

Chapitre 2

AMINOACIDOPATHIES

(Hyperphénylalaninémies, Tyrosinémie, Tryptophanémie)

Cours

Module:UED1(O/P) :Maladies Métabolisme

Crédits:4

Coefficient:2

**Des TD interactifs ou en PDF sont disponibles sur la plateforme Moodle université Larbi Ben M'Hidi
Oum El Boughi**

AMINOACIDOPATHIES (*Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane*)

PLAN

I. DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

II.

III. VOIES MÉTABOLIQUES DE LA PHÉNYLALANINE

IV. VOIES MÉTABOLIQUES DE LA TYROSINE

V. VOIES MÉTABOLIQUES DE LA PHÉNYLALANINE DE LA TYROSINE ET DU TRYPTOPHANE

VI. CATABOLISME DE LA PHÉNYLALANINE ET DE LA TYROSINE

1. Désordres métaboliques de la voie catabolique de la phénylalanine et de la tyrosine

- a) Déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH)
- b) Métabolisme hépatique pathologique de la phe
- c) Déficit en Phe hydroxylase (PAH), Tyr hydroxylase (TYRH) et en dihydroptéridine réductase (DHPR)

2. Conséquences métaboliques:

- a) Dues à l'hyperphénylalaninémie
- b) Dues à un déficit en dihydroptéridine réductase (DHPR)
- c) Dues à la carence en tyrosine
- d) Dues à la carence en tryptophane

VII. BASES MOLÉCULAIRES DE LA PHÉNYLCÉTONURIE

VIII. DIAGNOSTIC

1. Diagnostic de la phénylcétonurie
2. Diagnostic de la tyrosinémie

IX. TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS

Physiopathologie d'une maladie métabolique aminoacidopathies la Phénylcétonurie(PCU)

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

I. Définitions et généralités :

a) Phénylcétonurie = PCU = phénylcétone dans l'urine.

b) aminoacidopathie caractérisée par:

- une **hyperphénylalaninémie** = \uparrow [phe] dans sang, accumulation toxique de Phe dans le cerveau.
- **Déficit** de tyrosine et des autres acides **aminés neutres**
- **carence** relative en **neurotransmetteurs** responsables sans traitement, d'un retard mental et de troubles neurologiques irréversibles

c) l'exposition du cerveau dès la naissance à un excès de Phe

➤ **retard mental**

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

I. Définitions et généralités :

- a) Phénylcétonurie = PCU = phénylcétone dans l'urine; liée à:
- Absence (mineure/majeure) de **Phénylalanine-hydroxylase (PAH)**,
et/ou
 - Déficit en cofacteur de l'enzyme (**Tétrahydrobioptérine: BH4**)
et/ou
 - Absence de l'enzyme qui restaure le BH2 en BH4: **BH2 réductase**

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

I. Définitions et généralités :

b) aminoacidopathie caractérisée par:

- une **hyperphénylalaninémie** = \uparrow [phe] dans sang, accumulation toxique de Phe dans le cerveau.
- **Déficit** de tyrosine et des autres acides **aminés neutres**
- **carence** relative en **neurotransmetteurs** responsables sans traitement, d'un retard mental et de troubles neurologiques irréversibles

l'exposition du cerveau dès la naissance à un excès de Phe:

➤ **retard mental**

Phénylcétonurie(PCU)

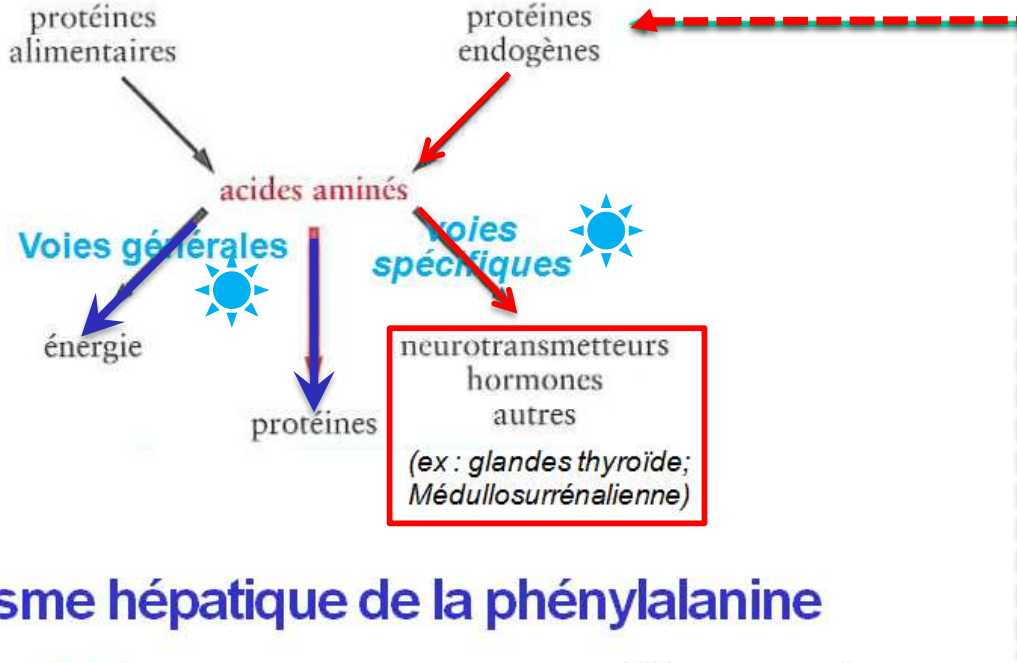
- c) **Mode De Transmission**
- Affection génétique de **transmission autosomique récessive (AR)**
 - (PCU) résulte de **mutations du gène de la (PAH)**, enzyme qui assure la conversion de la PHE en tyrosine (TYR), situé **sur le chromosome 12**.
- d) **Dépistage** néonatal systématique(pays développés) + **prise en charge** rapide permettent des conditions de vie quasi-normales
- e) Connaître le métabolisme AA aromatiques permet de comprendre la physiopathologie des hyperphénylalaninémies génétiques
- f) **Prévalence et épidémiologie:**
- varie en fonction des ethnies:1/4000 à 1/40 000
- $8/10^6$ (Japon)
 - $58/10^6$ (France): 50 nouveaux cas par an.
 - $385/10^6$ (Turquie)
 - 400 cas en Algérie (CHU Mustapha)

III. Voies métaboliques de la Phénylalanine

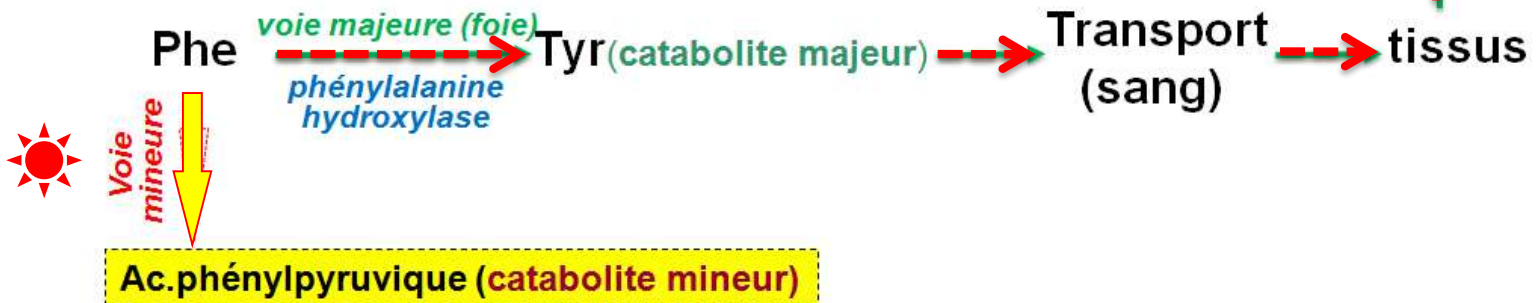
Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

III. Voies métaboliques de la Phénylalanine

a. métabolisme spécifique dans certains tissus



b. métabolisme hépatique de la phénylalanine



Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

III. Voies métaboliques de la Phénylalanine

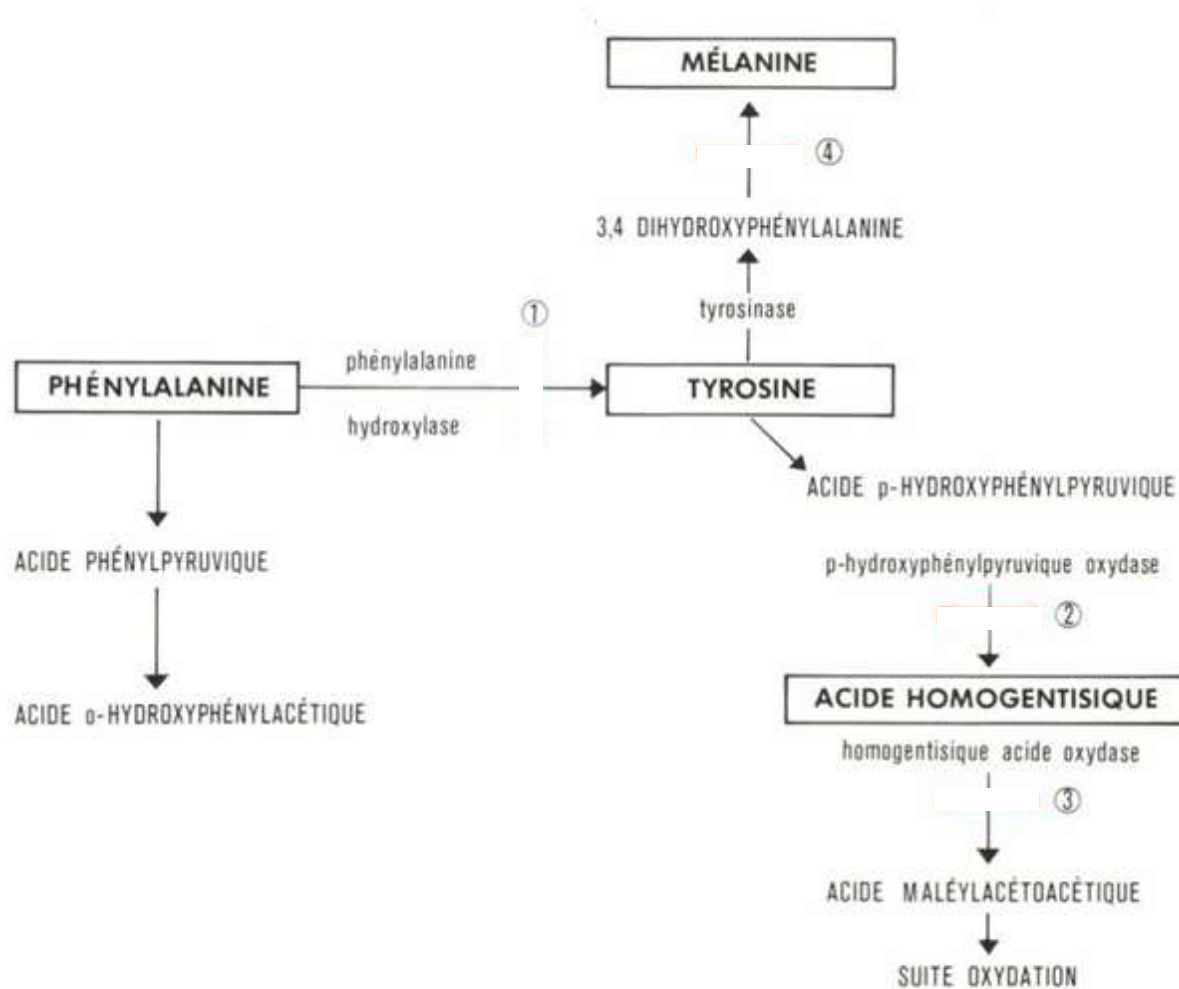
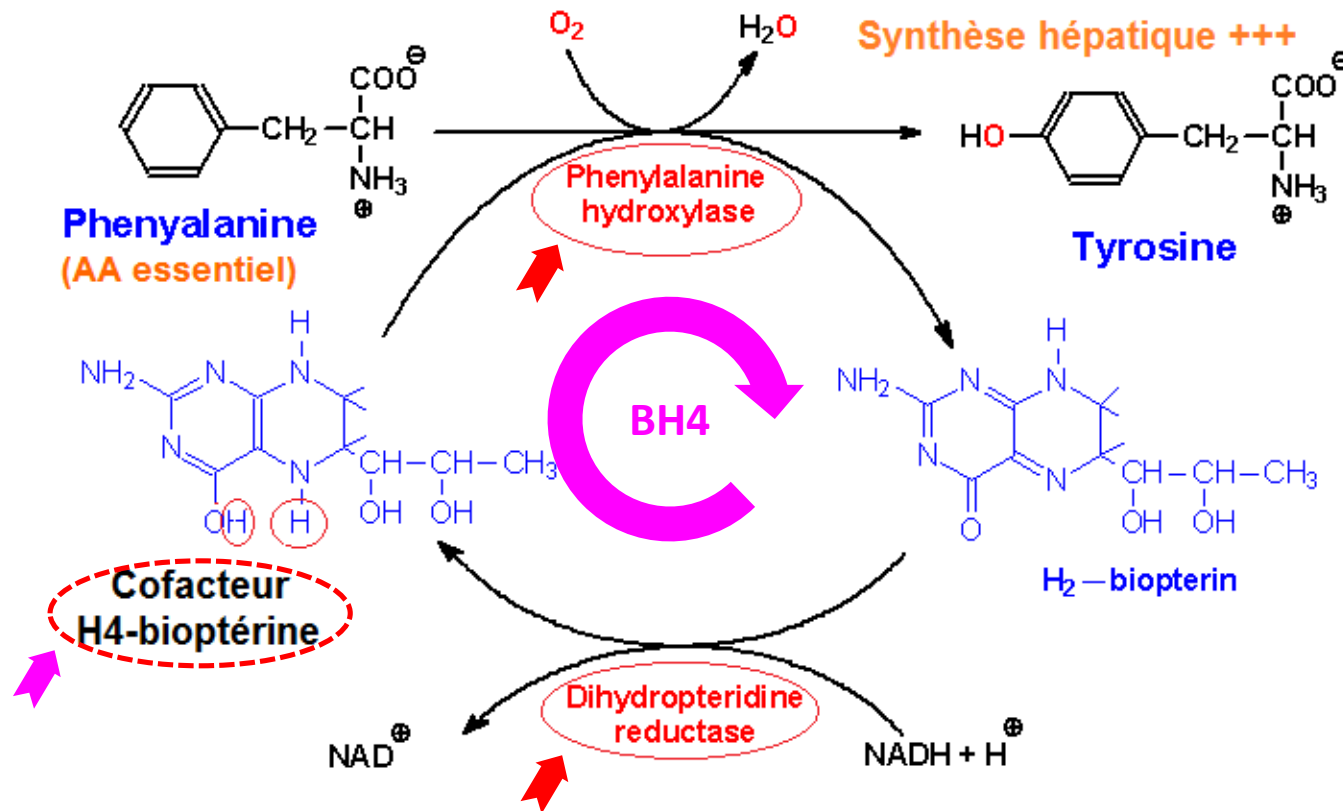


Fig. 8. Métabolisme de la tyrosine. Les blocages enzymatiques sont responsables en (1) de la phénylalaninémie, en (2) de la tyrosinose, en (3) de l'alcaptonurie, en (4) de l'albinisme.

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

III. Voies métaboliques de la Phénylalanine



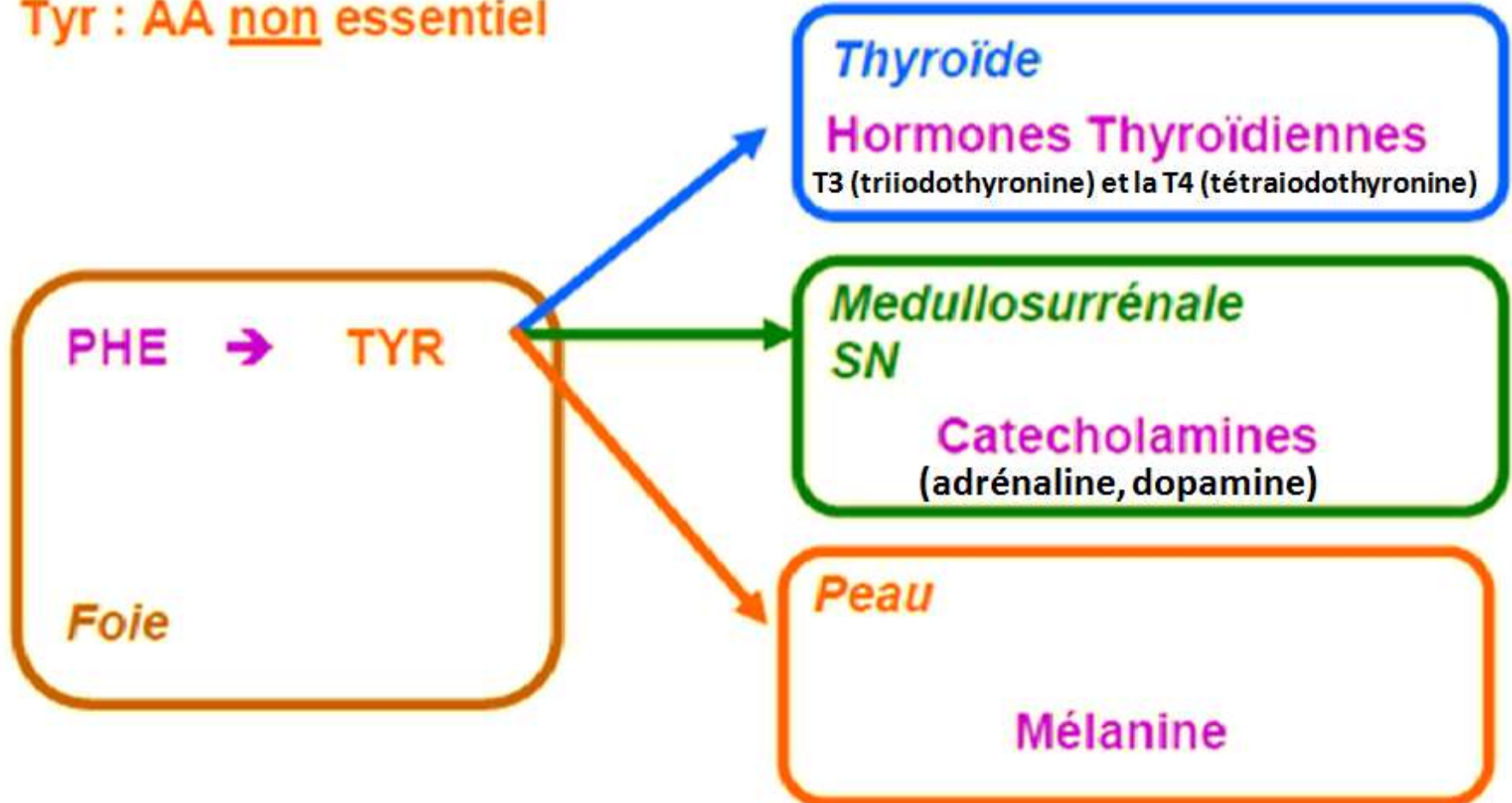
- ❖ Cofacteur de la phénylalanine hydroxylase = tétrahydrobioptérine (BH4).
- ❖ Phénylalanine hydroxylase = mono-oxygénase (utilise l' O_2 moléculaire)
- ❖ Existe un cycle permettant de régénérer la BH4.
- ❖ Phe; Tyr; Trp ont un même coenzyme = (BH4)

IV. Voies métaboliques de la Tyrosine

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

IV. Voies métaboliques de la Tyrosine

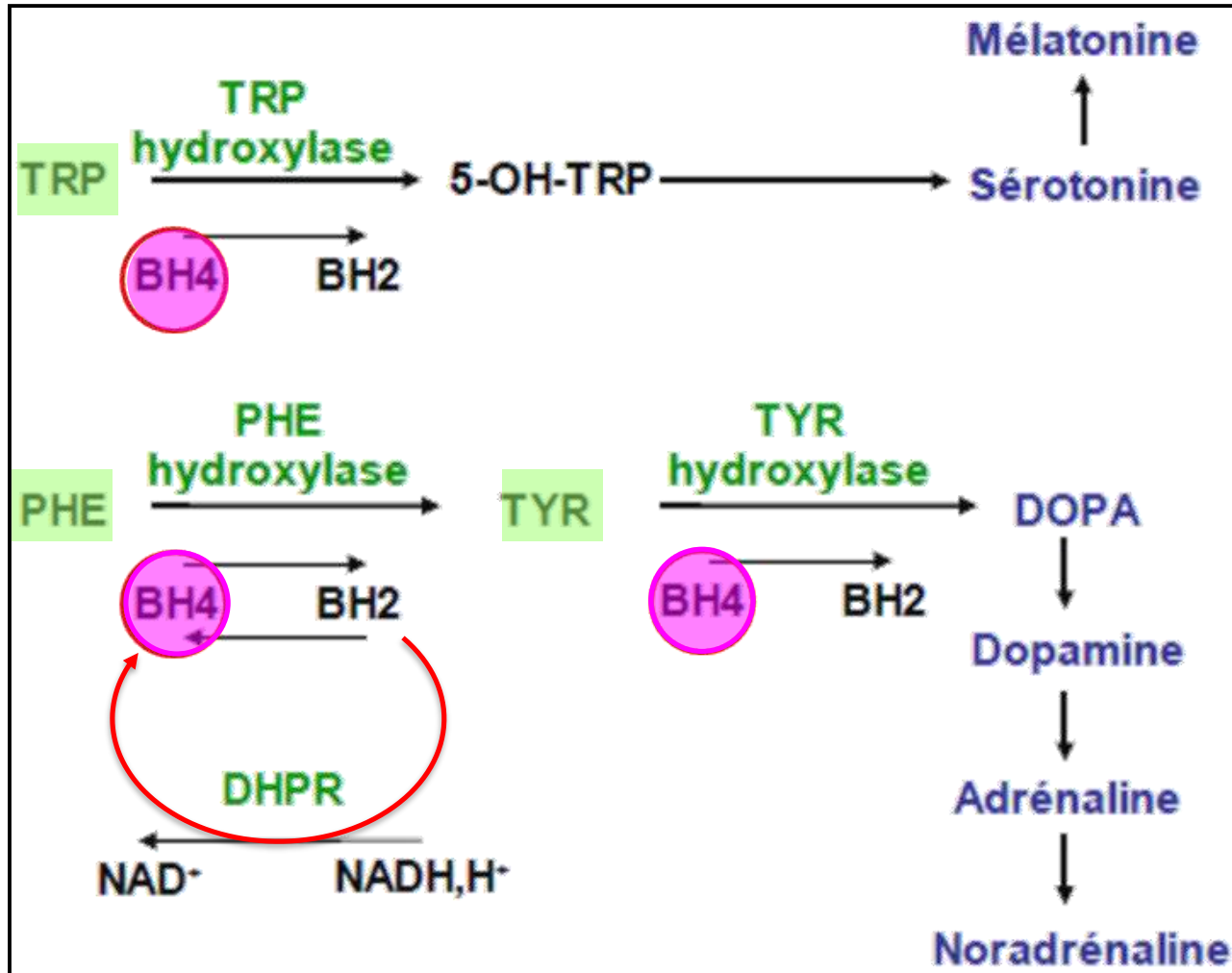
Tyr : AA non essentiel



V. Voies métaboliques de la phénylalanine de la Tyrosine et du Tryptophane

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

V. Voies métaboliques de la Phe de la Tyrosine et du Tryptophane



Les hydroxylases des 3 AA aromatiques (Phe; Tyr; Trp) ont un **même coenzyme** (tétrahydrobioptérine (BH4))

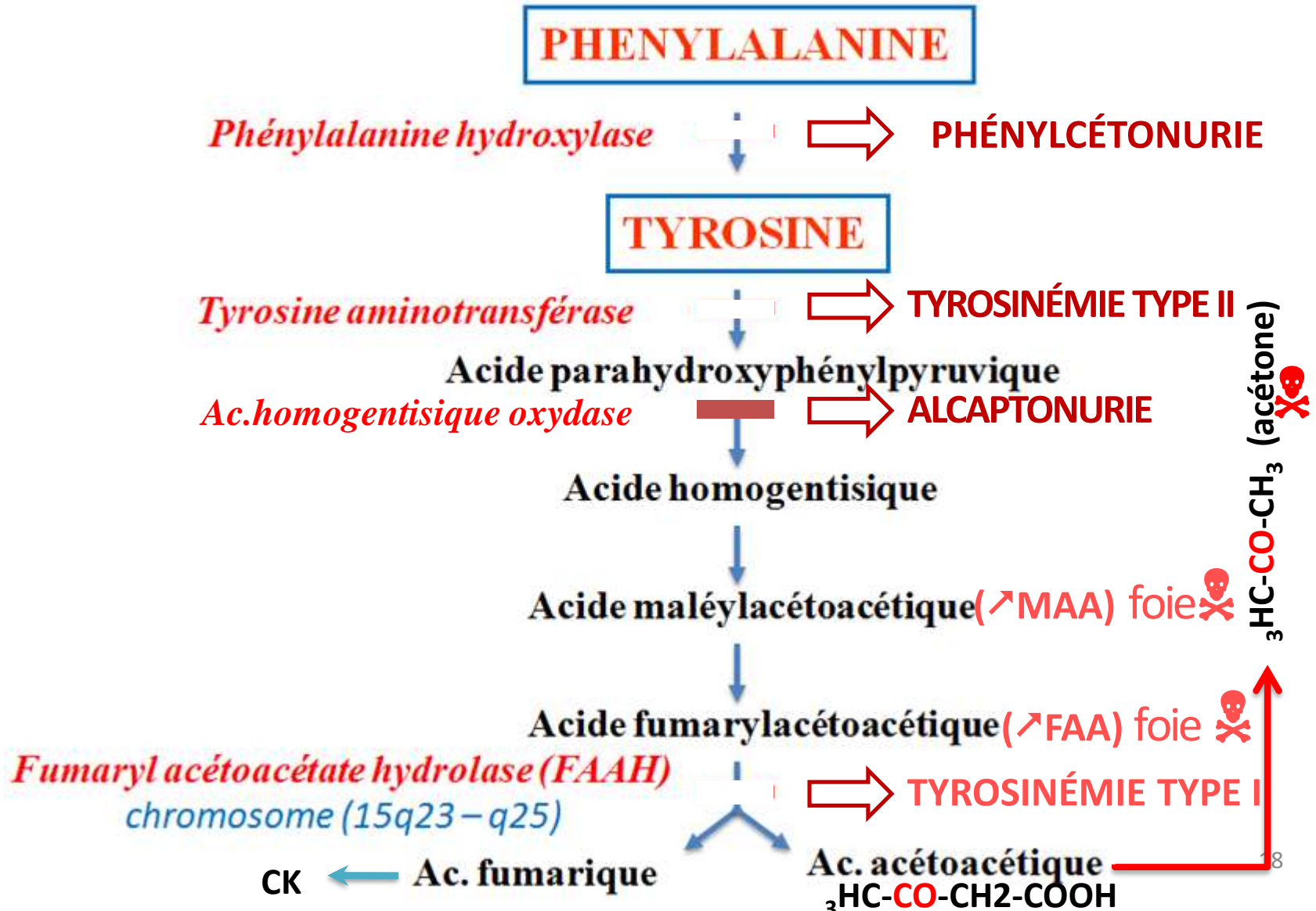
VI. CATABOLISME DE LA PHÉNYLALANINE ET DE LA TYROSINE

1) Désordres métaboliques de la voie catabolique de la phénylalanine et de la tyrosine

- a) Déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH)
- b) Métabolisme hépatique pathologique de la phe
- c) Déficit en Phe hydroxylase (PAH), en tyrosine hydroxylase (TYRH) et en dihydroptéridine réductase (DHPR)

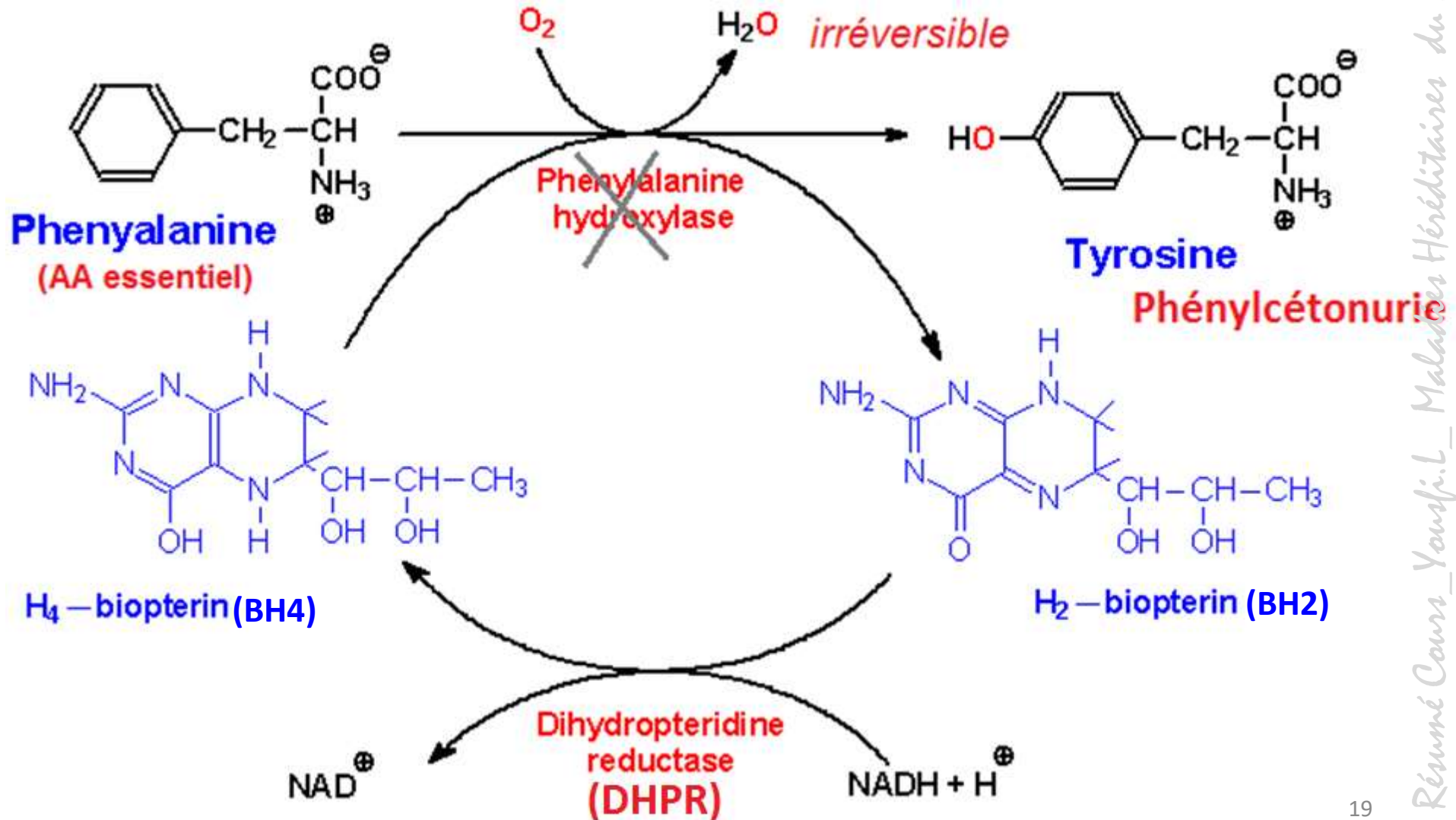
Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

VI. Catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine (strictement hépatique)



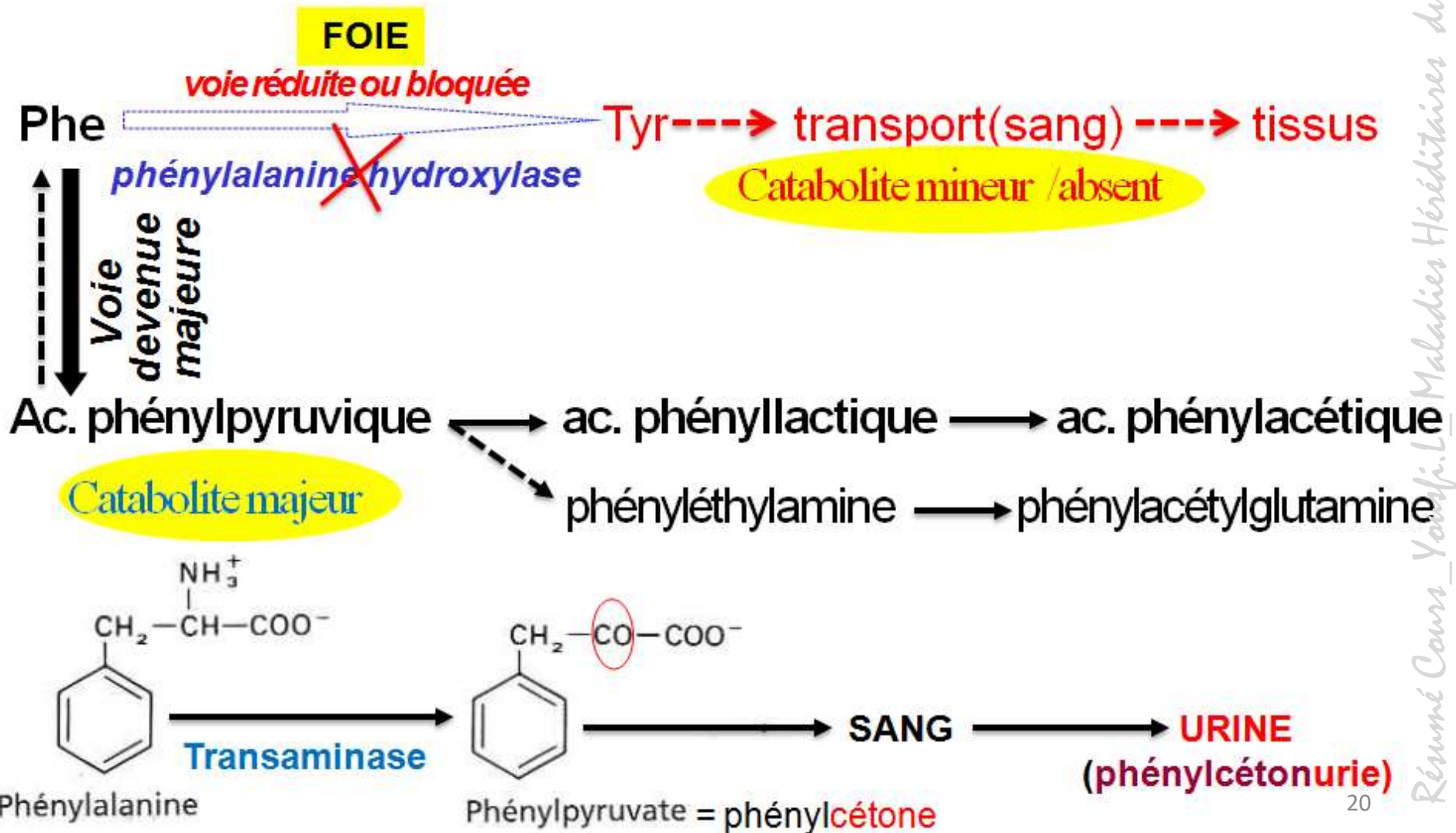
Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

a) Déficit en Phénylalanine hydroxylase (PAH):



Physiopathologie d'une maladie métabolique

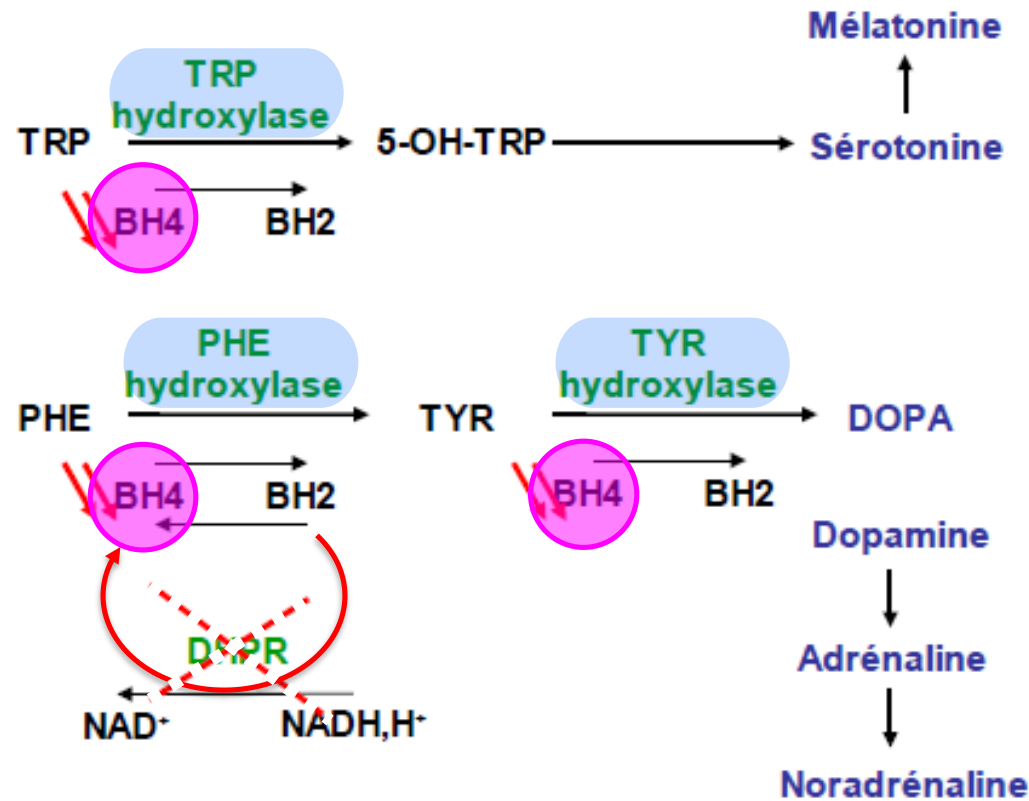
b) Métabolisme hépatique pathologique de la Phe



Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

b) Dues à un déficit en dihydroptéridine réductase (DHPR)



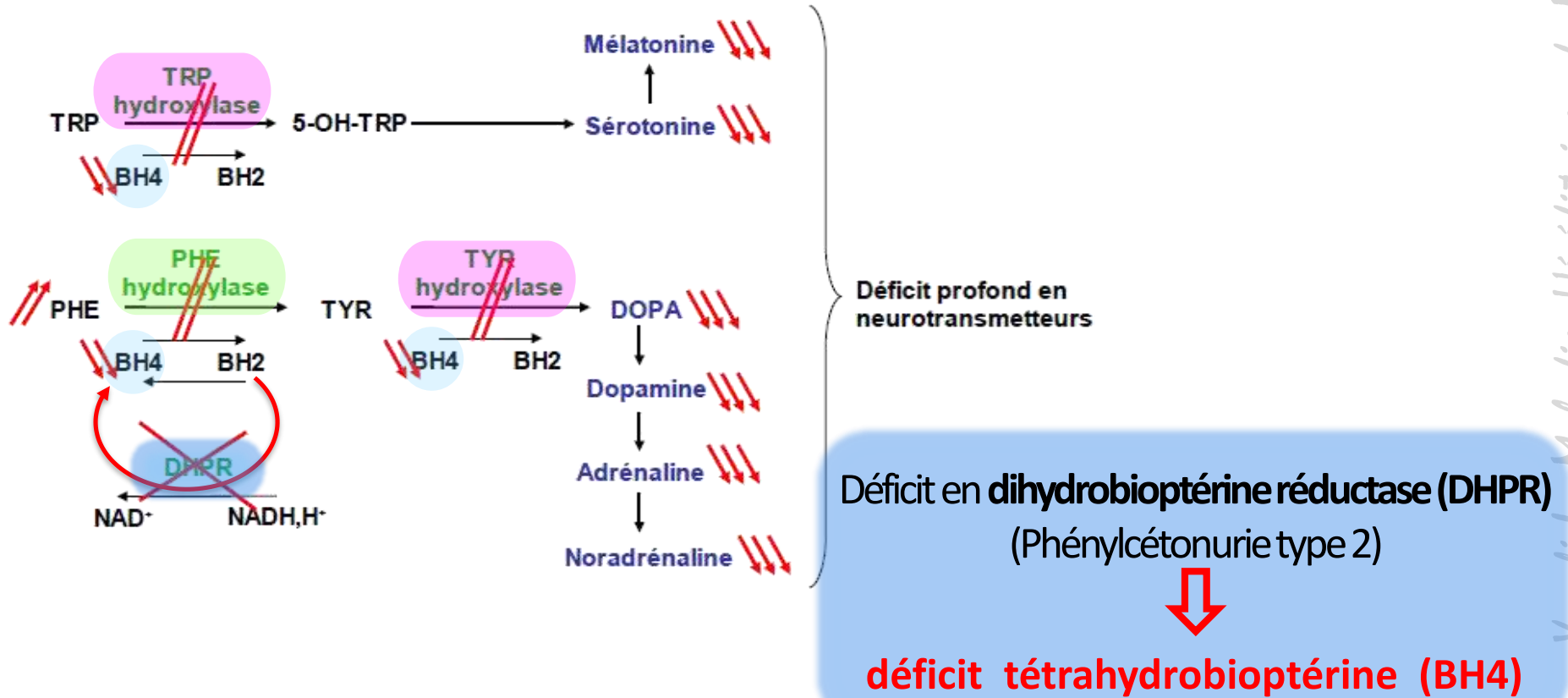
Phénylcétonurie type 2: déficit en dihydrobioptérine réductase (DHPR)



déficit tétrahydrobioptérine (BH4)

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

c) Déficit en Phe hydroxylase (PAH), en tyrosine hydroxylase (TYRH) et en dihydroptéridine réductase (DHPR)



En plus des hyperphénylalaninémies causées par déficit en **PAH**

il y a d'autres déficit plus rare d'hydroxylases tétrahydrobioptérines dépendantes: la **tyrosine 3 hydroxylase** et la **tryptophane 5hydroxylase**

VI. CATABOLISME DE LA PHÉNYLALANINE ET DE LA TYROSINE

1) Désordres métaboliques de la voie catabolique de la phénylalanine et de la tyrosine

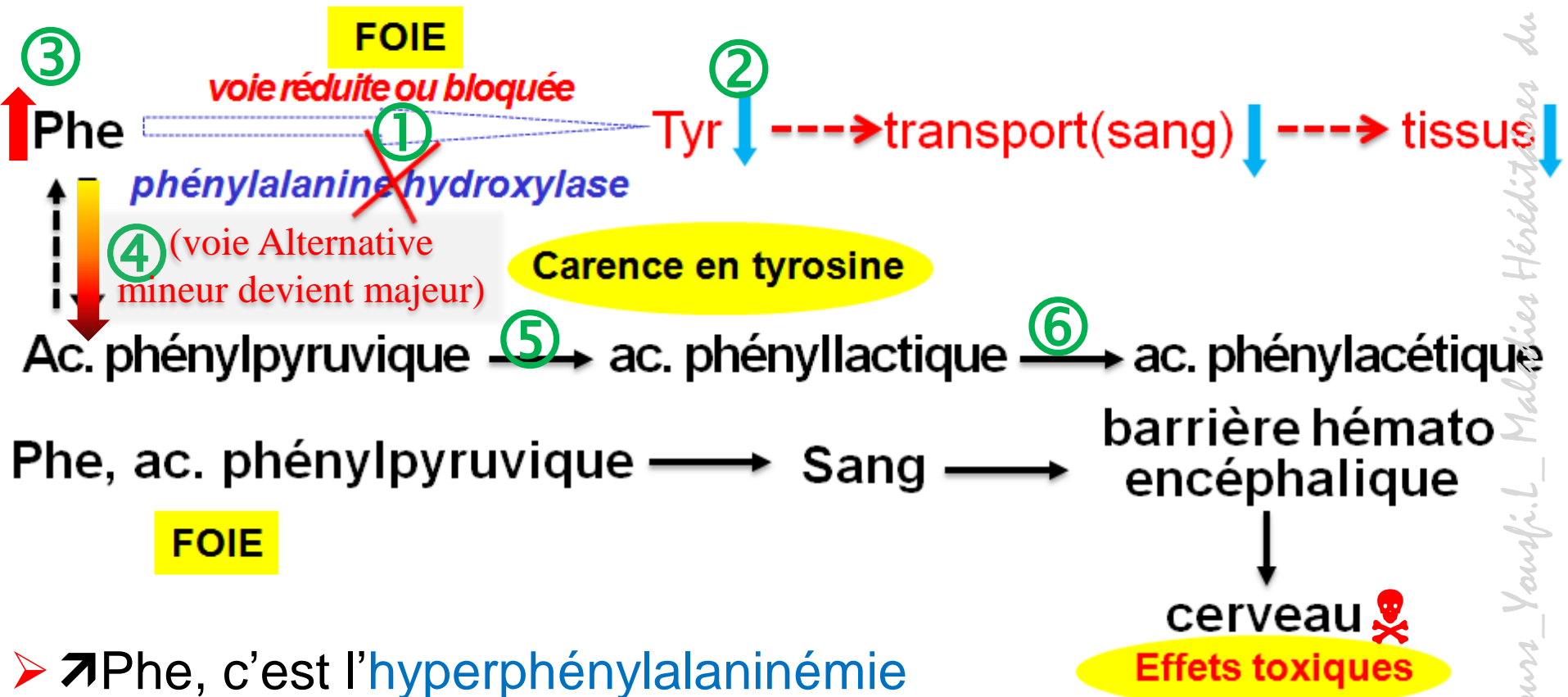
- a) Déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH)
- b) Métabolisme hépatique pathologique de la phe
- c) Déficit en Phe hydroxylase (PAH), en tyrosine hydroxylase (TYRH) et en dihydroptéridine réductase (DHPR)

2) Conséquences métaboliques :

- A. Dues à l'hyperphénylalaninémie
- B. Dues à un déficit en dihydroptéridine réductase (DHPR)
- C. Dues à la carence en tyrosine
- D. Dues à la carence en tryptophane

Physiopathologie d'une maladie métabolique

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

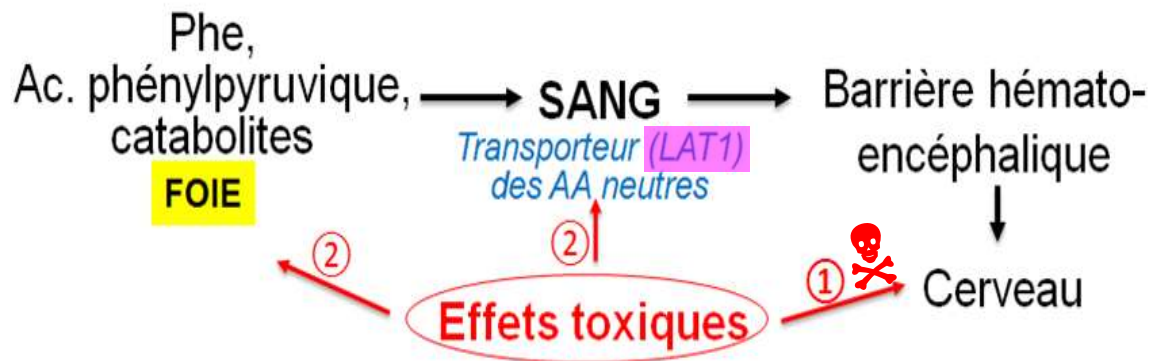


- ↗ Phe, c'est l'**hyperphénylalaninémie**
- Présence d'ac. phénylpyruvique et de ses catabolites
- ↘ /absence de biosynthèse endogène de Tyr : Tyr devient AA indispensable

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Dues à l'hyperphénylalaninémie: toxicité



① toxicité directe: effet toxique direct sur le SN

Le blocage du catabolisme de la phénylalanine entraîne quelques jours après la naissance une **augmentation de son taux sanguin de 1000-1500 $\mu\text{moles/l}$ (N= 50-60 $\mu\text{moles/l}$)**

② toxicité indirecte: $\uparrow\text{Phé} \Rightarrow \downarrow\text{Trp, Val, Leu, Ile, Thr, His}$

(par compétition du transport des AA neutres)

- \downarrow Biosynthèses de protéines intracérébrales
- Anomalies de synthèse de la myéline

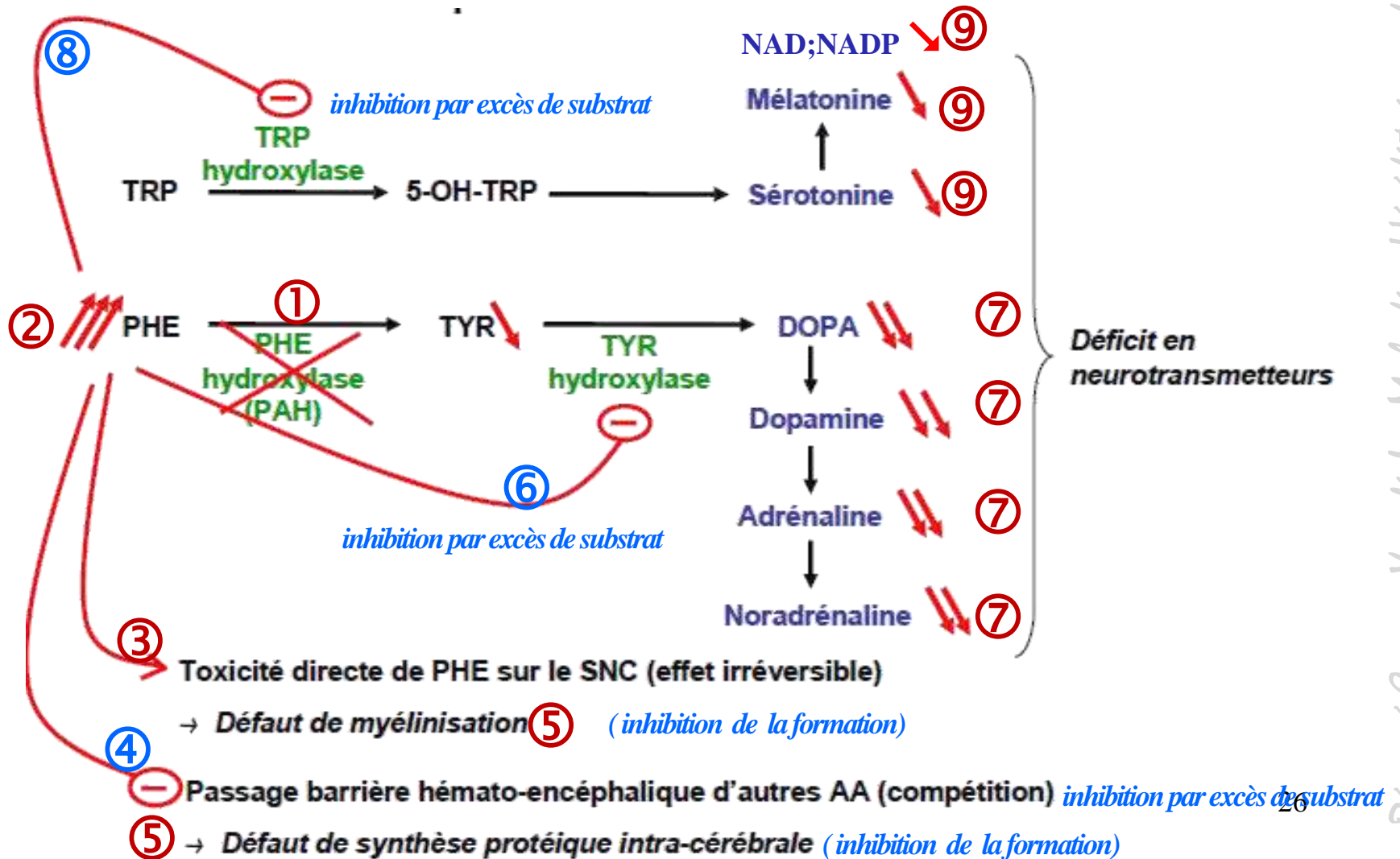
① $\uparrow\text{Phe}$ (plasmique et cérébrale)
 \uparrow acidité + \uparrow Composés cétoniques:
➔ **TOXICITE**

② \downarrow aa neutres (neurotransmetteurs)
➔ **PERTURBATION MÉTABOLIQUE DES AA ET PROTEINES INTRACÉRÉBRALES.**

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Dues à l'hyperphénylalaninémie:



Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

c) Dues à la carence en tyrosine

Tyr : précurseur de 3 types de produits spécialisés:

1. Hormones thyroïdiennes:

T3 (triiodothyronine) et T4 (tétraiodothyronine ou thyroxine)

2. Catécholamines: (= molécules informatives à noyau catéchol), qui ont un rôle de :

➤ **Neurotransmetteurs: Dopamine** (SNC), **Noradrénaline**, (SN sympathique)

➤ **Hormones: Adrénaline** (médullosurrénale)

3. Mélanines: pigments colorés (mélanosomes surtout, locus niger)

PCU non traitée, la carence en Tyr engendre:

➤ *Altération de la synthèse des neurotransmetteurs*

➤ *Anomalies de la peau et des phanères (cheveux blonds, yeux bleus, teint pâle,eczéma)*

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

d) Dues à la carence en tryptophane

- La carence en Trp peut résulter d'une **compétition au niveau du transport des AA neutres par la phénylalanine en excès** (*Transporteur (LAT1) commun des AA neutres: **Trp**, Val, Leu, Ile, Thr, His, Phe*)
- **Trp** est le précurseur de 3 types de produits spécialisés:
 1. **les nicotinamide-adénine dinucléotides (NAD⁺, NADP⁺)**
 2. **la sérotonine** = molécule active dans la neurotransmission et la vasoconstriction
 3. **la mélanotnine**= molécule qui intervient dans le rythme circadien (alternance de périodes d'une durée de 24 heures : rythme veille-sommeil...)

*Dans la PCU non traitée, la **carence en tryptophane contribue aux lésions neurologiques par défaut de synthèse des neurotransmetteurs***



**Phénylcétonurie _Adulte non traité (autiste/retard mental+++/cheveux anormaux)
بالغ غير معالج (التوحد / التخلف العقلي +++ / شعر غير طبيعي)**

Albinisme: déficit en mélanine dû à la perturbation du métabolisme du Trp



مرض المهق الناتج عن العجز في اختصاب الجلد
(غياب صبغة الميلانين لاضطراب في أيض Trp)

VII. BASES MOLÉCULAIRES DE LA PHÉNYLCÉTONURIE

Phénylcétonurie(PCU)

1. CAUSES MOLECULAIRES DE L'HYPERPHENYLALANINEMIE

- Perte de fonction de l'enzyme phénylalanine hydroxylase (PAH):
 - ❖ mutations inactivatrices de son **gène (PAH) dans 98%** des cas de PCU (>**700 mutations** connues) qui affectent principalement:
 - soit le **domaine régulateur** (expression du gène)
 - soit le **domaine catalytique** (liaison au substrat/cofacteur (BH4))
 - ❖ Dans **2%** des cas de PCU, la mutations inactivatrices affectant les **gènes de biosynthèse et recyclage de la tétrahydrobioptérine (BH4)**

Phénylcétonurie(PCU)

A. mutations inactivatrices du gène (PAH) dans 98% des cas de PCU.

- corrélations génotype-phénotype : exemples

Mutation	Domaine	Activité enzymatique résiduelle	Forme clinique (phénotype)
R261Q	catalytique	38%	atypique
I65T	régulateur	25%	classique
P281L	catalytique	1%	classique
G272X	catalytique	1%	classique
IVS12-16 G>A	Intron*	0%	classique

*portion de gène, non codant le plus souvent, contrairement aux exons qui sont des portions codantes

Phénylcétonurie(PCU)

B. mutations inactivatrices affectant les gènes de biosynthèse et recyclage de la BH4 : 2% des cas de PCU

- d'où ➔ **carence des 3 AA aromatiques**

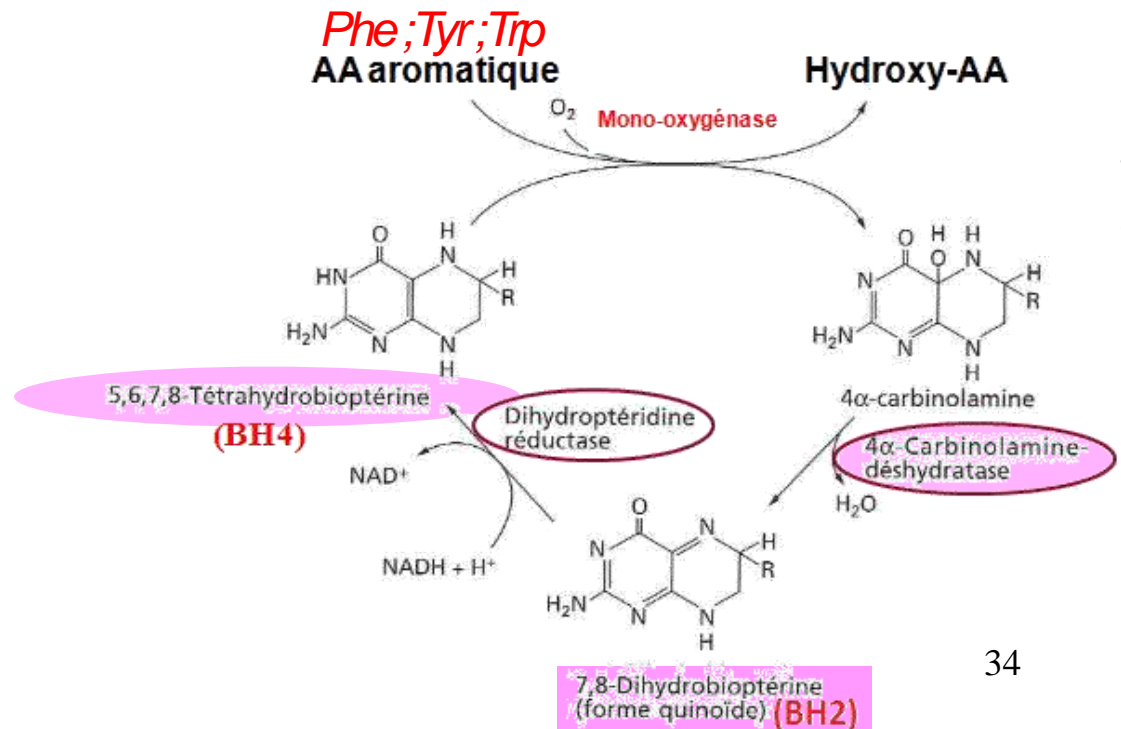
- **Tétrahydrobioptérine (BH4)**

cofacteur des 3 mono-oxygénases du catabolisme des AA aromatiques :

- *Phe hydroxylase*

- *Tyr hydroxylase*

- *Trp hydroxylase*



VIII. DIAGNOSTIC

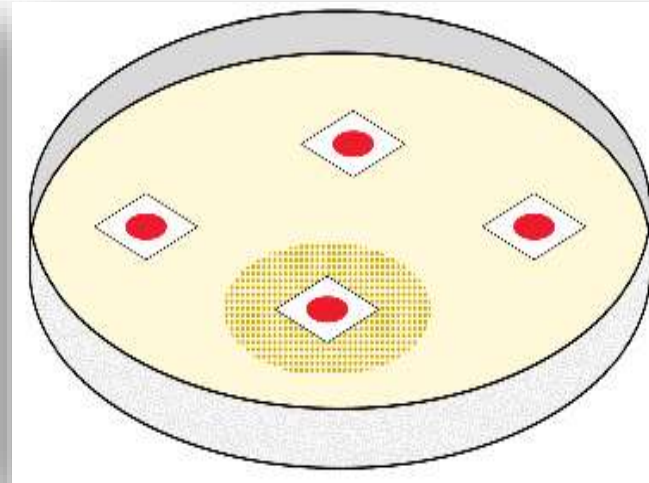
- 1) Diagnostic de la phénylcétonurie**
- 2) Diagnostic de la tyrosinémie**

Diagnostic

1) Diagnostic de la phénylcétonurie

A. Dépistage biologique néonatal

- « **Test de Guthrie** »: Sang prélevé à **J3**: Méthode d'inhibition bactériologique dont le développement dépend de $[Phe] \uparrow$; $\uparrow [Phe]$ neutralise l'inhibiteur ce qui permet la croissance bactérienne.



- Test remplacé par mesure de phénylalaninémie par *spectroscopie de masse*
- Analyse à **J5** des AA du sang par *chromatographie/spectrométrie* de masse pour une prise en charge médicale des sujets positifs à J10

B. Confirmation diagnostic: Dosage de la phénylalaninémie V.référence : 45-65 $\mu\text{mol/l}$

Diagnostic

1) Diagnostic de la phénylcétonurie

C. Bilan biologique du suivi thérapeutique

▪ biochimie

- Pour dépister un déficit de BH4, un **Dosage des bioptérines urinaires et une mesure de l'activité DHPR** (dihydroptérine réductase) doit être fait de façon systématique
- **Test de sensibilité à la BH4** (tétrahydrobioptérine exogène : cofacteur de l'enzyme) *saproptérine^R*

Un patient est dit sensible au BH4 quand le taux de PHE plasmatique baisse d'au moins 30 % après une dose unique de 20 mg/kg de BH4

▪ génétique

- Recherche de la mutation familiale

Diagnostic

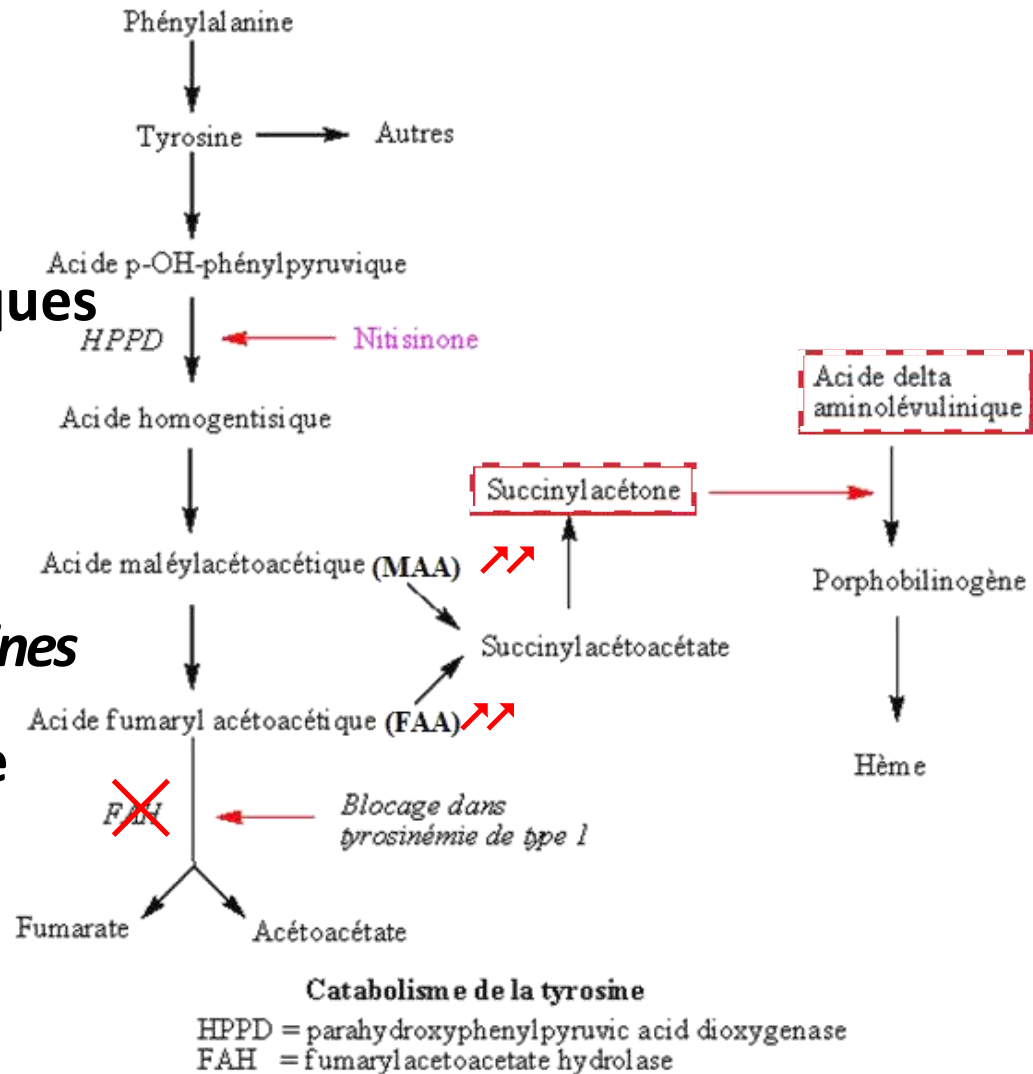
2) Diagnostic de la tyrosinémie

• DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

▪ Chromatographie AA plasmatiques et urinaires

▪ Dosage de la succinylacétone et de l'acide δ aminolévulinique dans les urines

▪ La présence de succinylacétone dans le plasma et urines est un signe pathognomonique de la tyrosinémie de type I



IX. TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS

Phénylcétonurie(PCU)

IX.TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS:

Valeurs de référence : 45-65 $\mu\text{mol/l}$

Traitement selon classification

- PCU typique : $> 1200 \mu\text{mol/l}$:
 - prise en charge thérapeutique
 - régime restrictif contrôlé
- PCU atypique 600-1200 $\mu\text{mol/l}$:
 - prise en charge thérapeutique
 - régime restrictif contrôlé
- Hyperphénylalaninémie modérée $< 600 \mu\text{mol/l}$
 - surveillance
 - régime sans produits spéciaux

La détérioration neurologique est proportionnelle au taux de Phe et à la durée de l'exposition

Phénylcétonurie(PCU)

IX.TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS:

A.TRAITEMENT:

- a. le **régime**=base du traitement de la PCU+++ (apport suffisant pour assurer la croissance avec un contrôle du taux de PHE plasmatique. Cet apport est appelé tolérance en PHE. Ajuster un régime **pauvre en phénylalanine** :Aliments interdits (viandes, poissons, lait, riz aspartame)
- b. Les **acides aminés neutres (AAN)** inhibent l'absorption digestive et le passage intracérébral de la PHE en favorisant le transfert des autres acides aminés neutres, ce qui permet de diminuer la PHE plasmatique et d'améliorer le ratio PHE/AAN.

Phénylcétonurie(PCU)

IX.TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS:

A.TRAITEMENT:

- **BH4** (tétrahydrobioptérine, un cofacteur de l'enzyme): chez les patients PCU ayant une activité résiduelle de la PAH. La BH4 permet de baisser les taux de PHE plasmatique de façon significative de 20 à 30 %.
- *En cas de **déficit en dihydroptérine réductase (DHPR)** il y a carence des 3 AA aromatiques, en conséquence, le traitement de déficit en neurotransmetteurs nécessitent un apport exogène en*
 - **Dopamine,**
 - **5 OH-tryptophane**
 - **BH4** (si la mutation concerne la tétrahydroptéridine)

Phénylcétonurie(PCU)

IX.TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS:

B.SUIVI DES PATIENTS PCU :

- Phénylalaninémie
- Aminogramme plasmatique
- Bilan nutritionnel: lipides, proteines, vit, minéraux...
- si les **taux de PHE** ne sont pas strictement contrôlés pendant toute la **grossesse** chez les femmes PCU, il existe un risque majeur d'embryofoetopathie, retard de croissance intra-utérin (RCIU), cardiopathie, microcéphalie, retard mental...
- **Analyse moléculaire**: Plus de 600 mutations ont été décrites dans le gène de la PAH. Ces mutations sont listées sur la base de données suivante: <http://www.pahdb.mcgill.ca>. l'étude des mutations permet de corrélér le génotype avec le phénotype.
- **Évaluation neuropsychologique.**