



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE ABBES LAGHROUR – KHENCHELA –

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

**Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de

**Master académique en Biologie**

**FILIERE : Sciences Biologiques**

**OPTION: Génétique**

**Thème:**

**La galactosémie :  
Etude génétique et biochimique**

**Présenté par :**

BOUZEKRI Soumia

GUENIS Amira

**Soutenu le : 11 juin 2018**

**Jury de soutenance :**

**Présidente :** Mme. DJEMIL Randa (M.C.B) Université Abbes Laghrou – Khenchela-  
**Encadreur :** Mme. KRIM Meriem (M.C.B) Université Abbes Laghrou – Khenchela-  
**Examineur :** M. BOUSAA AbdElhalim (M.A.A) Université Abbes Laghrou – Khenchela-

**Année Universitaire : 2017 -2018**



## *Remerciements*



*En premier lieu, nous tenons à remercier notre **DIEU**, notre créateur pour nous avoir donné la force pour accomplir ce travail.*

*Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à tous nos professeurs qui ont contribués à notre formation pendant toutes les années précédentes*

*Nous désirons exprimer notre profonde et vive reconnaissance à notre encadreur **Madame KRIM***

*Qui a mis toute sa compétence à notre disposition, pour ces directives et conseils judicieux et pour son suivi régulier à l'élaboration de ce modeste travail.*

*Nous remercions également tous les membres du jury d'avoir accepté de juger notre modeste travail.*

***Madame DJEMIL** : Un grand honneur que vous soyez la présidente du jury de soutenance, nous vous exprimons notre gratitude d'avoir apporté une attention particulière à ce travail.*

***Monsieur BOUSSAA A.H** : Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nos derniers remerciements et ce ne sont pas les moindres, vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.*



## *Dédicace*

### *Je dédie ce mémoire :*

*A mes très chers parents ...*

*Ma mère **FATMA GOURMI**, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Mon père **MAHIOU**, qui peut être fier et trouve ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*Mes frères **MOUSSA, ZIN DDIN** et sœurs **RABIAA, NADHIRA, MANAL** et **WARDA** qui n'ont pas cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.*

*A mon binôme **AMIRA GUENNIS**.*

*Aussi A mes amis et camarades **FADILA, HOUDA, LINA, SABRINA, IBTISSEM, KHADIDJA** ... et tous mes amis de promotion « génétique ».*

*Et l'ensemble des enseignants du département de Biologie.*

**SOUMIA**

*Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A ceux qui m'ont donné la vie, le symbole de tendresse, qu'ils se sont sacrifiés pour mon bonheur et ma réussite.*

*A ma mère \*zoulikha\* .*

*A mon père \*Saleh\* ,*

*A mon Encadreur : Mme Krim Meriem*

*A mon cher frère : \* Haroun\**

*A mes sœurs : \* Abir\* , \* Samah\* , \* Hassna\* et la petite \* Manel\**

*Une salutation spéciale à mon fiancé **Abderazak***

*A toute mes familles (**Guenis**) mes oncles (Salim et Khaled et Lamin et Djamel et Madjid et Nouredine et Amar Miloud) ; mes tantes et les grands-parents.*

*A mes amies : Soumia bouzekri et Fadhila yahyau*

*A tout l'ensemble des enseignants du département de biologie.*

*A toutes mes amies, a toute ma promotion 2017\*2018 et tous  
Les étudiants de Biologie.*

*Surtout la Promotion « génétique ».*

*Enfin, A tous ceux qui m'estiment et m'aiment.*

*AMIRA*



# Table des matières

Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Résumés	
Introduction	1
Partie I : Etude bibliographique	
Chapitre I : Notion fondamentale	
1. Métabolisme du galactose	3
2. Transformation en glucose : voie de Leloir	3
3. Autres voies métaboliques du galactose	4
4. Production endogène de galactose	5
a. Phosphorylation du galactose	6
b. Formation d'UDP galactose et sa conversion en UDP-Glucose	6
c. Rôle de l'UDP galactose dans les réactions biosynthétiques	7
Chapitre II : La maladie de galactosémie	
1. Histoire de la galactosémie	8
2. Définition	8
3. Les types de galactosémie	9
a. La galactosémie de type I :(La galactosémie classique)	9
b. La galactosémie de type II :(carence en galactokinase)	10
c. La galactosémie de type III :(aussi appelée carence en galactose Épimérase)	10
4. Les fréquences de chaque type	10
5. Les symptômes	10
6. Les causes	11
7. Les manifestations cliniques	13
8. Les manifestations biologiques	14
9. Les conséquences de la galactosémie	14
10. Diagnostic de la galactosémie	16

11. Les traitements	17
Partie II : Etude génétique	
1. Aspect génétique	20
2. Description de gènes de la galactosémie	20
2.1. Gène GALT (galactose-1-phosphate uridylyltransférase)	20
2.2. Gène GALK1 (galactokinase 1)	21
2.3. Gène GALE (UDP-galactose-4-épimérase)	21
3. Transmission génétique de la galactosémie	22
4. Relation entre le génotype / phénotype.	24
5. L'incidence de la maladie dans quelques pays	24
Partie III : Etude biochimique	
1. Dosage du galactose 1-phosphate	24
1.1. Nom de l'analyse	27
1.2. Dosage enzymatique	27
1.3. Principe de dosage	27
1.4. Matériel et préparation	28
1.5. Techniques de prélèvement sanguin	29
1.6. Technique du test	29
1.7. Résultats	30
Discussion	31
Conclusion	35
Références bibliographiques	36

## Liste des figures

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Structure du galactose et du glucose	<b>3</b>
<b>2</b>	La voie de Leloir	<b>4</b>
<b>3</b>	Voies métaboliques alternatives du galactose	<b>5</b>
<b>4</b>	Production endogène de galactose	<b>6</b>
<b>5</b>	Symptômes de la galactosémie	<b>11</b>
<b>6</b>	Mécanismes pathogéniques de la galactosémie	<b>16</b>
<b>7</b>	Les produits alimentaires qui pourraient être utilisé par les patients galactosémies	<b>19</b>
<b>8</b>	La localisation génétique et cytogénétique de mutation GALT sur le Chromosome 9	<b>21</b>
<b>9</b>	La localisation génétique et cytogénétique de mutation GALK sur le Chromosome 17	<b>21</b>
<b>10</b>	La localisation génétique et cytogénétique de mutation GALE sur le Chromosome 1	<b>22</b>
<b>11</b>	Transmission de la galactosémie	<b>22</b>
<b>12</b>	Prévalence de la galactosémie dans certains pays	<b>26</b>
<b>13</b>	Les tubes des analyses	<b>28</b>
<b>14</b>	Papier buvard	<b>28</b>
<b>15</b>	Prélèvement de la main	<b>29</b>
<b>16</b>	Prélèvement au talon	<b>29</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Causes de la galactosémie.	<b>12</b>
<b>2</b>	La prévalence de la galactosémie dans différents pays.	<b>25</b>

# *Résumés*

### Résumé

La galactosémie congénitale est une maladie métabolique liée à un déficit enzymatique du métabolisme du galactose. Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. L'accumulation du galactose ou ses dérivés dans le sang peut engendrer des altérations dangereuses au niveau de différents organes. La galactosémie se divise en trois types : Le type I pour le déficit enzymatique GALT (galactose-1-phosphate uridyl transférases), le type II est pour GALK (galactose kinase) et le type III pour GALE (uridine diphosphate galactose-4-épimérase).

Notre travail a pour but d'étudier la maladie de galactosémie en deux axes différents : un axe génétique qui repose sur la transmission et la prévalence de la maladie et un axe biochimique qui explique le diagnostic de la maladie par le dosage enzymatique.

En raison de notre incapacité de faire le travail pratique pour plusieurs raisons, y compris le manque de moyens dans nos laboratoires et l'absence de la suivie statistique au niveau des hôpitaux, notre travail s'est basé sur la documentation. En termes de notre étude, nos recherches ont montré que la maladie de galactosémie est très rare voire absente dans la wilaya de Khenchela ce qui peut être considéré positif d'une part et négatif d'autre part, car l'absence de cette maladie a conduit à l'absence du développement des moyens et des dispositifs pour sa prise en charge.

Enfin, un régime spécifique, pauvre en galactose est strictement recommandé pour les personnes atteintes de la galactosémie pour réduire ses effets néfastes.

**Mots clés** : Galactosémie, galactose, aspect génétique, dosage biochimique, prévalence.

## **Abstract**

Congenital galactosemia is a metabolic disorder related to enzyme deficiency of galactose metabolism. It is a hereditary disease with autosomal recessive transmission. The accumulation of galactose or its derivatives in the blood can cause dangerous alterations in different organs. Galactosemia is expressed in three types: Type I for enzymatic deficiency GALT (galactose-1-phosphate uridyl transferases), type II for GALK (galactose kinase) and type III for GALE (uridine diphosphate galactose-4-epimerase).

Our work aims to study galactosemia in two different ways: a genetic axis which is based on the transmission and prevalence of the disease and a biochemical axis which explains the diagnosis of the disease by the enzymatic assay.

Due to our inability to do the practical work for several reasons, including the lack of resources in our laboratories and the lack of statistical monitoring at the hospitals, our work was based on documentation. In terms of our study, our research has shown that galactosemia is very rare or absent in Khenchela which can be considered positive on the one hand and negative on the other, because the absence of this disease has leads to the lack of development of means and devices for its medical care.

Finally, a specific diet, low in galactose is strictly recommended for people with galactosemia to reduce its harmful effects.

**Key words:** Galactosemia, galactose, genetics, biochemical assay, prevalence.

## الملخص

الغللاكتوزيميا الخلقية هو اضطراب أضي متعلق بنقص إنزيمي لعملية الأيض للغالكتوز. وهو مرض وراثي ينتقل عن طريق النمط المتنحي. تراكم الجلاكتوز أو مشتقاته في الدم يمكن أن يسبب تغيرات خطيرة في العديد من الأعضاء. الغللاكتوزيميا تنقسم إلى ثلاثة أنواع: النوع الأول نقص انزيم GALT ( galactose-1-phosphate uridyl transférases)، والنوع الثاني هو GALK (galactose kinase) والنوع الثالث GALE (uridinediphosphate galactose-4-épimérase).

يهدف عملنا الى دراسة الغللاكتوزيميا في محورين مختلفين: محور على أساس الانتقال الوراثي وانتشار المرض ومحور بيوكيميائي يشرح تشخيص المرض عن طريق الفحص الأنزيمي. بسبب عدم قدرتنا على القيام بالجزء العملي للعديد من الأسباب، بما في ذلك نقص الموارد في مختبراتنا وعدم وجود المتابعة الإحصائية في المستشفيات، استند عملنا على الوثائق. في ما يخص دراستنا، لقد أظهرت أبحاثنا أن مرض الغللاكتوزيميا نادر ان لم نقل غير موجود في ولاية خنشلة ما يمكن اعتباره إيجابيا من جهة و سلبي من جهة أخرى، لأن غياب هذا المرض يؤدي إلى عدم تطوير وسائل وأجهزة للتكفل به. وأخيرا ، ينصح بشدة اتباع نظام غذائي معين ، خالي من الجالاكتوز للأشخاص الذين يعانون من الغللاكتوزيميا للحد من آثاره الضارة.

الكلمات المفتاحية: الجلاكتوزيميا ، الجالاكتوز ، الوراثة ، الفحص البيوكيميائي ، الانتشار.

## Table des matières

Introduction

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : Notion fondamentale

1. Métabolisme du galactose
2. Transformation en glucose : voie de Leloir
3. Autres voies métaboliques du galactose
4. Production endogène de galactose
  - 4.a. phosphorylation du galactose
  - 4.b. formation d'UDP galactose et sa conversion en UDP-Glucose
  - 4.c. rôle de l'UDP galactose dans les réactions biosynthétiques

Chapitre II : La maladie de galactosémie

1. Histoire de la galactosémie
2. Définition de la galactosémie
3. Les types de galactosémie
  - type I : (La galactosémie classique)
  - type II : (carence en galactokinase)
  - type III : (aussi appelée carence en galactose Épimérase)
4. les fréquences de chaque type
5. les symptômes
6. les causes
  1. Défaut enzymatique GALT
  2. Défaut enzymatique GALK
  3. Défaut enzymatique GALE
7. Les conséquences de la galactosémie
8. Diagnostic de la galactosémie
9. les traitements de la galactosémie

Partie II : Etude génétique

1. aspect génétique
2. Description de gènes de galactosémies
  - a. GALT gène (galactose-1-phosphate uridylyltransférase)
  - b. GALK1 gène (galactokinase 1)

c. GALE gène (UDP-galactose-4-épipimérase)

3. Transmission génétique de galactosémie

4. La relation entre le génotype / phénotype de gène GALT

Partie III : Etude biochimique

1. Dosage enzymatique

2. L'incidence de la maladie dans quelque pays

# *Introduction*

### **Introduction :**

Les maladies génétiques sont causées par un ou plusieurs mutations nucléotidiques qui sont réfléchies à la séquence protéique comme des mutations ponctuelles dans la plupart des cas (**Forges et Monnier-Barbarino, 2003**).

La galactosémie classique est une maladie génétique autosomique récessive qui résulte de la perte profonde de l'enzyme galactose-1- phosphate uridylyltransférase (GALT, EC 2.7.7.12) (**Liu et al., 2015**), qui provoque l'incapacité à métaboliser le galactose dans le corps (**EGS, 2018**). Ce dernier est un sucre ubiquitaire dont sa source alimentaire la plus importante est représentée par le lactose contenant dans le lait et ses dérivés. La production endogène du galactose est estimée à environ 1,1 à 1,3 g/j (**Berry et al., 1997**).

Notre corps convertit le galactose en intermédiaires glycolytiques par la voie de Leloir (**EGS, 2018**). La principale voie métabolique du galactose concerne sa transformation en glucose par épimérisation du groupement hydroxyle en C4. Cette voie est importante en cas de galactosémie (**Forges et Monnier-Barbarino, 2003**).

La galactosémie est causée par la mutation du gène des enzymes codant pour la voie de Leloir ou le dysfonctionnement de ces enzymes. Les types de galactosémie sont dus à des différentes déficiences enzymatiques. Le type I est pour le déficit enzymatique GALT (galactose-1-phosphate uridylyl transférase), le type II est pour GALK (galactose-kinase) et le type III est pour GALE (uridine diphosphate galactose-4-épimérase). Les altérations structurales de la conformation de l'enzyme, dues à un gène défectueux, entraînent une perte d'activité enzymatique en perturbant le site actif enzymatique. Ceci provoque l'accumulation du galactose et de ses dérivés dans l'organisme causant ainsi de nombreux problèmes comme : les cataractes, les lésions cérébrales et les dommages au foie, etc.... Les principaux symptômes de la galactosémie sont : la perte de poids, le jaunisse, le vomissement etc. Cette maladie est diagnostiquée par le nombre d'essai comme le test génétique, le test sanguin, le test d'urine, le criblage de nouveau-né. Pour le traitement de la galactosémie, un régime alimentaire strict est recommandé aux patients (**EGS, 2018**).

A la lumière de ces données, notre travail a pour objectif d'apporter des éclaircissements sur la galactosémie d'une part, et d'étudier la maladie d'un point de vue biochimique et génétique.

Notre travail est réparti en trois parties :

- ❖ Une étude bibliographique dans laquelle nous allons présenter la galactosémie en deux chapitres : notions fondamentales et la maladie de galactosémie.
- ❖ Une étude génétique portera sur l'aspect moléculaire, le mode de transmission et la prévalence de la maladie.
- ❖ Une étude biochimique où nous allons décrire la méthode du diagnostic de la galactosémie (dosage de galactose -1 -phosphate uridyl transférase).

*Partie I*

*Etude*

*Bibliographique*

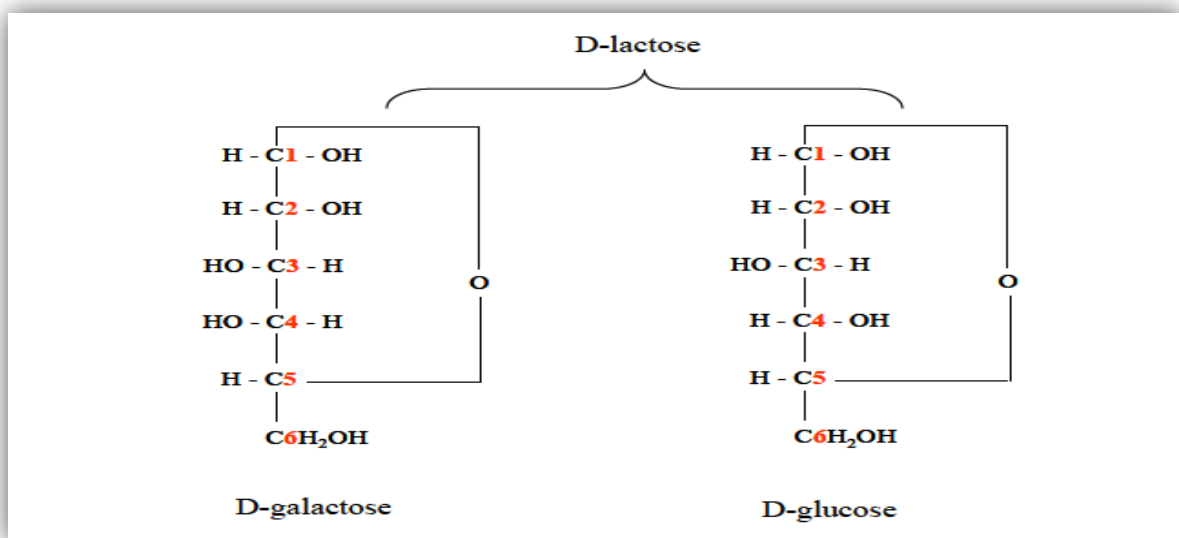
*Chapitre I*

*Notions*

*Fondamentales*

## 1. Métabolisme du galactose :

Le galactose est un sucre ubiquitaire qui se trouve dans certains fruits, légumes, boissons et produits fermentés. Cependant, la source alimentaire la plus importante est représentée par le lait et ses dérivés, dont le principal sucre est le lactose, un disaccharide formé de glucose et de galactose (figure 1). En plus de l'apport alimentaire qui représente environ 3 à 14 g/j, l'organisme humain peut également produire du galactose à partir du glucose, et mobiliser des molécules de galactose associées aux glycoprotéines ou aux mucopolysaccharides, dans le cadre de leur recyclage. Cette production endogène de galactose est estimée à environ 1,1 à 1,3 g/j (**Berry *et al.*, 1997**).



**Figure 1** : Structure du galactose et du glucose (**Lacombe, 2013**).

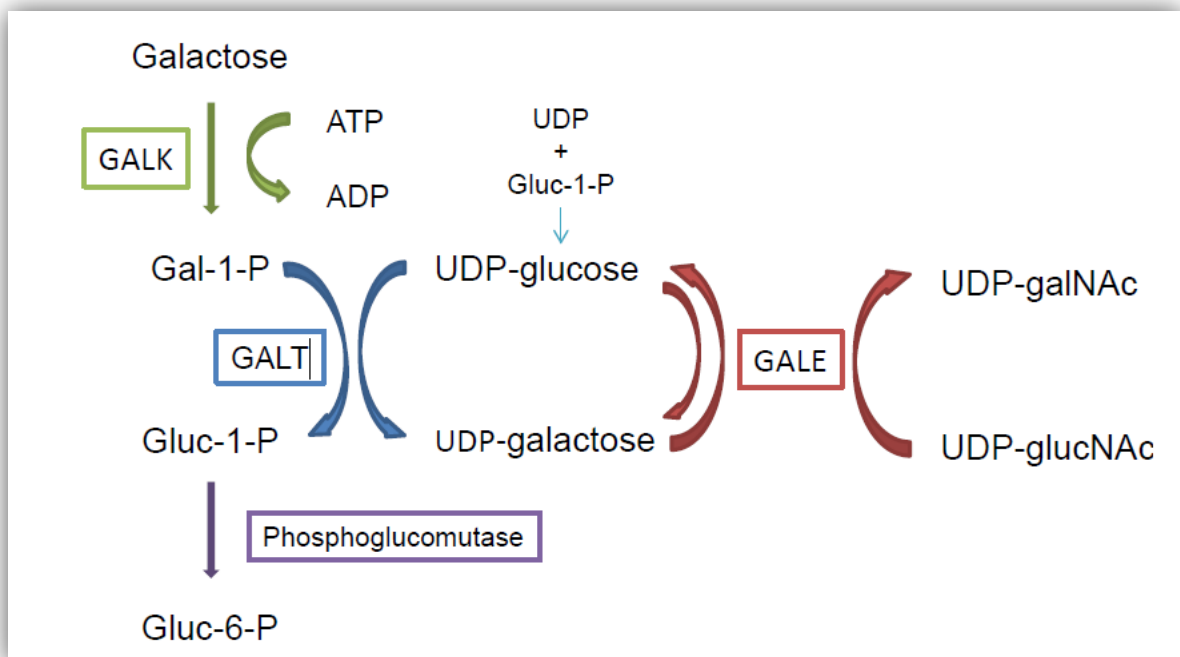
## 2. Transformation du galactose en glucose : voie de Leloir

La principale voie métabolique du galactose concerne sa transformation en glucose par épimérisation du groupement hydroxyle en C4. Cette réaction comporte trois étapes enzymatiques qui constituent la voie de Leloir (figure 2) :

- Phosphorylation du galactose en galactose-1-phosphate par la galactokinase avec consommation d'ATP ;
- Fixation d'un radical uridinediphosphate (UDP) provenant d'une molécule d'UDP-glucose par la galactose-1-phosphate uridylyltransférase (Galt). Cette double réaction permet la formation d'UDP-galactose et de glucose-1-phosphate. L'UDP-galactose constitue le point de départ de toutes les réactions de galactosylation au cours desquelles du galactose est incorporé dans les chaînes glucidiques des glycoprotéines et des

glycolipides. Le glucose-1-phosphate peut être transformé en glucose-6-phosphate et rejoindre le métabolisme énergétique de la glycolyse ;

- Transformation de l'UDP-galactose en UDP-glucose par l'UDP-galactose 4'-épimérase. L'UDP-glucose rejoint l'étape n° 2 dans une boucle réactionnelle qui permet l'élimination progressive du galactose à métaboliser. Physiologiquement, cette voie métabolique est extrêmement efficace et rapide des études utilisant du galactose marqué par un isotope radioactif ont montré qu'après une charge de galactose, 50 % de la dose administrée est transformée en glucose dans les 30 minutes qui suivent (Segal *et al.*, 1995).



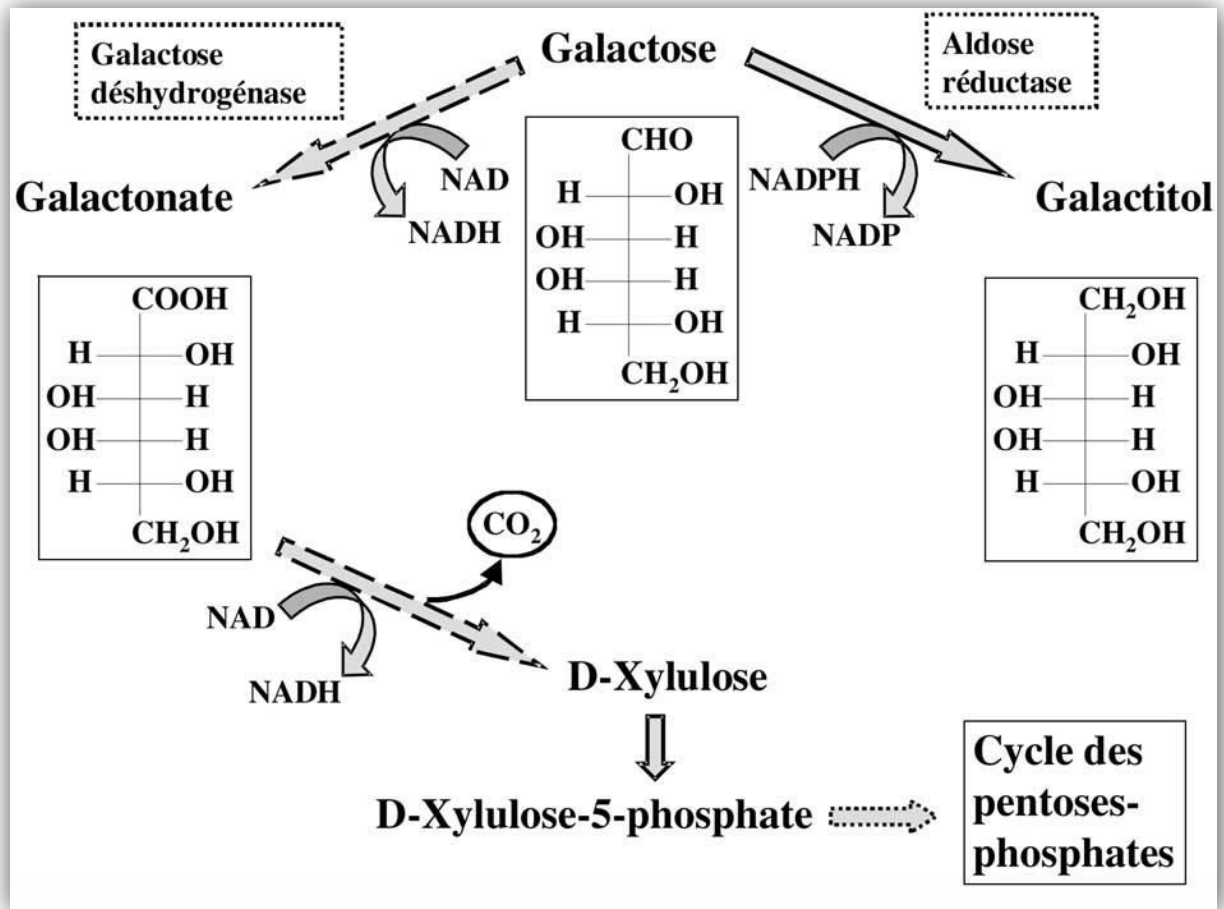
**Figure 2 :** La voie de Leloir (Welling, 2017).

### 3. Autres voies métaboliques du galactose :

Alternativement et surtout en cas de blocage enzymatique sur la voie de Leloir, le galactose peut être réduit en galactitol ou oxydé en galactonate (figure 3). La réduction en C1 du galactose en galactitol se fait essentiellement sous l'action d'une aldose-réductase qui utilise le NADPH comme cofacteur. Le galactitol n'est pas métabolisé davantage et doit être éliminé par les urines. Cette voie métabolique est importante en cas de galactosémie, comme en témoignent les concentrations élevées du galactitol dans le sérum et les urines des patients, même sous un régime hypogalactosique strict. Une partie des effets toxiques du galactose sont très probablement dus à ce catabolite. Le galactose peut

également être oxydé par une déshydrogénase en galactonate. En libérant du CO<sub>2</sub>, ce dernier peut être transformé en D xylulose qui peut rejoindre, après phosphorylation, la voie des pentoses-phosphates (Segal *et al.*, 1995).

Des études utilisant des traceurs radioactifs ont montré que chez les sujets galactosémies, cette voie est fonctionnelle bien que minoritaire par rapport à la formation de galactitol. Néanmoins, elle permet de métaboliser très lentement une partie du galactose ingéré et surtout, du galactose formé de novo (Segal, 1998).



**Figure 3 :** Voies métaboliques alternatives du galactose (Forges et Monnier-Barbarino, 2003).

#### 4. Production endogène de galactose :

Du galactose peut être produit par les cellules humaines à partir du glucose, qui, après phosphorylation en glucose-6-phosphate, puis en glucose-1-phosphate, est transformé en UDP-glucose par une UDP-glucose pyrophosphorylase (figure 4). L'UDP-glucose est ensuite transformé en UDP-galactose par l'épimérase décrite plus haut, puis en galactose-1-phosphate par une pyrophosphatase et enfin en galactose par une phosphatase.

Cette « voie de Leloir à l'envers » représente l'essentiel de la production endogène de galactose qui, chez l'adulte, correspond à environ 1 mg/kg/j, alors qu'un régime hypogalactosique strict n'apporte qu'environ 20–40 mg/j. Sur le plan physiopathologique, cette notion permet d'expliquer, au moins partiellement, les complications de la maladie qui peuvent apparaître en dépit d'une restriction alimentaire très stricte en galactose (Forges et Monnier-Barbarino, 2003).



Figure 4 : Production endogène de galactose (Forges et Monnier-Barbarino, 2003).

**a. Phosphorylation du galactose :**

Comme les autres hexoses le galactose doit être phosphorylé avant d'être métabolisé. La plupart des tissus ont l'enzyme spécifique dans ce but, la galactokinase. Le galactose qui arrive par le flux sanguin est phosphorylé par la galactokinase hépatique en galactose 1-phosphate. L'ATP est le donneur du phosphate (Ferchichi, 2009).

**b. Formation d'UDP -galactose et sa conversion en UDP -glucose :**

Le galactose1-phosphate ne peut pas entrer dans la voie glycolytique. Pour ce faire il faut qu'il soit converti en glucose 1-phosphate. La conversion est obtenue à travers une

séquence de réactions (figure 4). Elle conduit à la formation d'un intermédiaire très important, UDP- galactose. Ce dernier est obtenu à partir d'un transfert de l'UDP entre l'UDP- glucose et le galactose 1-phosphate avec libération du glucose 1-phosphate. La réaction est catalysée par l'UDP- glucose galactose 1-phosphate uridylyltransférase (**Ferchichi, 2009**).

### **c. Rôle de l'UDP -galactose dans les réactions biosynthétique :**

Autre sa transformation en UDP- glucose, il est le donneur d'unités de galactose dans un nombre de voies biosynthétiques, incluant la synthèse du lactose, des glycoprotéines, des glycolipides et des glycosaminoglycanes. En cas d'absence de galactose dans le régime les besoins en galactose peuvent être satisfaits par le système d'inter conversion de UDP- glucose en UDP- galactose assurée par l'UDP-hexose 4-épimérase qui catalyse une réaction réversible (**Ferchichi, 2009**).

# *Chapitre II*

## *La maladie de galactosémie*

### 1. Histoire de la galactosémie :

La galactosémie classique a été décrite pour la première fois par Von Reuss en 1908 (**Keith *et al.*, 2005**) a rapporté un nourrisson allaité, avec un retard de croissance, une hypertrophie du foie et de la rate et une «galactosurie». Ce nourrisson a cessé d'excréter du galactose dans l'urine lorsque les produits laitiers ont été retirés de l'alimentation. Le bébé, cependant, est mort plus tard à cause d'autres complications (le bébé avait aussi reçu du thé avec du cognac comme traitement). Une autopsie a révélé une cirrhose du foie, qu'ils pensaient être dus à l'ingestion d'alcool par le nourrisson. Bien que la confirmation du diagnostic n'ait pas été possible à ce moment-là (**site web 1**). Au milieu des années 1950, Komrower et Kalckar ont démontré l'accumulation de galactose-1-phosphate dans les érythrocytes, et l'état était enzymatiquement défini comme une déficience de la galactose-1-phosphate uridyltransférase (GALT) par (**Keith *et al.*, 2005**).

Bien que les cliniciens aient reconnu la galactosémie très tôt au début du siècle, le gène défectueux qui l'a causée n'a été découvert qu'en 1956. Une autre percée importante a été la découverte d'une méthode de dépistage néonatal en 1963. Cette méthode a été développée par Guthrie et Paigen. La galactosémie était le deuxième trouble détectable par les méthodes de dépistage des nouveau-nés par Robert Guthrie (**site web 2**). Avant cette caractérisation enzymatique, Mason et Turner démontré que la restriction de galactose alimentaire pourrait soulager les symptômes néonataux aigus (**Keith *et al.*, 2005**).

### 2. Définition :

La galactosémie congénitale est une maladie métabolique, héréditaire, à transmission autosomique récessive liée à un déficit enzymatique du métabolisme du galactose (**Braham *et al.*, 2012**) qui résulte d'un défaut dans l'une des enzymes suivantes: galactokinase (GALK), GAL-1-phosphate uridyltransférase (GALT) et l'uridine diphosphate-GAL-4-épimérase (GALE). La plus commune forme de galactosémie résulte d'un défaut de l'activité de la GALT. Le dysfonctionnement de ces enzymes est dû à des mutations au niveau des gènes : GALT, GALK et GALE (9p13, 17q24, 1p36) (**Site web 3**). L'incidence de cette maladie est estimée de 1/40 000-60 000 des naissances vivantes (**Kerckhove *et al.*, 2015**). La galactosémie n'est pas une condition unique ou discrète; c'est une famille de troubles résultant d'une perte d'activité partielle à profonde de l'une des trois enzymes de la voie de Leloir (**Brook *et al.*, 2015**).

Chez le nouveau-né, alors qu'un régime alimentaire sans galactose élimine la symptomatologie aiguë, les affections chroniques, le retard intellectuel et les troubles de la reproduction persistent. Des études récentes ont permis d'associer la galactosémie au syndrome de déficience en hydrates de carbone des glycoprotéines (**Prestoz et Petry, 2000**).

L'ensemble des recherches actuelles concernant la pathogénie de la galactosémie vise essentiellement à mettre en place des stratégies thérapeutiques afin d'éviter l'apparition des troubles neurologiques et endocriniens par une limitation de galactose et de ses dérivés dans l'organisme et à rechercher un traitement qui pourrait stimuler des voies secondaires du métabolisme afin de métaboliser les dérivés toxiques du galactose et d'augmenter le taux de l'UDP-galactose, nécessaire à la galactosylation des protéines et des lipides (**Prestoz et Petry, 2000**).

La galactosémie congénitale constitue à l'heure actuelle un problème de santé publique dans le monde, puisqu'elle entraîne des manifestations très graves pouvant menacer la vie de l'enfant ou conduire au décès (**Braham et al., 2012**).

### 3. Les types de galactosémie :

Le monosaccharide, le galactose, est métabolisé chez l'homme et d'autres espèces principalement par les activités séquentielles de trois enzymes, galactokinase (GALK EC 2.7.1.6), galactose-1 la phosphatase uridyltransférase (GALT EC 2.7.7.12) et l'uridinediphosphate (UDP) -galactose 4-épimérase (GALE EC 5.1.3.2), qui constituent ensemble la voie de Leloir. L'altération de l'activité de l'une de ces trois enzymes perturbe le métabolisme du galactose, conduisant ainsi à la galactosémie, ou à l'accumulation du galactose et/ou ses métabolites dans le sang (**Demirbas et al., 2018**).

La maladie prend 3 formes selon l'enzyme déficitaire :

- a. **La galactosémie de type I :** (La galactosémie classique) : elle est provoquée par un déficit de l'enzyme galactose-1-phosphate uridyltransférase. C'est une maladie métabolique héréditaire par mutation du gène GALT (Chr 9p13) (**Site web 4**). La perte de GALT conduit à la galactosémie classique variante ou Duarte, en fonction des allèles GALT présents et le résultat d degré d'altération enzymatique. Dans le cas de la galactosémie classique, le patient ne parvient pas à dégrader le galactose. Dans le cas de la galactosémie Duarte, la dégradation du galactose est réduite, mais le patient ne développe aucun symptôme de la galactosémie (**Welling et al, 2017**).

- **La galactosémie Variante :** elle résulte d'une carence en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT). La carence en GALT entraîne l'accumulation du galactose et la production de galactitol (**Kotb et al., 2018**).
- **La galactosémie Duarte:** Duarte galactosémie est une condition légère à asymptomatique résulte de la perte partielle de l'activité GALT; les individus avec La galactosémie Duarte montre près de 25 % de GALT résiduel activité et porter une galactosémie «G» quand l'allèle est profondément altéré ou D quand l'allèle est légèrement altéré. (**Demirbas et al., 2018**).
- b. La galactosémie de type II** (aussi appelée carence en galactokinase) : c'est la déficience en galactose-6-phosphate la fréquence de cette forme est inférieure. Elle est une maladie métabolique héréditaire par mutation du gène GALK1 (Chr 17q24) (**Site web 4**).
- c. La galactosémie de type III** (aussi appelée carence en galactose épimérase) : il s'agit d'un déficit dans l'uridinediphosphate (UDP) galactose-4-épimérase. Elle est une maladie métabolique héréditaire par mutation du gène GALE (Chr 1p35–p36) (**Site web 4**).

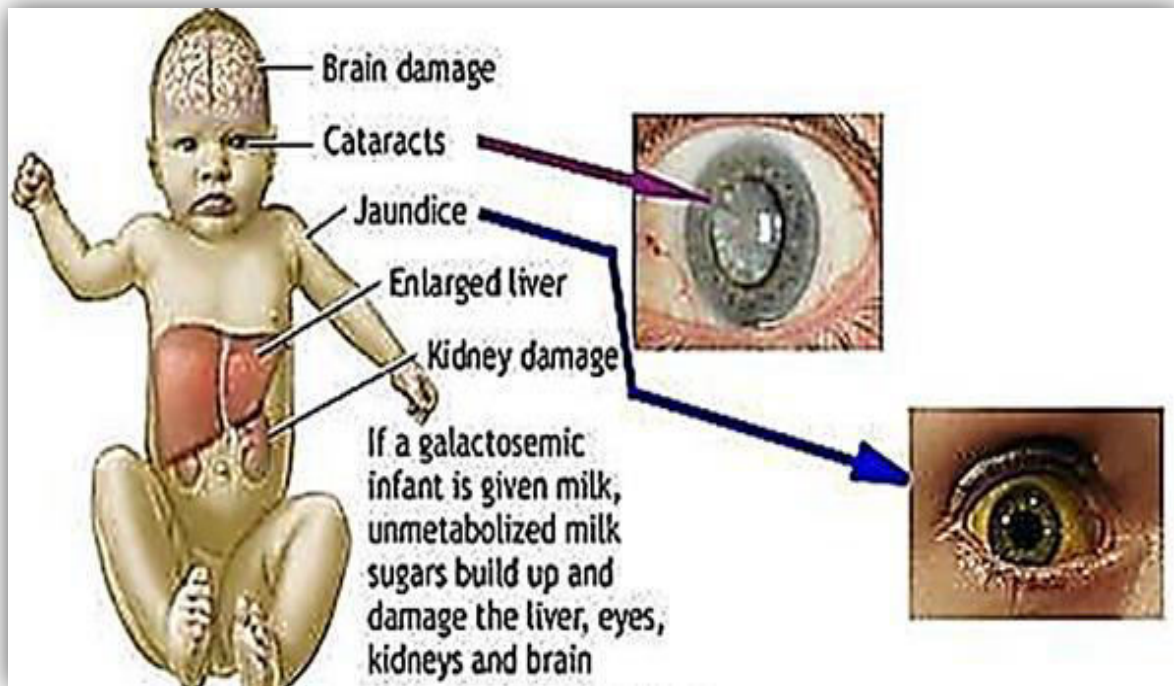
#### 4. Les fréquences pour chaque type :

La galactosémie classique survient chez 1 nouveau-né sur 30 000 à 60 000. Alors que la galactosémie de type II et de type III sont moins fréquentes ; le type II affecte probablement moins de 1 sur 100 000 nouveau-nés et le type III semble être très rare (**Timson, 2015**).

#### 5. Les symptômes :

Les symptômes de la galactosémie apparaissent au début de l'alimentation du lait maternel. Les premiers symptômes sont; vomissements, convulsions, jaunisse (peau jaune et yeux blancs), hypoglycémie et hypertrophie du foie. Certains autres symptômes sont l'incapacité à prendre du poids, la léthargie, l'irritabilité, une mauvaise alimentation, la diarrhée, une infection bactérienne et des convulsions. Si la maladie n'est pas diagnostiquée au stade du nouveau-né, des lésions rénales, hépatiques, oculaires et cérébrales peuvent également survenir. De plus, si les enfants ne sont pas traités au stade initial, la maladie peut provoquer un retard de développement et des retards dans l'apprentissage plus fréquemment chez les enfants qui vont à l'école (**Elzouki et al., 2012**).

Les déficiences neurologiques dans lesquelles les muscles involontaires se contractent sont connues sous le nom de tremblements et de dystonie. Dans l'insuffisance ovarienne de la femme, l'insuffisance ovarienne prématurée connue sous le nom de POI (L'insuffisance Ovarienne Prématurée), un processus dans lequel la libération de l'ovule des ovaires s'arrête. C'est un symptôme majeur de la galactosémie chez presque toutes les femmes (Sikander *et al.*, 2017).



**Figure 5 :** Symptômes de la galactosémie (Sikander *et al.*, 2017).

### 6. Les causes :

La principale cause de galactosémie est l'hérédité. Les enfants atteints de la galactosémie héritent généralement la maladie ou on peut dire l'allèle des deux parents. La maladie est une maladie autosomique récessive donc, l'enfant malade porte deux copies du gène défectueux, un de chaque parent. Dans le cas des parents porteurs, il y a une chance pour chaque grossesse d'avoir une galactosémie, 2/4 chance pour chaque grossesse d'avoir un enfant porteur et 1/4 chance pour chaque grossesse d'avoir un enfant normal (Sikander *et al.*, 2017).

Lorsque les enzymes du métabolisme du galactose sont manquantes ou non fonctionnelles, alors le galactose et ses dérivés (galactose-1-phosphate et UDP-galactose) s'accumulent dans les tissus et le sang et causent des effets désastreux sur le corps (Berry *et al.*, 2012). L'élévation du niveau du galactose dans le sang soulève des questions selon

que la maladie est une hypergalactosémie primaire ou une hypergalactosémie secondaire. L'hypergalactosémie primaire se produit en raison des déficiences des enzymes de la voie de Leloir comme indiqué dans le tableau 1. D'autre part, l'hypergalactosémie secondaire est liée au foie. Le foie est l'organe principalement responsable de la voie métabolique du galactose (Fridovich et Walter, 2008). Lorsque le foie est dysfonctionnel, le galactose ne se métabolise pas et provoque donc une hypergalactosémie secondaire incluant l'hépatite congénitale, le canal veineux et d'autres manifestations décrites dans le tableau 1 (Bosch et al., 2002).

**Tableau 1:** Causes de la galactosémie (Sikander et al., 2017).

Les causes de l'hypergalactosémie primaire	Les causes de l'hypergalactosémie secondaire
Déficience de la Galactokinase (GALK)	Hépatite congénitale
Déficience de la Galactose-1-phosphate uridyltransférase (GALT)	Malformations artério-veineuses hépatiques congénitales
Déficience de l'UDP galactose-4'-épimérase (GALE)	Brevet-ductus venosus
Bénin (périphérique)	Tyrosinémie, type 1, déficience en citrine (citrullinémie, type 2), et autres cas de maladie hépatocellulaire

Dans le cas d'un déficit en uridinediphosphate galactose-4-épimérase (GALE) il n'y a pas d'association clinique, ainsi la maladie est appelée carence bénigne ou périphérique.

Les maladies génétiques récessives sont déterminées par deux gènes, un reçu du père et celui de la mère. Ils se produisent quand un individu hérite du même gène anormal pour le même trait de chaque parent. Si une personne reçoit un gène normal et un gène de la maladie, la personne sera porteuse de la maladie, mais habituellement ne montre pas des symptômes. Le risque pour deux parents porteurs à la fois à transmettre le gène défectueux et, par conséquent, avoir un enfant atteint est de 25% à chaque grossesse. Le risque d'avoir un enfant qui est un transporteur comme les parents, est de 50% à chaque grossesse. La chance pour un enfant de recevoir des gènes normaux des deux parents et d'être

génétiqnement normaux pour ce trait particulier est de 25%. Le risque est le même pour les homes et les femmes (Ebn zied, 2016).

### 7. Les manifestations cliniques:

La galactosémie comporte une association syndromique caractéristique à trois points cardinaux : atteinte hépatique, tubulopathie, cataracte.

#### ❖ **Forme aiguë typique :**

La symptomatologie est précoce, débutant dès les premiers jours de l'alimentation lactée. Elle est dominée par :

- Des signes digestifs quasi constants : vomissements, diarrhée, anorexie, associés à une stagnation pondérale ;
- ❖ Des signes d'atteinte hépatique : ictère, hépatomégalie ferme d'apparition rapide, syndrome hémorragique, ascite, œdèmes généralisés. Des infections précoces et sévères (septicémies, méningites...) sont fréquentes, avec une susceptibilité particulière à *Escherichia coli*. Elles sont parfois d'évolution fulminante (Burke *et al.*, 1989).

#### ❖ **Formes chroniques :**

L'évolution peut être plus modérée. Le diagnostic doit être évoqué chez le nourrisson devant l'un de ces signes apparemment isolé :

- Un retard staturo-pondéral avec troubles digestifs ;
- Un ictère persistant, une hépatomégalie ;
- Une cirrhose précoce ;
- La découverte d'une cataracte.

Exceptionnellement, la symptomatologie est neurologique ; retard psychomoteur, hypertension intracrânienne avec œdème cérébral. Enfin, il existe des formes peu symptomatiques et révélées chez l'adulte par une complication neurologique ou une aménorrhée secondaire (ménopause précoce). Quelle que soit la symptomatologie d'appel, il est rare que l'examen clinique ne retrouve pas associés les éléments de la triade classique : atteinte hépatique, tubulopathie et cataracte. L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux comparables. Surtout, l'évolution est rapidement favorable dès l'exclusion alimentaire du galactose (Touati *et al.*, 2005).

### 8. Les manifestations biologiques :

Devant ces symptômes évocateurs, les explorations montrent :

- Une atteinte hépatique avec hyper bilirubinémie, abaissement du fibrinogène et effondrement des différents facteurs du complexe prothrombique. Les transaminases sont en règle modérément augmentées. L'atteinte hépatique peut être à l'origine d'une élévation plasmatique non spécifique de la phénylalanine, de la tyrosine et de la méthionine, ce qui peut faire discuter le diagnostic différentiel avec une tyrosinémie de type 1. Si une biopsie hépatique est faite, l'examen histologique retrouve une stéatose, une fibrose portale, une nécrose hépatocytaire modérée et une disposition pseudo acineuse des hépatocytes ;
- Une atteinte tubulaire rénale qui peut se résumer à une hyperaminoacidurie. Le plus souvent, il existe aussi une acidose hyperchlorémique et une protéinurie ;
- Des hypoglycémies postprandiales (pas uniquement liées à l'atteinte hépatique) sont essentiellement rencontrées dans les formes chroniques;
- Plus rarement, le syndrome hémorragique peut être majoré par une anémie hémolytique.

Toutes ces perturbations biologiques se corrigent également rapidement après exclusion du galactose, de l'alimentation (**Touati *et al.*, 2005**).

### 9. Les conséquences de galactosémie :

Si le nourrisson survit à la phase aiguë de la galactosémie, il devra suivre un régime pendant toute sa vie. Mais progressivement avec l'âge, l'accumulation des produits du métabolisme due, entre autres, à la formation endogène de galactose peut provoquer deux troubles principales suivant :

#### **Troubles neurologiques :**

De nombreuses études longitudinales ont été menées chez un grand nombre de patients. Toutes convergent vers les mêmes observations mettant en évidence un développement mental clairement compromis même chez les patients suivant rigoureusement le régime imposé. Le quotient intellectuel diminue progressivement avec l'âge, démontrant une perturbation lente et progressive des fonctions cérébrales. Plus de la moitié des patients présentent des problèmes de dyspraxie verbale et un retard de croissance important. Des signes caractéristiques de maladie neurodégénérative tels qu'une microcéphalie, des tremblements et une ataxie ont également été observés. Les fonctions

motrices sont perturbées, les patients ont des difficultés à se mouvoir et à se maintenir en équilibre. Des coupes histologiques de cerveau et des études en imagerie par résonance magnétique montrent de surcroît une dégénérescence neuronale corticale, une atrophie du cervelet et des ganglions de la base ainsi qu'une altération de la myéline (**Prestoz et Petry, 2000**).

Certains malades ont un développement physique retardé. Ils apprennent parfois à s'asseoir et à marcher un peu plus tard que des enfants normaux. La motricité globale et la motricité fine peuvent être perturbées. Certains malades éprouvent des difficultés à apprendre la langue et à parler.

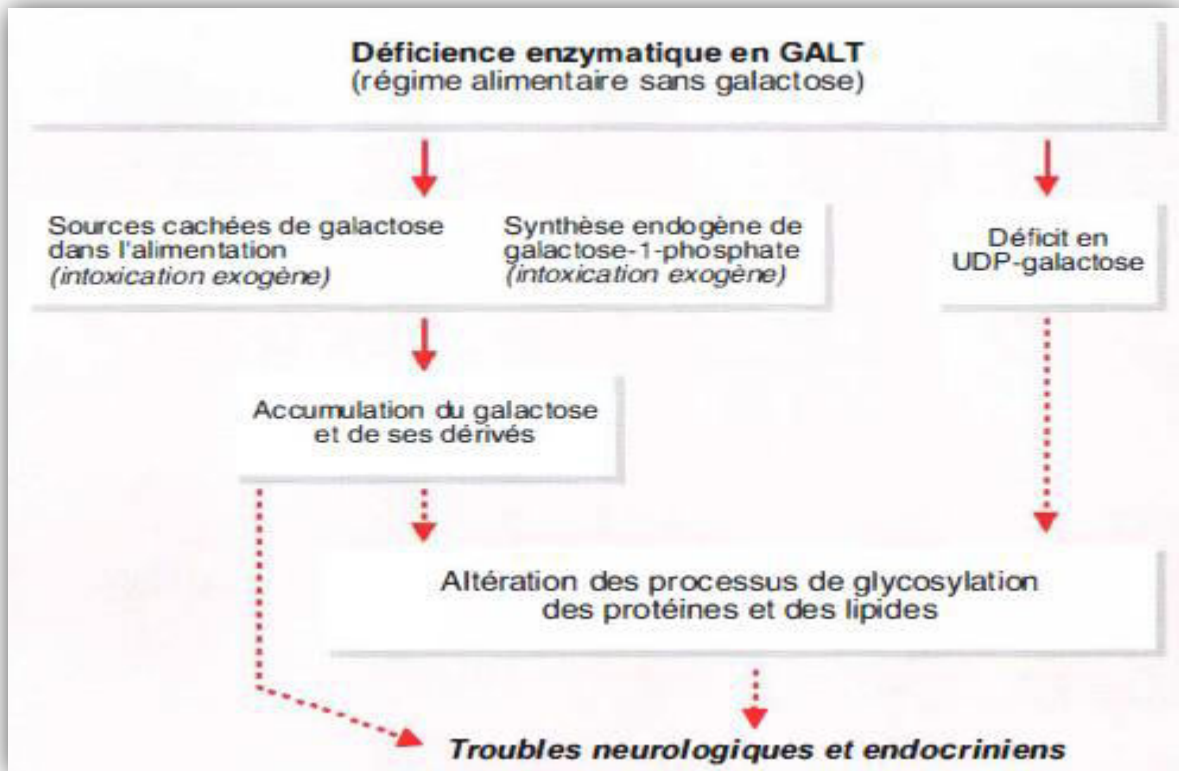
La cécité due au développement d'une cataracte, comme on le lit encore dans nombreux livres et articles, est très rare de nos jours. Il convient cependant, en accord avec le médecin, de faire examiner régulièrement l'enfant par un ophtalmologue. Certains malades ont des difficultés à traiter et à classer des choses qu'ils perçoivent par le sens de la vue (**EGS, 2018**).

### **Troubles endocriniens :**

Les troubles endocriniens sont essentiellement caractérisés par des troubles de la fonction reproductrice. En effet, chez 66 % à 92 % des patientes ne présentant aucune activité GALT, un dysfonctionnement ovarien caractérisé par un hypogonadisme hypergonadotrophique a été observé. Ce dysfonctionnement s'accompagne de concentrations anormalement élevées d'hormones gonadotropes (FSH et LH) et anormalement faibles d'œstradiol dans le sérum des patientes et cela dès l'âge d'un an. (**Kaufman et al., 1993**).

Les patientes présentent plus particulièrement une atrophie des follicules ovariens due à une accumulation précoce des métabolites du galactose dans le parenchyme ovarien ainsi qu'une altération structurale des isoformes de FSH plasmatiques. Ces isoformes de FSH, précisément déficientes en galactose et par conséquent en acide sialique (saccharide terminal des chaînes d'hydrates de carbone de la FSH) pourraient être en partie responsables de l'hypogonadisme observé. En effet, de telles isoformes sont incapables d'entraîner une réponse intracellulaire en se fixant sur leurs récepteurs ovariens. L'atrophie des ovaires associés à la présence d'isoformes de FSH altérées peuvent ainsi expliquer les faibles taux d'œstrogènes observés dans le plasma des patientes. Cependant, les mécanismes qui sous-tendent ce dysfonctionnement restent à élucider. En outre, une importante variabilité individuelle caractérise ces troubles.

En effet, ceux-ci peuvent se traduire par des aménorrhées primaires ou secondaires et une stérilité partielle ou totale des patientes. Il semblerait qu'une activité résiduelle de GALT minime soit suffisante pour assurer le bon fonctionnement de l'appareil reproducteur. De plus, sans que l'on en connaisse encore l'explication, l'analyse de certains cas a montré que le dysfonctionnement ovarien pouvait être réversible chez quelques patientes sous régime alimentaire sans galactose (Prestoz et Petry, 2000).



**Figure 6 :** Mécanismes pathogéniques de la galactosémie (Prestoz et Petry, 2000).

### 10. Diagnostic de la galactosémie :

Le diagnostic est obtenu par des tests sanguins. On mesure le taux d'enzyme dans les globules rouges, dans les globules blancs ou dans le foie. Les enzymes, chez les enfants atteints, n'ont pas d'activité ; les porteurs (parents) ont une activité moyenne (environ la moitié du niveau normal). Un test de tolérance au galactose ne devrait jamais être pratiqué car il peut avoir des effets néfastes. Les nourrissons atteints qui ingèrent du galactose l'excréteront en grandes quantités dans leurs urines où il pourra également être détecté ; mais si l'enfant vomit et ne prend pas de lait, le test pourrait être négatif. Le potentiel de résultats faux négatifs existe pendant trois mois chez les nourrissons qui ont reçu des

transfusions de sang. Si on soupçonne la présence de la maladie, il faut confirmer le diagnostic par des tests sanguins (**Site web 6**).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la surcharge en galactose et en galactose-1-phosphate :

- Présence de sucres réducteurs totaux dans les urines. Cette évaluation devra être complétée par un dosage spécifique du galactose. La galactosurie peut être intermittente, et est rapidement corrigée après l'exclusion du galactose de l'alimentation. Elle est cependant non spécifique en cas d'insuffisance hépatocellulaire.
- La galactosémie peut aussi être dosée par une méthode spécifique (fluométrie).
- Le diagnostic est affirmé par le dosage du galactose-1-phosphate érythrocytaire et le dosage de l'activité enzymatique de la galactose-1-phosphate uridylyltransférase érythrocytaire (Spot test semi-quantitatif, méthode de Beutler).

Il n'est pas réalisable chez un enfant récemment transfusé. Il est alors possible de mesurer l'activité transférase chez les parents et de montrer sa diminution chez ces sujets hétérozygotes.

- Les épreuves de charge en galactose, sources d'hypoglycémies, sont dangereuses et inutiles.

Le dépistage anténatal est possible par l'étude moléculaire quand les deux mutations responsables sont connues, par l'étude de l'activité enzymatique des cellules amniotiques ou par le dosage du galactitol dans le liquide amniotique. Plusieurs techniques de dépistage néonatal ont été proposées, basées sur des méthodes microbiologiques ou des

Méthodes fluorométriques, les plus utilisées étant le spot test (se base sur la mesure in vitro de la libération d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) par les lymphocytes T) de Beutler et la méthode de Paigen. Dans tous les cas, un dépistage positif doit être contrôlé immédiatement par un dosage enzymatique. Une source de faux négatifs est l'existence d'une transfusion récente (**Touati *et al.*, 2005**).

### **11. Les traitements :**

Un régime sans lactose et restreint au galactose est actuellement le seul traitement disponible pour cette maladie et ce régime est le traitement conseillé pour la vie. Les produits avec un haut contenu en galactose sont éliminés de l'alimentation, y compris tous les laits animaux et autres produits laitiers. Cependant, il existe une grande variation remarquablement de la mesure dans laquelle, les sources moins évidentes de galactose

(fruits et légumes, autres aliments, traces de lactose) sont limitées entre les pays et entre les traitements centres dans les pays.

Les recherches actuelles concernant la pathogénie de la galactosémie visent essentiellement à mettre en place des stratégies thérapeutiques afin d'éviter l'apparition des troubles neurologiques et endocriniens. Le seul traitement réellement mis en place était fondé sur une administration d'uridine. Cette idée d'une thérapie à l'uridine est apparue dès 1989, lorsqu'il a été montré que le taux d'UDP- galactose était faible dans les érythrocytes des patients. Des études ont montré que l'administration orale d'uridine à ces patients pouvait restaurer le taux d'UDP -galactose (**Kaufman *et al.*, 1998**).

### **Pallier le déficit en UDP -galactose : régulation dirigée de l'activité de l'enzyme GALE :**

Puisque le faible taux d'UDP- galactose semble être impliqué dans la pathogénie des troubles observés chez les patients atteints de galactosémie classique, l'augmentation de la production de ce sucre nucléotidique apparaît immédiatement comme une solution pour pallier cette déficience. Des récents travaux ont mis en évidence une expression variable de l'enzyme GALE dans la glande mammaire au cours de différents stades de la lactation chez la rate, montrant ainsi une forte expression de cette enzyme en début et en milieu de lactation par rapport aux stades de fin de lactation et de repos de la glande mammaire. (**Prestoz *et al.*, 1998**).

Cet organe dans ces conditions physiologiques particulières peut ainsi être étudié les éléments régulateurs de l'expression de l'enzyme GALE. Le but serait alors de mettre en place une régulation dirigée de l'expression et de l'activation de l'enzyme afin de compenser le déficit en UDP galactose, par une administration de produits pharmacologiques activateurs de l'enzyme (**Prestoz et Petry, 2000**).

### **Limiter la présence de galactose et de ses dérivés dans l'organisme :**

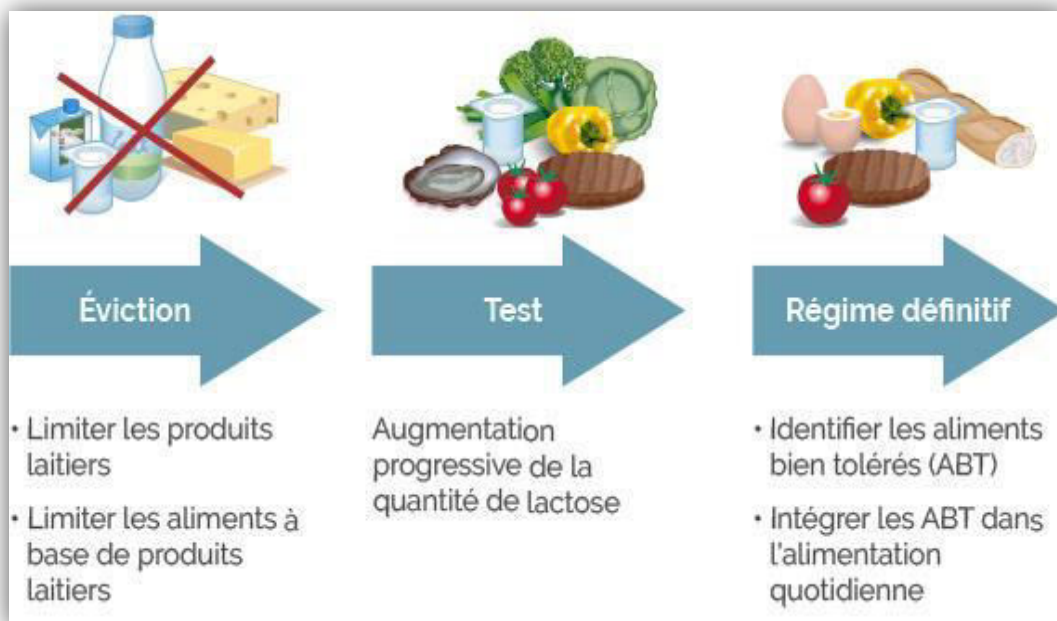
La galactosémie pourrait être contrôlée en contrôlant le régime alimentaire. Les aliments qui ont des niveaux élevés de galactose ne sont pas recommandés par exemple les produits laitiers et le lait de la vache et d'autres. Le régime varie d'un patient à l'autre recommandé de prendre des quantités mineures de plantes, de fruits et les légumineuses, Car elles contiennent de faibles quantités de galactose, oligomères de galactose et galactose conjugatif glycoprotéines et glycolipides plante le polysaccharide sécrète du

galactose qui a été produit au cours de la maturation des fruits sous forme d'alpha et bêta-galactose (Dey et Campillo, 2006).

Dans la nourriture, la quantité de galactose libre augmente en raison du stockage et différent techniques qui décomposent le conjugué galactose (Hartnett, 2007).

Dans le régime alimentaire de nombreux fermentés des produits alimentaires ne peut pas être utilisé pour la galactosémie. La nourriture riche en galactose est mentionnée dans (Van Calcar *et al.*, 2014).

Le tableau suivant montre les produits alimentaires qui pourraient être utilisés par les patients galactosémies. On observe de nos jours que beaucoup de maladies qui sont causées par un déficit de l'activité enzymatiques spécifiques ou des disfonctionnement des réactions du métabolisme. La galactosémie est également causé par cela (Tang *et al.*, 2012).



**Figure 7** : Les produits alimentaires qui pourraient être utilisés par les patients galactosémies (Site web 4).

*Partie II*

*Etude génétique*

## 1. Aspect génétique :

Des mutations dans les gènes GALT, GALK1 et GALE provoquent une galactosémie. Ces gènes fournissent des instructions pour la fabrication d'enzymes qui sont essentielles pour le traitement du galactose obtenu à partir du régime alimentaire. Ces enzymes décomposent le galactose en un autre sucre simple, glucose, et d'autres molécules que le corps peut stocker ou utiliser pour l'énergie (**Berry, 2012**).

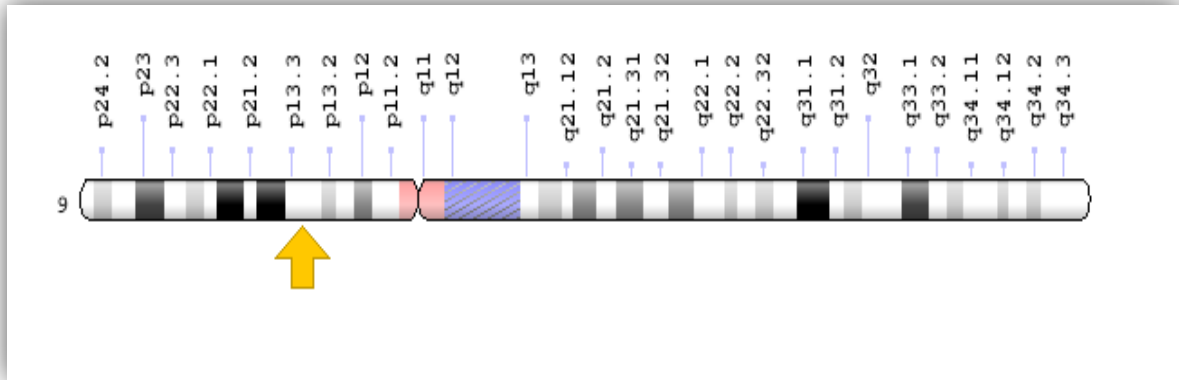
Des mutations dans le gène GALT provoquent une galactosémie classique (type I). La plupart de ces changements génétiques éliminent presque complètement l'activité de l'enzyme produite par le gène GALT, empêchant le traitement normal du galactose et entraînant les signes et les symptômes potentiellement mortels de ce trouble. Une autre mutation du gène GALT, connue sous le nom de variante Duarte, réduit mais n'élimine pas l'activité de l'enzyme. Les personnes atteintes de la variante Duarte ont tendance à avoir des caractéristiques beaucoup plus légères de galactosémie (**Berry *et al.*, 1997**).

La galactosémie de type II résulte de mutations dans le gène GALK1, tandis que des mutations dans le gène GALE sont à l'origine de la galactosémie de type III. Comme l'enzyme produite à partir du gène GALT, les enzymes fabriquées à partir des gènes GALK1 et GALE jouent des rôles importants dans le traitement du galactose. Une pénurie de l'une quelconque de ces enzymes critiques permet au galactose et aux composés apparentés d'atteindre des niveaux toxiques dans le corps. L'accumulation de ces substances endommage les tissus et les organes, entraînant les caractéristiques de la galactosémie (**Berry, 2012**).

## 2. Description des gènes de galactosémies :

### 2.1. Gène GALT (galactose-1-phosphate uridylyltransférase)

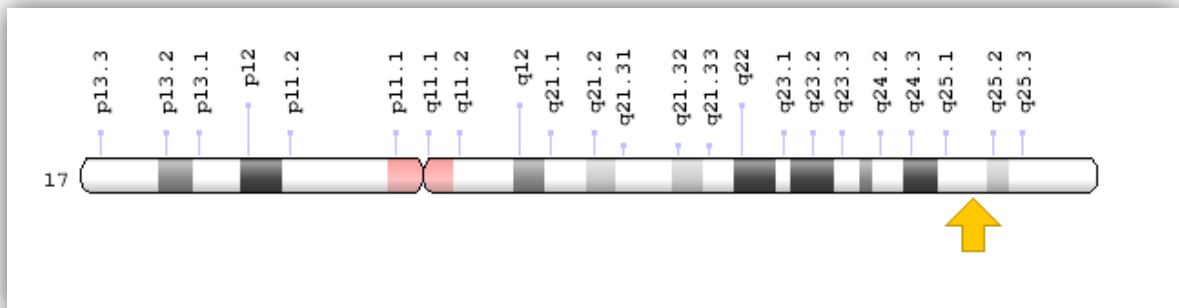
- ❖ Localisation cytogénétique : 9p13.3, qui est le bras court (p) du chromosome 9 à la position 13.3
- ❖ Localisation moléculaire : paires de bases 34, 646,589 à 34, 650,598 sur le chromosome 9 (Homo Sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (**Berry *et al.*, 1997**).



**Figure 8 :** La localisation génétique et cytogénétique de mutation GALT sur le chromosome 9 (Berry *et al.*, 1997).

## 2.2. Gène GALK1 (galactokinase 1)

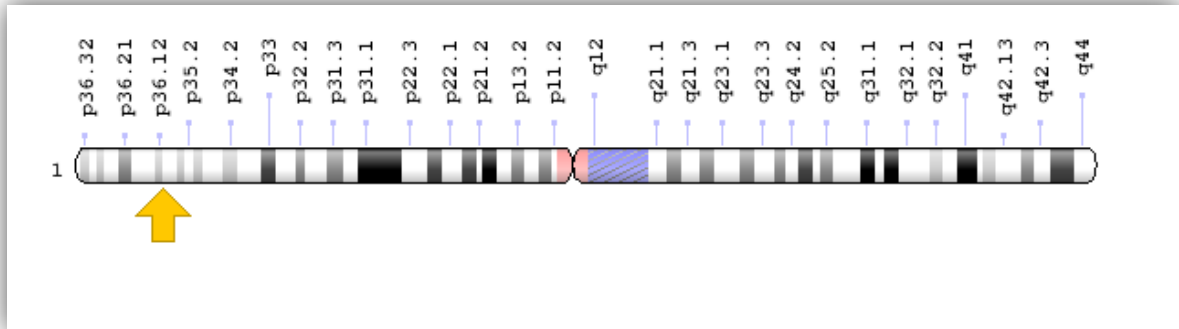
- ❖ Localisation cytogénétique : 17q25.1, qui est le bras long (q) du chromosome 17 à la position 25.1.
- ❖ Localisation moléculaire : Paires de bases 75 757 937 à 75 765 199 sur le chromosome 17 (homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (Berry, 2012).



**Figure 9 :** La localisation génétique et cytogénétique de mutation GALK sur le Chromosome 17 (Berry, 2012).

## 2.3. Gène GALE (UDP-galactose-4-épimérase)

- ❖ Localisation cytogénétique : 1p36.11, qui est le bras court (p) du chromosome 1 à la position 36.11.
- ❖ Localisation moléculaire : Paires de bases 23 795 599 à 23 800 804 sur le chromosome 1 (homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (Berry, 2012).



**Figure 10 :** La localisation génétique et cytogénétique de mutation GALE sur le Chromosome 1 (Berry *et al.*, 1997).

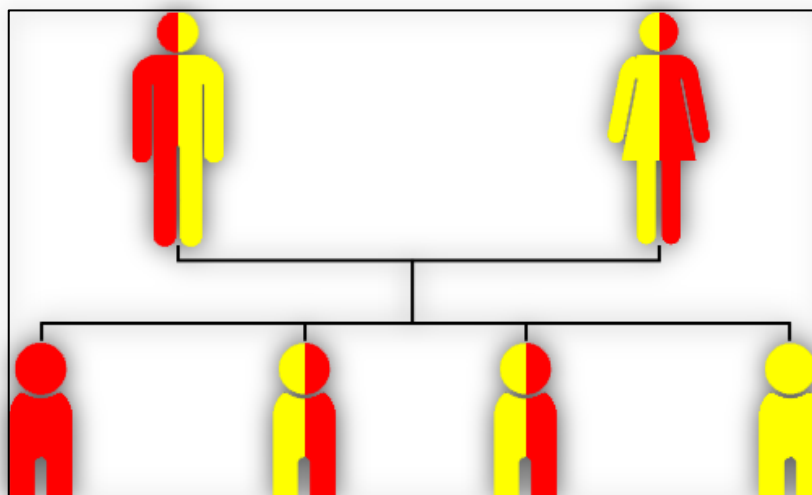
### 3. Transmission génétique de galactosémie :

Dans le cas de la galactosémie, les deux parents sont obligatoirement porteurs de la maladie. Pour la plupart, les porteurs de la galactosémie ne présentent aucun symptôme et vivent sans savoir qu'ils peuvent transmettre la galactosémie ((EGS, 2018).





Si aussi bien le père que la mère sont porteurs de l'anomalie génétique, la transmission héréditaire se fait ainsi :

1- Des parents en bonne santé, mais porteurs de l'anomalie génétique, ont la probabilité d'avoir (figure 11) :

- ✓ 25% enfant en bonne santé, pas de transmission de la galactosémie.
- ✓ 50% enfant en bonne santé, porteur de l'anomalie génétique.
- ✓ 25% enfant atteint de la galactosémie (EGS, 2018).



**Figure 11 :** Transmission de la galactosémie (EGS, 2018).

 <p>Parent en bonne santé, mais porteur de l'anomalie génétique.</p>	 <p>Descendant en bonne santé, mais porteur de l'anomalie génétique.</p>
 <p>Descendant atteint de la galactosémie.</p>	 <p>Descendant en bonne santé, sans anomalie génétique.</p>

➤ **À quelle fréquence les enfants atteints de galactosémie sont-ils nés?**

Environ un nouveau-né sur 50 000 naissances a une galactosémie. Cela représente 60 à 100 nouveaux cas chaque année aux États-Unis. Il existe plus d'un type de déficit enzymatique inné qui cause la galactosémie et plusieurs formes variantes ont été reconnues. La gravité de la maladie et le traitement peuvent varier quelque peu. Pour avoir un enfant atteint de la galactosémie, chacun des parents doit être un «porteur» du gène de la galactosémie. Un porteur a un gène normal et un gène de galactosémie, mais peut métaboliser le galactose normalement. Un enfant atteint de galactosémie a hérité un gène de galactosémie de chaque parent. Lorsque ces parents ont une progéniture, il y a 25 % de chance que le bébé soit libéré du gène de la galactosémie, 50 % de chance que le bébé soit porteur et 25 % de chances que le bébé soit atteint de galactosémie. À chaque grossesse, il y a 25 % de chances que le nouveau-né soit atteint de galactosémie. Dans certaines familles, il peut y avoir un seul enfant atteint de galactosémie, alors que dans d'autres

familles, les enfants multiple peuvent être affectés. La galactosémie affecte à la fois les garçons et les filles (Nardella *et al.*, 2014).

#### 4. Relation phénotype/génotype :

La galactosémie classique est héritée en tant que trouble autosomal récessif et le gène encodant GALT se situe sur le chromosome 9p13 et des espaces de 4.3 ko d'ADN arrangés en 11 exons. Il fut cloné en 1992 par Leslie et ses collaborateurs et plus de 180 mutations différentes ont été identifiées. La mutation la plus commune dans la galactosémie classique est la mutation p.Q188R, changeant le glutamine en position 188 en arginine. C'est la mutation la plus fréquente chez toutes les populations Caucasiennes, avec la plus grande fréquence (65 %) en Europe de l'Ouest (Tyfield *et al.*, 1999). La mutation p.S135L (remplaçant la serine par de la leucine) se trouve presque exclusivement chez les populations Afro-américaines est la mutation la plus signalée (50 %) chez cette population. Ni la mutation p.Q188R ni la p.S135L n'ont été détectées au Japon, où l'incidence de galactosémie classique est très basse (1:1 000 000). Dix mutations, non signalées chez les Caucasiens, ont été détectées sur 15 patients Japonais atteints de galactosémie classique (Hirokawa *et al.*, 1999). La mutation p.N314D, cependant, apparaît chez les Caucasiens comme les Asiatiques ou les Afro-Américains (Tyfield *et al.*, 1999). Les différences de fréquence et de spectre des variations au sein des différentes populations suggèrent l'apparition de quelques très anciennes mutations telles que le p.N314D, avec la plupart des autres mutations apparaissant selon la divergence raciale (Novelli et Reichardt, 2000).

Des découvertes récentes suggèrent une relation génotype phénotype claire. On associe le p.Q188R à un génotype biochimique et clinique grave, avec, chez les homozygotes, une activité résiduelle érythrocyte quasi indétectable (Tyfield *et al.* 1999), alors que la mutation p.S135L est associée à un résultat clinique plus bénin, sans aucune activité détectable du GALT dans les érythrocytes mais avec une activité résiduelle de 5% dans les leucocytes (Inherit, 2006).

#### 5. L'incidence de la maladie dans quelque pays :

Le diagnostic de la galactosémie classique est basé sur la mesure de l'activité de GALT dans les érythrocytes.

L'incidence du trouble de la galactosémie est de 1/78 000 dans l'État de New York et d'environ 30 cas pour 100 000 naissances vivantes. Les incidences de la galactosémie

classique dans les pays qui ont des programmes pilotes au sujet de galactosémie sont différent, par exemple, parmi les Américains, il est d'environ 1 à 47000, au Royaume-Uni 1 à 70000, et en Irlande 1 à 23000. Dans les États-Unis, 1% de la population en Amérique du Nord sont porteurs ; suggérant une fréquence de la maladie de 1 sur 40000 (Applegarth *et al.*, 2000). L'incidence semble être plutôt plus faible chez les personnes d'origine africaine et asiatique. Chez les Européens de l'Ouest, les pourcentages de galactosémie vont de 1: 23000 à 1: 44000. Le taux de prévalence de la galactosémie dans différents pays est indiqué dans le tableau 2 et la figure 12.

**Tableau 2 :** L'incidence de la galactosémie dans différents pays (Applegarth *et al.*, 2000 ; Senemar *et al.*, 2011).

Country	Prévalence extrapolée	Population estimée
USA	9.788	293.665.405
Turkey	2.296	68.893.918
Afghanistan	950	28.513.677
India	35502	1065070607
Pakistan	5306	104.196.336
Gaza strip	44	1.324.991
Iran	2250	67.503.205
Iraq	845	25.374.691
Israel	206	6.199.008
Jordan	187	5.611.202
Kuwait	75	2.257.549
Lebanon	125	3.777.218
SaudiArabia	859	25.795.938
Syria	600	18.016.874
United ArabEmirates	84	2.523.915
West Bank	77	2.311.204
Yemen	667	20.024.867

La galactosémie classique se produit dans toutes les races. Cependant, ses autres types sont les plus notables chez les Afro-Américains (Applegarth *et al.*, 2000).

Une carence en GALT entraînera le développement rapide de symptômes cliniques après l'ingestion de lactose. Bien que l'enfant puisse être normal à la naissance, les

symptômes se développent en quelques jours à deux semaines après le début de l’allaitement. Les nouveau-nés atteints de galactosémie sévère (sans diagnostic rapide) peuvent entraîner une septicémie ou une coagulopathie.

Pour le dépistage du bébé, nous recevons du sang d'un bébé âgé de deux à trois jours pour des taux élevés de détection de galactose et de galactose-1-phosphate. Un diagnostic rapide et en temps opportun dans la période néonatale avec restriction de galactose alimentaire est efficace pour réduire la gravité clinique de la maladie et de l'efficacité des limites dans la prévention des complications à long terme. La galactosémie est traitée en retirant le galactose de l'alimentation (une formule sans galactose). Depuis galactose est une rupture - bas produit de lactose, le constituant primaire de sucre de lait, cela signifie que tout le lait et les aliments comme les légumineuses, les abats et les viandes transformées contiennent une quantité considérable de galactose et doit être évitée. Les pilules qui utilisent du lactose comme agent de remplissage doivent également être évitées. Les préparations à base de soja et hydrolysées à la caséine sont recommandées pour les nourrissons atteints de galactosémie (Applegarth *et al.*, 2000 ; Senemar *et al.*, 2011).

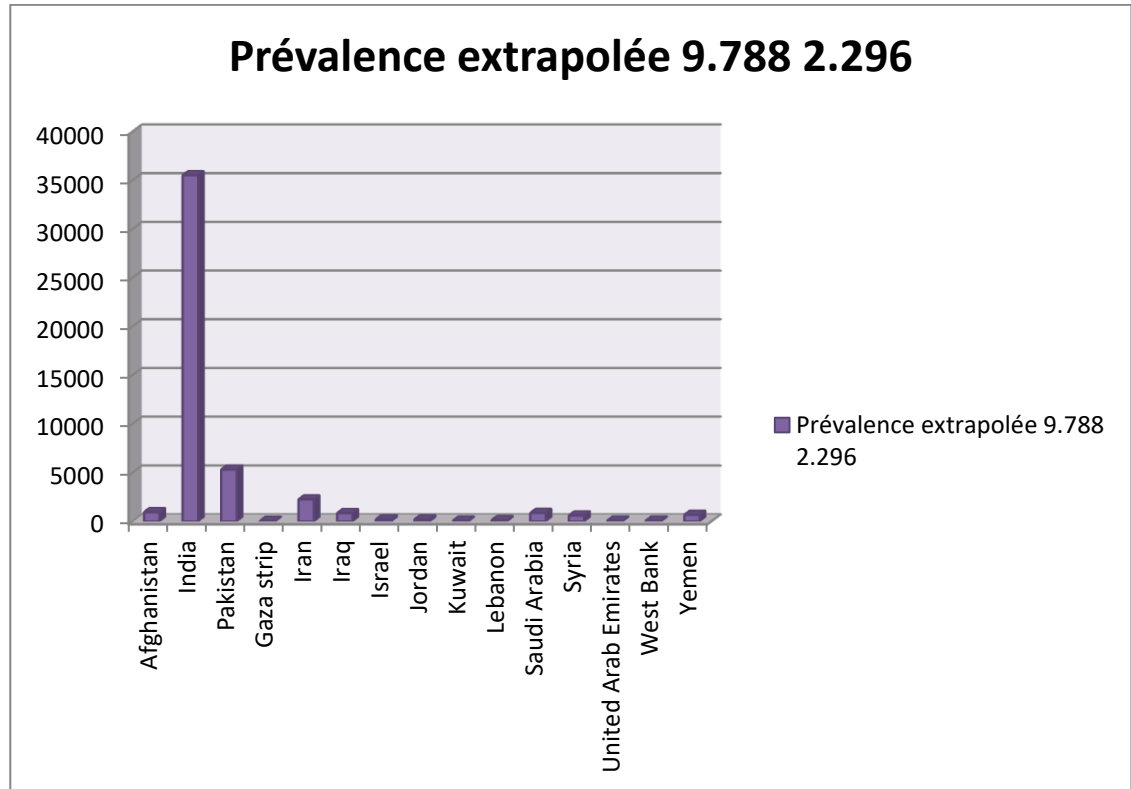


Figure 12 : Prévalence de la galactosémie dans certains pays.

*Partie III*

*Etude*

*biochimique*

En raison de notre incapacité à faire le travail pratique pour plusieurs raisons, y compris le manque de moyens dans nos mains dans nos laboratoires, cet étalonnage est pris à partir de documents.

## 1. Dosage du galactose 1-phosphate :

Peu après la naissance d'un enfant, un test (le test de Guthrie, réalisé en prélevant quelques gouttes de sang au talon) permet de détecter des anomalies ou des maladies rares, invisibles à l'œil, et qui risquent de toucher tous les nouveau-nés.

La galactosémie peut être détectée grâce à ce dépistage précoce. L'adoption de mesures immédiates et urgentes permet de contrecarrer l'apparition de graves conséquences sur la santé de l'enfant (**Site web 4**).

### 1.1. Nom de l'analyse :

Dépistage galactose-1-phosphate uridyl transférase, Code : G1PU.

### 1.2. Dosage enzymatique :

- Le dosage du galactose 1- phosphate uridyl transférase est une analyse fluorométrique (**Braham et al., 2012**). Pour le diagnostic de galactosémie. Il est très important de dépister cette maladie rare (**Site web 4**), on pratique donc un dépistage néonatal. Ce dernier est réalisé par un "piquage au talon" du bébé ou le test de Guthrie. Du sang est prélevé au nouveau-né âgé de 3 à 4 jours puis quelques gouttes sont déposées sur une plaquette de papier-filtre. Ce test est effectué pour assurer une prise en charge précoce de la galactosémie pour le patient s'il en est atteint (**EGS, 2018**).

### 1.3. Principe de dosage :

Le principe de dosage est basée sur la transformation de galactose 1-phosphate en galactose par la phosphatase alcaline, par la suite la transformation de galactose en galactonolactone par la galactose déshydrogénase, concomitante avec la réduction de NAD en NADH,H<sup>+</sup>. (La réduction du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en NADH,H<sup>+</sup>) est mesurée en fluorimétrie au moyen d'un fluorimètre Biorad ( $\lambda_{exc}=350\text{nm}$  ;  $\lambda_{em}=460\text{nm}$ ) (**Braham et al., 2012**).

#### 1.4. Matériel et préparation :

##### ❖ Matériel :

- Un volume de sang veineux (4 gouttes)
- Des tubes pour le prélèvement (figure 12)
- Plaquette de papier buvard (figure 13)
  - Tube « vert clair » héparine avec gel séparateur pour les analyses de chimie.
  - Tube « vert » héparine et sans gel séparateur : héparinate de sodium (Na Hep) pour les analyses de toxicologie, héparinate de lithium (Li Hep) pour les typages lymphocytaires et les analyses de génétique.
  - Ou tube « mauve-lila » EDTA pour les analyses d'hématologie, immuno-hématologie, génétique et hémoglobine glyquée et immunosuppresseurs.
- Population d'étude a été prélevée chez des sujets témoins des deux sexes, et des patients suspectés cliniquement de galactosémie congénitale (**Braham et al., 2012**).



**Figure 13 :** Les tubes des analyses.



**Figure 14 :** Le papier buvard.

##### ❖ Préparation :

- Se laver les mains
- Préparer le matériel. Attention : désinfecter les bouchons des flacons d'hémoculture à l'alcool
- Mettre des gants.
- Désinfection Circulaire du site de ponction (selon les protocoles institutionnels).
- Ne jamais palper le site après désinfection.
- Prélèvement des flacons ou des tubes

- Positionner le tube, étiquette vers le bas pour visualiser l'arrivée du sang dans le tube.
- Ne jamais faire tourner le tube à l'intérieur du corps s'il est déjà percuté (EGS, 2018).

### 1.5. Techniques de prélèvement sanguin :

Deux techniques de prélèvement sont possibles :

- Prélèvement de sang veineux de la main



Figure 15 : Prélèvement de la main (Toussaint, 2013).

- Prélèvement au talon



Figure 16 : Prélèvement au talon (Toussaint, 2013).

### 1.6. Technique du test :

- Piquer le talon assez profondément pour que les gouttes soient volumineuses (trop souvent la compression entraîne une piqûre trop superficielle).
- Essuyer les premières gouttes sur un tampon sec (sans produit désinfectant).

- Déposer immédiatement au centre de chaque cercle dessiné sur le buvard une goutte assez volumineuse pour que le sang soit visible recto et verso (le sang peut toutefois dépasser les cercles).
- Ne pas utiliser des capillaires.
- Imbiber les 6 cercles, puis laisser sécher la carte à l'air pendant 2 à 3 heures.
- Ne jamais déposer la carte sur un radiateur ni au soleil, ne pas la sécher à l'air chaud, ni l'emballer à l'état humide.
- Introduire la carte séchée dans l'enveloppe préadressée.
- Contamination : Evitez que la carte n'entre en contact avec du lait, poudre de lactose pour les soins du cordon ombilical ou désinfectant (**Steinmann, 2005**).

**Essentielle :**

- 1er prélèvement au 4<sup>e</sup> jour de vie (72 à 96 heures de vie);
- 2<sup>ème</sup> prélèvement à la fin de la 2<sup>e</sup> semaine de vie, ou le jour de la sortie, si elle a lieu plus tôt. (**Steinmann, 2005**).

**1.7. Résultats :**

Si le test est négatif, alors l'hôpital n'envoie pas de nouvelles. Si le test est positif, alors il sera nécessaire de faire des examens supplémentaires (**EGS, 2018**).

# *Discusión*

---

## Discussion

La galactosémie congénitale est une maladie métabolique rare dont la prévalence est estimée à 1/40,000 (**Schweitzer-Krantz, 2003**). Elle est due à un déficit en galactose-1-uridyl transférase, l'une des trois enzymes du métabolisme du lactose en glucose (**Levy et al., 1978 ; Segal et al., 1995**). Physiologiquement, le lactose, apporté par l'alimentation lactée bovine, est transformé par la lactase intestinale en galactose. Celui-ci est métabolisé au niveau hépatique, d'abord en galactose-1-phosphate sous l'effet de la galactokinase puis en glucose-1-phosphate par la galactose-phosphate-uridyl-transférase. Chez les sujets déficitaires en cette enzyme, le métabolisme du galactose est incomplet : le galactose et son premier dérivé, le galactose-1-phosphate s'accumulent au niveau hépatique et cérébral. Les premières manifestations de la maladie apparaissent habituellement vers la fin de la première semaine (**Burke et al., 1989**).

La transmission de la galactosémie se fait sur le mode autosomique récessif. A ce jour, 196 mutations différentes ont été répertoriées sur le gène de l'enzyme galactose-1-phosphate-uridyl-transférase (GALT) située sur le bras court du chromosome 9 (9p13) (**Segal et al., 1995**).

Plusieurs travaux ont étudié des cas des personnes atteintes de galactosémie. **Crouzet-Ozenda Luci et al. (2010)** ont décrit le cas d'une fillette suivie pour galactosémie congénitale depuis l'âge de 8 j. Cette petite fille était le premier enfant d'un couple de parents consanguins (cousins germains, sans antécédents particuliers), issue d'une grossesse normale après un accouchement eutocique, à terme. Le nouveau-né eutrophique avait bénéficié d'un allaitement maternel exclusif. Elle avait présenté à 8 j de vie une asthénie, une mauvaise prise pondérale et des vomissements, avec, cliniquement, un ictère, une discrète hypotonie et une hépatomégalie. Le bilan biologique montrait une hyper-bilirubinémie mixte une cytolyse hépatique, un abaissement des facteurs du complexe prothrombinique (taux de prothrombine [TP] et temps de céphaline activé [TCA]) et du fibrinogène, révélant un tableau d'insuffisance hépatique sévère. La numération formule sanguine était normale. Transférée en unité de réanimation pédiatrique, l'arrêt alimentaire (24 h) puis la mise sous régime d'exclusion des protéines et du galactose avaient entraîné la normalisation du bilan hépatique ainsi que du bilan de coagulation en 4 j. Le diagnostic de galactosémie était confirmé par un spot-test évocateur (accumulation érythrocytaire de galactose-1-phosphate), la mise en évidence du déficit enzymatique au niveau des globules rouges, le dosage du taux sérique de galactose 1-phosphate, et l'analyse génétique identifiant la mutation c 199 C>T dans l'exon 2 du gène de

la GALT à l'état homozygote chez l'enfant, et à l'état hétérozygote chez chacun des 2 parents. L'examen ophtalmologique, l'échographie cardiaque et hépatique étaient normaux. L'enfant quittait le service sous régime d'exclusion à 20 j de vie. Son examen clinique et le bilan biologique étaient normaux.

Aussi **Laumonier *et al.* (2005)** ont rapporté le cas d'un nouveau-né atteint de galactosémie. Ce patient est le premier enfant de parents non consanguins. Né au terme de 41 semaines il pesait 3 830 grammes. À l'âge de 6 jours, il fut admis dans le service de soins intensifs de néonatalogie en raison de difficultés d'alimentation avec amaigrissement (perte de 400 grammes), l'alimentation maternelle ayant été interrompue en raison des difficultés de tétées. L'enfant était hypotonique, sa mobilité pauvre et son regard fixe. Le premier diagnostic évoqué était celui de la galactosémie, finalement porté à 10 jours de vie (concentration de la galactose-1-phosphate-uridyl-transférase en unité par gramme d'hémoglobine dosée à 0,4 pour une normale supérieure à 1,5). Un régime adapté avec la prescription de lait spécial (sans lactose ni galactose) permit alors l'amélioration rapide de la symptomatologie. Cependant, et malgré la transfusion de concentrés érythrocytaires, l'insuffisance hépatique et les troubles secondaires de l'hémostase s'étaient compliqués d'hématomes nécrosants à la face dorsale du poignet de la main droite et du coup de pied droit. L'examen ophtalmologique fut réalisé à la recherche d'une cataracte. Il était marqué une asymétrie de la lueur pupillaire en raison d'une importante hémorragie vitréenne droite empêchant l'examen du fond d'œil de ce côté. Enfin les conjonctives étaient exemptes d'hémorragie. L'échographie oculaire alors pratiquée confirma l'importance de l'hémorragie vitréenne, mit en évidence décollement de la rétine.

**Chalhoub, (2012)** a étudié le cas d'une patiente âgée de 50 ans, auxiliaire de vie, a été adressée en consultation pour une régression progressive de la concentration et une perte de la mémoire, handicapant son travail. Elle présentait un hypogonadisme et une aménorrhée primaire. L'interrogatoire révélait que sa sœur âgée actuellement de 52 ans souffre d'une galactosémie néonatale avec handicap mental et physique sévère depuis plusieurs années. Il était difficile de savoir si le dépistage néonatal de galactosémie a été réalisé chez la patiente mais certes, elle n'avait jamais suivi aucun régime alimentaire dans l'enfance. Un bilan biologique standard (hémogramme, ferritinémie, dosage de vitamine B12, hormonémie thyroïdienne, anticorps anti transglutaminase, bilan rénal, hépatique et calcémie) était normal. Il n'existait pas de syndrome inflammatoire. Le dosage de l'activité de galactose 1-phosphate uridyl transférase (GALT 1) a montré une absence totale confirmant ainsi une galactosémie congénitale. Un régime alimentaire pauvre en galactose et en lactose a été prescrit. Un dosage

enzymatique à trois mois de suivi du régime, est revenu très abaissé, mais la galactose 1-phosphate érythrocytaire est satisfaisante à 1,88 mg/100 mL érythrocytes, confirmant ainsi que la patiente suit correctement son régime.

Même si nous n'avons pas pu réaliser une partie pratique du mémoire, nous avons essayé avec tous nos efforts d'avoir des entretiens avec les pédiatres et nous avons pris le maximum d'informations malgré le nombre très faible d'enfants galactosémies en Algérie ce qui explique la rareté de la maladie,

Dans la maternité de « Salhi Belgacem » au niveau de la wilaya de Khenchela notre première question était sur le nombre de personnes atteintes de galactosémie récemment accueillies, mais il n'y avait aucun cas enregistré et pour s'assurer de ces résultats nous avons vérifié les dossiers et les archives disponibles au niveau de la maternité et effectivement au cours de ces dernières années il n'y avait pas de cas de personnes atteintes de galactosémie.

Mais au début de l'année 2018, une fille de trois mois de la wilaya de Tébessa a été transférée à la maternité à cause de son état grave après l'apparition des symptômes de la galactosémie, où son foie était sévèrement affecté ce qui a provoqué une hypertrophie. A cause de l'ignorance de la mère de la maladie de sa fille elle a continué l'allaitement ce qui a développé la maladie et aggravé son état. Les médecins ont dû essayer de leur fournir un traitement approprié. Les procédures initiales de la maladie ont été effectuées en envoyant l'échantillon du patient au laboratoire pour vérifier la maladie. Deux jours après notre retour à l'hôpital, nous avons reçu la nouvelle de sa mort.

La pédiatre Dr. Gassemi a essayé de nous aider malgré le principe du secret médical, mais d'après son témoignage, elle n'a rencontré aucun cas de la maladie. De même, Dr. Hakkar, une pédiatre aussi, nous a également assuré qu'il n'y avait pas de cas pendant la période où elle travaillait à la maternité de « Salhi Belgacem » depuis 2010, et dans sa clinique privée aussi, elle n'a rencontré aucun cas.

Dans le centre hospitalier universitaire de la wilaya de Batna, nous avons obtenu le même résultat où il n'a été enregistré aucun cas de personnes galactosémies. Au niveau de la maternité de Batna aussi, nous avons eu des résultats négatifs. En ce qui concerne l'étude biochimique, nous n'avons pas pu effectuer le dosage de la galactose 1-phosphate uridyl transférase dans le sang en raison du manque de moyens. Nous avons appris que les échantillons prélevés sont envoyés aux laboratoires privés et étrangers, surtout en France, où les laboratoires développés peuvent effectuer les analyses et envoyer les résultats après une certaine période.

Dans les wilayas de Khenchela et de Batna, les résultats montrent que la maladie est très rare, ce qui pourrait être considéré comme positif, mais le côté négatif de ces résultats est les difficultés rencontrées par les personnes atteintes de maladies rares en particulier la galactosémie, tels que la difficulté du diagnostic, car le patient peut visiter de nombreux médecins avant de connaître la maladie réelle, ce qui signifie que le diagnostic peut être retardé souvent entraînant l'aggravation de la maladie.

En résumé nous pouvons dire que :

- ❖ Les patients ont besoin de soins médicaux spécialisés différent des autres maladies.
- ❖ Le besoin d'un traitement spécial pour la maladie constitue un fardeau physique sur le patient et sa famille.
- ❖ L'état psychologique du malade et de sa famille, à cause du sentiment d'isolement de la communauté en raison de la nature ou de la rareté de la maladie, ne permet pas de traiter efficacement la maladie, ce qui augmente la souffrance des patients.
- ❖ La détection de la galactosémie nécessite des dispositifs sophistiqués situés dans les pays développés, cela demande beaucoup de moyens financiers et du temps.

*Conclusion*

### **Conclusion :**

La galactosémie congénitale est une maladie métabolique, héréditaire, à transmission autosomique récessive liée à un déficit enzymatique du métabolisme du galactose. Il existe trois formes de cette maladie. Le type I dû à un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT) ou la galactosémie classique, c'est la forme la plus sévère, qui provoque une accumulation de galactose-1-phosphate. Le type II est dû à un déficit en galactokinase (GALK), c'est une forme légère et plus rare et enfin le type III qui est dû à un déficit en galactose épimérase (GALE) qui est la forme la plus rare. Les bébés atteints de galactosémie peuvent développer des symptômes dans les premiers jours de vie à cause de la consommation du lait maternel.

Dans notre mémoire nous avons élaboré une étude génétique détaillée sur la galactosémie, puis une étude biochimique dans laquelle nous avons montré les différentes méthodes de dépistage de la maladie (ex : dosage galactose-1-phosphate uridylyltransférase).

Même si nous n'avons pas pu réaliser une partie pratique du mémoire, nous avons essayé avec tous nos efforts d'avoir des entretiens avec les pédiatres et nous avons pris le maximum d'informations malgré le nombre très faible d'enfants galactosémies en Algérie ce qui explique la rareté de la maladie. D'après nos recherches la maladie de galactosémie est rare dans notre région, ce qui peut être expliqué par l'absence du gène responsable de cette maladie.

*Références  
bibliographique*

A

- ❖ Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in british Columbia, 1969–1996. *Pediatrics*. 2000;105

B

- ❖ Berry GT, Nissim I, Gibson GB, Mazur AT, Lin Z, Elsas LJ, et al. Quantitative assessment of whole body galactose metabolism in galactosemic patients. *Eur J Pediatr*. 1997 ; 156 : S43–9.
- ❖ Berry GT. Galactosemia: When is it a newborn screening emergency? *Mol. Genet, Metab*. 2012 ; 106 : 7-11.
- ❖ Bosch AM, Bakker HD, Gennip AH, Kempen JV, Wanders RJ , Wijburg FA. Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature, *J. Inherit. Metab. Dis*. 2002;25: 629- 634
- ❖ Braham I., Bassem C., Ben Othmene L., Neffati S., Mtar A., Ben Abdallah J., Smach Med.A., Dridi H., Limem K. *Ann Biol Clin* 2012 ; 70 (1) : 85-8.
- ❖ Brook M. Pyhtila, Kelly A. Shaw, Samantha E. Neumann, and Judith L. Fridovich-Keil2Newborn Screening for Galactosemia in the United States: Looking Back, LookingAround, and LookingAhead . *JIMD Rep*. 2015; 15: 79–93
- ❖ Burke JP, O’Keefe M, Bowell R, Naughten ERER. Cataracts in children with classical galactosemia and in their parents. *J Inher Metab Dis* 1988 ; 11 : 246–248.
- ❖ Burke JP, O’Keefe M, Bowell R, Naughten ER. Ophthalmic Findings in Classical galactosemia – A Screened Population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1989; 26: 165-8.

C

- ❖ Chalhoub G., Une galactosémie découverte à l’âge adulte. 66e Congrès de la Société nationale française de médecine interne – 12 au 14 décembre 2012, Nice / *La Revue de médecine interne* 33S (2012) A90–A198.
- ❖ Crouzet-Ozenda Luci L., De Smet S., Monpoux F., Ferrero-Vacher C., Giuliano F.Sirvent N. Galactosémie congénitale associée à un syndrome de Rogers chez une petite fille de 10 mois. *Archives de Pédiatrie*, 2011;18:54-57.

D

- ❖ D’Acerno A., Facchiano A., Marabotti A. GALT Protein Database, a Bioinformatics Resource for the Management and Analysis of Structural Features

of a Galactosemia-related Protein and Its Mutants. Genomics Proteomics Bioinformatics Vol. 7 No. 1–2 June 2009.

- ❖ Demirbas, PhD, William J. Brucker, MD, PhD, Gerard T. Berry, MD\*Inborn Errors of Metabolism with Hepatopathy: Metabolism Defects of Galactose, Fructose, and Tyrosine Volume 65, Issue 2, April 2018 p 345.
- ❖ Dey PM, Campillo ED. Biochemistry of the multiple forms of glycosidase in plants, Adv. Enz. Relat. Mol. Biol. 2006; 56: 141-249
- ❖ Didem Demirbas, Ana I. Coelho, M. Estrela Rubio-Gozalbo, Gerard T. Berry Hereditary Galactosemia 2018 Volume 83 p 03 ;p 7-11

### *E*

- ❖ Ebn zied,A . Top santé Informations de recherches en santé et nature pour une vie plus saine 2016 Consultations du profil – 1230.
- ❖ Elzouki YA, Harfi HA, Nazer H. Textbook of clinical pediatrics, 2nd edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
- ❖ European Galactosaemia Society., 2018, Galactosémie suisse. Berne, Suisse.

### *F*

- ❖ FERCHICHI Mounir 2009 Biochimie Métabolique (thèse de doctorat Université Virtuelle de Tunis).
- ❖ Forges T, Monnier-Barbarino.P L'insuffisance ovarienne prématurée dans la galactosémie congénitale : physiopathologie et prise en charge Volume 51, Issue 1, 1 February 2003 p 48 ;49 ;50
- ❖ Fridovich-Keil J, Walter J. Galactosemia. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al., editors. Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease – OMMBID. Chapter 72. New York, McGraw-Hill, 2008.

### *H*

- ❖ Hartnett CH, Kim CH, Scaman. Effect of processing on galactose in selected fruits, Canad. J. Diet. Pract. Res. 2007; 68: 46-50.
- ❖ Hirokawa H, Okano Y, Asada M, Fujimoto A, Suyama I, Isshiki G, Molecular basis for phenotypic heterogeneity in galactosemia, European journal of human genetics, 1999 ; 7 : 757–764.

I

- ❖ Inherit, J. Metab Dis (dissertation métabolique La galactosémie classique revisitée), 2006 ; 29 :516–525.
- ❖ Kaufman FR, Loro ML, Azen C, Wenz E, Gilsanz V. Effect of hypogonadism and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia. J Pediatr 1993;123:365–70.
- ❖ Kaufman FR, Ng WC, Xu YK, Guiclici T. Kal eita TA, Donnell GN. Treatment of patients ( PTS) with classical galactosaemia (G) with oral uridine. Abstracts of the 27th Annual Symposium. Society for the study of in born errors of metabolism. Lancaster : Kluwer Academic Publishers, 1998 : 8.
- ❖ Kotb. Magd A, Lobna Mansour, Christine William Shaker Basanti, Wael ElGarf, Ghada I.Z. Ali, Sally T. Mostafa El Sorogy, Inas E.M. Kamel, Naglaa M Kamal Pilot Study of Classic Galactosemia: Neuro developmental impact and other Complications Urge Neonatal Screening in Egyptian Children , Doi : 2018.02.001 p 05-06.
- ❖ Keith R. Ridel, BS\*, Nancy D. Leslie, MD†, and Donald L. Gilbert, MD MS‡ An Updated Review of the Long-Term Neurological Effects of Galactosemia September 2005 doi:10.1016/j. pediatrneurol.2005.02.015 Vol. 33 No. 3 p 153.
- ❖ Kerckhove K.V., Diels M., Vanhaesebrouck S., Luyten K., Pyck N., De Meyer A., Van Driessche M., Robert M., Corthouts K., Caris A., Duchateau E., Dassy M. and Bihet G. 2015. Consensus on the guidelines for the dietary management of classical galactosemia. Clinical Nutrition ESPEN. 10: e1-e4.

L

- ❖ Lacombe C. La galactosémie congénitale : la physiopathologie peut-elle être liée aux modifications post-traductionnelles des protéines ? thèse de doctorat en médecine. 2013. Ecole doctorale Sciences, technologies, santé, Reims, France.
- ❖ Laetitia L.C. Prestoz Klaus G. Petry Un siècle d'étude de la galactosémie médecine/sciences 2011 ; vol 16 : 785-92 p 785.
- ❖ Lai K, Langley SD, Khwaja FW, Schmitt EW, Elsas LJ (2003) GALT deficiency causes UDP hexose deficit in human galactosemic cells. Glycobiology 13(4): 285–294.

- ❖ Laumonier E., Labalette P., Morisot C., Mouriaux F., Dobbelaere D., Rouland J.F. Hémorragie intra-vitréenne du nouveau-né et galactosémie : À propos d'un cas. *J Fr. Ophtalmol.*, 2005; 28 : 5, 490-496
- ❖ Levy HL, Hammersen G. Newborn screening for galactosemia and other galactose metabolic defects. *J Pediatr*, 1978;92:871-7.
- ❖ Lindsey Welling Thesis : of Classical Galactosemia 2017.
- ❖ LUREAU .P, Guide des prélèvements laboratoire de biologie médicale du centre hospitalier de Niort 2018 Version 248.

### N

- ❖ Novelli G, Reichardt JKV (2000) Molecular disorders of human galactose metabolism: past, present, and future. *Mol Genet Metab* 71: 662–665.

### P

- ❖ Prestoz LLC, Daude N, Cournu 1, Shin YS, Petl' KG. Differential UDP-galactose-4' epimerase (GALE) enzymatic activity and mRNA expression in the rat mammary gland during lactation. *FEBS Lett* 1998 ; 431 : 391-4.

### S

- ❖ Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl. 1):50–3.].
- ❖ Segal S, Berry GT. Disorders of galactose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th Edition. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 967–1000.
- ❖ Segal S. Galactosemia today: the enigma and the challenge, Komrower lecture. *J Inher Metab Dis* 1998;21:455–71.
- ❖ Senemar S, Ganjekarimi AH, Senemar S, Tarami B, Bazrgar M. The Prevalence and Clinical Study of Galactosemia Disease in a Pilot Screening Program of Neonates, Southern Iran. *Iran J Public Health*. 2011 Dec; 40(4): 99–104.
- ❖ Sikander Ali, Rabia Iqbal Khan, Almas Azhar Galactosemia : A Genetic Disease of Leloir Pathway 2017 Volume 3 p 393– 394 et p 390- 391.
- ❖ Steinmann. *med. Beat (Dr) Directives pour le prélèvement du test de Guthrie* Vol. 16 No. 2 ,2005.

T

- ❖ Tang M, OdejinmSli, Vankayalapati H, Wierenga KJ and Lai K. Innovative therapy for classic galactosemia,- Tale of two HTS , Mol. Genet. Metab. 2012; 105: 22 -30.
- ❖ Timson DJ. The molecular basis of galactosemia - Past, present and future. Gene. 2015 Jul 2. pii: S0378-1119(15)00801-X. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.077. [Epubahead of print].
- ❖ Touati .G (Praticien hospitalier). M. Brivet (Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier) b, H. Ogier de Baulny (Praticien hospitalier) Anomalies héréditaires du métabolisme du galactose et du fructose Volume 2, Issue 1, February 2005, p155.
- ❖ Toussaint.B (Dr) Guide pour le programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques en FWB en Fédération Wallonie-Bruxelles, 2013.
- ❖ Tyfield L, Reichardt J, FridovichKeil J, et al (1999) Classical galactosemia and mutations at the galactose1phosphate uridylyltransferase (GALT) gene. Hum Mutat 13: 417–430.

V

Van Calcar S, Bernstein L, Rohr F, Scaman C, Yannicelli S, Berry G. A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia. Mol Genet Metab. 2014;112:191–197. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.04.004.

W

- ❖ Welling L, thèse de doctorat
- ❖ Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, Grünewald S, Gubbels CS, Knerr I, Labrune P, van der Lee JH, MacDonald A, Murphy E, Portnoi PA, Öunap K, Potter NL, Rubio-Gozalbo ME, Spencer JB, Timmers I, Treacy EP, Van Calcar SC, Waisbren SE, Bosch AM; Galactosemia Network (GalNet). J Inherit Metab Dis. 2017 ; 40(2) : 171-176.

Y

- ❖ Ying Liu a, Alpa Sidhub,1, Lora H. Bean a, Robert L. Conway b, Judith L. Fridovich-Keil a, Genetic and function alstudies reveal a novel non coding variant

in GALT associated with a false positive new born screening result for galactosemia p171-174, 2015

- ❖ International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up.

### Site électroniques

Site web 1 : -<http://www.galactosemia.org/history-of-galactosemia/>

Site web 2 : -[www.nbstrn.org/about/spotlight/Guthrie](http://www.nbstrn.org/about/spotlight/Guthrie)

Site web 3 : -[www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepato-gastro/intolerance-au-lactose/](http://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepato-gastro/intolerance-au-lactose/)

Site web 4:

[http://www.depistageneonatal.be/familles\\_anomalies\\_congenitales/maladies/galactosemie.](http://www.depistageneonatal.be/familles_anomalies_congenitales/maladies/galactosemie)

h m

Site web 5 : <https://www.liver.ca/fr/patients-caregivers/liver-diseases/galactosemia/>

**Présenté par :**  
**GUENIS Amira BOUZEKRI Soumia**

**Encadré par :**  
**Dr. KRIM Meriem**

**Thème : La galactosémie : Etude génétique et biochimique**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de mastère en Génétique**

**Résumé :**

La galactosémie congénitale est une maladie métabolique liée à un déficit enzymatique du métabolisme du galactose. Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. L'accumulation du galactose ou ses dérivés dans le sang peut engendrer des altérations dangereuses au niveau de différents organes. La galactosémie se divise en trois types : Le type I pour le déficit enzymatique GALT (galactose-1-phosphate uridyl transférase), le type II est pour GALK (galactose kinase) et le type III pour GALE (uridine diphosphate galactose-4-épimérase).

Notre travail a pour but d'étudier la maladie de galactosémie en deux axes différents : un axe génétique qui repose sur la transmission et la prévalence de la maladie et un axe biochimique qui explique le diagnostic de la maladie par le dosage enzymatique.

En raison de notre incapacité de faire le travail pratique pour plusieurs raisons, y compris le manque de moyens dans nos laboratoires et l'absence de la suivie statistique au niveau des hôpitaux, notre travail s'est basé sur la documentation. En termes de notre étude, nos recherches ont montré que la maladie de galactosémie est très rare voire absente dans la wilaya de Khenchela ce qui peut être considéré positif d'une part et négatif d'autre part, car l'absence de cette maladie a conduit à l'absence du développement des moyens et des dispositifs pour sa prise en charge.

Enfin, un régime spécifique, pauvre en galactose est strictement recommandé pour les personnes atteintes de la galactosémie pour réduire ses effets néfastes.

**Les mots-clé :** Galactosémie, galactose, aspect génétique, dosage biochimique, prévalence.

**Jury de soutenance :**

**Présidente :** Mme. DJEMIL Randa (M.C.B) U Abbes Laghrour – Khenchela

**Encadreur :** Mme. KRIM Meriem (M.C.B) U Abbes Laghrour – Khenchela

**Examineur :** M. BOUSAA Abdelhalim (M.A.A) U Abbes Laghrour – Khenchela