

Acides aminés

Définition

Les clés de la structure de toutes les protéines de l'organisme sont des molécules relativement simples, les acides aminés (AA), qui sont au nombre de 30. Ces AA sont des éléments portant une fonction amine et une fonction acide, chacun possédant une chaîne latérale distincte qui lui confère une individualité chimique. Huit d'entre eux sont dits essentiels ; ce sont : la leucine, l'isoleucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine. Ne pouvant être synthétisés, ils doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation. Les autres sont formés de façon endogène.

Les AA ont une triple fonction : éléments constitutifs des protéines, éléments du métabolisme intermédiaire et précurseurs des amines biogéniques. Certains cependant ne sont pas constitutifs des protéines et n'existent dans l'organisme que sous forme libre. La concentration des acides aminés dans les liquides de l'organisme est la résultante de deux facteurs : l'apport, qui peut être alimentaire ou résulter du catabolisme endogène des protéines, et l'utilisation, qui peut être effectuée par les différents tissus pour la synthèse protéique ou le métabolisme oxydatif.

La plupart des protéines de l'organisme sont continuellement dégradées en AA puis resynthétisées, concourant à une production endogène constante d'AA, qui rejoint l'apport exogène dans un pool commun. Le pool, peu important quantitativement, ne constitue pas une véritable réserve. Les AA pénètrent dans les cellules par des systèmes de transferts actifs qui peuvent être spécifiques ou non d'un AA, qui sont saturables et soumis à des phénomènes d'inhibition compétitive. Un certain nombre d'affections métaboliques sévères correspondent à des anomalies de la biosynthèse ou du métabolisme des AA.

Dans le sérum, la teneur globale en aminoacides est d'environ 4,6 nmol/l.

Trois acides aminés, la glutamine, l' α -alanine et la glycine, représentent à eux seuls 40 % de l'ensemble des acides aminés circulants.

Après absorption intestinale, plus de la moitié des AA exogènes est catabolisée au niveau hépatique avec production d'urée. Une autre fraction est utilisée pour la synthèse protéique. Les AA non métabolisés au niveau hépatique diffusent dans les espaces extra-cellulaires et au niveau des cellules de différents tissus, principale-

ment le muscle, le foie, le cerveau, le rein et l'intestin. Le contrôle rénal est capital : la plupart des AA sont réabsorbés au niveau tubulaire à des taux voisins de 98 %, ces pourcentages étant cependant variables suivant les AA. Les clairances sont faibles et dépendent de l'individu. Les AA essentiels ont les clairances les plus faibles et se retrouvent donc en faible quantité dans l'urine ; d'autres (les produits du catabolisme azoté) ont au contraire des clairances très élevées.

Variations physiologiques

Différents facteurs (hormonaux, métaboliques, alimentaires) régulent ce métabolisme. En situation physiologique, les taux d'AA subissent des variations assez larges qui rendent parfois leur interprétation difficile :

- les valeurs sont en général un peu plus élevées chez l'homme que chez la femme. Des variations génétiques peuvent se combiner ; on note dans 20 % de la population féminine une glycinurie augmentée sans aucune pathologie ;
- les variations néonatales ne sont pas négligeables. Chez l'enfant, on observe, 3 à 4 semaines après la naissance, des taux élevés de proline et d'hydroxyproline. D'autres modifications peuvent persister quelques semaines après la naissance (hypertyrosinémie néonatale, iminoglycinurie, cystinurie, lysinurie, hyperaminoacidémie généralisée ou sélective). Toutes sont en général le reflet d'une immaturité rénale ou enzymatique et il semble que 2 ans soit l'âge du passage à des valeurs de références similaires à celles de l'adulte. Pendant toute la période de croissance, les taux sériques sont en moyenne plus bas (captation accrue) et plus fluctuants que chez l'adulte ;
- un régime pauvre en protéines diminue le taux des AA essentiels ;
- un rythme circadien discret existe : les valeurs sont un peu plus élevées l'après-midi que le matin ;
- la grossesse s'accompagne d'une diminution des taux sériques d'AA, en général jusqu'au 8^e mois, avec élimination urinaire accrue par diminution du seuil rénal. Seules l'histidine et la thréonine augmentent tout au long de la grossesse ;
- certaines prises de médicaments influencent le résultat : environ 200 spécialités pharmaceutiques contiennent des AA, ne serait-ce que par leur excipient ; c'est le cas de l'Aspégic® qui contient de la lysine et de la glycine.

D'autres médicaments induisent des modifications du métabolisme même des acides aminés : l'acide valproïque provoque une augmentation de la glycine dans

le sérum et dans l'urine ainsi que de l'alanine urinaire. Enfin, certains produits peuvent réagir directement avec la ninhydrine, provoquant le parasitage des profils de chromatographie, en particulier certains produits radio-contrastés ou certains antibiotiques.

Prélèvement

Le prélèvement sera effectué de préférence sur plasma hépariné, le sérum contenant des acides aminés libérés par les éléments figurés du sang au cours de la coagulation. Il faut noter que l'EDTA peut contenir des produits réagissant avec la ninhydrine et ainsi provoquer l'apparition de pics parasites, que l'héparine liquide contient du métabisulfite de sodium qui transforme les acides aminés soufrés, cystine et homocystine, en dérivés sulfités. Dans ce dernier cas, le profil obtenu peut faire penser à un déficit en sulfite oxydase et une homocystinurie pourrait passer inaperçue. Enfin, les tubes contenant des billes contiennent également souvent de la glycine.

Un jeûne de 12 heures doit être observé et, chez les jeunes enfants, la prise de sang sera effectuée le plus loin possible de la prise de biberon. Cependant, ce jeûne ne doit pas être supérieur, car on observe une augmentation de l'alanine et une diminution des acides aminés ramifiés quasi proportionnelles à sa durée.

Les repas induisent une variation de tous les acides aminés, dont l'amplitude dépend surtout de la quantité de protéines ingérées et de leur qualité.

Le prélèvement doit être centrifugé rapidement et conservé congelé. Une conservation à +4 °C pendant plusieurs heures augmente les taux de nombreux AA, mais diminue la glutamine, l'arginine et la cystine plasmatiques.

Les analyses urinaires s'effectuent sur les urines de la nuit, sauf dans certains cas particuliers comme le suivi thérapeutique des cystinuries, et sont rendues en fonction de la créatinine.

Les infections urinaires entraînent des modifications, par altération du pH, et ce aussi bien par excès, dues à la synthèse bactérienne, que par défaut, masquant des augmentations pathologiques. Certaines bactéries sont susceptibles de dégrader un ou plusieurs acides aminés.

Le liquide céphalo-rachidien, quant à lui, doit être totalement atraumatique. Sa composition est sous la dépendance de la concentration plasmatique, des systèmes de transport sérum/LCR à travers la barrière hémato-méningée, et des échanges avec les cellules du système nerveux central.

Il convient toujours de comparer les résultats du liquide céphalo-rachidien à ceux du sérum. Pour la plupart des

acides aminés, la concentration est 4 à 16 fois plus importante dans le sérum que dans le LCR, 30 fois pour la glycine, la concentration en glutamine étant à peu près identique.

On trouve des altérations dans la plupart des maladies neurologiques, leucinoase, phénylcétonurie, histidinémie, prolinémie. On note alors une élévation de l'AA incriminé accompagnée également d'autres modifications. L'étude du LCR présente un intérêt particulier dans l'hyperglycinémie sans cétose.

L'analyse des AA sériques et urinaires est effectuée par une méthode de chromatographie liquide d'échange d'ions avec détection par dérivation postcolonne à la ninhydrine.

Pathologies diverses

Les modifications pathologiques des taux d'AA, hormis les formes primitives décrites plus loin, peuvent être dues à des anomalies des organes incriminés dans le métabolisme :

- les atteintes rénales : une lésion du tube rénal diminue la réabsorption et entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire. C'est le cas de la maladie de Wilson, ou des galactosémies congénitales ainsi que des intoxications aux métaux lourds, du rachitisme et des syndromes néphrotiques ;
- les affections hépatiques : une accumulation sérique et une excrétion urinaire accrue sont souvent constatées avec cependant des différences suivant les AA, les plus fréquemment augmentés étant la méthionine et la tyrosine. Dans les comas hépatiques et les nécroses sévères, l'accumulation est très importante ;
- au cours des hyperammoniémies, il existe une augmentation de la glutamine et de l'acide glutamique, plus variable de l'alanine et de la lysine ;
- les hyperlactacidémies montrent une augmentation de l'alanine, parfois de la proline ;
- au cours des insuffisances rénales, il y a augmentation de la citrulline, la cystine et la 3 méthylhistidine ;
- dans l'insuffisance hépatique, il y a augmentation de la tyrosine, de la méthionine, et diminution des acides aminés ramifiés ;
- les tubulopathies (syndrome de Fanconi) montrent une hyperamminoacidurie quasi généralisée ;
- au cours de la dénutrition, l'hypoaminoacidémie généralisée épargne la glycine. Les augmentations de phénomènes cataboliques aboutissent à une hyperaminoacidémie généralisée ;
- dans l'hyperinsulinisme, il y a diminution des acides aminés ramifiés ;

- au cours des régimes hypoprotidiques, une diminution des acides aminés indispensables.

Pathologies spécifiques

Les amino-acidopathies sont un groupe d'erreurs du métabolisme des AA, liées à une anomalie biochimique génétiquement déterminée. Plus de 50 maladies sont connues à l'heure actuelle, certaines avec une incidence faible, d'autres au développement lent (phénylcétonurie) ; quelques-unes (anomalies du cycle de l'urée) sont létales. Ces pathologies sont importantes à diagnostiquer le plus tôt possible, car un traitement précoce (régime ou médicament) peut parfois améliorer l'état du sujet. Ces affections, le plus souvent à transmission autosomique récessive, sont rares. Cependant, certaines, comme la phénylcétonurie, ont une incidence suffisamment importante (1/10 000 à 1/20 000 naissances) pour apparaître dans la population générale.

Les anomalies peuvent être classées en deux grands groupes :

- les anomalies du transport membranaire, atteignant les membranes rénales et/ou hépatiques et/ou de l'entérocyte ou encore les membranes intracellulaires : mitochondries, lysosomes ;
- les enzymopathies, qui touchent le catabolisme ou une étape du catabolisme de la fraction carbonée de l'acide aminé incriminé. Elles constituent un bloc enzymatique : une anomalie en tête de chaîne métabolique conduit à une accumulation de l'acide en question, d'où l'intérêt de son dosage ; si l'anomalie se trouve dans les dernières étapes du métabolisme, l'accumulation du métabolite (souvent un acide organique) est beaucoup plus révélatrice que le dosage de l'acide aminé lui-même.

Le système nerveux central (SNC) est souvent le point d'impact de la toxicité de ces erreurs métaboliques. Les mécanismes biologiques en cause, démyélinisation, défaut de synthèse de certains neurotransmetteurs, ne sont pas complètement connus. Lorsque le principal produit métabolique se trouve en aval du bloc, ce sont la toxicité du produit accumulé et la carence induite par le bloc enzymatique qui sont responsables de la pathologie ; ainsi, dans la phénylcétonurie, la carence en tyrosine est responsable d'un défaut de synthèse de sérotonine, mais la phénylalanine est elle-même toxique pour le système nerveux central. Le plus souvent, un seul déficit enzymatique combine plusieurs mécanismes de toxicité, conduisant à une grande diversité d'expression clinique et biologique.

L'accumulation des AA incriminés dans le sérum et/ou les urines dépend de leur propre métabolisme : pour les AA à clairance faible, l'augmentation de leur taux

sérique est importante et sélective, l'augmentation de la charge tubulaire dépassant les capacités de réabsorption. C'est l'exemple de la proline, dont le taux de réabsorption est vite saturé et dont l'élimination urinaire est beaucoup plus importante que ne le laisserait présager l'augmentation sérique. La phénylalanine, en revanche, a un taux de réabsorption qui semble indépendant du taux circulant.

Il peut également exister une compétition pour l'élimination entre différents AA : l'élimination urinaire devient alors sélective de tout un groupe d'AA (dibasiques, par exemple).

Le diagnostic de ces affections est toujours très délicat, qu'il s'agisse d'une forme aiguë néonatale, d'une forme aiguë à révélation tardive ou d'une forme chronique. Les clés majeures du diagnostic sont : l'absence de causes évidentes, l'association à des troubles extra-neurologiques, l'existence d'accès aigus avec facteurs déclenchants, la présence de troubles métaboliques comme acidose, cétose et hyperammoniémie, enfin la détermination de l'anomalie biochimique elle-même.

L'analyse génétique prend de plus en plus d'importance dans le diagnostic ; des diagnostics anténataux sont parfois possibles. Des thérapies géniques semblent envisageables.

L'analyse des AA, outre le diagnostic de la pathologie, aura pour but de contrôler la concentration de celui qui est perturbé ; cette étude pouvant permettre d'anticiper la phase de décompensation métabolique, et ensuite de contrôler l'état nutritionnel du patient pour les acides aminés indispensables. La seule thérapeutique de ces pathologies consiste en effet le plus souvent à effectuer une restriction très stricte de l'apport en protéines naturelles et à supplémer par un mélange d'acides aminés supprimant bien sûr l'incriminé.

Acide amino-adipique

L'acide amino-adipique est formé par la dégradation de la lysine et de l'hydroxylysine. Il est transformé en acide 2 oxoadipique par une amino-transférase mitochondriale, puis aboutit à l'acétyl coA, effecteur du cycle de Krebs et précurseur des corps cétoniques. Une seconde source d'acide amino-adipique est la dégradation du tryptophane.

Le déficit en amino-adipate amino-transférase entraîne une acidose métabolique plus ou moins importante dès la naissance. On note ensuite un retard psychomoteur, une dysmorphie, une ataxie, une hypotonie musculaire et souvent des anomalies cardiaques.

Cependant, il n'est pas rare d'observer une absence totale de signes cliniques. L'acide amino-adipique dans

cette pathologie rare est très augmentée dans le sérum comme dans les urines et s'accompagne d'oxo-adipate.

Acide γ -aminobutyrique : GABA

Le GABA est un neurotransmetteur majeur du système nerveux central dont la liaison avec un récepteur spécifique entraîne l'ouverture d'un canal pour le passage des ions chlore. Il est inhibiteur de ces récepteurs et déclenche une hyperpolarisation membranaire pour, semble-t-il, 30 % des synapses du SNC.

Synthétisé à partir du glutamate grâce à l'activité d'une enzyme unique, la décarboxylase glutamique, il est en fait intégré dans la famille du système GABAergique. Sa structure est composée de plusieurs sous-unités codées par au moins 15 gènes différents.

Inhibiteur des neurotransmetteurs, le GABA est impliqué dans le développement de la dépression au cours de laquelle ont été décrits des taux largement abaissés. De faibles concentrations plasmatiques et intrathécales seraient un facteur de risque familial de ces pathologies. L'acide γ -aminobutyrique est donc utilisé en thérapeutique, au cours de la dépression mais également de la manie. Une activité antiépileptique a été décrite pour les substances mimant son activité.

Le GABA est fortement diminué dans la maladie de Huntington, surtout au niveau du LCR ainsi que dans les cellules du cerveau.

En revanche, on note une augmentation de ce médiateur au cours de nombreuses pathologies cérébrales, dont la migraine.

Au cours de toutes ces affections, c'est la concentration en acide γ -aminobutyrique du liquide céphalo-rachidien qui semble la plus intéressante. Cependant, les variations du GABA plasmatique reflètent bien celles du cerveau.

Le déficit en GABA transaminase est très rare, mais décrit : l'enfant présente une hypotonie et des convulsions généralisées. L'évolution se fait avec un important retard mental et une très grande taille avec hyper-sécrétion d'hormone de croissance. L'évolution est rapidement fatale.

Du point de vue biologique, on observe la présence d'homocarnosine et une augmentation de l'alanine : les deux acides aminés en amont de la chaîne métabolique.

Acide aspartique

AA non indispensable, intervenant dans l'uréogénèse et provenant du cycle de Krebs, il est glucoformateur et anticétoène. C'est l'un des substrats de l'aspartate amino-transférase. Sa concentration dans les cellules du sang est 100 fois plus importante que celle du plasma.

Son augmentation est notée dans l'acido-urémie dicarboxylique, couplée à celle de l'acide glutamique, due à un déficit tubulaire spécifique semblant lié au transporteur des glutamates, ce qui explique l'augmentation importante de ceux-ci. Les quelques patients décrits montrent des signes neurologiques comme exophtalmie, polyneuropathies, quelques troubles mentaux, mais le plus souvent une absence totale de signes cliniques.

Acide glutamique, glutamine

La glutamine est l'acide aminé libre le plus abondant dans la circulation sanguine aussi bien que dans le liquide céphalo-rachidien. Dans le pool intracellulaire, elle est le précurseur des acides aminés des protéines des nucléotides. Elle est requise par le rein pour l'ammoniogénèse.

Acide dicarboxylique provenant du cycle de Krebs, substrat des deux transaminases sériques, l'acide glutamique intervient dans l'uréogénèse et dans la structure des substances du groupe du glutathion. C'est un détoxifiant de l'ammoniac au niveau des cellules cérébrales. Il capte l'ion ammonium et se transforme en glutamine sous l'influence de la glutamate-déshydrogénase.

La glutamine plasmatique est augmentée dans toutes les hyperammoniémies avec alanine, proline et lysine, et donc au cours des troubles du métabolisme du cycle de l'urée. Elle augmente dans le liquide céphalo-rachidien également lors de la prise de certains anticonvulsivants. Dans les urines, son élimination est accrue de façon non spécifique au cours du syndrome de Hartnup.

L'augmentation de l'acide glutamique est retrouvée au cours des troubles du métabolisme des acides dicarboxyliques et des hyperammoniémies.

Au cours de l'acidémie glutamique, on observe une augmentation très nette du glutamate dans le plasma avec une clairance rénale normale. Dans cette pathologie, l'ammoniémie est normale et l'urée relativement basse. Il s'agit cependant d'une affection rare.

Le déficit en glutamine serait incriminé dans la maladie de Charcot.

Alanine

L' α -alanine est l'isomère le plus répandu dans la nature. Associée à l'histidine dans le muscle, elle constitue la carnosine ; avec la méthyl-histidine, elle forme l'ansérine. Elle entre dans la constitution de l'acide pantothénique et comme substrat de l'alanine amino-transférase après transformation en acide pyruvique.

L'alanine augmente aussi bien dans le sérum que dans les urines, dans tous les cas d'hyperpyruvicémies et

donc d'acidose lactique secondaire. On la retrouve au cours des décompensations diabétiques, des troubles d'oxydation des acides gras ainsi que dans les déficits en pyruvate-déshydrogénase.

Avec la proline et la glycine, elle est augmentée dans les déficits du Kwashiorkor et les régimes avec forte réduction protéique. C'est elle qui permet le suivi des tests de jeûne au cours des explorations fonctionnelles.

Dans les urines, l'alanine peut être dosée par excès lorsqu'il y a contamination bactérienne (infections urinaires ou mauvaise conservation). On la retrouve dans ce milieu lors d'une hyperpyruvicémie plasmatique.

Certaines maladies rapidement mortelles se caractérisent par une hyper β -alaninémie : on trouve alors une α -alanine tout à fait normale ; l'acide β -aminobutyrique, la taurine ainsi que l'acide γ -aminobutyrique sont augmentés dans tous les milieux biologiques.

Arginine

L'arginine est un des AA les plus abondants du sérum, alors que son excrétion urinaire est faible à l'âge adulte. Acide aminé du cycle de l'urée dont elle est le précurseur direct, l'arginine participe à la détoxification de l'ammoniac et donne naissance à l'ornithine. Les déficits enzymatiques de sa chaîne métabolique aboutissent donc à une hyperammoniémie.

Le déficit héréditaire en argininase (argininémie) se manifeste par une absence de catabolisme et donc une augmentation isolée de cet AA dans le sérum, cette augmentation n'étant pas retrouvée de façon systématique chez les hétérozygotes. L'excrétion urinaire est fonction du taux plasmatique. On note souvent en parallèle une légère augmentation de la citrulline et de la glutamine et une hyperammoniémie sérique. La concentration de l'AA est également augmentée au niveau érythrocytaire, en rapport avec une activité argininase totalement absente ou fortement diminuée chez les hétérozygotes.

Le développement de l'enfant semble normal quelques mois, puis s'installe un retard mental, une ataxie, des convulsions, une hyperammoniémie, une hépatomégalie et, à l'électroencéphalogramme, des signes d'atrophie cérébrale.

Des augmentations des taux d'arginine ont également été décrites dans :

- les intolérances à la lysine : le diagnostic différentiel porte sur le taux de lysine sérique également augmenté ;
- la cystinurie : acide aminé dibasique, l'arginine subit la même élimination ; l'augmentation des taux urinaires d'arginine accompagne celles de lysine, d'ornithine et de cystine.

L'arginine est également utilisée à des fins thérapeutiques :

- dans les symptômes fonctionnels présumés d'origine hépatique et surtout les hyperammoniémies ;
- sous forme d'aspartate, elle aurait la propriété de moduler les taux de dopamine, de noradrénaline et d'acide γ -aminobutyrique (GABA) dans certaines structures cérébrales ;
- elle augmente la sécrétion de l'hormone de croissance, de l'insuline, du GRF (*growth hormone releasing factor*) par action sur la sécrétion hypophysaire ;
- elle est le précurseur de l'oxyde d'azote-synthétase dans les cellules vasculaires. L'oxyde d'azote est un important régulateur de la tonicité vasculaire chez l'homme et donc de la pression artérielle. Il est de plus produit en grandes quantités lors des phénomènes de défense ou des réactions immunologiques. L'arginine a donc été créditée d'une action hypotensive, cependant très discutée. Les vaisseaux des sujets hypercholestérolémiques ont une tonicité diminuée, favorisant la survenue de lésions endothéliales. Cette tonicité pourrait être restaurée par administration de L-arginine, celle-ci étant diminuée chez ces sujets ;
- elle est utilisée dans les cas d'asthénies dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques qui peuvent être à l'origine de dosages erronés.

Asparagine

AA non indispensable, intervenant dans l'uréogénèse et provenant du cycle de Krebs, l'asparagine est glucoformateur et anticétogène. C'est l'un des substrats de l'aspartate amino-transférase. Sa concentration dans les cellules circulantes est 100 fois plus importante que celle du plasma. Son augmentation est notée dans toutes les amino-aciduries dicarboxyliques, couplée à celle de l'acide glutamique, ainsi que dans les syndromes de Hartnup.

Citrulline

Acide aminé présent dans le sérum en faible concentration, elle est beaucoup plus fluctuante dans les urines en restant cependant dans des limites basses (on ne retrouve que des traces chez les enfants).

Son augmentation est notée au cours des aciduries argininosucciniques et des hyperargininémies. Sa concentration est aussi accrue dans les insuffisances rénales.

La citrulline augmente spécifiquement dans la citrullinémie, maladie autosomique récessive, caractérisée par un déficit en argininosuccinate-synthétase. Elle est accompagnée d'une hyperammoniémie.

L'acide aminé peut atteindre 100 à 200 fois les valeurs usuelles, ce qui suffit à caractériser l'affection. Même chez les sujets hétérozygotes, on note une augmentation de la citrulline sérique à jeun.

Au niveau des urines, le taux de citrulline varie beaucoup, toujours dans des valeurs fortes, accompagné d'une excrétion accrue de glutamine, de glycine, de proline, d'alanine et de lysine.

Le déficit enzymatique a pu être mis en évidence dans toutes les cellules de l'organisme, avec une activité enzymatique résiduelle variant de 0 à 75 %. Le diagnostic prénatal est possible par détermination de l'activité enzymatique sur les cellules de liquide amniotique.

Trois formes de cette affection ont été décrites :

- une forme néonatale toujours fatale, symptomatique dès la naissance, avec convulsions, troubles de la succion, coma et arrêt respiratoire ;
- une forme survenant dans l'enfance entre 2 et 18 mois, avec irritabilité, coma et le plus souvent un retard mental ;
- une forme asymptomatique, où les concentrations de citrulline sérique sont moins élevées.

L'hypocitrullinémie peut également être le signe d'une pathologie spécifique du cycle de l'urée : le déficit en ornithine carbamyl transférase.

Il s'agit d'un déficit enzymatique fréquent transmis sur le mode récessif ou dominant lié à l'X dont le diagnostic repose sur une hyperammoniémie avec, au sein de la chromatographie des acides aminés, une diminution de la citrulline associée à une augmentation de la glutamine et de la lysine. Il existe le plus souvent une excrétion accrue d'acide orotique provenant du carbamyl phosphate accumulé en amont.

Le diagnostic de certitude repose sur la mesure de l'activité enzymatique sur biopsie hépatique ou intestinale :

- chez les garçons, la maladie se présente souvent sous forme néonatale sévère et mortelle correspondant à un déficit total de l'enzyme. Cependant, il existe des déficits partiels avec activité résiduelle de 5 à 20 %, donnant chez ces enfants des comas hyperammoniémiques révélés parfois uniquement à l'âge adulte ;
- chez les filles hétérozygotes, l'atteinte est variable en fonction du degré d'inactivation de l'X muté et donc de leur activité résiduelle, qui peut aller de 80 à 10 %. Le déficit peut conduire à la simple excrétion d'acide orotique, permettant de reconnaître les conductrices, mais aussi à une maladie symptomatologique de gravité variable pouvant aller jusqu'à un retard de croissance et psychomoteur avec accès de coma hyperammoniémique.

Cystine

La cystine est un AA soufré non indispensable que l'on retrouve dans le sang et dans l'urine. Elle provient du métabolisme de la méthionine et dérive de la condensation de deux molécules de cystéine réunies par un pont disulfure.

Ses rôles métaboliques sont nombreux : l'un de ces métabolites est un constituant du coenzyme A ; sa décarboxylation produit la taurine ; elle intervient dans le potentiel d'oxydoréduction cellulaire.

Les principales pathologies la concernant relèvent toutes du métabolisme des AA soufrés.

- La cystinurie est une affection héréditaire autosomique récessive, dont l'incidence des homozygotes est de l'ordre de 1/20 000 naissances en France. Cette affection consiste en un défaut de réabsorption tubulaire proximale de la cystine et des acides aminés dibasiques : lysine, arginine et ornithine entraînant une excrétion urinaire anormalement élevée de ces AA. L'anomalie est présente à la fois au niveau des cellules intestinales et des cellules rénales et 3 types de cystinuries ont ainsi été identifiés, définis par les anomalies du transport intestinal chez les homozygotes et par l'existence ou non d'une aminoacidurie chez les hétérozygotes (tableau 28). La cystinurie chez les sujets homozygotes dépasse constamment 400 mg/j pour une valeur usuelle inférieure à 24 mg/24 h. L'expression clinique unique de la cystinurie est la lithiase cystinique, la cystine étant le moins soluble de tous les acides aminés éliminés dans cette pathologie. Les calculs peuvent se manifester dès les premières années de vie, mais le plus souvent entre 20 et 30 ans. Très récidivants, leur évolution spontanée s'effectue vers la survenue de nombreux accidents obstructifs, aboutissant à l'insuffisance rénale. Aucune récurrence n'a été notée chez les patients ayant subi une greffe rénale. Le premier traitement consiste à diluer les urines, augmenter la solubilité de la cystine en les alcalinisant (citrate de potassium) et à modérer les apports en méthionine. Un traitement médicamenteux visant à complexer la cystine peut être utilisé : D-pénicillamine et tiopronine. Le but étant de ramener la concentration urinaire de cystine libre à 200 mg/l, le seuil de solubilité étant de 250 mg/l.
- La cystinose est une affection autosomique récessive (chromosome 17p), due à un déficit du transporteur intramembranaire de la cystine. Elle se caractérise par une accumulation lysosomale de cystine dans les tissus, en particulier la cornée, la conjonctive et la moelle osseuse. Elle envahit également les ganglions et les organes lymphatiques.

Tableau 28

Type	Gène impliqué	Cystine urinaire		Charge orale en cystine		
		Homozygotes	Hétérozygotes	Cystine	Lysine	Arginine
I	SLC3 chrom2 2p16,3	Augmentation +++	0	0	0	0
II	Chromosome 19 ?	Augmentation +++	Augmentation ++	Augmentation	0	0
III	Chromosome 19 (19q13.1)	Augmentation +++	Augmentation ±	Augmentation	Augmentation	Augmentation

D'après : Jungers P, Daudon M, Conort P. – Lithiase rénale : diagnostic et traitement. – Paris : Flammarion, 1999 ; p. 150.

Trois formes cliniquement différentes de l'affection peuvent se présenter :

- le type I, forme infantile, avec retard mental, rachitisme vitamino-résistant, photophobie et dégénérescence rétinienne, polyurie avec déshydratation et acidocétose ;
- le type II, relativement bénin : seuls sont présents les troubles oculaires, le rein n'est pas atteint ;
- le type III, forme infantile et juvénile dans laquelle l'accumulation de cystine au niveau rénal entraîne l'apparition d'un syndrome de Toni-Debré-Fanconi, puis une insuffisance rénale généralement mortelle.

L'amino-acidémie est souvent normale, l'amino-acidurie globalement augmentée avec prédominance de cystine. On note le plus souvent une glycosurie et une hyperphosphaturie conjointe.

Le diagnostic et le suivi médicamenteux s'effectuent par dosage de la cystine libre dans les leucocytes et les fibroblastes.

Le traitement de la cystinose était jusqu'à maintenant symptomatique, en particulier des troubles rénaux. On propose depuis quelques années la prescription de cystéamine (chélateur de la cystine) pour assurer la déplétion des stocks cellulaires de cystine. Cela semble préserver la fonction rénale et améliorer la croissance chez l'enfant. L'évolution au long cours s'effectue avec myopathies, perte des fonctions rétinienne, troubles de la mémoire et d'autres fonctions cérébrales.

Il a été décrit des augmentations isolées de cystine dans certaines hypothyroïdies, dans des cas d'hypotonie musculaire, de pancréatites héréditaires et de malabsorptions sévères vitamino-D-résistantes ; associée à la citrulline, et à la 3-méthylhistidine, elle peut être le signe d'une insuffisance rénale.

À noter que la cystine est diminuée aussi bien dans le sérum que dans l'urine au cours des anomalies du métabolisme de la méthionine, telles que l'homocystinurie.

Glycine

La glycine ou glycolle est un AA non indispensable provenant majoritairement de la sérine. C'est un pré-

curseur de la créatine et de l'acide δ -aminolévulinique, lui-même précurseur des dérivés porphyriques. Elle intervient dans les phénomènes de conjugaison hépatique et forme avec le benzoate de sodium l'acide hippurique.

Son rôle serait important au niveau du système nerveux central, car tout comme le GABA, l'alanine et la sérine, elle possède une activité inhibitrice. Un de ses analogues de structure, le diméthyl-glycolle, possède quant à lui une forte activité excitatrice.

Les taux physiologiques sont très fluctuants et dépendent de l'alimentation, du jeûne, du sexe et, chez la femme, de l'âge.

Les pathologies affectant la glycine sont :

- l'iminoglycinurie, affection héréditaire autosomique récessive due à un défaut de transfert rénal de la proline, de l'hydroxyproline et de la glycine. Leur excrétion urinaire est très augmentée alors que les taux sanguins restent normaux. Au cours de l'affection génétique, les sujets présentent retard mental, hypotonie musculaire et convulsions ; une forme de cette affection existe de façon transitoire chez le nouveau-né, sans incidence clinique ;
- les glycinoses ou hyperglycinémies avec acidocétoses, dues à un déficit de clivage de la glycine. Ces déficits peuvent porter sur une des trois voies de son métabolisme et sont donc de trois types : acidémies propioniques, méthylmaloniques et isovalériques. Toutes trois héréditaires, autosomiques récessives, dues à des déficits enzymatiques, elles entraînent dès la naissance un retard mental, des hypotonies musculaires et surtout des difficultés respiratoires avec acidoses métaboliques sévères et états comateux. Évoluant souvent par poussées, elles aboutissent rapidement à la mort, le plus souvent en acidose. Le tableau biologique est caractérisé par une augmentation de la glycine aussi bien dans le sérum que dans les urines, et surtout une acidocétose avec accumulation d'acides organiques et de cétones. Ce type de pathologie est essentiellement une pathologie des acides organiques, car c'est leur accumulation qui est toxique. Les déficits du système de dégradation de la glycine sont de deux types, néo-

natal ou à survenue plus tardive. Les formes néonatales sont les plus fréquentes, avec dès les premiers jours de la vie une léthargie évoluant vers le coma ; dans le second cas, on a de graves troubles musculaires et des retards mentaux. Les patients présentent une hypoplasie cérébrale et une hydrocéphalie et la vie se limite à quelques années ;

- les hyperglycinémies sans cétose : de transmission autosomique récessive, ces pathologies sont dues au déficit d'une des enzymes qui dégradent la glycine en dioxyde de carbone et en ammoniac. Cela entraîne une détresse neurologique et respiratoire avec hypotonie ou au contraire crises myocloniques et évolution vers un coma à issue toujours défavorable. Il n'y a aucune modification des acides organiques et donc pas de cétose. Le taux de glycine est fortement augmenté dans le sang, le LCR et les urines, et un rapport glycine LCR/glycine sanguine supérieur à 0,32 permet le diagnostic différentiel avec les acidémies organiques.

Cette pathologie est la seule indication du dosage des acides aminés dans le LCR, car l'hyperglycinémie et l'augmentation dans les urines doivent être confirmées par l'augmentation dans le LCR.

Histidine

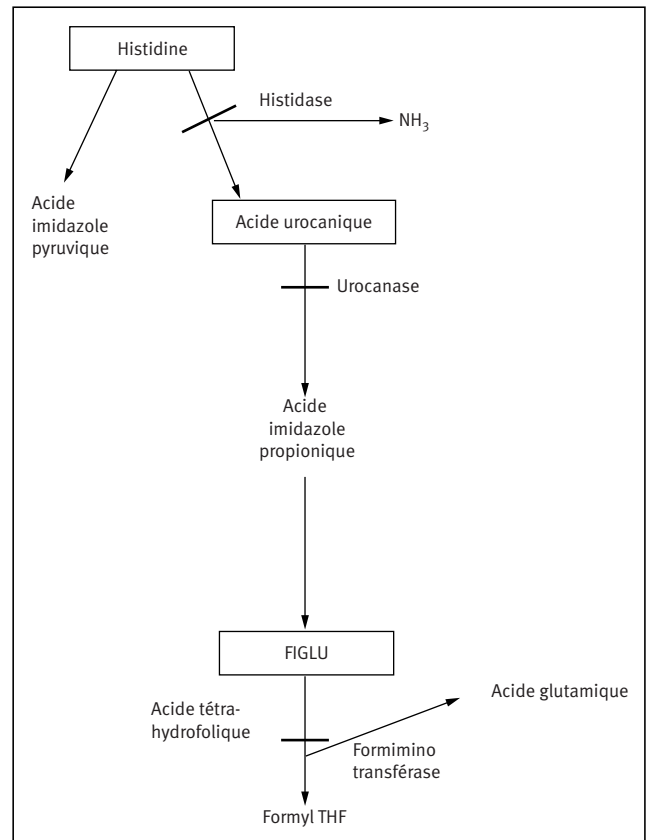
L'histidine est présente dans tous les fluides de l'organisme en quantité non négligeable. Son catabolisme aboutit à la formation d'histamine, de 1-méthylhistidine, de 3-méthylhistidine ou contribue à la synthèse protéique : dans le muscle, elle forme, avec la β -alanine, la carnosine et l'ansérine. Sa voie principale de dégradation reste cependant la formation de l'acide glutamique (figure 6).

Quelques variations physiologiques sont notées : augmentation transitoire chez le nouveau-né, taux sériques et urinaires accrus d'environ 50 % au cours de la grossesse. Une diminution est notée dans l'arthrite rhumatoïde et dans l'urémie.

Il existe trois désordres primitifs du métabolisme de l'histidine :

- l'histidinémie est autosomique récessive et cependant elle correspond au déficit enzymatique le plus fréquent (1 naissance sur 10 000). Elle est due à un déficit en histidinase, troublant la voie de dégradation de l'histidine en acide urocanique. Il y a augmentation de l'histidine dans le sérum et apparition dans les urines de produits de dégradation anormaux : acides imidazole lactique et imidazole acétique. Le déficit enzymatique est localisé au niveau hépatique et de la peau. On observe parfois un retard mental, des troubles neurologiques, mais l'affection est très sou-

Figure 6



vent asymptomatique. Le tableau clinique n'étant pas toujours évocateur, seule l'hyperhistidinémie peut conduire au diagnostic. Il est important de faire un diagnostic différentiel avec :

- à la naissance, l'augmentation transitoire chez le nourrisson, qui peut durer plusieurs semaines et se rencontre très fréquemment : 1 enfant sur 560 ;
- l'histidinurie sans histidinémie, qui se caractérise par un déficit dans la réabsorption tubulaire de cet AA, accompagnée d'une malabsorption intestinale. Le traitement est effectué par un régime pauvre en histidine, quels que soient les signes cliniques.
- le déficit en urocanase est lui aussi bénin. Autosomique récessif, il est beaucoup plus rare et entraîne une augmentation de l'acide urocanique urinaire alors que l'histidine et ses métabolites sont peu, voire pas augmentés. La clinique se manifeste par quelques rares retards mentaux mais aucun régime diététique n'est à imposer dans cette pathologie ;
- un troisième déficit enzymatique entraîne une augmentation urinaire de l'acide formiminoglutamique

(FIGLU) dans les urines sans déficit en transcobalamine ou en acide folique. Comme la précédente, cette affection est le plus souvent asymptomatique, les sujets atteints présentant parfois des retards mentaux ou des épisodes de phénomènes convulsifs. On observe également une anémie de type macrocytaire.

Homocystine

L'homocystine appartient au groupe des acides aminés soufrés comme la méthionine, la cystéine, la taurine et l'homocystéine. Plusieurs déficits ont été mis en évidence dans les étapes enzymatiques de son métabolisme, toutes n'aboutissant pas à des pathologies humaines.

L'homocystine est à l'état de traces aussi bien dans l'urine que dans le sérum du sujet sain. Son augmentation est la résultante de deux pathologies métaboliques autosomiques récessives : le déficit en cystathionine β synthétase (CBS) et le déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) (figure 7).

- Le déficit en CBS homozygote a été décrit en 1962 et correspond à l'hyperhomocystinurie la plus classique. Elle est caractérisée par une augmentation des taux plasmatiques d'homocystine, de méthionine et d'homocystéine ainsi que par une excrétion accrue de ces mêmes acides aminés alors que la cystine est diminuée.
- L'hyperhomocystinurie est responsable de lésions

neurologiques graves, de troubles osseux, oculaires et vasculaires. Sous sa forme hétérozygote, on rencontre généralement une clinique plus silencieuse avec éventuellement lésions osseuses et accidents thromboemboliques.

Le traitement consiste en une diète stricte en méthionine, la prise de vitamine B6 et de folates ainsi que de bêtaïne qui assure une reméthylation de l'homocystéine en méthionine.

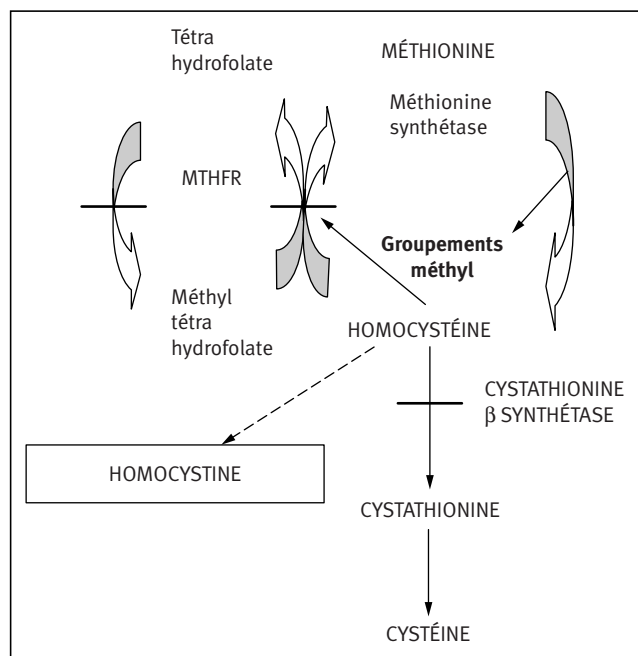
Le déficit en MTHFR est plus rare. Les patients présentent un retard mental avec microcéphalie, des troubles de la croissance et bien sûr des occlusions cardiovasculaires.

Dans ce cas, l'homocystine et l'homocystéine sont très augmentées, mais la méthionine reste pratiquement normale.

Dans certaines carences graves en vitamine B9 ou en vitamine B12, dues à des troubles métaboliques portant sur la voie des transcobalamines, l'homocystine peut être augmentée. Elle s'accompagne d'un accroissement de l'acide méthylmalonique qui permet le diagnostic différentiel. Ces affections, surtout dans leurs formes intermédiaires, cèdent rapidement à la supplémentation vitaminique.

Enfin, en cas de déficit sévère en vitamine B6, on peut trouver une hyperhomocystinurie, mais toujours dans des proportions moindres que celles des pathologies citées précédemment.

Figure 7



1-Méthylhistidine

Elle trouve son origine dans l'ansérine alimentaire, composant des viandes et poissons. Ses variations biologiques sont donc très souvent le reflet de l'alimentation. Son intérêt métabolique n'a pas été démontré. C'est un élément essentiellement urinaire, et une mauvaise conservation de l'échantillon ou des urines « vieilles » entraîne toujours des résultats par excès.

3-Méthylhistidine

Elle provient de la méthylation de l'histidine et est un constituant majeur de l'actine et de la myosine. On la retrouve principalement dans les urines. Ses variations reflètent la masse musculaire ; c'est pourquoi les adultes ont une excrétion beaucoup plus importante que les enfants. De même, elle est présente dans les protéines de l'alimentation carnée et un régime sans viande de 3 jours est recommandé avant les dosages pour limiter l'effet des apports exogènes. Toute atteinte musculaire quelle qu'elle soit est susceptible de modifier l'excrétion de cet acide aminé. Elle est diminuée dans les jeûnes prolongés avec épargne musculaire et au contraire aug-

mentée en cas d'hypercatabolisme, comme de brûlures étendues et traumatismes importants.

La 3-méthylhistidine n'est pas significativement réabsorbée au niveau des tubules rénaux, son excrétion urinaire est donc directement proportionnelle au catabolisme musculaire et elle augmente dans le sérum de façon quasi constante en cas d'insuffisance rénale.

On ne lui connaît pas de pathologie particulière.

AA ramifiés : leucine, isoleucine, valine

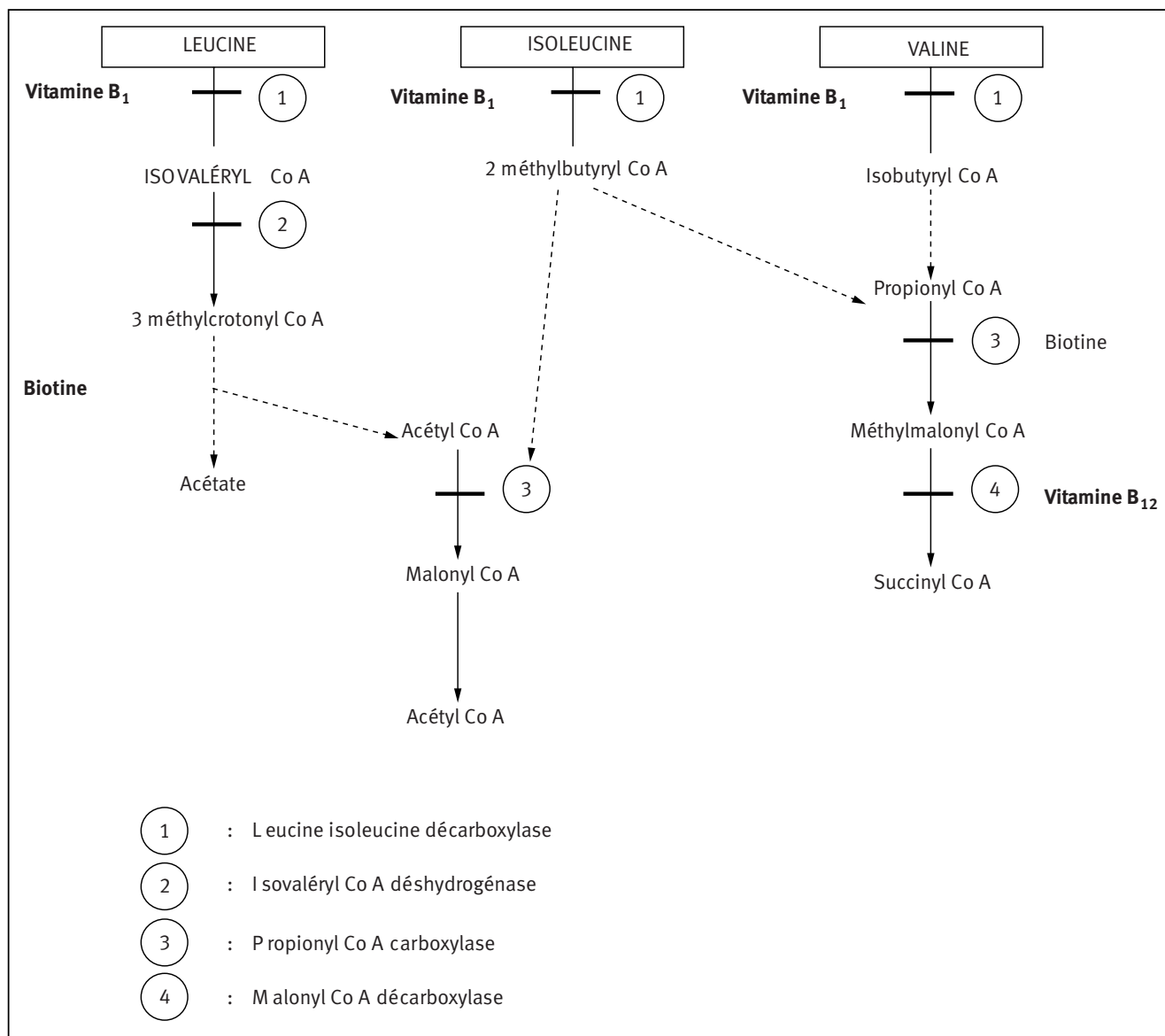
Ces trois acides aminés sont dits essentiels, leur chaîne ramifiée ne pouvant être synthétisée par l'homme ; les

besoins quotidiens chez l'adulte sont d'environ 600 mg par jour et par adulte. On les retrouve dans tous les fluides de l'organisme.

Leucine, isoleucine et valine sont métabolisées chacune par une transaminase spécifique. Ce métabolisme a lieu au niveau périphérique (surtout au niveau musculaire), à la différence des autres acides essentiels qui, eux, sont transformés au niveau hépatique, et aboutit à la formation d'acétyl CoA, le muscle libérant alors de la glutamine. Ces acides aminés sont donc cétogènes (figure 8).

Une augmentation des acides aminés ramifiés est observée au cours des cétozes et en particulier des cétozes

Figure 8



hypoglycémiques, alors qu'ils sont diminués dans les dénutritions sévères et les hyperinsulinismes, peut-être par augmentation de leur captation ou par dégradation accrue.

L'insuffisance rénale s'accompagne elle aussi d'une captation accrue, ainsi que celle de tous les cétoanalogues. Au cours de la cirrhose, on note une importante diminution des trois acides majorée par l'apport protéique, souvent insuffisant chez ces patients.

Leucine, isoleucine et valine jouent un rôle important dans la régulation du turn-over protéique avec un effet inducteur de la synthèse protéique soit par effet direct, soit par effet intermédiaire de l'insuline. La leucine est de plus un inhibiteur de la protéolyse hépatique.

Ces acides aminés font partie de beaucoup de suppléments pour sportifs, car ils représentent une source potentielle de substrats énergétiques, et leur disponibilité augmente pendant l'exercice. Mais ces effets sont encore très controversés et les études n'ont pas permis d'établir clairement que la supplémentation pouvait avoir des conséquences bénéfiques sur les performances physiques. Cependant, en association avec une boisson glucosée, elle permettrait de limiter la protéolyse.

Les anomalies du catabolisme des acides aminés ramifiés représentent la majorité des amino-acidopathies et des aciduries organiques chez l'homme.

La principale pathologie connue est la leucinose, encore appelée *maple sirup disease* ou « maladie des urines à odeur de sirop d'érable ». Il s'agit de l'une des affections métaboliques les plus répandues (1/200 000), plus particulièrement dans la population nord-américaine.

De transmission autosomique récessive, elle est due à un déficit de l'enzyme catalysant la décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques, ce qui explique l'augmentation conjointe des trois acides et de leurs métabolites au cours de la pathologie. L'accumulation est donc surtout formée par les trois acides α -cétoniques : α -céto-caproïque, α -céto-isovalérique et α -céto- β -méthyl-valérique ; ce sont eux, et surtout l'acide α -céto-isovalérique, qui sont responsables de l'odeur caractéristique des urines des malades.

Les trois acides aminés sont augmentés dans le sérum, les urines et le liquide céphalo-rachidien. Un métabolite caractéristique apparaît : l'allo-isoleucine (isomère normalement absent chez l'homme).

Quatre phénotypes cliniques de cette affection ont été décrits. Ils diffèrent par l'âge du début de l'affection, la sévérité des symptômes, les caractéristiques biochimiques et la réponse au traitement par la vitamine B1 :

- la forme classique correspond à un déficit total en décarboxylase. La maladie se caractérise dès la nais-

sance par des signes nerveux divers allant de simples troubles de la succion à des crises d'hypotonie. Le retard mental s'installe précocement. L'évolution se fait plus ou moins rapidement vers la mort, avec des périodes de crises de décompensation d'ampleur croissante ;

- la forme intermittente : la première crise peut apparaître au cours des premières années de la vie et jusqu'à 8 ans, avec des vomissements, une hyperirritabilité, des convulsions. Sans traitement, elle évolue vers la mort. Les signes biologiques sont tous présents, mais seulement pendant les crises, le retour complet à la normale étant la règle entre deux crises. Un retard mental est la principale conséquence. L'apparition des crises coïncide souvent avec des états infectieux, de stress ou d'apport protéique trop important ;
- les types subaigus, et un peu plus tardifs, se présentent comme une encéphalopathie avec retard mental, hypotonie majeure et atrophie cérébrale d'évolution très sévère ;
- les variants thiamine-sensibles, résolutifs après apport de vitamine B1 en quelques jours, sont malheureusement exceptionnels.

La seule thérapeutique possible est de type diététique, stricte et au long cours, en évitant tous les AA ramifiés ; il est nécessaire de prendre en compte tout phénomène infectieux ainsi que tout vomissement ou diarrhée qui, en accélérant le catabolisme des AA, augmentent le taux des ramifiés et peuvent entraîner une décompensation.

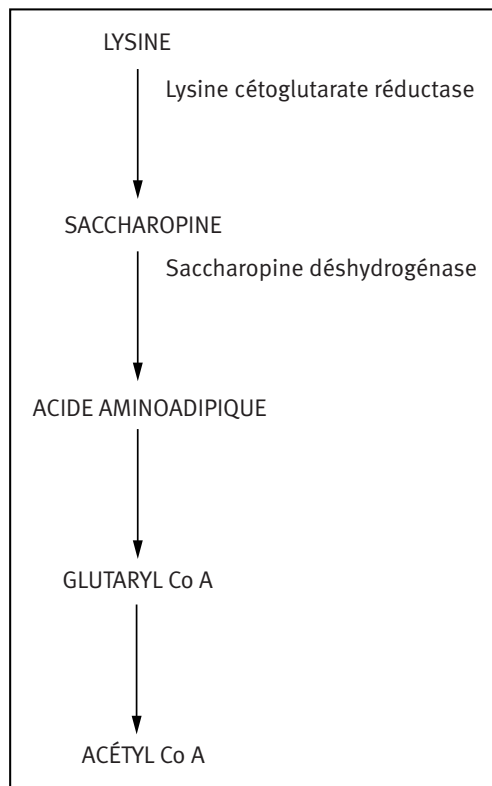
La valine présente une pathologie spécifique : l'hypervalinémie caractérisée par une augmentation isolée de la valine dans le sérum et dans l'urine. Elle est due à un déficit en valine-transaminase. Affection rare, autosomique récessive, elle atteint l'enfant dès la naissance. On note chez le nourrisson des troubles de la succion, une hypotonie et un retard mental, ainsi qu'un tracé anormal de l'électroencéphalogramme (EEG).

On retrouve l'augmentation des concentrations sanguines et urinaires des trois acides organiques correspondants.

Lysine

La lysine est un AA essentiel, dibasique, dont les besoins journaliers sont de 800 mg/j pour un adulte. Elle intervient dans le métabolisme du collagène et est donc un important facteur de croissance. Sa carence aboutit à des troubles importants de la minéralisation osseuse.

Figure 9



Son métabolisme aboutit à l'acétyl coenzyme A ; elle intervient donc dans le cycle de Krebs (figure 9).

On note dans ce métabolisme la présence de deux métabolites intermédiaires stables, la saccharopine et l'acide aminoadipique, dont la mise en évidence dans l'organisme permet le diagnostic des pathologies de la lysine.

Deux enzymes interviennent à ce niveau : la lysine réductase et la saccharopine déshydrogénase. Suivant l'enzyme déficitaire, la pathologie observée est légèrement différente. Cependant, elles restent proches du fait que les deux activités enzymatiques sont portées par une protéine unique bifonctionnelle.

La diminution des deux activités donne l'hyperlysinémie de type I, alors que la perte de la saccharopine déshydrogénase aboutit à la saccharopinurie, où la lysine est moins augmentée.

Ces deux déficits forment les hyperlysinémies dites persistantes :

- dans l'hyperlysinémie familiale ou hyperlysinémie I (autosomique récessive) : il s'agit d'un déficit en lysine-oxydoréductase, entraînant une augmentation importante (2 à 10 fois) des taux de lysine dans le sérum, les urines et le liquide céphalo-rachidien. La clinique associe retard mental, convulsions et retard

de croissance. On note également des phases de crises avec douleurs abdominales. De nombreuses formes asymptomatiques permettent une évolution fréquente jusqu'à l'âge adulte. La cystine et la saccharopine urinaires sont quasiment normales. Le déficit enzymatique peut être mis en évidence sur les fibroblastes des sujets atteints. Les diagnostics génétique et prénatal sont possibles ;

- la saccharopinurie (hyperlysinémie II) est due à une anomalie de la saccharopine déshydrogénase. La saccharopine, indétectable dans le sérum, est alors fortement augmentée ainsi que la lysine. Ce profil se trouve dans les urines, accompagné d'acide aminoadipique et de citrulline. Cette affection a en commun avec la précédente la coexistence d'enfants avec un fort retard mental, des troubles de l'EEG et un retard statur pondéral, et d'autres parfaitement normaux et ce parfois au sein d'une même famille. Le déficit enzymatique est démontré au niveau des fibroblastes ainsi que des cellules musculaires.

Les formes intermittentes sont en fait des anomalies du cycle de l'urée dans lesquelles l'hyperlysinémie est secondaire. Il existe une augmentation des taux sériques et urinaires de la lysine au cours de fortes crises d'hyperammoniémie, entraînant le plus souvent des comas brutaux avec séquelles neurologiques. Ces crises sont en général déclenchées par des apports excessifs de protéines ; l'anomalie serait un déficit partiel en lysine oxydoréductase avec inhibition secondaire de l'argininase, dernière étape du cycle de l'urée.

Le traitement consiste en un apport restreint en protéines et surtout en lysine.

La lysine est augmentée dans la cystinurie congénitale, car l'anomalie métabolique de cette pathologie porte sur la réabsorption des acides aminés dibasiques : lysine, arginine, ornithine et cystine. Toutefois, la lysine soluble dans le milieu urinaire ne donne pas comme la cystine l'apparition de calculs rénaux.

Quelques médicaments interfèrent sur le dosage de cet AA, et en particulier l'Aspégic[®], dont le principe actif est l'acétyl-salicylate de lysine. La lysine est également utilisée comme excipient. Le lithium, pris à doses régulières, conduit à une diminution du taux plasmatique de cet AA.

Certains auteurs ont établi une corrélation entre hypercholestérolémie et hyperlysinémie : un apport lysine/arginine augmenté serait un bon marqueur du risque athérogène. *A contrario*, la diminution de ce rapport serait de bon pronostic lors d'athérome constitué.

Méthionine

AA soufré indispensable, dont les besoins quotidiens sont de 1,1 g par jour, la méthionine est un carrefour

important du métabolisme des AA puisqu'elle donne elle-même naissance à deux autres AA : la cystéine et l'homocystéine.

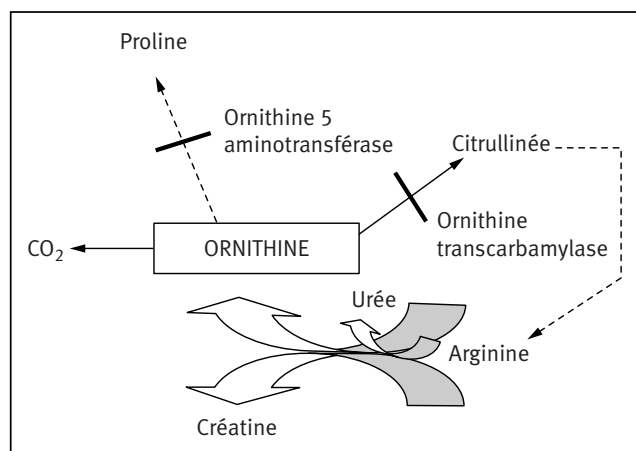
C'est un puissant donneur de groupements méthyl et elle intervient dans la synthèse de la créatine, de la choline et des catécholamines. Elle a une grande importance dans la détoxification des médicaments ainsi que dans leur conjugaison. Présente en quantité importante dans le plasma, elle n'est excrétée qu'en faibles proportions par les urines.

Son augmentation pathologique se retrouve dans certains déficits enzymatiques héréditaires, en particulier du métabolisme de la vitamine B12, aboutissant à un déficit de synthèse des dérivés cobalamine. Ces affections sont caractérisées par des anémies macrocytaires et d'importants retards mentaux lorsque le syndrome hémolytique et urémique n'a pas été fatal. Il existe une forme transitoire chez le nouveau-né (associée à une augmentation de la tyrosine), comme dans le cas de toute immaturité enzymatique. On retrouve des taux supérieurs aux valeurs physiologiques dans les tyrosinémies congénitales de type I, dans les défaillances hépatiques sévères et dans les homocystinuries. Dans les urines, au cours des affections décrites, on peut retrouver des augmentations, mais de façon plus inconstante et souvent mêlées à une hyperamino-acidurie globale. Les principales pathologies recourent cependant celles de l'homocystéine et de la cystéine.

Ornithine

AA essentiellement plasmatique, elle est également présente dans le LCR. Son élimination se fait surtout par la sueur, où les concentrations sont plus élevées que dans le plasma. Les concentrations urinaires sont très faibles, voire nulles.

Figure 10



Formée à partir de l'arginine endogène ou exogène, l'ornithine est un acide aminé du cycle de l'urée. Première étape de la synthèse de la créatine, elle est le substrat de plusieurs réactions biochimiques (figure 10).

On note une augmentation de cet AA dans le sérum et le LCR après traitement prolongé par la primidone et le phénobarbital. L'augmentation de l'excrétion urinaire se note de façon constante dans les cystinuries et les amino-aciduries dibasiques.

L'anomalie héréditaire majeure du métabolisme de l'ornithine est due à un déficit en ornithine aminotransférase. L'ornithine s'accumule dans tous les liquides biologiques, plasma, urines, LCR et surtout humeur aqueuse, ce qui entraîne une atrophie de la rétine et de la cornée (*gyrate atrophy*).

Dans les urines, on retrouve de façon assez constante une augmentation de lysine, arginine et cystine concomitante. En revanche, on ne note jamais d'hyperammoniémie, ce qui différencie cette affection de la seconde anomalie du métabolisme de l'ornithine.

En effet, un déficit touchant probablement le transport intramitochondrial de l'ornithine, par l'intermédiaire de l'ornithine transcarbamylyase, a été proposé comme responsable de maladies neurologiques graves, avec retard mental important. Chez ces sujets, l'ornithine plasmatique est augmentée. Au niveau urinaire, on retrouve l'association : ornithine, cystine, lysine et homocitrulline. Le caractère différentiel de cette affection avec la précédente est l'hyperammoniémie, extrêmement marquée surtout en période de crises.

Phénylalanine

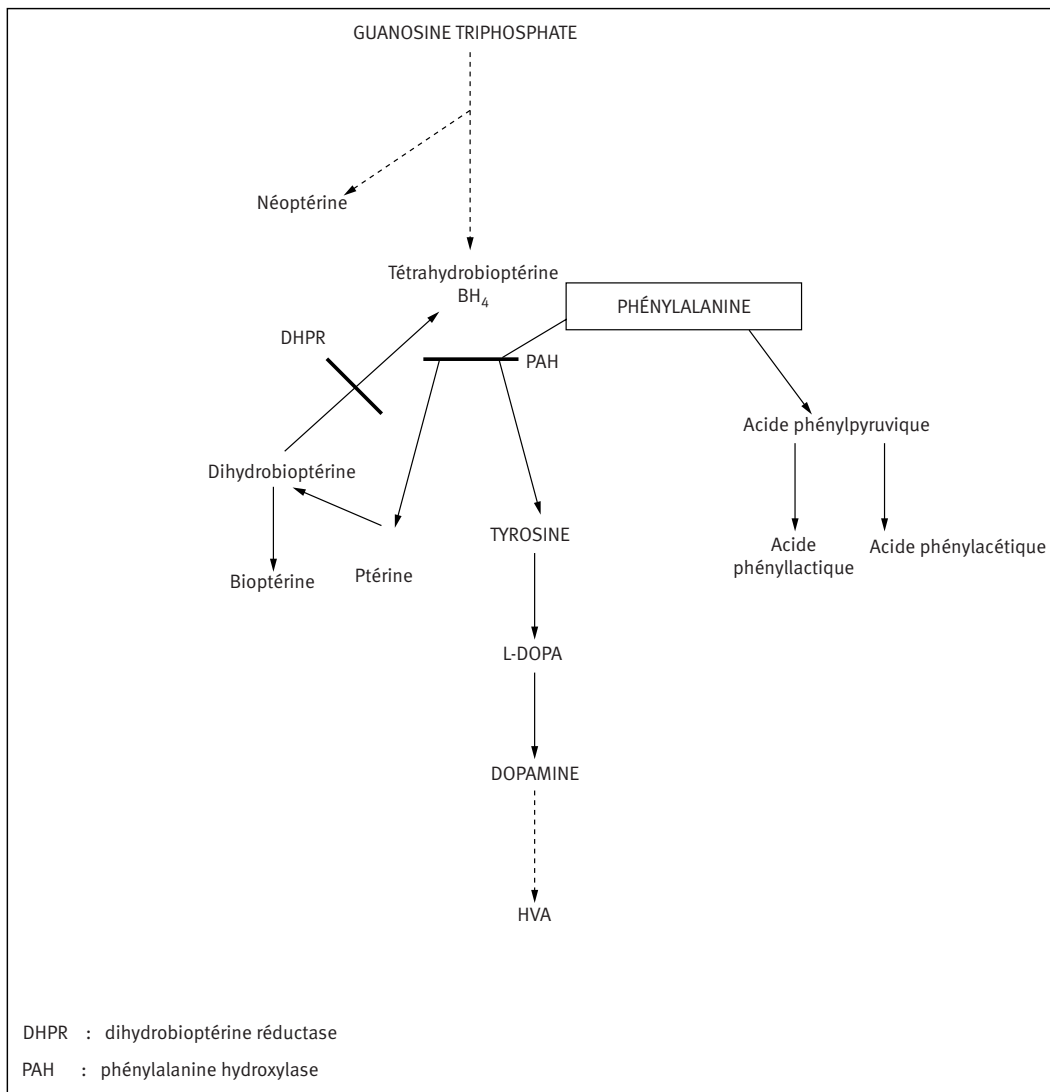
La phénylalanine est un AA indispensable, précurseur des neurotransmetteurs dopamine et sérotonine, des pigments mélaniques, et de l'acide homogentisique (alcaptone) (figure 11).

Chez le sujet sain, on observe de fortes variabilités nyctémérales avec un taux minimal le matin et deux à trois fois plus élevé dans l'après-midi.

Chez le nouveau-né, le taux de phénylalanine est un reflet de la maturité ; il est en effet plus élevé en cas d'immaturité enzymatique mais dépend aussi beaucoup de l'apport protéique. Chez l'adulte enfin, les valeurs retrouvées sont faibles, aussi bien dans le sérum que dans l'urine. La phénylalanine est augmentée conjointement à la tyrosine dans les insuffisances hépatocellulaires.

L'hyperphénylalanine est un désordre du catabolisme occasionné en premier lieu par un déficit en phénylalanine hydroxylase, enzyme hépatique de la dégradation de l'AA, mais également par celui d'une enzyme impli-

Figure 11



quée dans la biosynthèse de ses cofacteurs, les biopté-
rines.

On distingue donc deux pathologies caractérisées par
une hyperphénylalaninémie : la phénylcétonurie clas-
sique et le déficit en bioptérine réductase (DHPR).
Toutes deux entraînent des maladies graves, car c'est
l'accumulation de phénylalanine qui provoque la
toxicité par un mécanisme non encore parfaitement
connu.

Le déficit en dihydrobioptérine réductase (DPHR) est
une pathologie autosomique récessive ; il s'agit d'une
des étiologies de phénylalaninémie « maligne » due à un
déficit en tétrahydroptérine réductase.

On observe, outre l'augmentation de l'AA, un déficit de
la neurotransmission monoaminergique, conséquence
du dysfonctionnement des autres hydroxylases tétra-
hydrobioptérine-dépendantes : tyrosine et tryptophane
hydroxylase. Ce diagnostic doit être évoqué chez tout
nouveau-né présentant une hyperphénylalaninémie au
test de dépistage systématique de la phénylcétonurie,
même et surtout si l'hyperphénylalanine est modérée.
Le diagnostic direct est obtenu par mesure directe de
l'activité DHPR.

Des signes cliniques peuvent apparaître dès la naissance
et sont clairs à 4 à 5 mois, avec retard des acquisitions
psychomotrices, anomalies du tonus, convulsions. Le
but du traitement est de normaliser le taux d'AA et de

restaure une neurotransmission monoaminergique normale par l'administration de précurseurs : L-DOPA et 5 hydroxytryptophane.

Un déficit progressif en folates cérébraux est prévenu par une supplémentation en acide folinique.

La phénylcétonurie classique est de transmission elle aussi autosomique récessive. Elle résulte d'un défaut du système d'hydroxylation permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine.

L'enfant est normal à la naissance ; les premiers signes n'apparaissent qu'à 3 ou 4 mois, avec une encéphalite grave et toujours irréversible. S'associent une dépigmentation, des convulsions dans 25 % des cas et des lésions cutanées eczématiformes. L'intérêt d'un dépistage néonatal est capital, car un régime équilibré et mis en place rapidement normalise les troubles biologiques, prévient les lésions cérébrales et permet un développement ainsi qu'une espérance de vie normale.

Le régime consiste à limiter les apports en protéines, puisque toutes contiennent de la phénylalanine. Cependant, tous les patients ne possèdent pas le même taux résiduel d'activité enzymatique et tous ne devront pas suivre leur régime avec autant d'intensité.

Le test de Guthrie est pratiqué systématiquement en France entre le 5^e et le 10^e jour de vie, et utilise une technique sur papier buvard. Le déficit vrai doit cependant être différencié des déficits transitoires de l'enfant, dus à une immaturité enzymatique. Dans 98 à 99 % des cas, le déficit concerne la phénylalanine-hydroxylase, mais les mutations sur cette enzyme sont multiples et son activité est différemment affectée :

- dans la forme classique, le déficit est majeur et le taux de phénylalanine plasmatique dépasse 250 µg/l (alors que la valeur physiologique ne dépasse pas 110 µg/l). L'excrétion d'acide phénylpyruvique est excessive ;
- la forme atypique présente un déficit moindre, entraînant des taux de 120 à 250 µg/l et une excrétion urinaire d'acide moins élevée, voire normale ;
- dans la forme modérée, le taux de phénylalanine est de 20 à 120 µg/l et l'excrétion urinaire d'acide est tout à fait normale.

En cas de grossesse chez une femme phénylcétonurique, celle-ci est exposée à un risque élevé d'avortements spontanés et les enfants à naître à de nombreuses malformations, principalement cardiaques, mais aussi à un risque de microcéphalie et d'arriération mentale. La remise à un régime strict et le contrôle de la phénylalanine tout au long de la grossesse sont donc des éléments fondamentaux : 95 % des femmes dont la phénylalanine excède 200 µg/l ont au moins un enfant retardé.

De même, les risques de microcéphalie sont plus importants lorsque les taux d'AA de la mère sont restés supérieurs à 60 µg/l durant la grossesse.

Dans ces pathologies, une carence en tyrosine se développe à l'origine d'une diminution de la concentration sérique des catécholamines.

Phosphoéthanolamine

La phosphoéthanolamine (PEA) semble provenir de la phosphatidyl-éthanolamine, mais son métabolisme complet est inconnu.

Elle revêt un intérêt tout particulier dans une maladie héréditaire relativement rare, mais gravissime chez le nouveau-né : l'hypophosphatasie. Cette erreur innée du métabolisme, à transmission autosomique récessive, se caractérise par une diminution, voire une disparition totale de l'activité phosphatase alcaline du sérum. La PEA, normalement métabolisée par cette enzyme, s'accumule et son excrétion urinaire est très fortement augmentée. Les différentes isoenzymes de la phosphatase alcaline voient toutes leur activité diminuer ; cependant, celle de l'isoenzyme osseuse diminue de façon beaucoup plus importante, d'où une symptomatologie essentiellement osseuse induisant un diagnostic radiologique de la maladie. La minéralisation défectueuse des os et des dents en est la caractéristique principale.

L'hypophosphatasie donne lieu à trois types de tableaux cliniques, suivant l'âge du patient :

- la forme néonatale est létale, les manifestations pouvant aller jusqu'à une absence totale de voûte crânienne ;
- chez l'enfant, tous les stades peuvent se rencontrer, depuis les formes létales jusqu'au tableau évoquant un rachitisme vitamino-dépendant ;
- chez l'adulte, où l'on note une prédominance dans le sexe féminin, apparaissent des fractures ou pseudo-fractures spontanées avec un retard de consolidation ; la taille du sujet est souvent petite et les os longs sont déformés.

Pour tous ces sujets, l'état dentaire est toujours catastrophique.

Au niveau biologique, on note une diminution de l'activité phosphatase alcaline, plus ou moins marquée, alors que le calcium et le phosphore sont à des taux normaux, aussi bien dans le sérum que dans les urines. La PEA urinaire est fortement augmentée ; ses variations s'effectuant par « poussées » et étant influencées par le régime protidique, il est important de renouveler les analyses, de les effectuer sur les urines de la nuit et de rapporter le résultat à la créatinine urinaire.

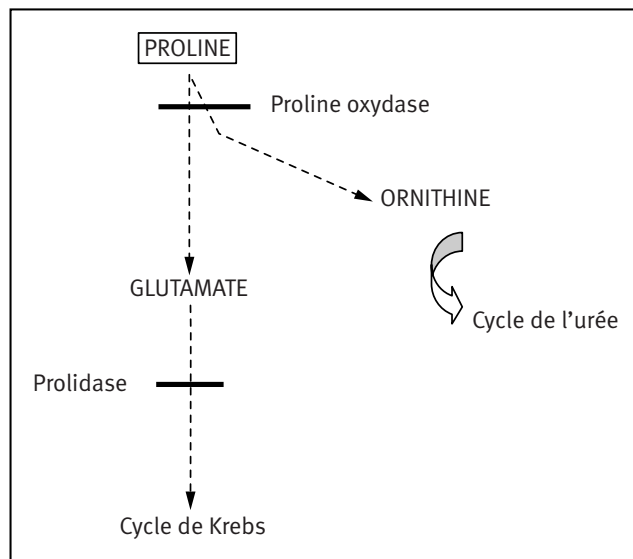
Proline

La proline est un AA dont les taux sont relativement constants dans le sérum et les urines de l'adulte. Cependant, l'excrétion dépend de l'âge : chez les enfants, elle est augmentée conjointement à l'hydroxyproline et la glycine, et ce jusqu'à 1 an, âge où proline et hydroxyproline diminuent rapidement. Chez 5 % des sujets tout-venant, une petite augmentation de la proline d'origine génétique, sans caractère pathologique, a été décrite. Une légère augmentation peut se retrouver dans les affections hépatiques chroniques et les syndromes de malnutrition. Dans les urines, l'augmentation isolée de cet AA est très rare ; elle est généralement associée à l'hydroxyproline et à la glycine dans l'iminoglycinurie, affection due à un défaut génétique de la réabsorption tubulaire (figure 12).

Il existe deux anomalies génétiquement déterminées du métabolisme de cet AA :

- l'hyperprolinémie de type I, avec augmentation plasmatique constante mais peu importante de l'acide aminé, est due à un déficit héréditaire de la dégradation par la proline-oxydase. On décrit des anomalies rénales plus ou moins importantes ;
- l'hyperprolinémie de type II, où le déficit enzymatique se situe au niveau de la prolidase, aboutissant à une augmentation de la proline dans les urines, mais également à celle de nombreux acides organiques. C'est dans ce cadre surtout que l'on retrouve l'iminoglycinurie. Le taux de proline sérique est également augmenté, et ce davantage que dans le type I. La pathologie est surtout cutanée, il peut exister des troubles neurologiques mais la symptomatologie n'est pas fréquente.

Figure 12



Les troubles métaboliques des hyperprolinémies sont compatibles avec la vie adulte, mais semblent en relation avec des troubles mentaux chez l'enfant. Il n'existe pas de diagnostic direct par détermination de l'activité enzymatique.

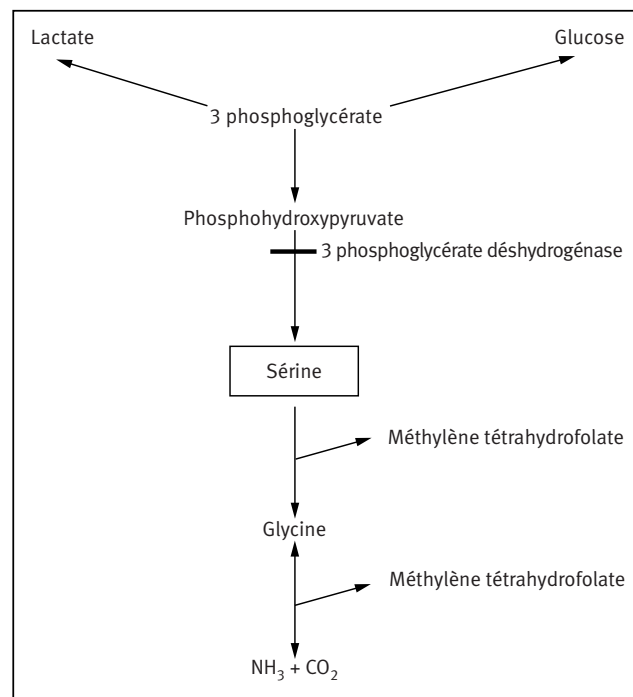
Sérine

La sérine est un AA non indispensable, provenant du 3-phosphoglycérate et impliqué dans le métabolisme de la glycine. Elle peut aussi se transformer en cystathionine en présence d'homocystéine. Son rôle métabolique est important du fait de sa localisation sur le site actif de nombreuses enzymes, comme les phosphatases alcalines (figure 13).

Une faible augmentation de la sérine accompagnée de thréonine et de glycine a été décrite dans les déficits en vitamine B6. Son métabolisme est en effet proche de celui de la glycine et en cas d'hyperglycinose, avec ou sans acidocétose, des taux sanguins élevés de sérine sont retrouvés.

La sérine est un élément de diagnostic du déficit en 3-phosphoglycérate déshydrogénase (PGDH). Dans cette pathologie autosomique récessive, on retrouve des taux faibles de sérine et, à un degré moindre, de glycine. Il s'agit d'un déficit de synthèse, contrairement à la majorité des anomalies du métabolisme des acides aminés.

Figure 13



Les patients porteurs de cette affection souffrent d'une microcéphalie congénitale, de sévères retards mentaux présents dès les premiers mois de la vie ainsi que de nombreuses anomalies neurologiques. Le diagnostic enzymatique peut être effectué sur culture de fibroblastes.

Taurine

Il s'agit d'un acide aminé soufré, ubiquitaire, qui n'est jamais intégré dans les protéines et forme donc une bonne part du pool des acides aminés libres. Présente dans l'alimentation, elle est également synthétisée au niveau hépatique à partir de la cystéine et de la méthionine, dont elle est le produit final de dégradation. Ses concentrations les plus élevées sont retrouvées au niveau du cœur et des poumons ainsi que des polynucléaires neutrophiles.

Les taux de taurine sont élevés à la naissance, aussi bien dans le plasma que dans les urines, et peuvent le rester si l'enfant est nourri au lait maternel, ce dernier étant beaucoup plus riche que le lait de vache.

On observe une augmentation de cet acide aminé au cours des carences en vitamine B12, de certaines affections hépatiques ou dans la polyarthrite rhumatoïde.

Le rôle principal de la taurine est la conjugaison des acides biliaires, bien que seule une faible quantité de l'acide aminé participe à cette réaction chimique. Elle joue un rôle de modulateur du calcium, de maintien de l'osmolarité et donc de stabilisation des membranes.

Le déficit en sulfite oxydase, enzyme molybdène-dépendante qui catalyse l'oxydation des sulfites en sulfates, est caractérisé par une augmentation importante de la taurine accompagnée de L-sulfocystéine, composé normalement absent chez le sujet sain. Cette pathologie est marquée par des troubles du système nerveux central, un retard mental et des troubles oculaires importants.

La taurine serait un nutriment essentiel à activité proche de celle de la carnitine. Son apport ou du moins sa présence en quantité suffisante jouerait un rôle protecteur dans certains troubles cardiaques, dans les dystrophies musculaires, les hépatites aiguës et la mucoviscidose, sans qu'il existe pour l'instant de véritables preuves de cette efficacité. Cependant, il est démontré qu'elle diminue la sensibilité hépatique aux toxiques, principalement aux dérivés chlorés. À fortes doses de supplémentation, la taurine n'est pas toxique, et elle est parfois utilisée comme complément des traitements antiépileptiques.

La concentration de cet acide aminé est généralement élevée dans les cellules qui génèrent beaucoup d'oxydants comme les neutrophiles : il pourrait intervenir

dans les phénomènes de détoxication antiradicalaire, et jouerait un rôle dans les phénomènes de mémoire.

Thréonine

Cet AA se trouve physiologiquement dans tous les fluides de l'organisme. Sa concentration augmente au cours de la grossesse jusqu'à 3 fois le taux de base dans le sérum. Le taux urinaire est également plus élevé, car la clairance est accrue. Ses variations pathologiques spécifiques ne sont pas connues. Une faible augmentation a été décrite (conjointement à la glycine et la sérine) à la fois dans le plasma et l'urine en cas de déficit en vitamine B6.

Elle est augmentée dans le syndrome de Hartnup, anomalie touchant le transport des acides aminés neutres, mais ne possède pas d'anomalie spécifique connue.

Tryptophane

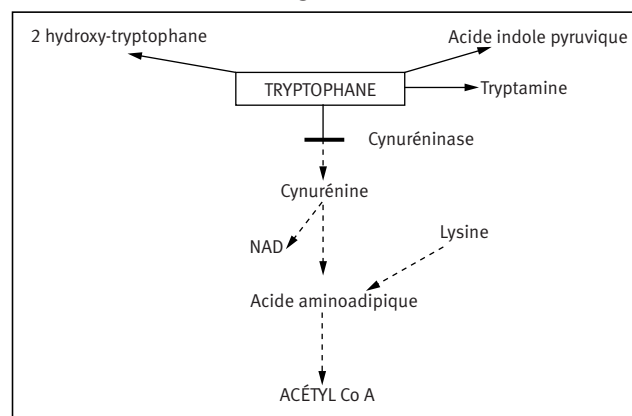
Le tryptophane est un AA indispensable, très fréquent dans les protéines alimentaires. Il est transporté dans le plasma essentiellement sous forme liée à l'albumine.

Deux voies métaboliques ont été décrites :

- la voie de la cynurénine, qui fonctionne pour 80 % du tryptophane et aboutit à deux métabolites distincts : l'acide xanthurénique et l'acide nicotinique ou nicotinamide (vitamine PP). Cette voie métabolique nécessite la présence des vitamines B1, B2 et B6 ;
- la voie de l'hydroxylation en 5-hydroxy-tryptophane (pour 20 %), qui conduit à l'hydroxytryptamine ou sérotonine sous l'influence d'une mono-amine-oxydase. Dans cette synthèse, c'est le tryptophane qui est l'agent limitant (figure 14).

Seul le tryptophane libre peut traverser la barrière hémato-méningée ; les facteurs qui influencent la répartition entre fraction libre et liée à l'albumine sont détermi-

Figure 14



nants pour les concentrations de tryptophane cérébral et donc, de façon indirecte, pour la concentration de sérotonine cérébrale. La captation neuronale de l'AA et donc la synthèse de la sérotonine peuvent être augmentées par un traitement au lithium, ainsi que par la lumière (relation avec la mélatonine), et diminuées par le manque de sommeil paradoxal. Ce sont surtout les salicylates, les acides gras non estérifiés et le jeûne qui diminuent sa fixation à l'albumine.

Le taux est très réduit (surtout chez les enfants) dans la pellagre et dans les malnutritions.

Les troubles affectant la voie de la cynurénine sont :

- la maladie de Hartnup, affection autosomique récessive, due à un trouble du transport au niveau intestinal et tubulaire rénal portant sur tous les acides aminés neutres : alanine, sérine, thréonine, asparagine, glutamine, valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, tryptophane, tyrosine, histidine et citrulline, qui sont tous fortement augmentés dans les urines. Elle entraîne une déficience nutritionnelle par défaut d'absorption, avec troubles cutanés, dermatoses des parties exposées et signes neurologiques comme ataxie cérébelleuse, confusion et hallucinations. Cette maladie se manifeste entre 5 et 10 ans et régresse avec la croissance. Le tryptophane non absorbé subit des transformations chimiques, limitant la synthèse du nicotinamide et entraînant la pellagre. L'excrétion urinaire des acides monocarboxyliques est augmentée, sauf celle de la cystéine et de la glycine ; on note également un taux d'acide indolacétique urinaire accru. L'aminocidémie subit une baisse générale d'environ 30 %. Des augmentations du calcium sérique avec néphrocalcinose ont également été décrites. Un apport en nicotinamide par voie orale et un régime riche en AA permettent d'améliorer facilement la maladie, qui est d'excellent pronostic ;
- la tryptophanurie congénitale, rare, qui se traduit par d'importants retards mentaux ;
- les troubles de la voie de la sérotonine, qui se traduisent par des tumeurs carcinoïdes du grêle. Le taux de tryptophane est augmenté parallèlement au taux de sérotonine. Les signes cliniques les plus importants sont vasomoteurs, survenant par crises, avec dyspnées et péristaltisme accéléré.

En psychiatrie, le taux de tryptophane libre plasmatique peut être important, conjointement à ceux des autres neuromédiateurs : MHPG (3-méthoxy,4-hydroxyphénylglycol), sérotonine, mélatonine. Il serait augmenté au cours des schizophrénies ou des délires maniaco-dépressifs, alors qu'il serait diminué dans les dépressions et au cours des accès de mélancolie de ces mêmes psychoses. L'anomalie serait due à une mauvaise captation

du tryptophane par ses récepteurs spécifiques. Au cours des épilepsies alcooliques, le taux est généralement abaissé.

Du fait de ses propriétés neurotropes, le tryptophane a été utilisé dans de nombreuses préparations pour combattre le stress, la dépression ou l'insomnie. Malheureusement, si l'effet immédiat était positif, l'utilisation au long cours a entraîné de véritables intoxications, avec myalgies et éosinophilies. La France a donc retiré du commerce les produits contenant majoritairement ou uniquement du tryptophane par un arrêté du 4 janvier 1990.

Tyrosine

La tyrosine (para-hydroxy-phénylalanine) est un acide aminé aromatique non indispensable qui provient en grande partie de l'hydroxylation de la phénylalanine sous l'influence de la phénylalanine-hydroxylase et de la ptéridine-réductase. Les métabolismes de ces deux acides aminés sont étroitement liés.

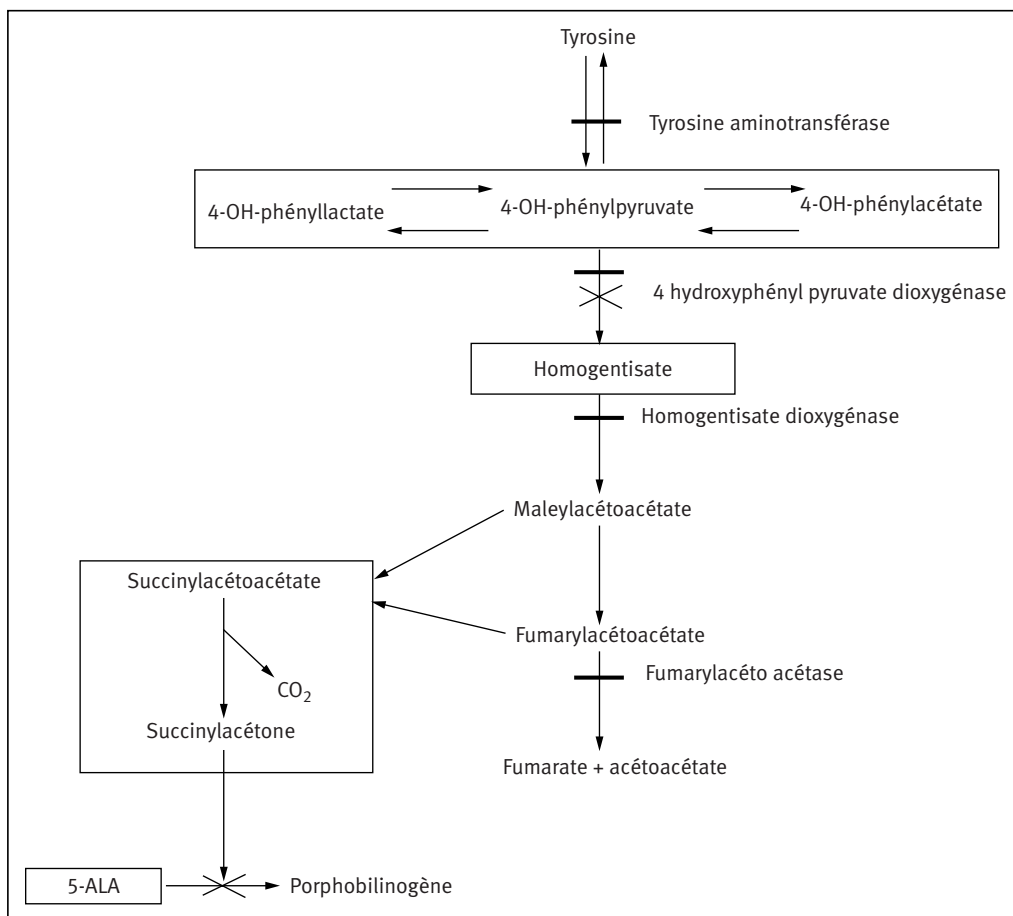
La tyrosine est dégradée au niveau hépatique et, en beaucoup plus faible proportion, au niveau rénal. De ce fait, elle constitue avec la phénylalanine un bon marqueur de l'insuffisance hépatique.

Les troubles du métabolisme de la tyrosine sont focalisés sur sa dégradation, pour laquelle 5 enzymes sont nécessaires (figure 15).

Dans des conditions normales, le taux de tyrosine est déterminé par l'activité de la première enzyme de la chaîne, la tyrosine amino-transférase, mais des maladies génétiques peuvent se produire dans les autres étapes de la chaîne :

- la tyrosinémie de type I est un déficit en fumarylacétoacétase, maladie autosomique récessive dont le phénotype est variable et dont la sévérité dépend de l'âge de début des symptômes. Dans la forme la plus commune, les enfants présentent d'importants troubles hépatiques souvent précédés d'une cassure du développement entre 2 et 3 mois d'âge. On note de fortes anomalies de la coagulation, une augmentation de l'alphafœtoprotéine, la présence d'infections à répétition et d'une hypophosphatasémie, secondaire aux anomalies tubulaires. Il peut se produire des crises neurologiques (de type porphyries) dues à l'inhibition de l'hème synthétase par la succinylacétone, elle-même puissant inhibiteur de la chaîne des porphyries. L'augmentation du 5 aminolévulinate peut d'ailleurs être utilisée comme moyen de diagnostic différentiel. La succinylacétone est un composé physiologiquement absent chez l'homme qui permet le diagnostic différentiel de la tyrosinémie de type I. Elle n'apparaît en effet que dans cette forme, où elle accompagne les élévations importantes de la tyrosine

Figure 15



et de la méthionine. On note également une nette élévation des acides phénylpyruvique, phénylacétique et phényllactique. Le traitement de cette affection réside dans une restriction stricte en tyrosine et en phénylalanine pour diminuer la production de métabolites toxiques. Cela ne permet pas toujours d'éviter le décès dans l'enfance par insuffisance hépatique ou développement d'un carcinome hépatique. L'ultime traitement est la greffe hépatique ;

- la tyrosinémie de type II est due à un déficit en tyrosine amino-transférase. Caractérisée par des lésions oculaires, de la peau, et des complications neurologiques en combinaison ou non, la pathologie se marque en général dès l'enfance mais peut apparaître à tout âge. Dans le profil des acides aminés, seule la tyrosine est élevée, et ce souvent de façon plus importante que dans le type I ; il n'y a pas d'élévation de la méthionine ni apparition de succinylacétone. L'analyse enzymatique permet seule le diagnostic de certitude et se pratique sur biopsie hépatique. Elle n'est cependant pas toujours justifiée et sera envisagée en

fonction des signes cliniques. Dans le doute, la thérapeutique sera toujours un apport contrôlé en tyrosine afin d'amener le taux circulant à une valeur inférieure à 800 $\mu\text{mol/l}$, seuil qui suffit à éviter l'apparition de troubles oculaires et cutanés ; la tyrosinémie de type III est due à un déficit en 4 hydroxyphénylpyruvate dioxygénase. Beaucoup plus rare, elle n'est rapportée que chez quelques familles où les sujets présentent des troubles neurologiques et un retard mental. Il y a absence totale de lésions de la peau ou des yeux. On note une augmentation de la tyrosine, alors que les autres AA sont normaux, ainsi qu'un taux élevé des trois acides organiques ;

- l'hawkinsinurie est une maladie rare caractérisée par un trouble du développement et une acidose ; elle est le plus souvent asymptomatique après l'enfance. Son déficit enzymatique est inconnu et son diagnostic est basé sur la présence d'hawkinsine, produit de réaction anormal apparaissant dans la chaîne de détoxification du glutathion. C'est cette déplétion en glutathion qui explique l'acidose. Un régime pauvre

en protéine excluant tyrosine et phénylalanine est souvent appliqué ;

- dans l'alcaptonurie, le déficit enzymatique touche l'homogentisate dioxygénase. Le premier diagnostic de cette affection est posé sur la présence d'urines foncées à la station debout. Il s'agit en général d'une pathologie de l'adulte se caractérisant par des signes pouvant évoquer une arthrite rhumatoïde, des troubles de la pigmentation et parfois des valvulopathies mitrales.

Le diagnostic est confirmé par la présence d'homogentisate dans les urines à taux élevé. Il n'existe pas de traitement. La prise de NTBC (nitro4trifluoromethylbenzoyl) prévient la production d'homogentisate ; cependant, il augmente le taux de tyrosine ; un équilibre judicieux doit donc être trouvé (tableau 29).

Acides organiques



Kamoun P.
Maladies héréditaires du métabolisme : les examens spécialisés.
Bioforma – Cahiers de Formation Biologie Médicale 2002 ; N° 24 :
109-119.

Tableau 29. Table diagnostique des aminoacidopathies

	Maladie	Déficit enzymatique	Signes neurologiques	Signes extra-neurologiques	Tests diagnostiques
Phénylalanine	Phénylcétonurie	Phénylalanine-hydroxylase	Retard mental, autisme (si non traitée)	Eczéma Cheveux clairs, peau claire	CAA : hyperphénylalaninémie
	Phénylcétonurie, « variantes »	Déficits de synthèse des biopéptides	Convulsions, retard mental, mouvements anormaux, hypotonie, accès d'hyperthermie, calcifications intracrâniennes		CAA : hyperphénylalaninémie + profil anormal des ptéines (sang, urine, LCR) Dosage enzymatique (hématies, foie, fibroblastes)
Acides aminés ramifiés	Leucinose	Décarboxylases des ramifiés	Formes néonatales : coma Formes tardives : accès de coma, ataxie, retard mental, démyélinisation	Odeur : sirop d'érable Test DNPH positif	CAA : élévation des leucine, valine, isoleucine et présence d'alloisoleucine Dosage enzyme (fibroblastes)
	– Acide méthylmalonique	– Méthylmalonyl-CoA mutase	– Formes néonatales : coma	– Retard de croissance, vomissements chroniques, anorexie, ostéoporose	– CAA : glycine élevée
	– Acide propionique	– Propionyl-CoA carboxylase	– Formes tardives : accès de coma, retard mental possible, syndrome extra-pyramidal possible avec nécrose des noyaux gris (AMM, AP)	– Acidocétose, hyper- ou hypoglycémie, hyperammoniémie, pancytopenie	– CAO : acidurie organique spécifique
	– Acide isovalérique	– Isovaléryl-CoA déshydrogénase		– Odeur de pieds en sueurs (AIV), d'urines de chat (β-méthylcrotonique)	– Dosage enzyme (fibroblastes)
	– Acide 3-méthylcrotonique	– Méthylcrotonyl-CoA carboxylase			
	– Acidurie 3-hydroxy-3-méthyl-glutarique	– 3-hydroxy-3-méthyl-glutarique-CoA lyase	– Coma hypoglycémique et hypocétotique de jeûne		– COA : acidurie 3 OH-3CH3 glutarique
	– Déficit multiple en carboxylases	– Déficit en holocarboxylase (forme néonatale) – Déficit en biotinidase (formes tardives)	– Forme néonatale : coma	– Dermatite, conjonctivite, alopecie	– Acidose lactique
	– Acidurie 3-méthyl-glutaconique types I et II	– Méthylgluta-conyl-CoA hydratase (type I) – Inconnu (type II)	– Forme tardive : accès de coma, ataxie/encéphalopathie progressive (Leigh), calcifications des noyaux gris, surdité, atrophie optique	– Encéphalopathie sévère à début précoce Hypodensités des noyaux gris centraux	– CAO : acidurie propionique, β-méthylcrotonique – Réponse à la biotine – Dosage biotinidase (sérique), dosage holocarboxylase (fibro- ou leucocytes)
Cycle de l'urée	Hyperammoniémies primitives		– Formes aiguës néonatales : coma, hypotonie, convulsions – Formes aiguës tardives : accès de coma, d'ataxie, de trouble du comportement...	– Formes aiguës tardives : insuffisance hépatocellulaire (« Reye »)... – Formes chroniques : retard de croissance, anorexie, vomissements récurrents, hépatomégalie, retard mental, troubles psychiatriques...	– CAA : sang, urines – Dosage acide orotique, urines Activité enzymatique
	CPS	– Déficit carbamyl-phosphate synthétase...			– Foie

Tableau 29. Table diagnostique des aminoacidopathies (suite)

	Maladie	Déficit enzymatique	Signes neurologiques	Signes extra-neurologiques	Tests diagnostiques
Cycle de l'urée	OCT	– Déficit en ornithine transcarbamylyase			– Foie
	Citrulinémie	– Déficit en argino-succinate synthétase		– Trichorexis nodosa	– Fibroblastes
	Acidurie argino-succinique	– Déficit en argino-succinate lyase		– Trichorexis nodosa, hépatomégalie	– Fibroblastes
	Hyperargininémie	– Déficit en arginase	– Paraplésie spastique progressive		– Globules rouges
	Syndrome triple H	– Déficit de transport de l'ornithine dans la mitochondrie			– Fibroblastes
	Intolérance aux protéines	– Déficit de transport intracellulaire		– Ostéoporose, leucopénie, troubles immunologiques, retard de croissance	– Fibroblastes
Lysine	Acide glutarique type I	Glutaryl-CoA déshydrogénase	Macrocéphalie, dystonie, atrophie corticale, hypodensité de la substance blanche, nécrose des noyaux gris centraux	Épisodes de « Reye »	– CAO : acide glutarique (urine) – Dosage enzymatique (fibroblastes)
Sérine	Acide D-glycérique	D-glycérate kinase	– Tableau d'hyperglycinémie sans cétose ou – Tableau d'encéphalopathie, microcéphalie, convulsions		– CAO : acide D-glycérique (urine) – Dosage enzyme (foie)
Méthionine	– Homocystinurie classique	Cystathionine-β-synthase	– Retard mental ou parfois normal	– Aspect marfanoïde, thromboses, luxation des cristallins, déformation squelettique, ostéoporose	– CAA : homocystinurie hyperméthioninémie – Dosage enzyme (fibroblastes)
	– Homocystinurie « variant » Anomalies du métabolisme des folates	Méthylène tétrahydrofolate réductase	Retard mental, convulsions, microcéphalie, psychose	Thromboses	– CAA : Homocystinurie + hypométhioninémie Dosage enzyme (fibroblastes, lymphocytes)
	Anomalies du métabolisme de la vitamine B12 CbIC, CbID, CbIF	Déficit de synthèse d'adénostyl et méthyl-cobalamine	Retard mental et convulsions, microcéphalie, rétinopathie, démence (adulte)	Anémie macrocytaire Défaillance multi-viscérale, syndr. hémolytique et urémique (formes néonatales)	– CAO : acidurie méthylmalonique – CAA : homocystinurie, hypométhioninémie
	CbIE, CbIG	MéthylCbl synthétase def	Idem + dégénérescence subaiguë de la moelle	Anémie macrocytaire	
	Déficit en sulfite Oxydase (±xanthine oxydase)	Sulfite oxydase ou cofacteur molybdène	Encéphalopathie néonatale sévère, convulsions, hydrocéphalie	Luxation cristallin, lithiase rénale (déficit en xanthine oxydase)	Sulfitest +(sulfiteurie) – CAA : S-sulfocystéine – Xanthinurie et hypo-uricurie (déf. XO) – Dosage enzyme et cofacteur molybdène (foie, fibroblastes)
	Cystathionurie	Gamma cystathionase	Aucun	Aucun	– CAA : cystathionine (plasma, urine)

Tableau 29. Table diagnostique des aminoacidopathies (suite)

Méthionine	Cystinose Hyperméthioninémie	Déficit du transport intralysosomal de la cystine Méthionine adénosyl-transférase	– Aucun ou signe tardif Aucun	– Tubulopathie (de Toni-Debré-Fanconi) – Opacités cornée – Hypothyroïdie, diabète – Peau, cheveux clairs Aucun/odeur particulière	– Dosage de cystine intraleucocytaire – CAA : méthionine élevée (plasma, urine)
Tyrosine	Tyrosine type I Tyrosinémie type II (Richner-Hanhart) Alcaptonurie	Fumaryl acétoacétase Tyrosine amino-transférase Homogentisique oxydase	Accès aigus de neuropathie (<i>porphyrie-like</i>) Aucun ou retard mental Aucun	– Insuffisance hépato-cellulaire, hépato-carcinome – Tubulopathie (de Toni-Debré-Fanconi) – Kératoconjonctivite – Hyperkératose palmoplantaire – Ochronose, arthrites – Urines noires (air + Ph alcalin)	– Succinylacétone et δ -aminolévulinate (plasma, urine) – Dosage enzyme (foie, leucocytes) – CAA : tyrosinémie et tyrosinurie – Dosage enzyme (fibroblastes)
Glutamate aspartate	Acidurie 4-hydroxybutyrique Convulsions pyridoxino-sensibles Déficit en GABA-transaminases Maladie de Canavan	Succinique, semi-aldéhyde déshydrogénase Glutamate Déshydrogénase Aspartoacylase	Ataxie, hypotonie, retard de langage, retard mental État de mal convulsif entre 0 et 1 an Retard mental sévère Hypotonie Retard mental sévère Mégalencéphalie Leucodystrophie	Aucun Accélération de la vitesse de croissance	– CAO : A4-hydroxybutyrique (plasma, urine, LCR) Test thérapeutique Pyridoxine 50 mg IV sous EEG GABA élevé (plasma, LCR) Hormone de croissance élevée Dosage enzyme (lymphocyte) – CAO : Ac, N-acétyl-aspartique (plasma, urine, LCR)
Glycine	Hyperglycinémie sans cétose Hyperoxalurie – Type I – Type II Sarcosinémie	Clivage de la glycine – Alanine glyoxylate aminotransférase – D-glycérique déshydrogénase – Sarcosine déshydrogénase	Formes néonatales : coma, hypotonie majeure Myoclonies, apnées Malformations cérébrales Formes tardives : retard mental, hypotonie, convulsions myocloniques, choréathétose, EEG hypsarythmie Aucun (versus retard mental ?)	Néphrocalcinose, lithiase rénale Aucun	– CAA : glycine élevée (plasma, urine, LCR) Dosage enzyme (foie) Acidurie oxalique glycolique glyoxylique Acidurie oxalique L-glycérique CAA : sarcosine (plasma, urine)
Proline	Hyperprolinémie – Type I – Type II Hydroxyprolinurie	Proline oxydase Prolidase	Aucun (versus retard mental ?) Aucun (versus retard mental ?) Aucun	Aucun (néphropathie ?, anomalies oculaires ?) Dermatite, ulcérations cutanées Aucun	CAA : proline \times 3 à 55 (plasma, urine, LCR) Proline \times 10 à 20 (plasma), pyrroline-5 carboxylurie, immino-peptidurie Dosage enzyme (foie, fibroblastes) Hydroxyproline \times 10 (plasma), hydroxyprolinurie

Tableau 29. Table diagnostique des aminoacidopathies (suite)

	Maladie	Déficit enzymatique	Signes neurologiques	Signes extra-neurologiques	Tests diagnostiques
Histidine	Histidinémie	Histidase	Aucun ou retard de langage ?	Aucun	CAA : histidine (plasma, urine) Dosage enzyme (fibroblastes)
	Acide formiminoglutamique	Formimino transférase	Retard mental Atrophie cortico-sous-corticale	Anémie macrocytaire	CAA : hyperhistidinémie/urie Acide formiminoglutamique (urines)
	Carnosinémie	Carnosinase	Aucun Retard mental, convulsions myocloniques	Aucun	CAA : carnosinurie, ansérinurie Carnosinase (sérum)
Anomalies de transport	Maladie de Hartnup	– Trouble du transport intestinal et rénal des acides aminés neutres dont le tryptophane	Aucun Retard mental, troubles psychiatriques, ataxie	Aucun Pellagre, dermatite, diarrhée	– Hyperaminoacidurie – Tryptophane et sérotonine bas (plasma, LCR)
	Cystinurie, lysinurie	– Trouble du transport intestinal et rénal de cystine, lysine, arginine, ornithine	Aucun	Lithiase rénale	CAA : hyperaminoacidurie, cystinurie
	Maladie des langes bleus	– Malabsorption intestinale du tryptophane	Aucun	Hypercalcémie, néphrocalcinose	Indicanurie, indolurie

In : Ogier H, Touati G. – Aminoacidopathies. – EMC – Endocrinologie-Nutrition, 10-378-A-10, Pédiatrie, 4-059-P 10, 1994 ; pp. 6-7.