela peut entraîner la formation de calculs rénaux et des problèmes associés tels que l'obstruction des voies urinaires et l'insuffisance rénale. Dans les tissus sous-cutanés, la précipitation des cristaux due aux variations de température conduit à la formation de masses solides appelées tophi (**Figure 9**). De plus, lorsque les cristaux se déposent dans les articulations des mains et des pieds, ils peuvent déclencher une

inflammation des articulations et provoquer une forme d'arthrite appelée goutte (**Fu et al., 2014**).



Figure 9: Le cas d'un garçon diagnostiqué avec une LND à l'âge de 15 ans en Indonésie (**Ambarsari et al., 2020**). (A) : Tophus et plaie de décharge de la cheville gauche, (B) et (C) : Le tophus de la cheville gauche a éclaté et a laissé échapper des pierres et des cristaux, (D) et (E) : Radiographie de la cheville gauche montrant une masse importante de tissus mous avec une calcification intramasse.

2. Symptômes moteurs observés

Les individus souffrant de LND présentent des déficits neurologiques et moteurs graves, et la plupart d'entre eux se retrouvent confinés à un fauteuil roulant. Sur le plan neurologique, les symptômes englobent une gamme de signes extrapyramidaux incluant la dystonie (a été définie comme des contractions involontaires, soutenues, régulières et parfois répétitives de muscles opposés, entraînant souvent des mouvements de torsion ou des postures anormales), la choréoathétose (mouvements involontaires, non rythmiques et sans modèle, avec un timing et une distribution variables), la dysarthrie (parole difficile à comprendre sans répétition fréquente), la dysphagie (difficulté de la mastication et la déglutition), l'opisthotonos (courbure sévère ou prolongée du tronc ou une flexion vers l'arrière), et parfois le ballisme (mouvements involontaire et rapides de projection, généralement des membres), ainsi que des signes pyramidaux tels que la spasticité (anomalie du tonus musculaire avec une augmentation de la résistance aux mouvements imposés de l'extérieur en fonction de la vitesse), souvent pire en extension qu'en flexion, et l'hyperréflexie (Camici *et al.*, 2023 & Jinnah *et al.*, 2006). La dystonie est la caractéristique la plus saillante du syndrome moteur chez tous les patients. Des altérations du tonus musculaire surviennent entre 3 et 9 mois après la naissance, suivies du développement de la dystonie entre 6 et 24 mois (Deng *et al.*, 2023).

Etude d'un cas :

En 2006, Jinnah *et al.*, font une étude sur 44 patients atteints de LND. Au total, 44 patients âgés de 2 à 38 ans ont été identifiés comme présentant un syndrome moteur caractéristique. Ce syndrome caractérise par une dystonie d'action sévère associée à une hypotonie de base. Bien que certains patients aient également montré d'autre signes extrapyramidaux ou pyramidaux, ces symptômes étaient toujours moins prononcés que la dystonie (Figure 10) (Jinnah *et al.*, 2006).

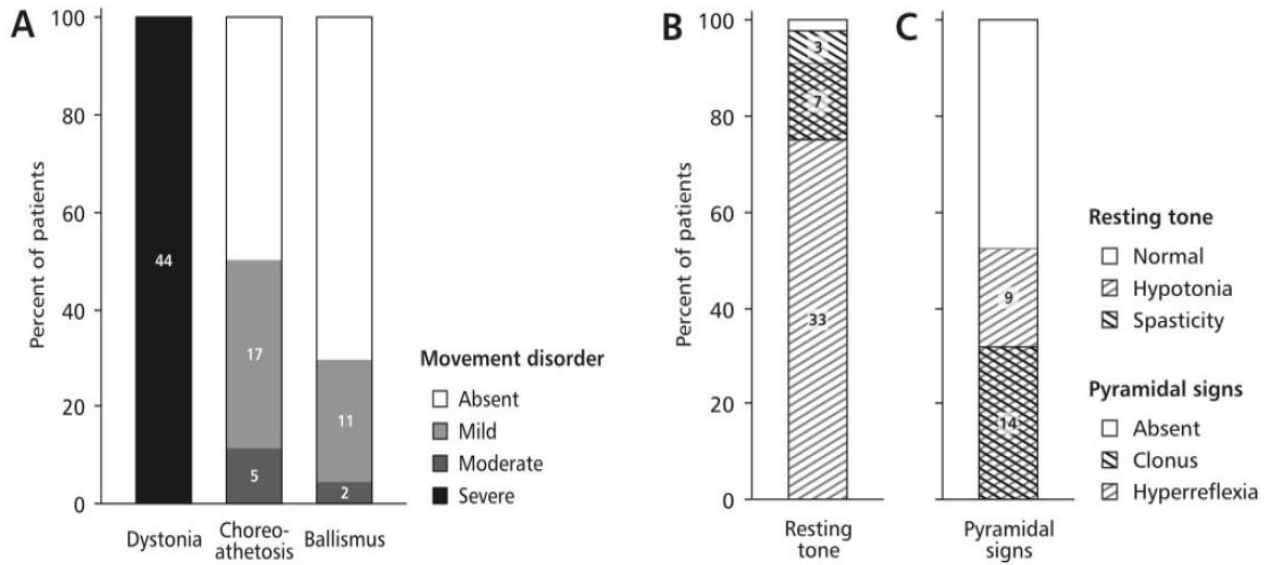


Figure 10: Résumé des signes moteurs dans la série de 44 patients atteints de LND (Jinnah *et al.*, 2006). (A) : Les signes les plus fréquents étaient des symptômes extrapyramidaux, (B) : Anomalie du tonus au repos, (C) : Signes pyramidaux.

3. Manifestations cognitives et neuropsychiatriques

L'automutilation est l'une des caractéristiques de la maladie, qui incite les personnes atteintes à se faire du mal consciemment en réponse à une envie non désirée mais incontrôlable qui est un produit de la maladie elle-même. Ces patients cherchent à se faire du mal de diverses manières, des plus simples aux plus inhabituelles et imprévisibles (Isola *et al.*, 2022). Le comportement d'automutilation commence généralement par des morsures à l'âge d'un an ou peut être retardé jusqu'à l'adolescence, ce qui entraîne une perte de tissu à différents endroits du corps. D'un point de vue dentaire, l'automutilation peut entraîner une destruction massive de la lèvre inférieure et dans une moindre mesure de la lèvre supérieure (Figure 11). Le patient s'est mutilé avec ses dents et ses doigts. Les doigts sont souvent très mâchés, parfois jusqu'à l'os (Jathar *et al.*, 2016). L'extraction des dents primaires et permanentes n'est recommandée que dans les cas graves ou en cas de problèmes médicaux (Cauwels et Martens, 2005). De nombreux patients ont également d'autres comportements difficiles, notamment le fait de cracher ou de frapper les autres et d'utiliser un langage socialement inapproprié. Les patients atteints de LNS ressentent la douleur et ne veulent pas s'automutiler ou blesser d'autres personnes, cependant, ils ne peuvent pas arrêter ce comportement par eux-mêmes. Le mécanisme à l'origine du comportement d'automutilation chez les patients atteints de LNS n'est pas encore élucidé. La déficience intellectuelle est fréquente, mais les troubles cognitifs graves sont rares. Les scores globaux de QI se situent le plus souvent entre 60 et 70, les difficultés les plus graves se situant au

niveau de l'attention, mais la conscience et les capacités langagières étant relativement préservées (Jinnah *et al.*, 2013 & Park *et al.*, 2023).

La pathogénie des anomalies neurologiques et neurocomportementales est moins bien comprise. Ces problèmes ne semblent pas être le résultat direct d'une surproduction d'AU. Les études d'autopsie n'ont pas révélé de défauts morphologiques manifestes ni de signes de neurodégénérescence. Au contraire, L'absence de HGPRT semble influencer la maturation de voies neuronales spécifiques dans le cerveau. Les voies dopaminergiques mésotélencéphaliques semblent être les plus vulnérables. Des études d'autopsie ont montré une perte de 60 à 90% de la dopamine dans les ganglions de la base et des études TEP (Tomographie par Émission de Positron) ont montré des réductions similaires des transporteurs de dopamine ou de la captation de fluorodopa dans les mêmes régions. (Jinnah *et al.*, 2013).

(A)



(B)

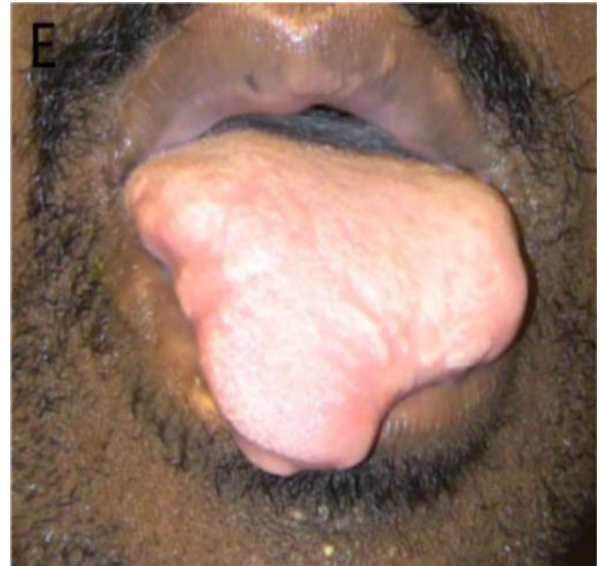


Figure 11: Comportement d'automutilation dans la LND (Goodman *et al.*, 2014). (A) : Aspect typique d'un mordillement chronique des lèvres avec perte de tissu, (B) : Perte permanente du tissu de la langue à la suite d'une morsure sévère pendant une période de défaillance du dispositif.

4. Relation HGPRT-Dopamine

HGPRT n'est pas directement impliqué dans la formation de la dopamine, mais son rôle dans la formation de nucléotides de guanine, en particulier le GTP, le substrat pour la première étape limitante de la synthèse de tétrahydrobioptérine (BH4), pourrait entraîner une diminution de la dopamine car le BH4 est le cofacteur de la tyrosine hydroxylase. Ainsi, une

offre locale limitée de GTP pourrait conduire à l'épuisement de la BH4 et de la dopamine (Figure 12) (Nyhan et Hoffmann, 2019).

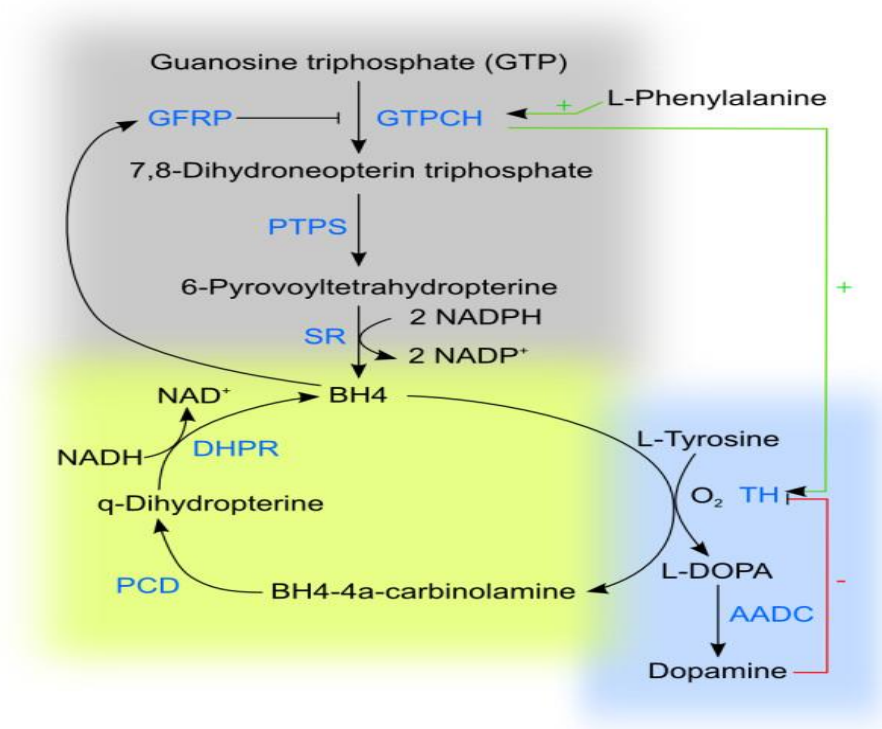


Figure 12: Métabolisme de la dopamine (démonstration du rôle de GTP dans la synthèse de BH4) (Meiser et al., 2013).

Chapitre V

1. Gestion des dysfonctionnements métaboliques

1.1.L'hyperuricémie :

L'hyperuricémie, une augmentation des concentrations d'acides uriques dans le sang, est la cause de la goutte. Des cristaux d'urate monosodique se forment dans l'articulation lorsque la sursaturation en urates est atteinte (**Merriman et Dalbeth, 2010**).

1.1.1. Allopurinol :

Allopurinol est le médicament le plus couramment employé pour diminuer les niveaux d'urate dans le sang, ce qui permet de réduire le nombre des crises de goutte répétées. Allopurinol est rapidement et largement transformé en oxypurinol (oxipurinol), ce qui explique son efficacité hypouricémique (**Day et al,2007**), mais pas trop pour éviter une déviation métabolique qui entraîne une excrétion d'acide urique de xanthine et d'oxypurinol, qui sont à leur tour responsables de la lithiase. De nos jours, il n'est plus nécessaire d'utiliser des doses supérieures à 300 mg par jour (**Jungers et al., 2008**).

2. Traitement des neurologiques et comportementales manifestations

Il est essentiel de développer des thérapies efficaces en raison du manque compréhension précise du dysfonctionnement neurologique.

2.1.La spasticité :

L'un des signes cliniques observés après une lésion du tractus pyramidal est la spasticité. Les symptômes varient selon la localisation de la lésion sur le pré-motoneurone. De plus, les conséquences fonctionnelles varient. Seuls les effets négatifs, comme les spasmes douloureux, les raideurs et les distorsions, doivent être traités. Il existe trois types de médicaments différents : les GABA-semblables (Baclofène, benzodiazépine), les alpha 2 agonistes centraux (tizanidine, clonidine) et les antispastiques périphériques (**Rode et al., 2003**).

2.2.La dystonie :

La dystonie se définit comme un trouble du mouvement qui se manifeste par des contractions musculaires prolongées ou intermittentes qui entraînent des postures involontaires ou des mouvements récurrents. De plus en plus, on reconnaît les mutations génétiques comme étant responsables de la dystonie. L'une des thérapies disponibles est la stimulation cérébrale

profonde (DBS). Toutefois, il existe diverses études sur son efficacité dans les troubles dystoniques génétiques (**Bahi-Buisson, 2013**).

3. Thérapie génique

3.1. CRISPR/Cas9

Les outils d'édition du génome basés sur CRISPR-Cas sont très prometteurs pour l'avancement de la thérapie génique, car ils sont capables de corriger les mutations dans l'ADN endogène.

CBEs (Cytosine Base Editors) : Composés de Cas9 modifié et de cytosine désaminase, les CBEs transforment les paires de bases C en T sans provoquer de rupture double-brin de l'ADN.

ABEs (Adenine Base Editors) : Incluant Cas9 modifié et adénine désaminase, les ABEs convertissent les paires de bases A en G (**Figure 13**)

Les PE utilisent une Cas9 nickase fusionnée à une transcriptase inverse et un guide ARN d'édition de pointe (pegRNA). Le pegRNA contient une séquence de liaison du primer (PBS) et une séquence de modèle de RT (RTT) qui encode la modification génétique souhaitée. Le complexe PE-pegRNA se lie au site cible dans le génome et entaille le brin opposé de l'ADN. La transcriptase inverse prolonge ensuite l'extrémité 3' de l'ADN en utilisant le modèle RTT (**Figure 14**)

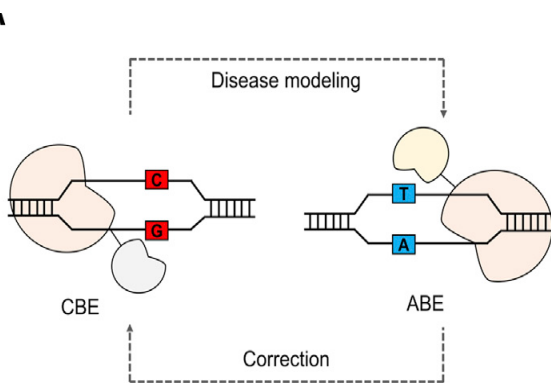


Figure 13: Vue d'ensemble schématique de la modélisation des maladies et de la correction des gènes dans les cellules humaines.

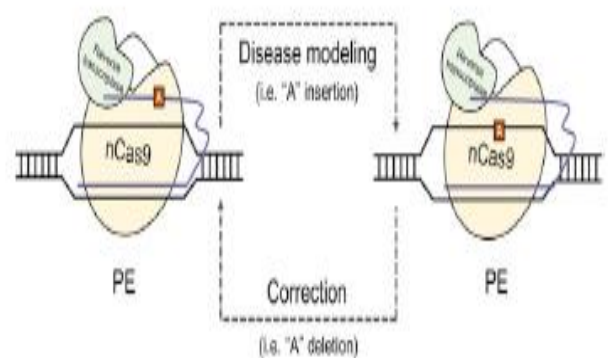


Figure 14: Vue d'ensemble schématique de la modélisation des maladies et de la correction des gènes par les PE dans les cellules humaines.

Chapitre V : Approches thérapeutiques dans la maladie de Lesch-Nyhan

En 2023 Jang *et al.*, montre que Les CBEs ont induit les mutations pathogènes c.430C>T et c.508C>T dans les cellules HAP1, et les ABEs ont corrigé ces mutations, démontrant l'efficacité des systèmes couplés pour modéliser et corriger les mutations du gène *HPRT1*. L'étude fait sur un coréen de 9 ans, sa mère était porteuse et son petit frère a également été diagnostiqué comme étant atteint de LNS (**Figure 15**). Les PEs ont corrigé la mutation c.333_334ins(A) dans des fibroblastes dérivés de patients atteints de LNS avec une efficacité allant jusqu'à 14% sans mutations indésirables (**Figure 16**) (Jang *et al.*,2023).

Remarque :

6-TG : La 6-thioguanine (6-TG) est métabolisée en un composé toxique par l'*HPRT1*, la 6-TG peut nuire à la viabilité des cellules exprimant l'*HPRT1* fonctionnelle.

HAT : La sélection du milieu hypoxanthine-aminoptérine-thymine (HAT) peut affecter négativement la viabilité des cellules dont l'expression de l'*HPRT1* est inhibée (**Figure 16**).

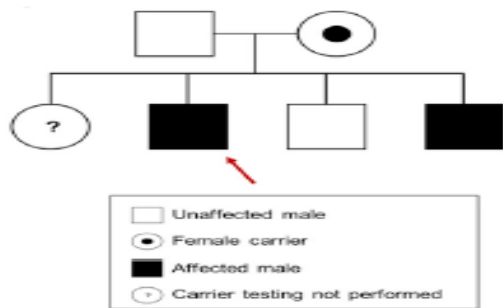


Figure 15: Pedigree familial du patient atteint de LNS avec mutation *HPRT1* c.333_334ins(A). Les fibroblastes ont été obtenus à partir du patient atteint de LNS, comme indiqué par la flèche rouge.

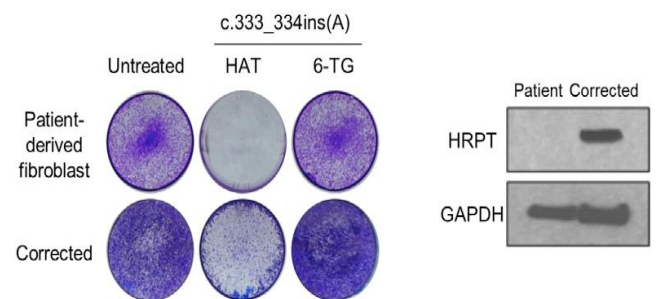


Figure 16 : Correction génétique par PE de mutation c.333_334ins(A) dans des fibroblastes dérivés de patient.

*Matériels et
méthodes*

1. Objectif

L'objectif principal de ce travail est d'étudier une maladie génétique, appelée syndrome de Lesch-Nyhan (LNS). Le diagnostic de cette pathologie, en présence de symptômes cliniques tels que l'automutilation et l'auto-agression, est assez aisée. Mais dans le cas des variants du LNS, le diagnostic est plus difficile et nécessite des tests génétiques à la recherche du gène muté. Néanmoins, certaines analyses biochimiques peuvent aider le praticien dans ce sens, tel le dosage de l'acide urique au niveau sanguin et urinaire. De plus, dans certains cas, les patients peuvent présenter des lithiases et des cristaux urinaires d'acide urique.

2. Lieu et période du stage

Le stage s'est déroulé dans un premier temps au niveau du Laboratoire d'analyses médicales sous la direction du Dr. Ettalhi Mehdi, situé à bloc 2 N° 6, Logements LPA 167, Kharrouba, Mostaganem. La période de stage s'est déroulé du 17/04/2024 au 27/04/2024.

Dans un deuxième temps, nous avons eu l'opportunité d'accomplir un stage au niveau du laboratoire spécialisé dans l'étude de la lithiase urinaire, situé au sein du laboratoire l'équipe de recherche en Sciences et Techniques de l'Environnement et de la Valorisation (STEVA), affilié à la Faculté des Sciences et Techniques de l'université de Mostaganem. Ce stage s'est déroulé du mois de mai à début juin.

D'autre part, nous avons fait une recherche de cas atteints du LNS au niveau du service de psychiatrie Youcef Mejdoub et du service de neurologie du CHU de Mostaganem et nous avons également pris contact avec des spécialistes (psychiatres et neurologues) des CHU d'Oran.

3. Analyses réalisées au niveau du laboratoire d'analyses médicales

Les paramètres étudiés ont été mesurés à l'aide de réactifs fournis sous forme de kits commercialisés par « BIOLABO », d'un spectrophotomètre et un équipement de base présente en annexe 3.

3.1. Dosage de l'acide urique sérique et urinaire

3.1.1. Méthode Uricase

L'Uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène réagit avec un

Matériels et méthodes

chromogène (dichloro-hydroxybenzène sulfonate et amino-antipyrine) pour former une quinonéimine, complexe de couleur rouge. L'absorbance mesurée à 505 nm (495-505), est proportionnelle à la quantité d'acide urique dans le spécimen.

3.1.2. Préparation de l'échantillon

Cas du dosage de l'AU urinaire : Pour prévenir la précipitation d'urate dans les échantillons d'urine, ajoute de l'hydroxyde de sodium afin de maintenir un PH alcalin, Avant de procéder au dosage, on dilue les urines en mélangeant avec de l'eau distillée dans un rapport de 1 unité d'urine pour 9 unités d'eau distillée (1/9).

Cas dosage de l'AU sérique : on effectue un prélèvement sanguin du patient, puis on transfère l'échantillon dans un tube contenant de l'EDTA ou de l'héparine, puis on fait une centrifugation pour séparer le sérum (non hémolysé) ou le plasma nécessaire à l'analyse.

Procédures

- On Prend trois tubes à essai, on ajoute dans chacun d'eux les éléments suivants :

Tableau 2: procédure de l'analyse du taux d'acide urique.

Les tubes	Tube Blanc	Tube Calibrant	Tube Dosage
Réactif de travail (Uricase)	1 ml	1 ml	1 ml
Échantillon (urine ou sérum)	/	/	25µl
Calibrant (Acide urique 100 mg/L (595 µmol/L))	/	25µl	/
Eau déminéralisée	25µl	/	/

- On mélange les échantillons, puis on incube pendant 5 minutes à température 25°.
- On règle le spectrophotomètre à zéro en utilisant le réactif blanc.
- On effectue la lecture des absorbances à une longueur d'onde de 505 nm, dans une plage de 495 à 505 nm, par rapport au blanc réactif.

3.1.3. Calcul et intervalle des valeurs de référence

Dans le cas du dosage de l'AU sérique :

On détermine le taux d'AU sérique comme suit

Taux AU sérique = (Abs du sérum obtenu/ Abs Calibrant) × concentration du calibrant

Les valeurs de référence de l'acide urique dans le plasma ou le sérum varient selon l'âge et le sexe. Voici les intervalles des valeurs de référence :

- Pour les enfants, les valeurs varient de 20 à 55 mg/L (soit 119 à 327 $\mu\text{mol} / \text{L}$).
- Pour les hommes, ces valeurs sont de 35 à 72 mg/L (soit 208 à 428 $\mu\text{mol} / \text{L}$).
- Pour les femmes, elles sont de 26 à 60 mg/L (soit 155 à 357 $\mu\text{mol} / \text{L}$).

Dans cas dosage de l'AU urinaire :

Taux AU urinaire = (Abs d'urine obtenu/ Abs Calibrant) \times concentration du calibrant

Des urines diluées selon un rapport de 1 pour 9, multiplier le résultat par 10 pour obtenir le résultat final. La concentration normale d'acide urique dans les urines sur une période de 24 heures est généralement de 250 à 750 mg, correspondant à 1.48 à 4.43 mmol.

4. Laboratoire de lithiase urinaire (STEVA)

4.1. Analyse morpho-constitutionnelle des calculs urinaires

La méthode morpho-constitutionnelle comprend deux aspects : l'aspect morphologique qui vise à évaluer le typage morphologique de chaque calcul à l'aide d'une loupe binoculaire, et l'aspect constitutionnel qui vise à déterminer sa composition chimique à l'aide d'une spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier. Les deux approches, morphologique et constitutionnelle, sont combinées pour conduire et orienter vers des étiologies particulières et spécifiques de lithogénèse (**Daudon, 1987**).

4.1.1. Analyse morphologique

Une loupe binoculaire (ou stéréomicroscope) est principalement utilisée. Le reste du matériel est répertorié en annexe 3. Il s'agit de pinces, de bistouri, mortier, pied à coulisse (pour mesurer des dimensions des calculs).

La première phase de l'analyse est la détermination du type morphologique du calcul. Pour cela, on utilise une loupe binoculaire éclairée par fibres optiques et permettant un grossissement variable compris entre 10 et 40 fois. L'examen optique a pour objet de définir la structure du calcul en fonction des caractéristiques de sa surface (texture, aspect des cristaux, couleur, particularités morphologiques comme une ombilication papillaire avec une plaque de Randall). L'ensemble de ces éléments morphologiques peut être synthétisé sous la forme d'un (ou de plusieurs) type(s) morphologique(s). Le calcul est ensuite coupé à l'aide d'un bistouri ou, lorsqu'il est très dur, d'un ciseau à bois (pour orienter le plan de coupe) et

d'un marteau. L'examen de la section à la loupe binoculaire permet à la fois de déterminer la structure interne et de rechercher le point de départ de la cristallisation (noyau du calcul) qui fera l'objet d'un prélèvement spécifique pour une analyse infrarouge. Comme pour la surface du calcul, les caractéristiques de la section (structure concentrique et/ou radiale, organisation en couches alternées, structure compacte ou lâche, etc.) peuvent être synthétisées sous la forme d'un type morphologique. Un type est attribué séparément au noyau, aux couches profondes, aux couches médianes et aux couches périphériques du calcul, ce qui permet d'avoir une idée de son évolution temporelle. L'examen morphologique sert également à choisir les prélèvements qui seront analysés par spectrophotométrie infrarouge (Daudon, 2007).

4.1.2. Pastillage et Infrarouge (IR)

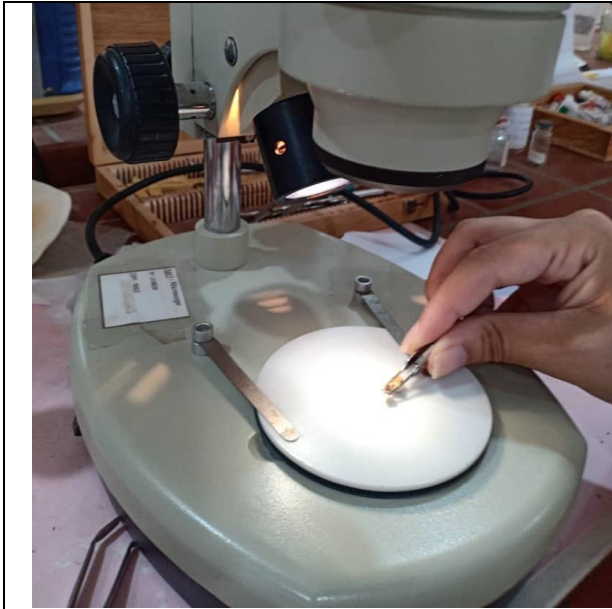
Une loupe binoculaire (ou stéréomicroscope) est principalement utilisée. Le reste du matériel est répertorié en annexe 3.

- a. Prélèvement de la zone à analyser sous la loupe binoculaire à l'aide d'un scalpel ou d'une aiguille de couturière, voire d'une aiguille d'acupuncture pour les prélèvements les plus petits, et transfert de ce prélèvement dans un mortier en agate.
- b. Addition de poudre cristalline de bromure de potassium (KBr) pur (de qualité pour spectrophotométrie infrarouge) en quantité suffisante pour réaliser une dilution de l'échantillon comprise entre 0,5 et 3% dans le KBr.
- c. Mélange homogène et finement pulvérisé de l'échantillon dans le KBr avec un pilon en agate
- d. Transfert du mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial pouvant supporter une pression de 10 tonnes et permettant de confectionner des pastilles de 13 mm de diamètre. A noter que, pour les échantillons très petits comme une plaque de Randall, on peut utiliser moins de KBr et réaliser une micro-pastille de 2 ou 3 mm de diamètre.
- e. Formation d'une pastille transparente de 0,3 à 0,7 mm d'épaisseur à l'aide d'une presse hydraulique permettant d'appliquer une pression de 10 tonnes/cm². Pour les micro-pastilles, la pression requise est beaucoup moindre, environ 500 kg/cm².
- f. Transfert de la pastille dans un support spécial que l'on insère dans le compartiment de mesure d'un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).
- g. Enregistrement du spectre dans un spectrophotomètre contre l'air utilisé comme référence. Un spectre peut être obtenu en moins d'une seconde. De ce fait, pour

Matériels et méthodes

améliorer le rapport signal/bruit, on accumule une trentaine d'enregistrements du spectre, ce qui demande environ 1 minute.

Le spectre est ensuite interprété par comparaison à des spectres de référence. Cette phase de l'analyse, essentielle mais délicate, nécessite une formation spécialisée car les logiciels et les banques de données actuellement disponibles sur les spectrophotomètres IRTF n'ont pas une fiabilité suffisante (Daudon, 2007).



1. Prélèvement de la zone à analyser sous la loupe binoculaire





2. Dilution l'échantillon 0,5 à 3% en ajoutant KBr pur.



3. Transfert du mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial.



4. Presse (10 tonnes) pour la confection d'une pastille

	
5. Pastille obtenue.	6. Analyse avec Spectrophotomètre IR (Bouaza et Kharroubi, 2020).

4.2. Analyse des cristalluries

L'instrument principal utilisé est un microscope optique à polarisation. Le reste du matériel est répertorié en annexe 3.

- a. **Transfert de l'urine dans la cellule d'examen :** Les premières urines du réveil recueillies en totalité dans un récipient propre de capacité suffisante (500 mL) et conservées à température ambiante ($> 15\text{ }^{\circ}\text{C}$) doivent être acheminées au laboratoire dans les deux heures qui suivent la miction. À réception du prélèvement, l'urine est homogénéisée par retournement puis, aussitôt, un prélèvement est effectué à l'aide d'une pipette Pasteur et transféré dans une cellule de Malassez pour l'examen microscopique.
- b. **Mesure du pH et de la densité urinaire :** Pendant que l'urine déposée sur la cellule sédimente sur le fond de celle-ci, le pH est mesuré sur l'urine contenue dans le flacon de recueil, soit au pH-mètre (préférable), soit, à défaut, avec des papiers pH à double échelle colorée permettant d'apprécier le pH à 0,1 unité près. Est également déterminée la densité urinaire, avec un densimètre.
- c. **Examen au microscope à polarisation :** La cellule de comptage placée sous le microscope optique, qui doit impérativement être équipé d'un dispositif de polarisation pour une bonne identification des cristaux, permet de réaliser une étude qualitative et quantitative de la cytologie (hématies, leucocytes, cellules épithéliales,

Matériels et méthodes

cylindres, bactéries, levures, etc.) et de la cristallurie. Cette dernière doit comporter une identification de toutes les espèces cristallines présentes ainsi que des faciès cristallins qui possèdent une signification biologique ou pathologique particulière. Pour chaque espèce cristalline sont ensuite réalisées une numération des cristaux, une détermination de leurs tailles moyenne et maximale, une numération et une mensuration des agrégats. La détermination du nombre de cristaux et d'agrégats ainsi que de leurs tailles moyennes permet, pour des espèces ciblées, de faire une estimation quantitative du volume cristallin correspondant qui, dans certaines indications cliniques, peut être importante pour la prise en charge des patients (Nguyen et al, 1987).

Résultats et discussion

1. Résultats et discussion

1.1. Prévalence du LNS

Nous avons fait une enquête à la recherche de cas atteints du LNS au niveau du service de psychiatrie Youcef Mejdoub (Mostaganem) et du service de neurologie du CHU de Mostaganem et nous avons également pris contact avec des spécialistes (psychiatres et neurologues) des EHU d'Oran. Les informations recueillies auprès de ces spécialistes n'ont révélé aucun cas de patient atteint de LNS au niveau de ces deux wilayas. Ceci ne signifie aucunement que sa prévalence dans ces deux wilayas serait nulle. Il est important de souligner que notre enquête n'était pas exhaustive et que ce résultat devrait être vérifié par d'autres enquêtes plus poussées dans le futur.

Il faut rappeler que, cette pathologie est connue par sa grande rareté. Ainsi, sa prévalence est estimée à 1/380 000 naissances vivantes au Canada et à 1/235 000 naissances vivantes en Espagne (**Torres et Puig, 2007**). En France, seule une centaine de cas a été répertoriés (**Charline, 2020**). Un cas de LNS a été rapporté à Alger ; un jeune homme âgé de 22 ans, issu d'un mariage consanguin. Des symptômes ont été remarqué au premier trimestre, tels une hypotonie et un retard dans les acquisitions psychomotrices et des mouvements anormaux incontrôlables à partir de l'âge de 5 ans. A l'âge de 10 ans, le patient présente des troubles de comportements (automutilations des yeux et des mains), des arthropathies et des déformations articulaires, le confinant au fauteuil roulant.

1.2. Analyse du dosage de l'acide urique urinaire et sérique :

Nous avons procédé au dosage de l'acide urique urinaire et sérique chez deux sujets (de pathologie inconnue). L'analyse se fait par un automate et si les valeurs sont supérieures aux valeurs de référence, une confirmation des résultats est réalisée manuellement (par utilisation de l'enzyme uricase).

Le premier échantillon analysé appartenait à patient, un homme, âgé de 38 ans, a montré un taux d'acide urique dans le sang de 87,1 mg/L, alors que la valeur normale pour ce cas est de 35 à 72 mg/L, équivalant à 208 à 428 $\mu\text{mol} / \text{L}$

Le deuxième échantillon analysé appartenait à une patiente, une femme de 54 ans, avec un taux d'acide urique dans le sang de 115,8 mg/L. tandis que la valeur standard dans ce cas est comprise entre De 26 à 60 mg/L, correspondant à 155 à 357 $\mu\text{mol/L}$.

1.3. Analyse morpho-constitutionnelle des calculs urinaires d'acide urique :

1.3.1. Analyse morphologique

Pendant notre stage au laboratoire de lithiase urinaire (STEVA), nous avons analysé 39 calculs urinaires de patients lithiasiques. Ces calculs ont différentes morphologies, liées à différentes étiologies. Les détails de ces calculs sont donnés en Annexe N°2. Nous avons trouvé et étudié 4 calculs composés d'acide urique, types de calculs qu'on rencontre chez certains malades atteints du syndrome de Lesch-Nyhan. Deux de ces calculs étaient de type IIIb (**Figure 17**), un calcul était de type IIIa (**Figure 18**) et un calcul était mixte, constitué de type IIIb avec type Ia (**Figure 19**). L'annexe 4 présente avec plus de détails les types de calcul I et III.

Le type de calcul IIIa, selon la classification française (**Daudon et al., 1993**) correspond à de l'acide urique anhydre qui se forme de surface homogène lisse, avec section de structure concentrique avec une organisation cristalline radiale. Et couleur homogène, souvent orange, mais parfois crème, beige ou brun rouille (**Daudon et al., 2012**).

Le type IIIb correspond à de l'acide urique dihydraté, qui est observé en cas de surface bosselée, rugueuse et poreuse, avec couleur hétérogène allant du beige au brun orangé. Section peu organisée avec des zones poreuses fréquentes de couleur : orange (**Daudon et al., 2012**).

Il est à noter que l'AU dihydraté (IIIb) étant instable dans le temps, il se transforme spontanément en AU anhydre (IIIa). Les calculs de type IIIb initialement formés sous forme de dihydraté peuvent être composés principalement d'AU anhydre au moment de l'analyse, tout en conservant une morphologie de type IIIb (**Daudon et al., 2016**).

Le type Ia (composé d'oxalate de calcium monohydraté ou whewellite) est assez fréquemment associé à l'acide urique. La whewellite s'observe dans le cas d'une hyperoxalurie modérée ou intermittente (**Daudon et al., 2016**),

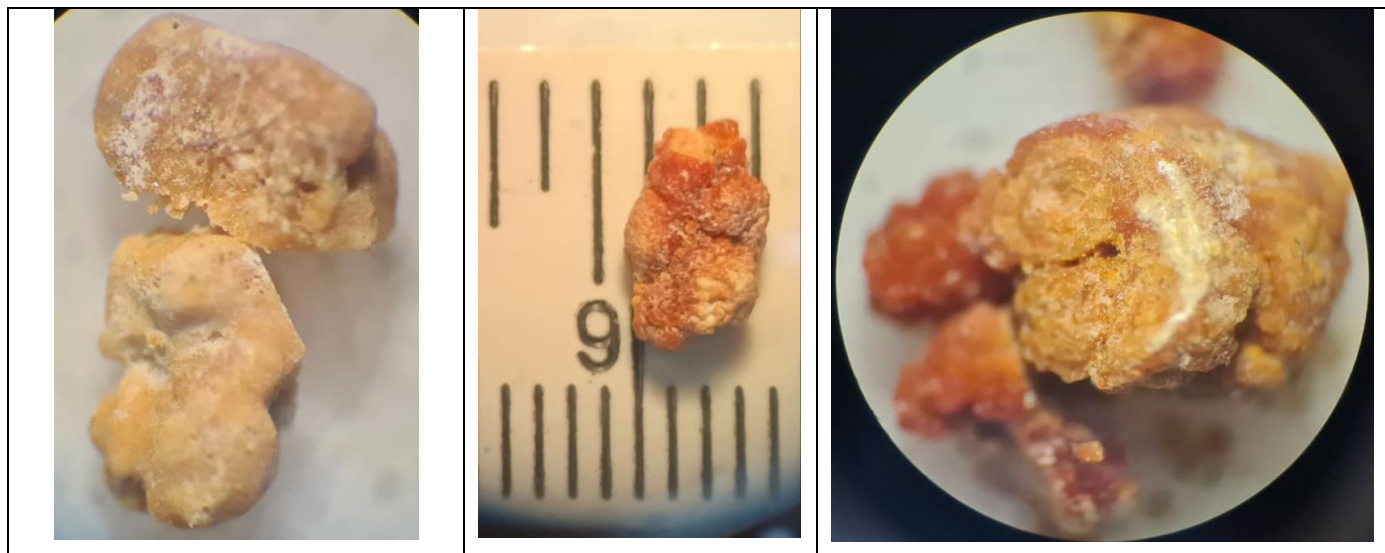


Figure 17: Calculs urinaires de type IIIb (acide urique dihydraté).

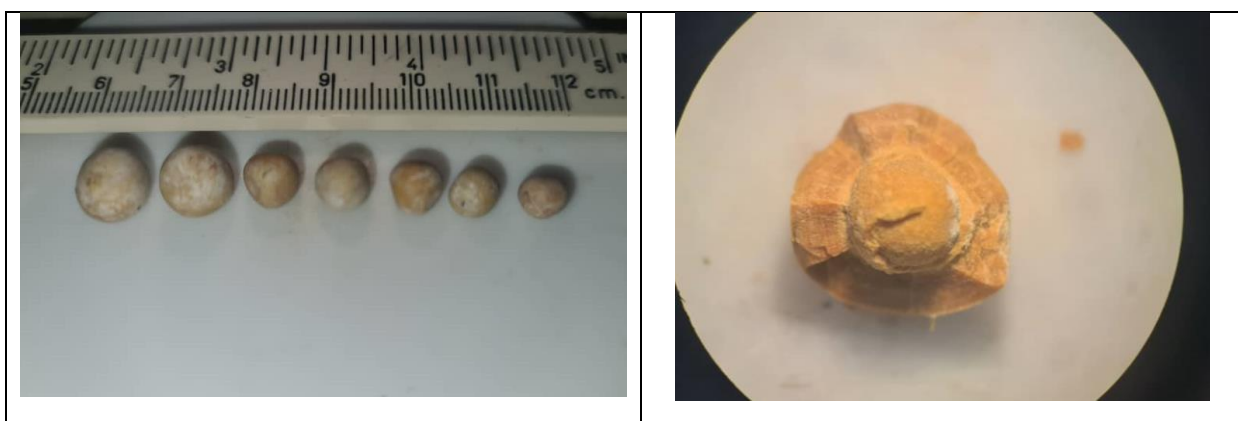


Figure 18: Calculs urinaires de type IIIa (acide urique anhydraté).



Figure 19: Calculs urinaires mixtes (Ia + IIIb)

1.3.2. Analyse Infrarouge (IR) :

Pour garantir la fiabilité, l'identification des composants du calcul doit se faire par une méthode physique ; la spectrophotométrie infrarouge. Les spectres obtenus ont été comparés au spectre de référence. L'interprétation des spectres infrarouges repose généralement sur le repérage de pics d'absorption et sur la présence d'épaulements présents sur les côtés d'un pic (Daudon *et al.*, 2012).

La **Figure 20** correspond au spectre de l'AU anhydre, comme le montre le spectre de référence. Il se caractérise par un pic principal à 1671 cm^{-1} et par la présence de pics caractéristiques à 1348 , à 1306 et à 1025 cm^{-1} . Il n'y a pas d'absorbance à 3500 puisqu'il n'y a pas de molécule d'eau.

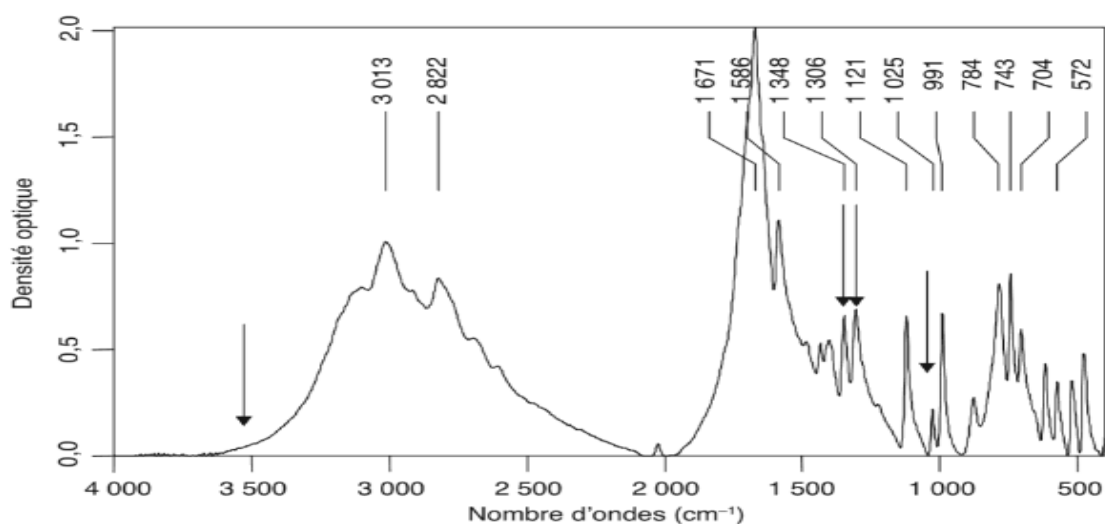


Figure 20 : Spectre de l'acide urique anhydre (Daudon *et al.*, 2012).

La **Figure 21** correspond au spectre de l'AU dihydraté, comme le montre le spectre de référence. Il se caractérise par un pic principal à 1674 cm^{-1} et par la présence de pics caractéristiques à 1326 et à 994 cm^{-1} . Contrairement à l'AU anhydre, la présence de deux molécules d'eau se traduit par la présence, au niveau du spectre de deux pics aux alentours de 3500 cm^{-1} .

Résultats et discussion

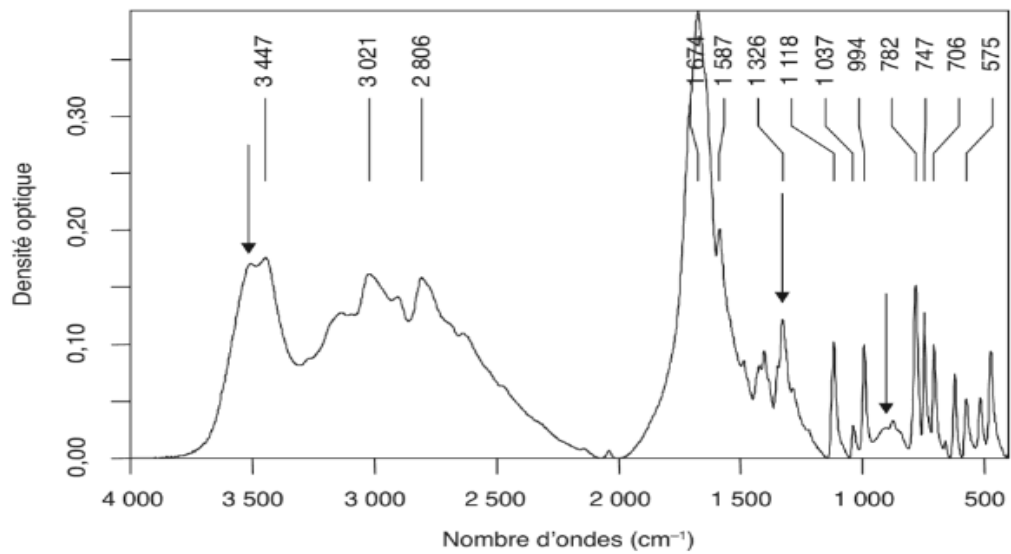


Figure 21 : Spectre d'acide urique dihydraté (Daudon *et al.*, 2012).

La Figure 22 montre le spectre de l'analyse IR du calcul l'AU2 (acide urique dihydraté) et la Figure 21 montre le spectre de référence de ce composé. On remarque que le pic principal est à 1675 cm⁻¹ et des pics secondaires sont à 1587 cm⁻¹, 1326 cm⁻¹ et 992 cm⁻¹, on remarque aussi la présence d'une absorbance à 3500 cm⁻¹ ce qui indique l'existence molécule d'eau.

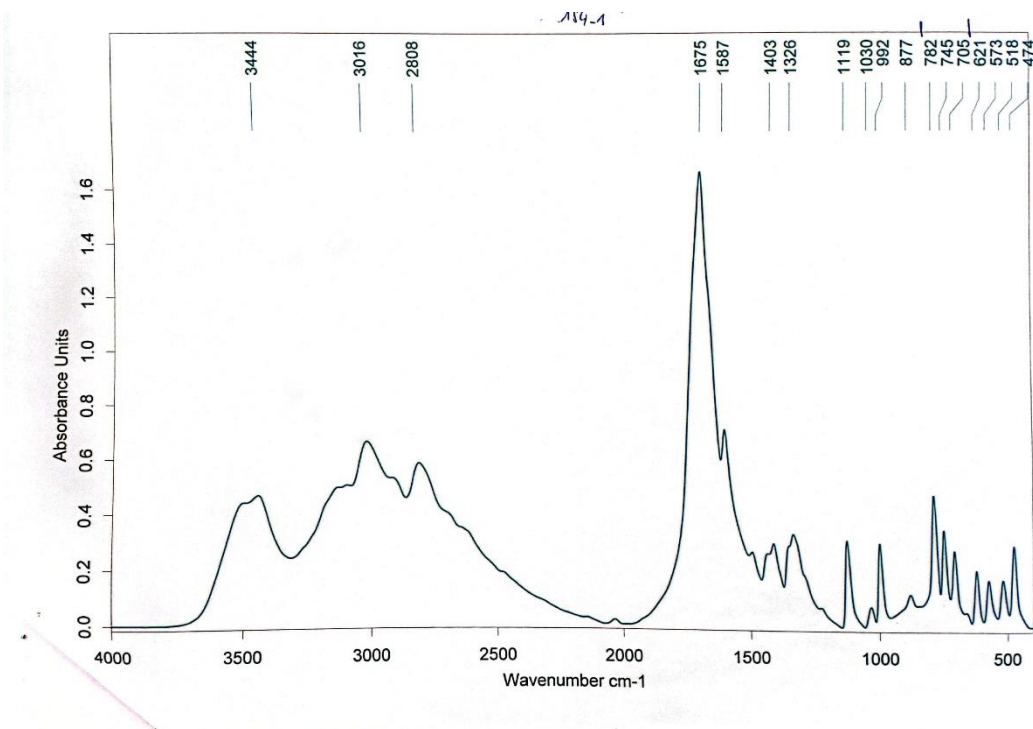


Figure 22 : Spectre de calcul d'acide urique dihydraté chez un patient atteint de lithiase.

Résultats et discussion

Le spectre de l'AU0 (acide urique anhydre) obtenu (**Figure 23**), comparé avec le spectre de référence (**Figure 20**), montre que le pic principal est à 1675 cm^{-1} et des pics secondaires sont à 1585 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} , 704 cm^{-1} et 572 cm^{-1} . On remarque l'absence d'absorbance à 3500 cm^{-1} puisqu'il n'y a pas de molécule d'eau.

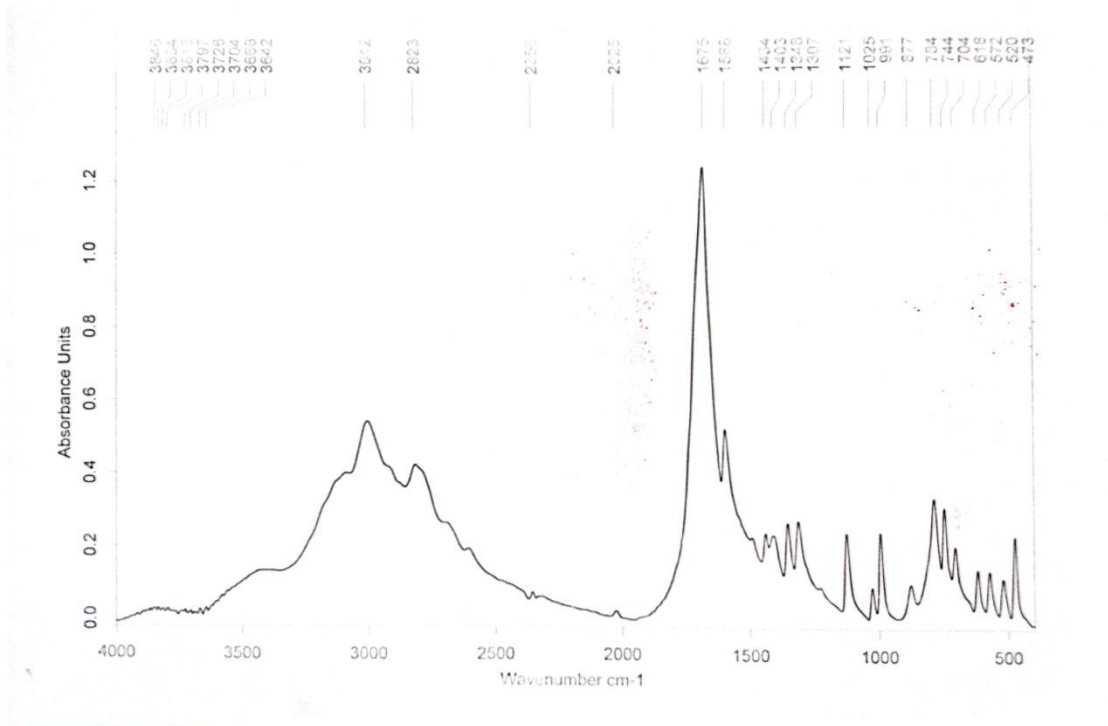


Figure 23 : Spectre de calcul d'acide urique anhydraté chez un patient atteint de lithiase.

Le spectre du calcul mixte (AU anhydre et oxalate de calcium monohydraté) obtenu (**Figure 24**) est comparé avec le spectre de référence (**Figure 20**). On observe que le pic principal est à 1674 cm^{-1} et des pics secondaires à 1437 cm^{-1} , 1028 cm^{-1} et 705 cm^{-1} . Les pics observés à 3436 cm^{-1} et 3500 cm^{-1} indiquent la présence de molécule d'eau appartenant à l'oxalate de calcium monohydraté.

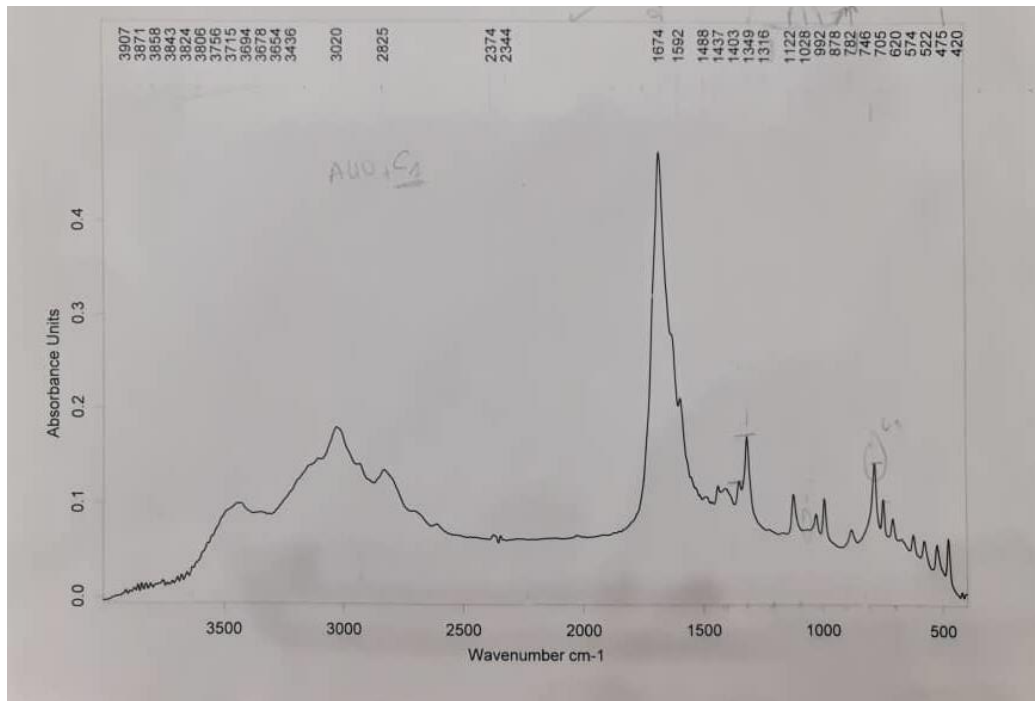


Figure 24 : Spectre de calcul mixte d'acide urique dihydraté et oxalate de calcium monohydraté chez un patient atteint de lithiase

1.4. Etude des cristalluries :

La cristallurie est un outil très utile dans la recherche et le diagnostic des pathologies lithiasique et de certaines pathologies particulières et permet le dépistage simple et rapide de pathologies lithogènes monogéniques (**Daudon, 2015**).

L'étude de la cristallurie s'est faite avec des patients lithiasiques atteints d'hyperuricémie ou hyperuricosurie. La mesure du pH urinaire a montré un pH acide (6.0). La fréquence de la cristallurie chez les patients ayant des calculs d'acide urique dihydraté ou d'acide urique anhydre est inférieure à 1 % à pH 5,8 alors qu'elle atteint 25 % lorsque le pH s'abaisse au-dessous de 5, car ces cristaux sont pH-dépendants (**Daudon et al., 2004**). À l'inverse, les urates amorphes complexes sont beaucoup plus dépendants de l'uraturie. En effet, leur fréquence de précipitation passe de 1,5 % pour une uricurie de 2 mmol/L à 20 % lorsqu'elle atteint 6 mmol/L (**Daudon et al., 2004**).

Les cristaux d'AU dihydraté se présentent sous diverses morphologies, typiquement sous forme de cristaux hexagonaux ou en forme de diamant, avec un aspect polychrome caractéristique en lumière polarisée (**Figure 25**). L'UA anhydre se présente sous la forme de grands cristaux polygonaux d'aspect monochrome en lumière polarisée (**Daudon et al., 2016**).

Résultats et discussion

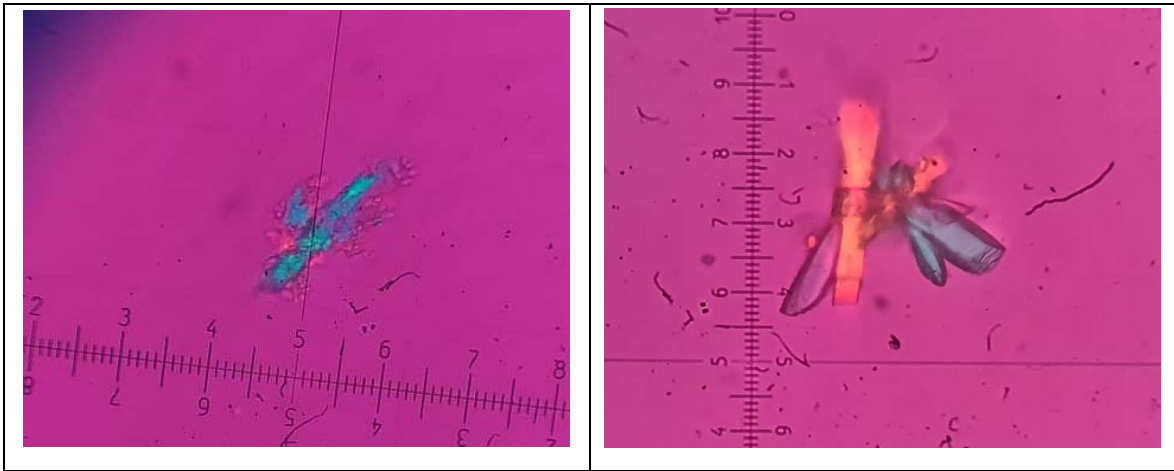


Figure 25: Cristallurie de l'acide urique dihydraté en navettes en urines fraîches

Discussion générale

1. Discussion générale

LNS est une maladie héréditaire liée à l’X, due à une mutation du gène qui code pour l’enzyme hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT), gène situé dans la région Xq26.1. Les patients atteints présentent une surproduction marquée d'acide urique, un sous-produit normal du métabolisme des purines. Ceci entraîne la précipitation de cristaux d'acide urique dans certaines parties du corps telles que les articulations, où ils provoquent l'arthrite goutteuse, et le système urogénital, où ils conduisent à des cristaux urinaires caractéristiques et à des calculs d’acide urique dans le système collecteur urinaire **(Jinnah, 2009)**. En plus des tests génétiques, le diagnostic de cette pathologie peut être établi par la détection de ces anomalies métaboliques **(Dressler, 2011)**.

Selon la mutation impliquée dans cette pathologie, l'enzyme HGPRT présente une activité enzymatique nulle ou résiduelle. L'activité résiduelle est en corrélation avec la gravité des symptômes et en particulier avec le degré de troubles neurologiques **(Ceballos-Picot et al., 2015)**.

Si l’activité résiduelle de l’enzyme HGPRT est inférieure à 1,5 %, Lesch-Nyhan disease (LND) est le phénotype le plus grave ; il se manifeste par une surproduction d’acide urique, des troubles moteurs et neurocognitifs plus prononcés, ainsi qu’un syndrome comportemental spécifique (automutilation récurrents, impulsivité, le fait de frapper ou de cracher sur les autres, ou l’utilisation d’un langage socialement inapproprié).

Si l’activité résiduelle de l’enzyme HGPRT est comprise entre 1,5% à 8%, HGPRT-related neurological disorder (HND) est le phénotype intermédiaire, qui comprend des problèmes liés à l’acide urique, ainsi que des degrés variables de déficience motrice (dystonie, parfois une choréoathétose ou une spasticité) et d’anomalies neurocognitives (généralement peu marqués).

Si l’activité résiduelle de l’enzyme HGPRT est supérieure ou égale à 8%, HGPRT-related Hyperuricemia (HRH) est le phénotype le plus léger et comprend une surproduction d’acide urique entraînant une hyperuricémie, des calculs urinaires et la goutte, sans symptôme neurologique **(Yamada et al., 2011 ; Fu et al., 2015 & Fu et Jinnah, 2012)**.

Le diagnostic du LNS peut se décomposer en trois volets principaux : le diagnostic génétique (Identification la mutation sur le gène *HPRT1*), le diagnostic biochimique (dosage

Discussion générale

d'acide urique sérique et urinaire et dosage enzymatique de l'enzyme HGPRT) et le diagnostic neurologique (manifestations neurologiques et automutilation).

Notre enquête, qui n'était probablement pas exhaustive, au niveau du service de psychiatrie et les informations recueillies auprès de spécialistes des EHU d'Oran, n'a révélé aucun cas de patient atteint de LNS au niveau de ces deux wilayas. Cette pathologie est connue par sa grande rareté. Ainsi, sa prévalence est estimée à 1/380 000 naissances vivantes au Canada et à 1/235 000 naissances vivantes en Espagne (**Torres et Puig, 2007**). En France, seule une centaine de cas sont répertoriés (**Charline, 2020**). Un cas a également été documenté en Tunisie (**Rebai et al., 2014**).

Un cas LNS a été rapporté à l'hôpital Mustapha Bacha d'Alger. Il s'agit d'un patient, âgé de 22 ans, l'aîné de trois enfants sains, issus d'un mariage consanguin. Il est né à terme sans complications, mais dès le premier trimestre, une hypotonie a été constatée, suivie d'un retard dans les acquisitions psychomotrices et de mouvements anormaux incontrôlables à partir de l'âge de 5 ans en plus de deux crises convulsives généralisées. À partir de l'âge de 10 ans, il présente des troubles du comportement avec automutilations (yeux et mains), obligeant ses parents à lui attacher les mains. Il a un déficit intellectuel modéré, mais son état neurologique s'est progressivement aggravé, avec l'apparition d'arthropathies et de déformations articulaires, le confinant au fauteuil. Le dosage sanguin d'acide urique a montré une hyperuricémie, avec des valeurs de 118 mg/l, 102 mg/l et 137,96 mg/l (valeurs normales : 20-60 mg/l). Il présente une légère insuffisance rénale, et une lithiase rénale bilatérale avec une néphrocalcinose bilatérale. L'examen biologique de la ponction articulaire a mis en évidence la présence de microcristaux d'urate (**Moualek et al., 2021**).

Nous souhaitons que la prévalence du LNS dans notre wilaya soit vérifiée par d'autres enquêtes plus approfondies dans le futur et pourquoi pas, faire des enquêtes pour déterminer la prévalence de cette pathologie en Algérie,

Dans notre pays, le manque d'infrastructures et de ressources spécialisées limite l'accès aux techniques de dosage enzymatique et tests génétiques. Cette situation entrave significativement la capacité des professionnels de la santé à mener des analyses précises du matériel génétique des patients et à identifier les mutations spécifiques de gènes telles que celle du gène *HPRT1* associé au LNS. Par conséquent, le diagnostic du syndrome des formes variants de la maladie et l'évaluation du risque de transmission génétique sont souvent réalisés par d'autres moyens.

Discussion générale

Ainsi, il existe des outils alternatifs importantes et accessibles qui pourraient aider le clinicien à diagnostiquer et à confirmer cette maladie, surtout en cas des variants : HRH et HND. Ces outils sont le dosage de l'acide urique (AU), l'analyse des calculs et l'étude des cristalluries des patients qu'on soupçonne d'avoir cette maladie dans les formes les moins sévères.

Nous avons donc procédé dans ce travail à prospector ces techniques que sont le dosage de l'AU urinaire et sérique et l'analyse des calculs et cristaux urinaires. Les valeurs de références de l'AU urinaire et sérique varient selon l'âge et le sexe, et permettent de mettre en évidence les anomalies biochimiques chez n'importe quel patient (LNS ou autre pathologie).

L'hyperuricosurie conduit fréquemment à la formation de calculs dans la médullaire rénale ou dans le système urologique chez les patients non traités (**Ichida et al, 2009**). Les calculs urinaires peuvent être observés chez certains patients LNS (**Sperling et al., 1978**). L'analyse des calculs permet de distinguer les calculs d'acide urique des autres types de calculs et constitue un outil diagnostique essentiel pour les cliniciens, que ce soit dans le contexte particulier du syndrome de Lesch-Nyhan ou dans toute autre pathologie.

Les calculs des patients atteints de LNS sont constitués principalement d'AU, ils ont une morphologie caractérisée par leur couleur rouge orangé. Ils peuvent être de deux types : IIIa (AU anhydre) ou IIIb (AU dihydraté), l'analyse par spectrophotométrie IR permet de confirmer la composition des calculs, par la présence de pics caractéristiques de chacun des types.

L'étude de la cristallurie est un outil très important pour une prise en charge appropriée des patients LNS ou tout autre patient qui pourrait former des cristaux urinaires suite à une élévation de l'AU urinaire. En effet, les cristaux constituent l'étape intermédiaire entre les anomalies biochimiques urinaires et la formation d'un calcul (**Émile, 2009**). L'étude des cristalluries doit être accompagnée par la détermination du pH. L'observation des cristaux sous microscope optique à polarisation montre avec exactitude les cristaux d'AU : caractérisés par des cristaux d'AU dihydraté se présente sous diverses morphologies cristaux hexagonaux ou en forme de diamant, avec un aspect polychrome caractéristique en lumière polarisée (**Daudon et al., 2016**).

Des études plus poussées permettraient dans le futur d'avoir plus de données sur cette maladie certes rare, mais très handicapante et très lourde pour la famille des patients et pour

Discussion générale

la société. Les outils de biologie moléculaire, s'ils étaient disponibles permettraient de mettre en évidence les gènes des différents variants de cette pathologie dans le cas où un patient atteint de LNS est diagnostiqué.

Un diagnostic précis, incluant la détermination spécifique de la mutation et de son type, est essentiel pour étudier la corrélation entre le phénotype et le génotype, ainsi que pour comparer les résultats antérieurs avant leur publication sur le site www.lesch-nyhan.org.

Il est impératif de prendre en compte ces cas dans les études futures et de participer à des recherches collaboratives avec les pays voisins afin d'élargir le champ de recherche, notamment parce qu'un cas a été identifié en Tunisie (**Rebai et al., 2014**).

Investir dans les infrastructures et les compétences nécessaires pour réaliser des tests génétiques en Algérie est crucial. Cela permettrait une identification plus précise et rapide des mutations spécifiques associées au syndrome de Lesch-Nyhan, facilitant ainsi la gestion et le suivi des patients. En renforçant nos capacités de diagnostic génétique, nous pourrions offrir aux patients atteints un accès plus rapide aux soins appropriés et améliorer la qualité de vie des personnes affectées par cette condition génétique rare.

Conclusion

Conclusion

Le syndrome Lesch-Nyhan est une pathologie héréditaire rare, liée au sexe (liée à l'X), qui se caractérise par des anomalies métaboliques et des manifestations neurologiques graves. En absence du diagnostic génétique (Identification la mutation sur le gène *HPRT1*), le diagnostic biochimique peut aider le praticien dans son investigation, par le dosage d'acide urique sérique et urinaire, l'analyse des cristaux et des calculs urinaires. Ces techniques alternatives que nous avons investiguées durant notre stage pratique, peuvent contribuer à diagnostiquer les variants de Lesch-Nyhan (LNV), plus difficiles à identifier que la forme sévère (LND).

Notre enquête pour la recherche de cas de LNS pour la détermination de la prévalence de cette pathologie, n'a identifié aucun cas dans les wilayas de Mostaganem et d'Oran. Cependant, notre enquête n'était pas exhaustive, et la prévalence du LNS doit être vérifiée par d'autres enquêtes plus approfondies dans le futur.

Il serait pertinent de déterminer la prévalence du LNS au niveau national pour créer un registre national afin de documenter les cas diagnostiqués de syndrome de Lesch-Nyhan en Algérie et au niveau Maghrébin. Un tel registre permettrait de suivre l'évolution de la prévalence de la maladie et de la fréquence de l'allèle muté, afin d'identifier les tendances épidémiologiques importantes, planifier les soins de santé et optimiser les ressources disponibles pour la prise en charge des patients atteints de cette maladie rare.

Il est essentiel de former les médecins et les personnels de santé à reconnaître les signes et symptômes du syndrome de Lesch-Nyhan. Une formation adéquate permet aux professionnels de santé d'identifier rapidement les signes précoces de la maladie, ce qui est crucial pour un diagnostic rapide et une intervention précoce. Cela peut réduire la gravité de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients. De plus, la connaissance approfondie des manifestations cliniques et des approches diagnostiques (analyse biochimiques, sérique et urinaires, analyse des cristalluries et des calculs urinaires) permet aux médecins de gérer plus efficacement les patients, en leur fournissant des soins adaptés et en minimisant les complications.

Une meilleure compréhension du syndrome par les professionnels de santé peut également réduire l'errance médicale, c'est-à-dire le temps et les ressources consacrés à des diagnostics erronés ou à des traitements inefficaces, permettant ainsi aux patients d'obtenir plus rapidement le soutien dont ils ont besoin.

Références

bibliographiques

Références bibliographiques

- Adresse URL : [HPRT1 Gene - GeneCards | HPRT Protein | HPRT Antibody](#) Consulté : 10/05/2024.
- Adresse URL : <https://www.shutterstock.com/image-vector/g-protein-coupled-receptors-gated-ion-2413132403> consulté le 04/06/2024.
- Adresse URL : <http://www.lesch-nyhan.org/> Page consulté le : 30/03/2024
- **Ambarsari, C. G., Cahyadi, D., Sari, L., Satria, O., Sahli, F., Darmadi, T. L., & Kadaristiana, A.** (2020). Late diagnosis of Lesch-Nyhan disease complicated with end-stage renal disease and tophi burst: a case report. *Renal failure*, 42(1), 113–121. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1713805>
- **Bahi-Buisson, N.** (2013). Traitements symptomatiques en neurologie. In: Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Springer, Paris. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0046-2_40
- **Basta, M., & Pandya, A. M.** (2023). Genetics, X-Linked Inheritance. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557383/>, page consultée le : 28/03/2024.
- **Blanco, A., & Blanco, G.** (2022). Chapter 18 - Purine and pyrimidine metabolism. In: A. Blanco & G. Blanco (Eds.), *Medical Biochemistry (Second Edition)* (pp. 449-460): Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91599-1.00032-8>
- **Bouaza Belkacem, Kharroubi Mohammed.** (2020). Etude d'une maladie héréditaire monogénique : La cystinurie. Université Abdelhamid Ibn Badis, Faculté des sciences de la nature et de la vie, 39p.
- **Camici, M., Garcia-Gil, M., Allegrini, S., Pesi, R., Bernardini, G., Micheli, V., & Tozzi, M. G.** (2023). Inborn Errors of Purine Salvage and Catabolism. *Metabolites*, 13(7), 787. <https://doi.org/10.3390/metabo13070787>
- **Castiglia, D., & Zambruno, G.** (2010). Mutation mechanisms. *Dermatologic clinics*, 28(1), 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.002>
- **Cauwels, R. G., & Martens, L. C.** (2005). Self-mutilation behaviour in Lesch-Nyhan syndrome. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 34(9), 573–575. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00330.x>
- **Ceballos-Picot, I., Le Dantec, A., Brassier, A., Jaïs, J. P., Ledroit, M., Cahu, J., Ea, H. K., Daignan-Fornier, B., & Pinson, B.** (2015). New biomarkers for early diagnosis of Lesch-Nyhan disease revealed by metabolic analysis on a large cohort

Références bibliographiques

- of patients. *Orphanet journal of rare diseases*, 10, 7. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0219-0>
- **Charline D.** 2020, Syndrome de Lesh-Nyhan. Consulté le 01 juin 2024, dans: Santé sur le net: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-rares/syndrome-de-lesch-nyhan/>
 - **Chung, C. Y., Chen, C. L., & Wong, A. M.** (2011). Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 110(4), 215–222. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(11\)60033-8](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(11)60033-8)
 - **Daudon, M.** (1987). Cristallurie. Aspects pratiques et interprétation. I Aspects pratiques. *Feuillets de biologie*, 28(155), 25-40.
 - **Daudon, M.** (2015). Cristallurie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(3), 174-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.03.003>
 - **Daudon, M.** (Novembre 2007). Pourquoi et Comment Analyser un Calcul Urinaire. Progrès en urologie. *Formation médicale continue. Vol 17, Num 4*, pp 2-6, 5 p ; ref : 10 ref
 - **Daudon, M., Bader, C. A., & Jungers, P.** (1993). Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning microscopy*, 7(3), 1081–1106.
 - **Daudon, M., Dessombz, A., Frochot, V., Letavernier, E., Haymann, J.-P., Jungers, P., & Bazin, D.** (2016). Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie*, 19(11), 1470-1491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.05.008>
 - **Daudon, M., Frochot, V., Bazin, D., & Jungers, P.** (2016). Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus. Chimie*, 19(11-12), 1514-1526. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.04.010>
 - **Daudon, M., Jungers, P., & Lacour, B.** (2004). Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie [Clinical value of crystalluria study]. *Annales de biologie clinique*, 62(4), 379–393.
 - **Daudon, M., Traxer, O., Jungers, P.,** (2012). Composition et structure des calculs et cristaux urinaires. In : LITHIASE URINAIRE 2e édition, 11, rue Lavoisier 75008 Paris.25-122.

Références bibliographiques

- **Day, R. O., Graham, G. G., Hicks, M., McLachlan, A. J., Stocker, S. L., & Williams, K. M.** (2007). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clinical pharmacokinetics*, 46(8), 623–644. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746080-00001>
- **Del Bene, V. A., Crawford, J. L., Gómez-Gastiasoro, A., Vannorsdall, T. D., Buchholz, A., Ojeda, N., Harris, J. C., Jinnah, H. A., & Schretlen, D. J.** (2022). Microstructural white matter abnormalities in Lesch-Nyhan disease. *The European journal of neuroscience*, 55(1), 264–276. <https://doi.org/10.1111/ejn.15512>
- **Deng, H., Xiong, B.-t., Wu, Y., & Wang, W.** (2023). Deep brain stimulation in Lesch-Nyhan syndrome: a systematic review. *Neurosurgical Review*, 46(1), 40. doi: <https://doi.org/10.1007/s10143-023-01950-4>
- **Doucet, B. P., Jegatheesan, D., & Burke, J.** (2013). Late diagnosis of Lesch-Nyhan disease variant. *BMJ case reports*, 2013, bcr2013201997. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201997>
- **Dressler, D.** (2011). Chapter 38 - Nonprimary dystonias. In W. J. Weiner & E. Tolosa (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 100, pp. 513-538): Elsevier. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52014-2.00038-0>
- **Duan, J., Nilsson, L., & Lambert, B.** (2004). Structural and functional analysis of mutations at the human hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT1) locus. *Human Mutation*, 23. <https://doi.org/10.1002/humu.20047>.
- **Eita, A. A. B.** (2022). Congenital anomalies-associated Riga–Fede disease as an early manifestation of Lesch–Nyhan syndrome: rare entities in the same pediatric patient—a case report. *BMC Oral Health*, 22(1), 26. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02060-1>
- **El Hayek, L., & Chahrour, M.** (2021). Chapter 7 - X-linked and mitochondrial disorders. In C. Gonzaga-Jauregui & J. R. Lupski (Eds.), *Genomics of Rare Diseases* (pp. 137-149): Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820140-4.00006-5>
- **Émile, C.** (2009). Du calcul urinaire à la lithiase. *Option/Bio*, 20(423), 13-17. doi: [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(09\)70149-7](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(09)70149-7)
- **Fu, R., & Jinnah, H. A.** (2012). Genotype-phenotype correlations in Lesch-Nyhan disease: moving beyond the gene. *The Journal of biological chemistry*, 287(5), 2997–3008. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.317701>

Références bibliographiques

- Fu, R., Ceballos-Picot, I., Torres, R. J., Larovere, L. E., Yamada, Y., Nguyen, K. V., Hegde, M., Visser, J. E., Schretlen, D. J., Nyhan, W. L., Puig, J. G., O'Neill, P. J., Jinnah, H. A., & Lesch-Nyhan Disease International Study Group (2014). Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain: a journal of neurology*, 137(Pt 5), 1282–1303. <https://doi.org/10.1093/brain/awt202>
- Fu, R., Chen, C. J., & Jinnah, H. A. (2014). Genotypic and phenotypic spectrum in attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Molecular genetics and metabolism*, 112(4), 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.012>
- Fu, R., Chen, C. J., & Jinnah, H. A. (2014). Genotypic and phenotypic spectrum in attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Molecular genetics and metabolism*, 112(4), 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.012>
- Fu, R., Sutcliffe, D., Zhao, H., Huang, X., Schretlen, D. J., Benkovic, S., & Jinnah, H. A. (2015). Clinical severity in Lesch-Nyhan disease: the role of residual enzyme and compensatory pathways. *Molecular genetics and metabolism*, 114(1), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.11.001>
- Fu, R., Sutcliffe, D., Zhao, H., Huang, X., Schretlen, D. J., Benkovic, S., & Jinnah, H. A. (2015). Clinical severity in Lesch-Nyhan disease: the role of residual enzyme and compensatory pathways. *Molecular genetics and metabolism*, 114(1), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.11.001>
- Fumagalli, M., Lecca, D., Abbracchio, M. P., & Ceruti, S. (2017). Pathophysiological Role of Purines and Pyrimidines in Neurodevelopment: Unveiling New Pharmacological Approaches to Congenital Brain Diseases. *Frontiers in pharmacology*, 8, 941. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00941>
- Goodman, E. M., Torres, R. J., Puig, J. G., & Jinnah, H. A. (2014). Consequences of Delayed Dental Extraction in Lesch-Nyhan Disease. *Movement disorders clinical practice*, 1(3), 225–229. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12040>
- Guzman, G. L., & Zaritsky, J. J. (2022). Genetic Contributors to Kidney Stones in Children. In N. J. Paloian & K. L. Penniston (Eds.), *Diagnosis and Management of Pediatric Nephrolithiasis*. Cham: Springer International Publishing. (pp. 23-34). https://doi.org/10.1007/978-3-031-07594-0_3
- Hara, K. Y., & Kondo, A. (2015). ATP regulation in bioproduction. *Microbial cell factories*, 14, 198. <https://doi.org/10.1186/s12934-015-0390-6>

Références bibliographiques

- **Harris J. C.** (2017). Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. *Current opinion in psychiatry*, 31(2), 96–102. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000388>
- **Ichida, K., Hosoyamada, M., Hosoya, T., & Endou, H.** (2009). Chapter 38 - Primary Metabolic and Renal Hyperuricemia. In R. P. Lifton, S. Somlo, G. H. Giebisch & D. W. Seldin (Eds.), *Genetic Diseases of the Kidney* (pp. 651-660). San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-449851-8.00038-3>
- **Isola, G., Piccardo, I., De Mari, A., Alberti, G., & Migliorati, M.** (2022). Oral Self-Mutilation in Lesch-Nyhan Patients: A Cross-Sectional Study. *Journal of clinical medicine*, 11(20), 5981. <https://doi.org/10.3390/jcm11205981>
- **Jang, G., Shin, H. R., Do, H. S., Kweon, J., Hwang, S., Kim, S., Heo, S. H., Kim, Y., & Lee, B. H.** (2023). Therapeutic gene correction for Lesch-Nyhan syndrome using CRISPR-mediated base and prime editing. *Molecular therapy. Nucleic acids*, 31, 586–595. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.02.009>
- **Jathar, P., Panse, A. M., Jathar, M., & Gawali, P. N.** (2016). Lesch-Nyhan Syndrome: Disorder of Self-mutilating Behavior. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 9(2), 139–142. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1350>
- **Jinnah H. A.** (2009). Lesch-Nyhan disease: from mechanism to model and back again. *Disease models & mechanisms*, 2(3-4), 116–121. <https://doi.org/10.1242/dmm.002543>
- **Jinnah H. A.** 2000 Sep 25 [Updated 2020 Aug 6]. HPRT1 Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149/> Consulté: 25/03/2024
- **Jinnah, H. A., Sabina, R. I., & Van Den Berghe, G.** (2013). Chapter 187 - Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system. In: O. Dulac, M. Lasseonde & H. B. Sarnat (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 113, pp. 1827-1836): Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00052-6>
- **Jinnah, H. A., Sabina, R. L., & Van Den Berghe, G.** (2013). Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system. In: *Handbook of clinical neurology*, 113, 1827–1836. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00052-6>
- **Jinnah, H. A., Sabina, R. L., & Van Den Berghe, G.** (2013). Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system. *Handbook of clinical neurology*, 113, 1827–1836. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00052-6>

Références bibliographiques

- **Jinnah, H. A., Visser, J. E., Harris, J. C., Verdu, A., Larovere, L., Ceballos-Picot, I., Gonzalez-Alegre, P., Neychev, V., Torres, R. J., Dulac, O., Desguerre, I., Schretlen, D. J., Robey, K. L., Barabas, G., Bloem, B. R., Nyhan, W., De Kremer, R., Eddey, G. E., Puig, J. G., Reich, S. G., ... Lesch-Nyhan Disease International Study Group** (2006). Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain : a journal of neurology*, 129(Pt 5), 1201–1217. <https://doi.org/10.1093/brain/awl056>
- **Jungers, P., Joly, D., Blanchard, A., Courbebaisse, M., Knebelmann, B., & Daudon, M.** (2008). Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques [Inherited monogenic kidney stone diseases: recent diagnostic and therapeutic advances]. *Néphrologie & thérapeutique*, 4(4), 231–255. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2007.12.005>
- **Kamatani, N., Jinnah, H. A., Hennekam, R. C. M., & van Kuilenburg, A. B. P.** (2013). Chapter 95 - Purine and Pyrimidine Metabolism. In: D. Rimoïn, R. Pyeritz & B. Korf (Eds.), *Emery and Rimoïn's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition)* (pp. 1-38). Oxford: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-383834-6.00099-9>
- **Krach L. E.** (2001). Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. *Journal of child neurology*, 16(1), 31–36. <https://doi.org/10.1177/088307380101600106>
- **Laróvere, L. E., Fairbanks, L. D., Jinnah, H. A., Guelbert, N. B., Escuredo, E., Becerra, A., & Kremer, R. D. de .** (2021). Lesch-Nyhan Disease and Its Variants: Phenotypic and Mutation Spectrum of Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase Deficiency in Argentine Patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 9, e20200027. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0027>
- **Lesch, M., & Nyhan, W. L.** (1964). a familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *The American journal of medicine*, 36, 561–570. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90104-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90104-4)
- **Lesch, M., & Nyhan, W. L.** (1964). a familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *The American journal of medicine*, 36, 561–570. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90104-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90104-4)

Références bibliographiques

- **Mak, B. S., Chi, C. S., Tsai, C. R., Lee, W. J., & Lin, H. Y.** (2000). New mutations of the HPRT gene in Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatric neurology*, 23(4), 332–335. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00199-5](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00199-5)
- **Marie, S., Dewulf, J. P., & Nassogne, M.-C.** (2022). Disorders of Purine and Pyrimidine. In: J.-M. Saudubray, M. R. Baumgartner, Á. García-Cazorla & J. Walter (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, Berlin. (pp. 587-614) https://doi.org/10.1007/978-3-662-63123-2_32
- **Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K.** (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell communication and signaling : CCS*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-34>
- **Merriman, T. R., & Dalbeth, N.** (2010). Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 77(4), 328-334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2010.06.006>
- **Migeon B. R.** (2020). X-linked diseases: susceptible females. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(7), 1156–1174. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0779-4>
- **Moualek D, Saadi A, Assami S, Ali Pacha L**, publié le : 09/12/2021, Dystonie et hyperuricémie Et si c'était un syndrome de Lesch- Nyhan, Service de Neurologie, CHU Mustapha Bacha, Alger sur le site : <https://evenements.sante-dz.com/ANLEA/14/e posters/dystonie-et-hyperuricemie-et-si-c-etait-un-syndrome-de-lesch-nyhan> consulté le : 18/06/2024
- **Nassogne, M. C., Marie, S., & Dewulf, J. P.** (2023). Neurological presentations of inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 48, 69–77. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.11.013>
- **Nguyen, HV, Daudon, M, Réveillaud, RJ, Jungers, P**, 1987: Etude de la cristallurie spontanée chez les lithiasiques oxalo-calciques. *Néphrologie*, 8; 2: 65-69.
- **Nguyen, K. V., Naviaux, R. K., Paik, K. K., & Nyhan, W. L.** (2012). Lesch-Nyhan syndrome: mRNA expression of HPRT in patients with enzyme proven deficiency of HPRT and normal HPRT coding region of the DNA. *Molecular genetics and metabolism*, 106(4), 498–501. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.06.003>
- **Nyhan W. L.** (2005). Lesch-Nyhan Disease. *Journal of the history of the neurosciences*, 14(1), 1–10. <https://doi.org/10.1080/096470490512490>

Références bibliographiques

- **Nyhan, W. L.** (2007). Lesch-Nyhan Disease and Related Disorders of Purine Metabolism. *Tzu Chi Medical Journal*, 19(3), 105-108. doi: [https://doi.org/10.1016/S1016-3190\(10\)60001-8](https://doi.org/10.1016/S1016-3190(10)60001-8)
- **Nyhan, W. L.** (2012, March). Lesch–Nyhan Syndrome. In eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI : <https://10.1002/9780470015902.a0001457.pub2>
- **Nyhan, W. L., Sweetman, L., Carpenter, D. G., Carter, C. H., & Hoefnagel, D.** (1968). Effects of azathioprine in a disorder of uric acid metabolism and cerebral function. *The Journal of pediatrics*, 72(1), 111–118. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(68\)80413-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(68)80413-5)
- **Nyhan, W.L., & Hoffmann, G.F.** (2019). Lesch–Nyhan disease and variants, In: Atlas of Inherited Metabolic Diseases, (4th ed.). *CRC Press*, 496-508. <https://doi.org/10.1201/9781315114033>
- **Nyhan, W.L., Pesek, J.F., Sweetman, L., Carpenter, D.G., & Carter, C.** (1967). Genetics of an X-Linked Disorder of Uric Acid Metabolism and Cerebral Function. *Pediatric Research*, 1, 5-13. <https://doi.org/10.1203/00006450-196701000-00001>
- **Nyhan, W.L., Pesek, J.F., Sweetman, L., Carpenter, D.G., & Carter, C.** (1967). Genetics of an X-Linked Disorder of Uric Acid Metabolism and Cerebral Function. *Pediatric Research*, 1, 5-13. <https://doi.org/10.1203/00006450-196701000-00001>
- **Papachristodoulou, D., Snape, A., Elliott, W. H., and Elliott, D. C.** (2018). Nitrogen Metabolism : Nucleotide Metabolism. In : Biochemistry and Molecular Biology 6th edition. *Oxford University Press*, United Kingdom. 289-301.
- **Park, H. I., Kim, G. H., & Ahn, K. M.** (2023). Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 49(4), 228–232. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2023.49.4.228>
- **Rebai, I., Kraoua, I., Benrhouma, H., Rouissi, A., Turki, I., Ceballos-Picot, I., & Gouider-Khouja, N.** (2014). Lesch Nyhan syndrome: a novel complex mutation in a Tunisian child. *Brain & development*, 36(10), 921–923. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.01.006>
- **Seegmiller, J. E., Rosenbloom, F. M., & Kelley, W. N.** (1967). Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science (New York, N.Y.)*, 155(3770), 1682–1684. <https://doi.org/10.1126/science.155.3770.1682>
- **Sperling, O., Brosh, S., Boer, P., Liberman, U. A., & De Vries, A.** (1978). Allopurinol-induced xanthine lithiasis in a patient with partial deficiency of

Références bibliographiques

- hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. In Pathogenese und Klinik der Harnsteine VI: 6. Symposium in Bonn vom 13.–15. 4. 1978 (pp. 351-359). Steinkopff.
- **Stout, J. T., & Caskey, C. T.** (1985). HPRT: gene structure, expression, and mutation. *Annual review of genetics*, 19, 127–148. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.19.120185.001015>
 - **Tewari, N., Mathur, V. P., Sardana, D., & Bansal, K.** (2017). Lesch-Nyhan syndrome: The saga of metabolic abnormalities and self-injurious behavior. *Intractable & rare diseases research*, 6(1), 65–68. <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01076>
 - **Torres, R. J., & Puig, J. G.** (2007). Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 2, 48. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-48>
 - **Torres, R. J., Puig, J. G., & Ceballos-Picot, I.** (2011). Clinical utility gene card for: Lesch-Nyhan syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*, 19(1), 121–120. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.109>
 - **Townsend, M. H., Felsted, A. M., Ence, Z. E., Piccolo, S. R., Robison, R. A., & O'Neill, K. L.** (2019). Falling from grace: HPRT is not suitable as an endogenous control for cancer-related studies. *Molecular & cellular oncology*, 6(2), 1575691. <https://doi.org/10.1080/23723556.2019.1575691>
 - **Townsend, M. H., Robison, R. A., & O'Neill, K. L.** (2018). A review of HPRT and its emerging role in cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 35(6), 89. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1144-1>
 - **Visser, J. E., & Jinnah, H. A.** (2020). Purine Metabolism Defects: The Movement Disorder of Lesch–Nyhan Disease. In: D. Ebrahimi-Fakhari & P. L. Pearl (Eds.), *Movement Disorders and Inherited Metabolic Disorders: Recognition, Understanding, Improving Outcomes*. chapter, *Cambridge: Cambridge University Press*. (pp. 327–341). <https://doi.org/10.1017/9781108556767>
 - **Yamada, Y., Wakamatsu, N., Taniguchi, A., Kaneko, K., & Fujimori, S.** (2011). Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase (HPRT) Mutations in the Asian Population. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 30(12), 1248–1255. <https://doi.org/10.1080/15257770.2011.603714>

Annexes

Annexe 1

Annexe 1

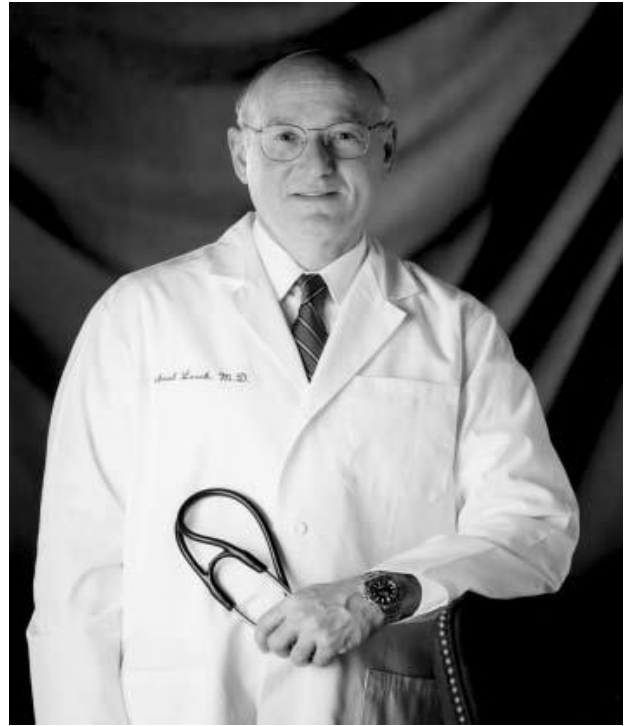


Figure I: William Nyhan en 2003 (Nyhan., 2005). **Figure II :** Michael Lesch en 2003 (Nyhan., 2005).

- **Nyhan W. L.** (2005). Lesch-Nyhan Disease. *Journal of the history of the neurosciences*, 14(1), 1–10. <https://doi.org/10.1080/096470490512490>

Annexe 2

Annexe 2

Tableau : Type de calcul d'acide urique identifié par analyse morpho-constitutionnelle et informations pertinentes du patient lithiasique

	Patient lithiasique 1	Patient lithiasique 2	Patient lithiasique 3	Patient lithiasique 4
N° dossier	79/24	/	82/24	108/24
Sexe	H	H	H	H
Âge (ans)	39	60	42	94
N° des Calculs	2	1	4	+6
Dimensions (mm)	<p>1^{er} calcul : $4 \times 3 \times 3$</p> <p>2^{ème} calcul : $4 \times 3 \times 2$</p>	<p>$1 \times 4 \times 3$</p>	<p>1^{er} calcul (plus grand) : $9 \times 3 \times 3$</p> <p>2^{ème} calcul : $3 \times 2 \times 2$</p> <p>3^{ème} calcul : $2,7 \times 2 \times 1$</p> <p>4^{ème} calcul (plus petit) : $2 \times 2 \times 1$</p>	<p>Calcul (plus grand) : $8 \times 9 \times 9$</p> <p>Calcul (plus petit) : $6 \times 5 \times 6$</p>
Type des calculs	IIIb	IIIb	<p>1^{er} calcul :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surface : IIIb/Ia - Section : Ia <p>2^{ème} calcul : IIIb/Ia</p> <p>3^{ème} calcul : Ia</p> <p>4^{ème} calcul : IIIb</p>	IIIa
Récidive ?	Non	Oui	Oui	Oui
Mode d'obtention des calculs	Expulsé spontanément	Expulsé spontanément	Expulsé spontanément	Expulsé spontanément / In situ

H : Homme, **F** : Femme

Annexes 3 : Matériels utilisés

1. Equipement du laboratoire d'analyses médicales

1.1.L'analyse dosage de l'acide urique :



Figure III : Spectrophotomètre



Figure IV : Micropipette de 1000 µl



Figure V : Réactifs en kits de BIOLABO

2. Équipement du laboratoire d'analyse des calculs urinaires STEVA

2.1. L'analyse morpho-constitutionnelle



Figure VI : Une loupe binoculaire



Figure VII : Pied à coulisse



Figure VIII : Bistouri



Figure IX : Pince

Annexe 3



Figure X : Mortier avec Pilon

2.2. L'analyse cristallurie :



Figure XI : Réfractomètre



Figure XII : Microscopie optique à polarisation



Figure XIII : Les lamelles et cellule Malassez




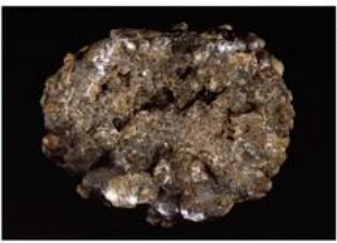



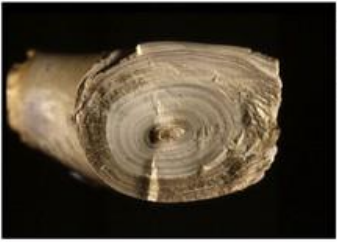




Figure XIV : pH mètre


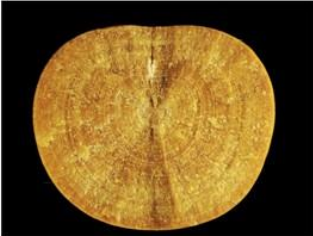






Annexe 4 : Les calculs urinaire de type I et III

1. Principales relations entre les calculs de type I et l'étiologie :

(Daudon *et al.*, 2016)

Morphological subtype	Stone morphology		Common etiology
	Surface	Section	
Main component <i>Whewellite</i> Type Ia			Dietary hyperoxaluria, low diuresis (high oxalate concentration) Randall's plaque
<i>Whewellite</i> Type Ib			Stasis, low diuresis Total crystalline conversion from weddellite to whewellite
<i>Whewellite</i> Type Ic			Primary hyperoxalurias (mainly type 1 by AGXT mutation)
<i>Whewellite</i> Type Id			Malformative uropathy, stasis and confined multiple stones
<i>Whewellite</i> Type Ie			Enteric hyperoxaluria Inflammatory bowel diseases (Crohn disease) Ileal resections Chronic pancreatitis

**2. Principales relations entre les calculs de type III et l'étiologie :
(Daudon *et al.*, 2016)**

Morphological subtype	Stone morphology		Common etiology
	Surface	Section	
<p><i>Main component</i> <i>Uric acid anhydrous</i></p> <p>Type IIIa</p>			Low urine pH, stasis prostate hypertrophy, metabolic syndrome, ammoniogenesis defect
<p><i>Uric acid anhydrous and/or dihydrate</i></p> <p>Type IIIb</p>			Insulin resistance, metabolic syndrome type 2 diabetes, ammoniogenesis defect, low urine pH
<p><i>Ammonium hydrogen urate or other urates</i></p> <p>Type IIIc</p>			Hyperuricosuria, neutral or alkaline urine pH, urinary tract infection by urea-splitting micro-organisms. Look for the cation associated with urate
<p><i>Ammonium hydrogen urate</i></p> <p>Type IIId</p>			Chronic diarrhea, electrolytes and alkali loss, high urate concentration in urine, low phosphate intake, laxative abuse

3. Classification française des calculs urinaire selon Daudon : (Pozdzik et al., 2022)

Surface	Section	MCC type/subtype	FITR component	Aetiology
Mammillary with frequent umbilication and Randall's plaque indicative of papillary origin. Color: brown	Compact concentric layers with a radiating organization. Color: brown	Ia	Whewellite	Intermittent and moderate hyperoxaluria (a high consumption of oxalate-rich foods or of hydroxyproline-rich foods, low intake of calcium) and /or low water intake resulting in low diuresis
Mammillary and rough without umbilication. Color: brown to dark brown	Compact unorganized sometimes, the presence of gaps. Color: brown, dark-brown	Ib	Whewellite	Stasis, low diuresis, crystalline, conversion from weddellite to whewellite
Budding. Color: light cream to pale yellow-brown (whitish in children)	Finely granular and poorly organized. Color: light cream to pale yellow-brown	Ic	Whewellite	Primary hyperoxaluria (most commonly type 1 related to AGXT mutation)
Smooth. Color: homogeneous, beige or pale brown	Compact with thin concentric layers. Color: beige or pale brown	Id	Whewellite	Malformative uropathy, stasis, presence of multiples stones
Locally budding, mammillary, or rough. Color: often heterogeneous, pale yellow-brown to brown	Locally unorganized and loose structure, locally more compact radiating	Ie	Whewellite	Enteric hyperoxaluria related to inflammatory bowel diseases, especially after ileal resection for Crohn's disease, in children with cystic fibrosis with a severe pancreatic deficit, after bariatric surgery such as jejuno-ileal bypass or Roux-en-Y gastrojejunal bypass
Spiculated with aggregated right angles and sharp edged bipyramidal crystals. Color: pale yellow-brown	Loose of radial crystallization. Color: pale yellow-brown	IIa	Weddellite	Hypercalciuria no matter what its cause with high urinary calcium/citrate molar ratio
Spiculated and showing aggregated bipyramidal crystals with blunt angles and ridges. Color: pale yellow-brown	Compact, unorganized crystallization. Color: pale yellow-brown	IIb	Weddellite	Both idiopathic hypercalciuria and moderate hyperoxaluria associated with stasis and low diuresis

(continued on next page)

Annexes 4

Surface	Section	MCC type/subtype	FITR component	Aetiology
Rough. Color: grey-beige to dark yellow-brown	Unorganized core with a diffuse concentric compact structure at the periphery. Color: grey-beige to dark yellow-brown	IIc	Weddellite	Hypercalciuria and an obstructive anatomic abnormality with multiple stones resulting from stasis conditions.
Homogeneous smooth. Color: homogeneous, typically orange, sometimes cream, ochre or yellowish	Homogeneous compact, concentric structure with a radiating organization. Color: typically, orange	IIIa	Uric acid anhydrous	low urine pH, stasis, prostate hypertrophy, metabolic syndrome, ammoniogenesis defect
Heterogeneous embossed, rough and porous surface. Heterogeneous color from beige to brown-orange	Poorly organized section with frequent porous areas. Color: orange	IIIb	Uric acid dihydrate \pm uric acid anhydrous	Insulin resistance, metabolic syndrome, type 2 diabetes, low urinary pH, ammoniogenesis defect
Homogeneous or slightly heterogeneous rough and locally porous. Color: homogeneous, cream to greyish	Unorganized porous. Color: whitish to greyish	IIIc	Urate salts, including ammonium hydrogen urate	Hyperuricosuria, no trial or alkaline urine pH, urinary tract infection by urea splitting microorganisms
Heterogeneous embossed, rough and porous, heterogeneous. Color: greyish to dark brown	Alternated layers, thick and brownish or thin and greyish, locally porous. Color: Sometimes, locally purplish	III d	ammonium hydrogen urate	Chronic diarrhoea, electrolytes and alkali loss, high urate concentration in urine, low phosphate intake, laxative abuse
Homogeneous rough. Color: whitish to beige	Poorly organized, or diffuse concentric layers. Color: whitish to beige	IVa1	Carbapatite	Hypercalciuria and/or urinary tract infection
Embossed and varnished with small cracks. Glazed appearance. Color: homogeneous, pale brown-yellow to pale brown	Section made of compact alternated layers, thick brown-yellow and thin beige. Often, multiple nuclei (from collecting duct origin)	IVa2	Carbapatite	Inherited or acquired distal renal tubular acidosis, Sjogren syndrome, chronic hepatitis

(continued on next page)

Annexes 4

Surface	Section	MCC type/subtype	FTIR component	Aetiology
Heterogeneous, both embossed and rough with confluent superficial deposits. Heterogeneous color: cream to dark brown	Section made of irregularly alternating thick, whitish, and thin, brown-yellow layers	IVb	Carbapatite other calcium phosphates (±struvite)	Latent urinary tract infection, especially if they contain small amounts of ACCP, whitlockite or struvite-markers of urinary tract infection. Sometimes related to the minor defect in tubular acidification, or hypercalciuria (primary hyperparathyroidism), especially when they also contain weddellite
Homogeneous made of amalgamate crystals with blunt angles and edges	Crude radial crystallization. Color: whitish	IVc	Struvite	Urinary tract infection by urease producing bacteria
Finely rough or dappled. Color: whitish to beige	Radial crystallization with more or less visible concentric layers. Color: whitish to beige	IVd	Brushite	Hypercalciuria, primary hyperthyroidism, phosphate leak, medullary sponge kidney
Rough surface. Color: yellowish	Poorly organized, sometimes a radiating organization. Color: yellowish	Va	Cystine	Cystinuria
Smooth. Color: homogeneous, cream to yellowish	Concentric layers at the periphery, an unorganized core. Color: heterogeneous, cream (periphery) to yellowish (core)	Vb	Cystine	Cystinuria associated with inadequate diet and or medical management or urinary stasis
Homogeneous matrix soft stones. Color: cream to pale brown	Unorganized section. Color: cream to pale brown	VIa	Proteins	Urinary tract infection and chronic pyelonephritis
Heterogeneous, irregularly rough, locally scaled. Color: dark brown to black	Crude and diffuse foliated. Color: dark brown to black. Other components often present in these stones may alter the structure and the color	VIb	Proteins ± drugs or metabolic compounds	Proteins with metabolic components or drugs (quinolones, triamterene, atazanavir, ...)

(continued on next page)

Surface	Section	MCC type/subtype	FTIR component	Aetiology
Homogeneous, smooth surface with clefts and scales. Color: dark brown	Dark brown protein shield surrounding a loose, unorganized light core containing whewellite crystals mixed with proteins	VIc	Proteins with whewellite	Typically seen, in end stage renal disease related to relatively high calcium concentration in the urine due to chronic calcium substitution and high vitamin D intake
Various morphologies and colors according to the stone composition (infrequent purines and drugs)	Variable organization and color according to the stone composition.	VII	Miscellaneous	Other aetiologies

- **Daudon, M., Dessombz, A., Frochot, V., Letavernier, E., Haymann, J.-P., Jungers, P., & Bazin, D. (2016).** Comprehensive morpho-constitutional analysis of

Annexes 4

urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *Comptes Rendus. Chimie*, 19(11-12), 1470-1491. Doi :

<https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.05.008>

- **Pozdzik, A., Hamade, A., Racapé, J., Roumeguère, T., Wolff, F., & Cotton, F.** (2022). The epidemiology of kidney stones in Belgium based on Daudon's morpho-constitutional classification: a retrospective, single-center study. *Comptes Rendus. Chimie*, 25, 1-22. doi: <https://doi.org/10.5802/crchim.18>

Annexe 5

Cristallurie

Cristallurie, c'est-à-dire la présence de cristaux dans les urines, est un phénomène naturel qui contribue à diminuer la sursaturation des substances présentes en très forte concentration (Daudon, 2015).

Les étapes de la lithogénèse

Le processus de la lithogénèse peut être décomposé en sept étapes qui se succèdent ou s'entremêlent au cours de la formation d'un calcul. Ces étapes sont les suivantes :

- La sursaturation des urines
- La germination cristalline
- La croissance des cristaux
- L'agrégation des cristaux
- L'agglomération cristalline
- La rétention des particules cristallisées
- La croissance du calcul (Daudon et al., 2008).

La sursaturation des urines est l'élément fondamental qui conditionne le risque de formation des cristaux.

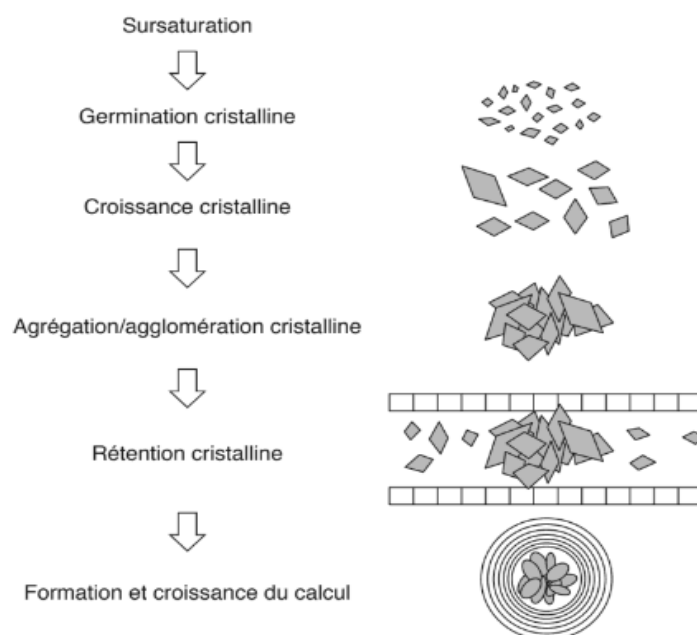


Figure XV : Principales étapes de la lithogénèse (Daudon et al., 2012).

Annexes 5

- **Daudon M. (2015).** Cristallurie [Crystalluria]. *Nephrologie & thérapeutique*, 11(3), 174–190. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.03.003>
- **Daudon, M., Traxer, O., Jungers, P., (2012).** Lithogénèse. In : LITHIASE URINAIRE 2e édition, 11, rue Lavoisier 75008 Paris.124-195.
- **Daudon, M., Traxer, O., Lechevallier, E., & Saussine, C. (2008).** La lithogénèse. *Progrès en Urologie*, 18(12), 815-827. doi: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2008.09.032>