



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université ABBES LAGHROUR- Khenchela

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de :

## *Master Académique*

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie Appliquée

### *Thème*

# Etude biochimique et clinique de quelques Aminoacidopathies

Présenté par :

AYADI SALIMA

BOUALI MANEL

Soutenu le : 26 Juin 2022

Devant le jury :

**Président** : M.Bensaada Mostefa

MCA Université Abbes Laghrou-Khenchela

**Examineur** : M.Habibatni Sofiane

MCB Université Abbes Laghrou-Khenchela

**Promoteur** : M.BouazzaLyas

MCA Université Abbes Laghrou-Khenchela

Année universitaire 2021/2022



# DÉDICACE

J'ÉDIE CE MÉMOIRE :  
À MES PARENTS QUI ONT  
TOUT SACRIFIÉS POUR MOI,  
POUR TOUT LEUR SOUTIEN  
QU'ILS M'ONT TOUJOURS  
TÉMOIGNÉE ET LEUR  
DÉVOUEMENT POUR QUE JE  
RÉUSSISSE DANS MES  
ÉTUDES ET MA VIE.

À MES FRÈRES ET MES  
SŒURS À MES BEAUX  
FRÈRES ET MES BELLES  
SŒURS

À MES AMIES



## REMERCIEMENTS

À NOTRE PROMOTEUR **M.BOUAZZA LYAS**, POUR NOUS AVOIR ENCADRÉES ET ORIENTÉES TOUT AU LONG DE CETTE RECHERCHE.

NOS REMERCIEMENTS VONT AUSSI AUX MEMBRES DE JURÝ **M. BENSAAÏDA MOSTEFA** (PRÉSIDENT) ET **M.HABIBATNI SOFIANE** (EXAMINATEUR) AVEC QUI NOUS ALLONS SOUTENIR CE MÉMOIRE ET JUGER DE SA QUALITÉ.

NOUS REMERCIONS NOS PARENTS QUI NOUS ONT SUIVIES PENDANT NOS ÉTUDES.

NOUS REMERCIONS CHALEUREUSEMENT NOS FAMILLES RESPECTIVES POUR TOUTE L'AIDE ET SOUTIEN, MORAL ET ÉCONOMIQUE, QU'ILS NOUS ONT APPORTÉES TOUT AU LONG DE NOS ÉTUDES .NOUS ESPÉRONS ÊTRE À LA HAUTEUR DE LEUR ESPÉRANCE ET NOUS MONTRER DIGNES DE LEURS CONFIANCES ET DE LEURS ENCOURAGEMENTS.

NOUS ADRESSONS NOS REMERCIEMENTS CHALEUREUSES À TOUS NOS ENSEIGNANTS QUI NOUS ONT ENSEIGNÉES AU COURS DES ÉTUDES PRIMAIRES JUSQU'ÀUX ANNÉES DU CURSUS UNIVERSITAIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER.

TOUTE PERSONNE AYANT CONTRIBUÉ DE PRÈS OU DE LOIN À ACHEVER CE TRAVAIL.

MERCI À TOUS ET À TOUTES



<b>SOMMAIRE</b>	Page
Dédicaces	i
Remerciements	ii
Liste des figures	vii
Liste des abréviations	viii
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I :Métabolisme des Acides Aminés et des protéines</b>	
I.1.Introduction sur les protéines	2
1.2. Historique	2
I.3.Structures et propriétés	2
3.1. Définition	3
3.2. Nomenclature des acides aminés	3
3.3. Structure générale des acides aminés	4
3.4. Classification des acides aminés	4
3.4.1 Polaires chargés	4
3.4.2. Polaires non chargés	4
3.4.3. Acides aminésacides	5
3.4.4. Acides aminésbasiques	5
3.4.5. Acides aminés essentiels et non –essentiels	5
3.4.5.1. Les acidesaminésessentiels	6
3.4.5. 2.Les acides aminés non essentiels	6
IV. Les propriétés physicochimiques des acides aminés	6
4.1. Propriétés physiques	6
4.1 .1. Stéréochimie	6
4.1.2. Solubilité	7
4.1.3. Ionisation	7
4.2. Propriétés chimiques	7
V. Rôle des acides aminés	8
5.1. Acide aminés en chimie	8
5.2 .Acides aminés en science de la vie	8
7. Codages des acides aminés	8
VI. Métabolisme des protéines et des acides aminés	9
6.1. Métabolisme des protéines	9
6.1.1. Catabolisme des protéines alimentaire	10
6.1.2. Catabolisme des protéines endogènes	10
6.1.2. Métabolisme général des acides aminés	10
6.2. Transamination	11
6.3. Dèsamination oxydative	11
6.4. Cycle de l'urée	12
6.4.1. Les phases de cycle de l'ornithine (l'uréogénèse)	13
6.4.2. Le bilan énergétique du cycle de l'ornithine	15
6.4.3. Les anomalies du cycle (déficits enzymatiques)	16
6.5. L'ammoniogénèse	17
VII. Les aminoacidopathies	18
7.1. Exemple d'aminoacidopathies : la Phénylcétonurie (PCU)	18
<b>Chapitre II : Principales Aminoacidopathies</b>	
I. La leucinose	20
I .1. Introduction	20

I .2.Épidémiologie	20
I .3 .Définition	20
I.4.Aspect clinique	21
I.4.1. La forme classique	22
I.4.2.Formes intermittentes et intermédiaires	24
I.4.3.La forme thiamine-sensible	25
I.5.Tableau clinique	26
I.6.Diagnostic	27
I.7.Traitement	27
II .La phénylcétonurie (PCU)	28
2 .1.Définition	28
2 .2. Épidémiologie	29
2 .3.Génétique	30
2 .4. Physiopathologie	30
2.4. 1. Pathogénie	31
2.4.2. Diagnostic	31
2.5. Examens paracliniques	32
2 .6.Manifestations cliniques en l'absence de traitement	33
2.7.Différents types de phénylcétonurie	34
2.7.2.Phénylcétonurie atypique ou non classique	34
2.7.3.Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP)	34
2.7.4. Déficit du cofacteur ou PCU maligne	34
2.8. Traitement	35
II. La tyrosinémie	38
3.1. Clinique	38
3.2. Diagnostic	38
3.3. Traitement	39
<b>Chapitre III : Méthodes de diagnostic</b>	
I. Introduction	40
II. Méthodes de la protéomique	41
2.1. Spectrométrie de masse en tandem	42
2.2.Résonance magnétique nucléaire (RMN)	43
2.3. Spectrométrie de résonance (MRS) <i>in vivo</i>	44
<b>Conclusion</b>	45
<b>Références bibliographiques</b>	44
Résumé	48
ملخص	49
Summary	50

## LISTE DES FIGURES

	Page
<b>Chapitre I</b>	
<b>Figure 1</b> : La structure générale des acides aminés	4
<b>Figure 2</b> : classification des acides aminés	5
<b>Figure 3</b> : classification des acides aminés essentiels et non essentiels	6
<b>Figure 4</b> : La forme de zwitterion	7
<b>Figure 5</b> : Métabolisme protéique chez l'homme	9
<b>Figure 6</b> : Transamination	11
<b>Figure 7</b> : désamination oxydative	11
<b>Figure 8</b> : Voies métaboliques de l'ornithine	13
<b>Figure 9</b> : bilan énergétique	14
<b>Figure 10</b> : L'ammoniogenèse	16
<b>Figure 11</b> : Homéostasie acido-basique par réabsorption du bicarbonate	17
<b>Chapitre II</b>	
<b>Figure 12</b> : Premières étapes du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée	20
<b>Figure 13</b> : Coupe transversale (CT) sans contraste du cas 1	22
<b>Figure 14</b> : Coupe transversale (CT) sans contraste du cas 2	23
<b>Figure 15</b> : Coupe transversale (CT) sans contraste du cas 3	24
<b>Figure 16</b> : Complexe Branched-Chain $\alpha$ -KetoacidDehydrogenase	24
<b>Figure 17</b> : Chromatogramme par HPLC d'un cas de Leucinose	25
<b>Figure 18</b> : Métabolisme de la phénylalanine	28
<b>Figure 19</b> : Illustration de la transmission autosomique récessive	29
<b>Figure 20</b> : Dépistage de la phénylcétonurie	30
<b>Figure 21</b> : Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale d'un patient PCU	31
<b>Figure 22</b> : Enfants atteints de Phénylcétonurie	32
<b>Figure 23</b> : Un bébé atteint de Tyrosinémie	34
<b>Figure 24</b> : Voie catabolique de la tyrosine	35
<b>Figure 25</b> : Tyrosinémie avec atteinte hépatique	35
<b>Figure 26</b> : Tyrosinémie avec atteinte oculaire	36
<b>Chapitre III</b>	
<b>Figure 27</b> : Organisation du diagnostic dans un laboratoire de biochimie spécialisé	38
<b>Figure 28</b> : La chromatographie liquide haute performance (HPLC)	39
<b>Figure 29</b> : Schéma simplifié d'un spectromètre de masse en tandem	40
<b>Figure 30</b> : La spectroscopie RMN du proton localisé <i>in vivo</i>	41
<b>Figure 31</b> : Spectrométrie de résonance (MRS) <i>in vivo</i>	42

## LISTE DES ABREVIAT

**A.A.E** : Acides Aminés essentiels.  
**AA** : Acide Aminé  
**AAH** : Aminoacidopathies héréditaires.  
**Acétyl-coA** : acétyl coenzyme A.  
**ALT** : Alanine aminotransférase.  
**ARG1** : Arginine.  
**ASL** : Argininosuccinatelyase.  
**ASS** : Argininosuccinate synthétase.  
**AST** : Aspartateaminotransférase.  
**AT** : Acidité titrable.  
**ATP** : Adénosine triphosphate.  
**BCKDH** : Branche-chain-ketoaciddéshydrogénase.  
**CPS** : carbonyle phosphate synthétase.  
**CT** : Coupes transversales du cerveau.  
**FAA** : Fumarylacétoacétate .  
**H** : l'atome d'hydrogène.  
**H<sub>2</sub>O** : eau  
**HPLC** : chromatographie liquide haut performance.  
**HPMP** : Hyperphénylalanine modérée permanente.  
**ILE** : isoleucine.  
**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.  
**IUBMB** : International union of biochemistry and molecularbiology.  
**IUPAC** : International union of pure and appliedchemistry.  
**LEU** : leucine.  
**MCAD** : Medium-chainacétylcoAdéhydrogénase .  
**MRS** : spectrométrie de résonance magnétique in vivo.  
**MRT** : Magenticresonancespectrometry .  
**MSUO** : Malpesyrupurinedisease .  
**NAG** : N-acétyl glutamate.  
**NAGS** : N-acétyl glutamate synthétase.  
**NAGS** : N-acétylglutamatesynthétase.  
**ORNT** : protéine de transport de membrane mitochondriale.  
**OTS** : ornithinetranscarbamyase.  
**PAH** : phénylalanine hydroxylase.  
**PCU** : phénylcétonurie.  
**Phé**: Phénylalanine hydroxylase.  
**R** : Radical  
**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.  
**TH** : Tyrosinémie héréditaire type 1.  
**Tyr** : Tyrosine.  
**UCD** : maladie du cycle de l'urée.  
**VAL** : Valine.

## **Introduction Générale**

Le métabolisme des protéines intègre l'ensemble des processus régulant le métabolisme des acides aminés et le renouvellement des protéines corporelles. La faculté de l'organisme à s'adapter à des variations de l'apport protéique est la conséquence de mécanismes métaboliques complexes qui conduisent à la régulation des pertes d'azote (**Young et Marchini, 1990**).

L'apport alimentaire en protéines subit après leur ingestion une dénaturation par l'acide chlorhydrique gastrique, une digestion enzymatique par la pepsine et surtout les enzymes pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, élastase) et carboxypeptidase, libérant ainsi des acides aminés et des di- et tripeptides qui sont absorbés au niveau des villosités.

La ration alimentaire en protéines varie selon l'état physiologique. D'une manière générale elle doit être de 0,66 g de protéines par kg de poids corporel par jour chez des sujets à l'équilibre énergétique et avec une activité physique modérée (**FAO / WHO/UNU, 2007**).

Les aminoacidopathies sont le plus souvent des maladies d'intoxication liées à un déficit enzymatique sur la voie de dégradation des acides aminés. Elles peuvent être classées en deux catégories : les enzymopathies touchant une étape du catabolisme de la fraction carbonée des acides aminés et les anomalies de transport membranaire atteignant la membrane plasmique des cellules.

On distingue les aminoacidopathies au sens strict dites vraies dont la plupart sont des maladies héréditaires du métabolisme. Elles sont caractérisées par l'accumulation d'un acide aminé, composé toxique situé en amont du déficit enzymatique et l'absence du composé biochimique en aval du déficit.

À ce jour, plus de 500 maladies dues à des erreurs innées du métabolisme ont été signalées. La plupart d'entre eux étant incurables. Cependant, heureusement, 91 de ces troubles sont potentiellement traitables s'ils sont diagnostiqués à un stade précoce de la vie.

Les plus fréquentes sont la phénylcétonurie, l'homocystinurie, les tyrosinémies et la leucinoase ; de transmission autosomique récessive (**Thioulouse et al, 2010**).

## Chapitre I : Métabolisme des Acides Aminés et des protéines

### I. Introduction

Le terme protéine vient du grec «portos» signifiant premier, essentiel. Les Protéines font partie d'une des trois grandes familles de macronutriments comprenant également les glucides et les lipides. Sur le plan biochimique, les protéines sont des macromolécules constituées par un enchaînement spécifique d'acides aminés (AA), reliés entre eux par des liaisons peptidiques, qui varient en fonction du nombre, de l'ordre d'enchaînement, des proportions relatives des différents AA, ainsi que de leur organisation dans l'espace (**Boutry et al, 2008**). Sur un plan physiologique, les protéines sont des constituants majeurs des organismes et des cellules animales et végétales, et ont des rôles essentiels indispensables à la survie des organismes. Elles ont d'une part un rôle structural, en participant à la composition des tissus musculaires, des phanères, de la matrice osseuse et de la peau, et d'autre part, un rôle fonctionnel et de messenger interne grâce aux enzymes, hormones, anticorps, ou récepteurs par exemple. Enfin, sur le plan nutritionnel, les protéines des aliments sont la source majeure d'AA et d'azote et sont aussi des nutriments énergétiques.

### II. Historique

Les premiers acides aminés standards ont été découverts au début du XIXe siècle. Les chimistes français Louis -Nicolas Vauquelin et Robiquet isolèrent l'asparagine en 1806 à partir d'asperges, ou *Asparagus Sativus*, d'où son nom. La L-cystéine fut découverte en 1810, bien que la D-cystéine, qui est son isomère, ne fût découverte qu'en 1884. La glycine et la leucine furent découvertes en 1820 (**Braconnot, 1820**). Et le dernier acide aminé standard à avoir été découvert est la thréonine en 1935 par William Cumming Rose ( **Robert DS, Robert LH, Martha, 2002**) qui identifia également les acides aminés essentiels pour l'homme pour assurer un développement optimal (**Petter, Vollhad, ESchorre, 2004**).

### III. Structures et propriétés

#### 3.1. Définition

➤ Les acides aminés ce sont des unités monomériques des protéines. Dans le monde de vivant, on perçoit deux groupes. La première conçoit vingt  $\alpha$ -aminoacides constitutifs de toutes les protéines; les fonctions amine et carboxyle sont donc tenues par le même atome de carbone dit  $\alpha$ , ou le carbone où s'attache-la fonction amine est nommée carbone  $\alpha$  et sera noté par la suite  $C\alpha$ . Or, ce carbone est lié à quat regroupes di vers (COOH, NH<sub>2</sub>, H et R), il est chiral (à l'exception de la glycine où R est unHydrogène).

➤ Un acide aminé est un composé bi fonctionnel comportant un groupe acide carboxylique  $-\text{COOH}$  un groupe amine  $-\text{NH}_2$  portés par le même atome de carbone  $\text{C}_\alpha$  (c'est un carbone chiral: il contient quatre groupes différents) qui porte aussi un atome d'hydrogène et un radical  $-\text{R}$ . De tels composés protidiques sont appelés acides  $\alpha$ -aminés. Ils ont comme formule générale (**Goudet et Yindoula, 2008**).

➤ Les protéines (comme les peptides) sont des macromolécules biologiques constituées d'un enchainement d'acides aminés (ou résidus) unis par des fonctions amides (appelées liaisons peptidiques) (**Branden et Tooze, 1999**).

➤ En Biochimie, une protéine se définit simplement comme une molécule complexe (macromolécule) composée d'une ou de plusieurs chaînes d'acides aminés, eux-mêmes liés par des liaisons peptidiques. La liaison peptidique se fait entre le groupement acide ( $\text{COOH}$ ) d'un acide aminé et le groupement amine ( $\text{NH}_2$ ) de l'autre.

### 3.2. Nomenclature des acides aminés

Il existe 20 acides aminés naturels (20 chaînes latérales  $\text{R}$  différentes) qui composent les protéines. Les biologistes ont mis en place une nomenclature composée de 3 lettres pour désigner l'acide aminé par contre les chimistes ont simplifié cette nomenclature en utilisant seulement une lettre ce qui a permis d'instaurer pour plus de commodité, un code international composé d'une lettre ou de trois lettres, défini par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) et l'IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology). Ce code peut être utilisé pour désigner chacun de ces vingt acides aminés sets qui permettra de les nommer de façon synthétique.

### 3.3. Structure générale des acides aminés

Un acide aminé est une molécule constituée d'un carbone asymétrique nommé carbone  $\alpha$  ( $\text{C}_\alpha$ ) lié à une groupe carboxyle ( $\text{COOH}$ ), à un groupe aminé ( $\text{NH}_2$ ), à un hydrogène ( $\text{H}$ ) et à une portion variable nommée radical ( $\text{R}$ ) ou chaîne latérale. À part la glycine, dont la chaîne

Latérale est réduite à un atome d'hydrogène, les acides aminés existent sous formes stéréo-Isomères distinctes, appelés  $\text{D}$  et  $\text{L}$ , selon que le groupe aminé ( $\text{NH}_2$ ) se trouve respectivement à droite ou à gauche en représentation de Fischer. On compte 20 acides aminés, tous de configuration  $\text{L}$ , rentrant couramment dans la constitution des protéines. Certains acides aminés sont synthétisés par nos cellules, d'autres, la thréonine, la lysine, l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la méthionine, la phénylalanine, le tryptophane et la valine, ne sont acquis que par l'alimentation et sont nommés essentiels (**Christine, 2008**).

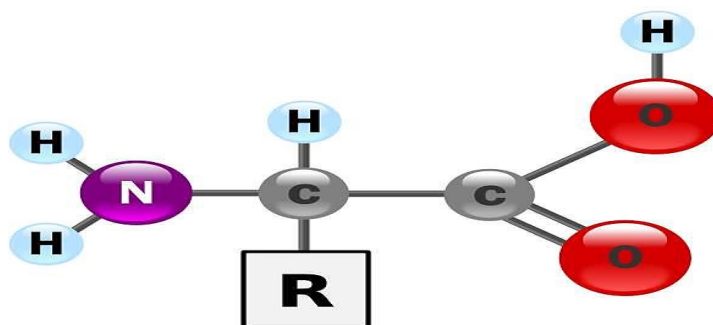


Figure1 : La structure générale des acides aminés

### 3.4. Classification des acides aminées

Les acides aminés peuvent être classés d'après la structure et la complexité de leur chaîne latérale R. Parmi les différentes classifications possibles, l'une des plus intéressantes repose sur la polarité et les possibilités d'ionisation de cette chaîne.

#### 3.4.1. Polaires chargés

Les acides aminés de ce groupe sont l'acide aspartique, l'acide glutamique, la lysine et l'arginine, ces quatre acides aminés possèdent des chaînes latérales dont la charge peut devenir complète parce qu'ils renferment des acides et bases relativement forts (**Karp, 1998**). En prenant un pH égal à 7 comme référence. Les acides aminés « acides » comme l'acide aspartique et L'acide glutamique, possèdent des groupements carboxyle supplémentaires qui sont habituellement ionisés (chargés négativement). Les acides aminés « basique » possèdent des groupements chargés positivement (**Turner et al, 2000**).

#### 3.4.2. Polaires non chargés

La chaîne latérale de ce groupe peut former des liaisons hydrogène avec l'eau, à l'exception le glycofolle. Ces acides aminés sont plus solubles dans l'eau que les acides aminés non polaires à l'exception de la tyrosine dont la solubilité est de 0,45 g/l à 25°C. Parmi eux on cite : la glycine ou glycofolle (le plus simple acide aminé ne possédant pas de carbone asymétrique), la proline (grande solubilité dans l'eau), la serine, la glutamine, l'asparagine et la tyrosine (dont le groupe hydroxyde devient polaire à pH élevé) (**Yahiaoui et Zitouni, 2018**).

### 3.4.3. Acides aminés acides

Acides aminés à chaînes latérales chargées négativement ou leurs amides. Ils s'appellent également des acides aminés acides. Ils sont l'acide aspartique, l'asparagine, l'acide glutamique et la glutamine (El Assad Zemallach Ouarri, 2012).

### 3.4.4. Acides aminés basiques

Acides aminés à chaînes latérales chargées positivement. Ils s'appellent également des acides aminés basiques. Ils sont l'arginine, la lysine, l'hydroxylysine et l'histidine (Antonopoulou et al, 2008).

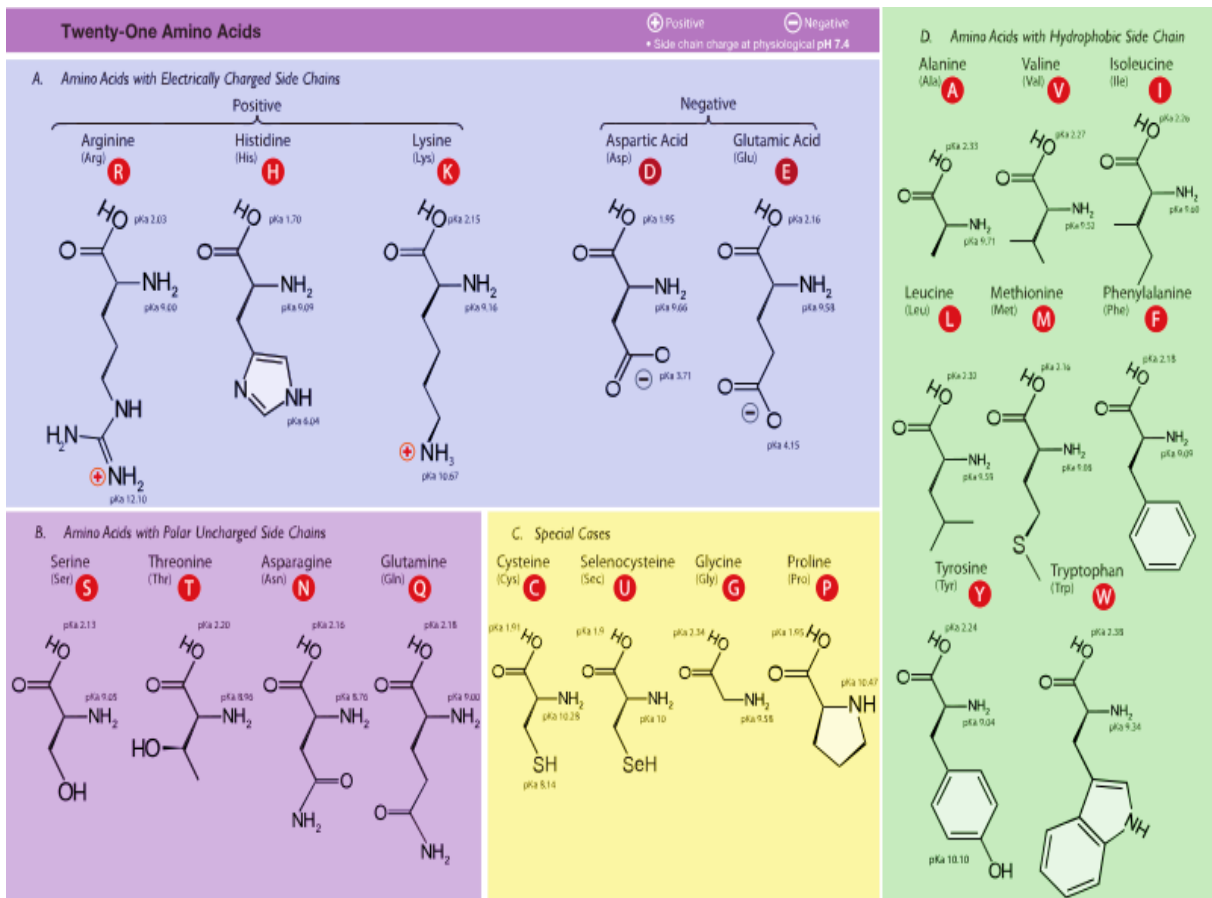


Figure 2: classification des acides aminés

### 3.4.5. Acides aminés essentiels et non –essentiels

On distingue deux groupes d'acides aminés :

#### 3.4.5.1. Les acides aminés essentiels

Les sources d'acides aminés sont multiples pour un organisme vivant. Plusieurs acides aminés peuvent être synthétisés par l'organisme lui-même à partir de métabolites provenant de glucides. Toutefois, la plupart des organismes sont incapables de produire tous les acides

aminés à partir de leur seul métabolisme. Ces molécules sont nommées acides aminés essentiels (A.A.E.) et il faut donc à l'organisme une source externe pour ces acides aminés particuliers (Voet et al, 1995).

### 3.4.5.2. Les acides aminés non essentiels

Les acides aminés non essentiels sont naturellement produits par le corps sachant que chaque individu a sa propre capacité à les produire c'est pour cela les besoins en protéines sont variables. Une bonne santé nécessite un apport en acides aminés de tous les types (Lazreg, 2018)(figure 3) .

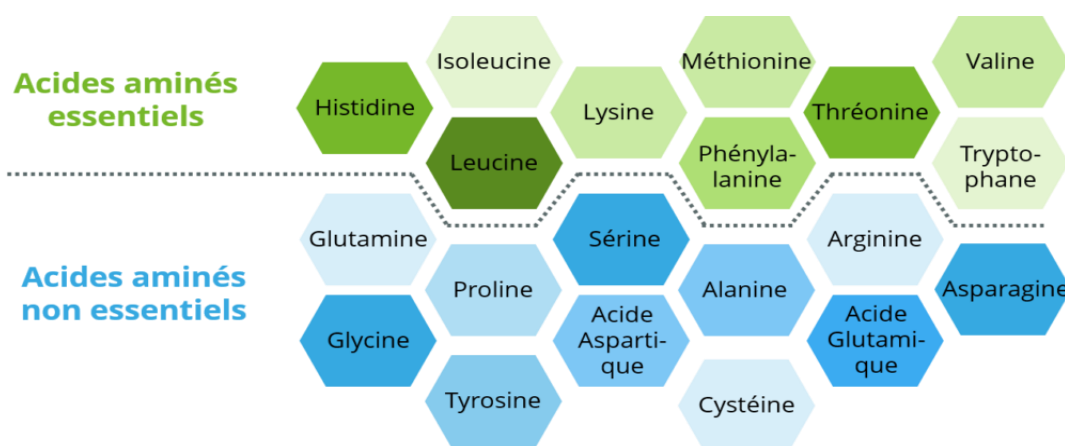


Figure3 : classification des acides aminés essentiels et non essentiels

## IV. Les propriétés physicochimiques des acides aminés

### 4.1. Propriétés physiques

#### 4.1.1. Stéréochimie

A l'exception du glycolle, les acides aminés contiennent tous un carbone Asymétrique; C'est le carbone  $\alpha$  lié au quatre substituant différents, c'est un carbone chiral qui confère à la molécule une activité optique se manifestant par la déviation du plan de la lumière polarisée, selon le cas, l'acide aminé est soit lévogyre ou dextrogyre.

La valeur de l'angle de rotation spécifique ainsi que le sens dépendent de nature de la chaîne latérale. La température, la longueur d'onde de la lumière polarisée et le pH de la solution (l'état d'ionisation des acides aminés) affectent le pouvoir rotatoire. C'est pourquoi certains acides aminés sont dextrogyres à pH donné alors que d'autres est lévogyres bien qu'ils possèdent tous la même configuration planaire (Nadeg et Jaquesuziel, 2008).

#### 4.1.2. Solubilité

- Les acides aminés sont solubles dans l'eau, mais très faiblement à un PH autour de leur  $PH_i$ , plus fortement en milieu alcalin (formation de sels). (Ou  $PH = (PK1 + PK2) / 2$ ).

- Ils sont plus faiblement solubles dans l'alcool.
- La solubilité dans les solvants apolaires dépend de leur chaîne latérale (Daissa, 2019).

#### 4.1.3. Ionisation

L'ionisation c'est une propriété physique et chimique à la fois. Alors, pour tous les acides aminés ont au moins deux groupes ionisables, le carboxyle et l'amine ; donc ils sont amphotères, ou le groupement carboxyle d'un acide aminé peut donner un proton et il devient un anion, par contre le groupement aminé peut immobiliser un proton et former un cation (Weil, 2005).

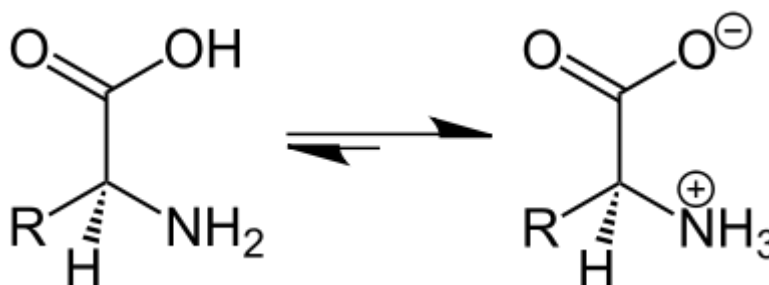


Figure 4 : La forme de zwitterion

#### 4.2. Propriétés chimiques

Dans la mesure où les acides aminés sont des composés organiques qui possèdent à la fois une fonction acide carboxylique et une fonction amine, ils peuvent subir la plupart des réactions associées à ces groupes fonctionnels, comme l'addition nucléophile, la formation de liaisons amide et la formation d'imines pour le groupe amine, l'estérification, la formation d'une liaison amide et la décarboxylation pour le groupe carboxyle. La combinaison de ces groupes fonctionnels permet aux acides aminés d'être des ligands poly dentates efficaces pour des chélates métal-acide aminé (Alex et Thornton, 2005). Par ailleurs, les différentes chaînes latérales des acides aminés peuvent elles aussi donner lieu à des réactions chimiques (Ouahes, 1988).

#### V. Rôle des acides aminés

##### 5.1. Acide aminés en chimie

L'importance physiologique du  $\alpha$ - acides aminés assure un intérêt soutenu pour leur chimie en particulier dans l'exploration pharmaceutique pour de nouvelles drogues, et pour leur synthèse, réactions et propriétés physiques. De même que souvent le cas quand la chimie d'une classe biologiquement importante des composés est vigoureusement développée, une gamme croissante des utilisations a été identifiée pour le  $\alpha$ - acide aminé dans le contexte plus

large de la synthèse stéréo-sélective de laboratoire (études y compris des itinéraires synthétiques biomimétique) (Beaufrère, 2002).

### 5.2 .Acides aminés en science de la vie

Indépendamment de leurs rôles principaux, en particulier leur utilisation en tant que blocs constitutifs pour la condensation dans des peptides et protéines, les  $\alpha$ -acides aminés sont employés par des cellules, des mycètes et des bactéries en tant que blocs constitutifs biosynthétiques. Beaucoup d'alcaloïdes sont dérivés de la phénylalanine et de la tyrosine, par exemple les pénicillines et les céphalosporines sont bio synthétisés des tripeptides (Beaufrère,2002).

**Tableau 1 : Nomenclature des acides aminés**

Nom	Code à 3 lettres	Code à 1 lettre	Nom	Code à 3 lettres	Code à 1 lettre
Alanine	Ala	A	Leucine	Leu	L
Arginine	Arg	R	Lysine	Lys	K
Asparagine	Asn	N	Méthionine	Met	M
Acide aspartique	Asp	D	Phénylalanine	Phe	F
Acide glutamique	Glu	E	Proline	Pro	P
Cystéine	Cys	C	Sérine	Ser	S
Glutamine	Gln	Q	Thréonine	Thr	T
Glycine	Gly	G	Tryptophane	Trp	W
Histidine	His	H	Tyrosine	Tyr	Y
Isoleucine	Ile	I	Valine	Val	V
			Sélenocystéine	Sec	U <sup>18</sup>

## VI. Métabolisme des protéines et des acides aminés

Ce terme décrit l'ensemble des réactions cataboliques et anaboliques au sein de la cellule qui mènent, parmi tant d'autres, à la production d'adénosinetriphosphate (ATP), la synthèse de protéines, la dégradation de lipides et de glucides et la synthèse d'acides aminés et d'acides gras. De plus en plus d'évidences montrent un lien étroit entre le développement de multiples pathologies et différentes altérations du métabolisme. Parmi les principales pathologies associées à ces troubles métaboliques, on retrouve l'obésité, le diabète et le cancer, chacune affichant des altérations métaboliques spécifiques. (Dang CV et Semenza GL, 1999 ; Li K-Jet al, 2012).

### 6.1. Métabolisme des protéines

Le métabolisme des protéines intègre l'ensemble des processus régulant le métabolisme des acides aminés et le renouvellement des protéines corporelles. La faculté de l'organisme à s'adapter à des variations de l'apport protéique est la conséquence de mécanismes métaboliques complexes qui conduisent à la régulation des pertes d'azote (Young et Marchini, 1990). (voir figure 5).

I- LES PROTEINES

2- Schéma général du métabolisme protéique (chez un adulte en bonne santé)

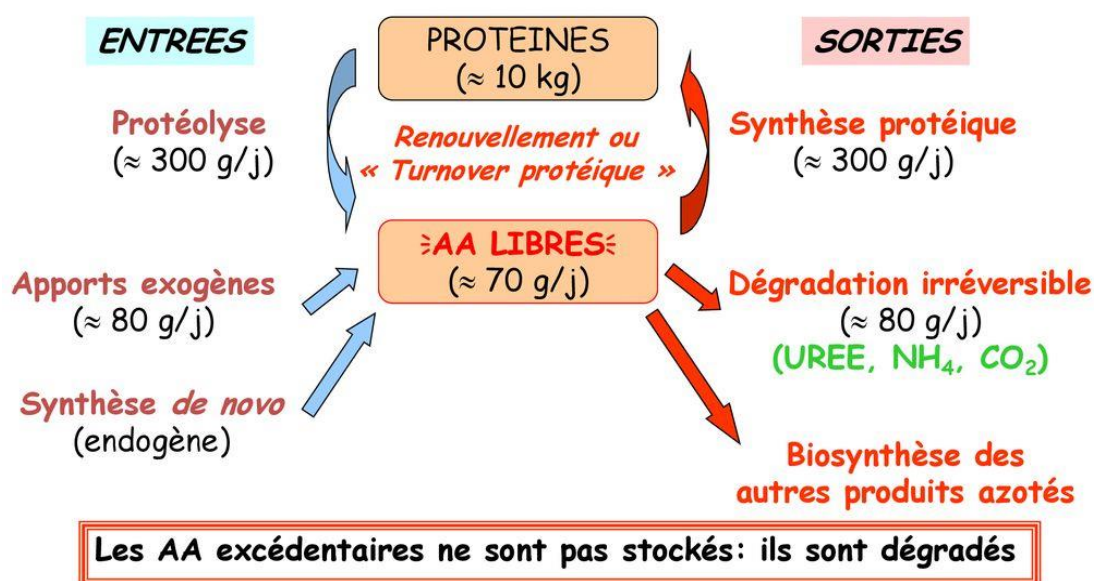


Figure 5 : Métabolisme protéique chez l'homme

6.1.1. Catabolisme des protéines alimentaire

L'apport alimentaire en protéines subit après leur ingestion une dénaturation par l'acide chlorhydrique gastrique, une digestion enzymatique par la pepsine et surtout les enzymes pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, élastase) et carboxypeptidase, libérant ainsi des acides aminés et des di- et tripeptides qui sont absorbés au niveau des villosités.

La ration alimentaire en protéines varie selon l'état physiologique. D'une manière générale elle doit être de 0,66 g de protéines par kg de poids corporel par jour chez des sujets à l'équilibre énergétique et avec une activité physique modérée (FAO / WHO/UNU, 2007). Chez le jeune, une composante de croissance doit être ajoutée. La femme enceinte et la femme allaitante ont un besoin supplémentaire. (Mezajoug, 2010).

### **6.1.2.Catabolisme des protéines endogènes**

Les protéines alimentaires et endogènes non digérées sont ensuite utilisées par les bactéries du colon pour leurs propres besoins. Le transfert d'azote alimentaire vers le colon dépend surtout de la digestibilité des protéines ingérées. De l'azote endogène est aussi sécrétée dans le colon, notamment sous forme d'urée. Les bactéries peuvent ainsi utiliser cette urée et les AA issus des protéines alimentaires et endogènes. De l'ammoniac et des AA d'origine bactérienne sont in fine excrétés ou absorbés, mais l'importance de cette voie d'absorption est débattue (**Blachieret al, 2007**).

L'intestin, en tant que site d'absorption, prélève d'une part, directement des AA alimentaires, et d'autre part, des AA endogènes qui proviennent soit d'une réabsorption ou de la circulation. Le foie, pour sa part, est alimenté par la veine porte en AA ayant transité par l'intestin et est de même irrigué par la circulation systémique (**Olivier Landry Mantha, 2018**).

### **6.1.3.Métabolisme général des acides aminés**

Ce métabolisme est compartimenté entre les AA, leurs substrats et leurs produits et est fortement régionalisé avec des spécificités inter tissulaires. L'homéostasie du métabolisme azoté est remise en cause lors de quelques situations pathologiques ou pré-pathologiques, mais de façons assez méconnues. C'est surtout le cas du syndrome métabolique lors duquel les flux d'AA sont perturbés d'une façon peu comprise et non consensuelle. (**Olivier Landry Mantha, 2018**).

## **6.2. Transamination**

La transamination, catalysée par les transaminases. Les transaminases les plus actives sont l'alanine aminotransférase (ALT - souvent appelée glutamate/pyruvate transaminase) et l'aspartate aminotransférase (AST - souvent appelée glutamate/oxaloacétatetransaminase).

Elles catalysent le transfert du groupement aminé de presque tous les acides aminés pour produire de l'alanine à partir du pyruvate ou de l'aspartate à partir de l'oxaloacétate. Alanine et aspartate permettent la formation de glutamate à partir de l' $\alpha$ -cétoglutarate avec interconversion d'un radical  $\text{NH}_2$  entre deux acides aminés et leurs acides cétoniques. La plupart des acides aminés indispensables peuvent être régénérés par transamination de leur analogue acide cétonique (**Louisot, 1997**).



(Beaussier et Boughaba, 2005). Ce cycle consomme l'équivalent de 4 ATP (adénosine triphosphate) pour synthétiser une mole d'urée (figure 8).

Les transporteurs sur la membrane mitochondriale sont nécessaires. ORNT1 permet d'importer dans la mitochondrie l'ornithine et d'exporter vers le cytosol la citrulline. La citrulline permet également d'exporter l'aspartate vers le cytosol et d'importer le Glutamate.

Le cycle est principalement régulé par le N-acétylglutamate (NAG) (dont dépend l'activité de la CPS-1) et par la disponibilité de l'ornithine (Fernandez et al, 2010)

#### 6.4.1. Les phases de cycle de l'ornithine (l'uréogénèse)

##### a. Phase mitochondriale

- ❖ **La NAGS** (N-acétyl glutamate synthétase) catalyse la synthèse du N-acétylglutamate par l'acétylation du glutamate par l'acétyl-CoA (acétyl Coenzyme A). La concentration intra-mitochondriale en acétyl-CoA est régulée par l'activité de la bêta-oxydation des acides gras (en période de jeûne) et par l'activité du pyruvate déshydrogénase (en période post prandiale). C'est donc un facteur clé de la régulation du cycle de l'urée en contrôlant la synthèse de N-acétylglutamate (NAG).

La NAGS est activée par l'arginine.

- ❖ **La CPS-1** (Carbamoyl-phosphate-synthétase-1) est activée par le NAG, activateur allostérique et qui catalyse la synthèse du carbamoyl-phosphate à partir de l'ammoniaque (en condensant  $\text{NH}_3$  et  $\text{HCO}_3^-$ ). Cette étape catalyse l'entrée du premier azote dans le cycle
- ❖ **L'OTC** (Ornithine-carbamoyl-transférase) mitochondriale transfère le groupement carbamoyl du carbamoyl-phosphate sur l'ornithine catalysant ainsi la synthèse de la citrulline à partir de l'ornithine et du carbamoyl-phosphate. La citrulline doit être alors transportée de la mitochondrie vers le cytosol par une protéine de transport mitochondriale (ORNT1).

##### b. Phase cytosolique

- ❖ **L'ASS** (Argininosuccinate-synthase) catalyse l'entrée du 2<sup>ème</sup> azote dans le cycle en transférant la fonction amine de l'aspartate sur la citrulline, formant ainsi l'argininosuccinate. Notons que l'Aspartate aura été au préalable exporté de la mitochondrie (fruit de la transamination du glutamate) vers le cytosol grâce à un transporteur de la membrane mitochondrial (Citrine).
- ❖ **L'ASL** (Argininosuccinate-lyase) clive l'argininosuccinate en L-arginine et fumarate. Le fumarate est transporté dans la mitochondrie par le cycle fumarate/aspartate et repris par le cycle de Krebs (le fumarate est hydraté en malate, transporté dans la mitochondrie, déshydrogéné en oxalo-acétate qui sera ensuite transaminé en aspartate. Ainsi, se crée le lien entre le cycle de Krebs et celui de l'urée.

- ❖ **L'Arginase 1 (ARG1)** hydrolyse l'arginine en urée et ornithine. L'urée est excrétée pour être éliminée dans les urines, tandis que l'ornithine est importée du cytosol vers les mitochondries au moyen de la protéine de transporteur (ORNT 1) pour réinitialiser le cycle et se transformer en citrulline à nouveau après transcarbamylation par l'OTC.

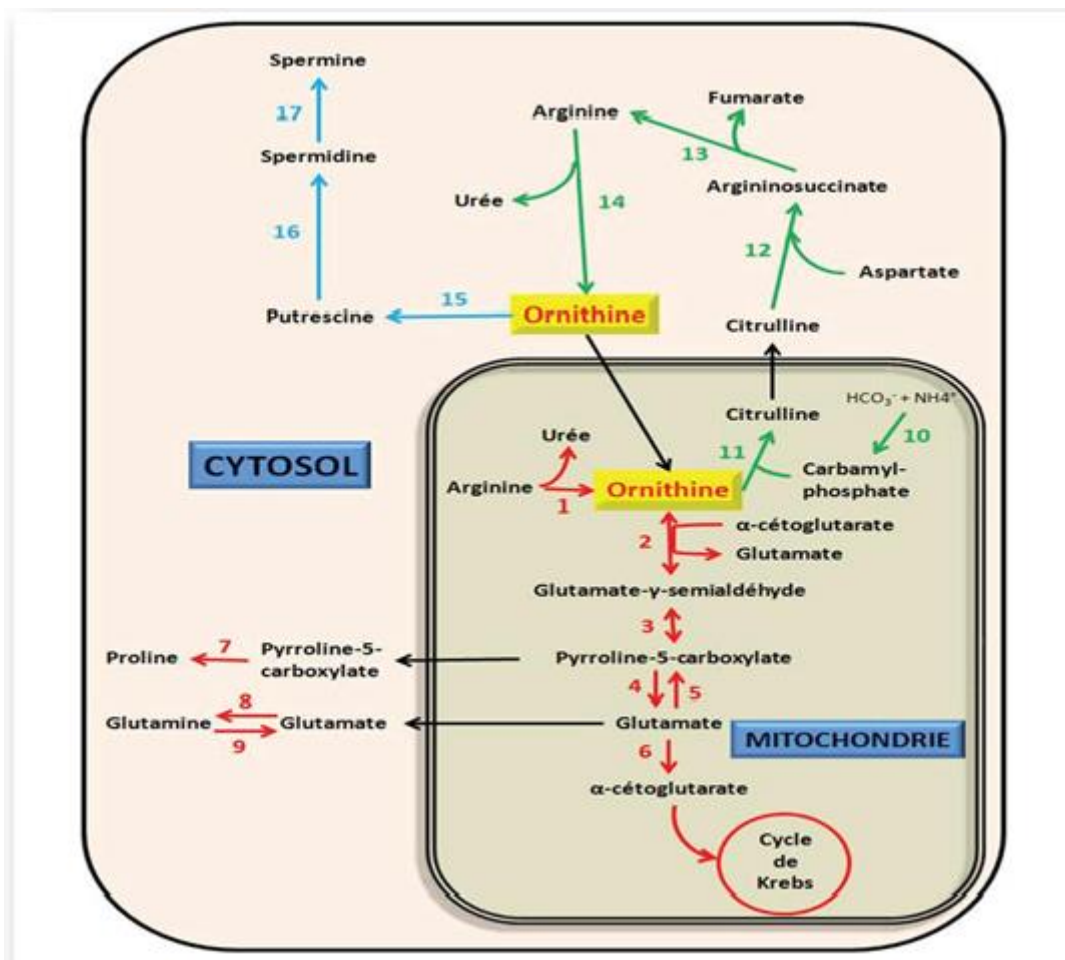


Figure 8 : Voies métaboliques de l'ornithine

**Voie métaboliques de l'ornithine.** Rouge : voie de synthèse des acides aminés glucoformateurs ; Vert : le cycle de l'urée ou cycle de l'ornithine ; Bleu : voie de synthèse des polyamines. 1 : Arginase II ; 2 : Ornithine aminotransférase ; 3 : cyclisation spontanée ; 4 : Pyrroline-5-carboxylate déshydrogénase ; 5 : Pyrroline-5-carboxylate synthétase ; 6 : Glutamate déshydrogénase ; 7 : Pyrroline-5-carboxylate réductase ; 8 : Glutamine synthétase ; 9 : Glutaminase ; 10 : Carbamyl-phosphate synthétase I ; 11 : Ornithine carbamyl transférase ; 12 : Argininosuccinate synthétase ; 13 : Argininosuccinase ; 14 : Arginase I ; 15 : Ornithine décarboxylase ; 16 : Spermidine synthétase ; 17 : Spermine synthétase.

L'ornithine utilisée dans la deuxième réaction est régénérée d'où le nom du cycle de l'ornithine qui est l'autre nom du cycle de l'urée. L'ornithine et la citrulline, deux substrats clés du cycle, naviguent donc entre la matrice mitochondriale et le cytosol grâce à la protéine de transport de la membrane mitochondriale (ORNT 1). Ainsi, une mole d'urée permet

d'excréter 2 moles d'azote. L'urée est atoxique, hydrosoluble, elle diffuse dans le sang puis est éliminée dans le rein (80% de l'azote urinaire).

Notons que la synthèse d'urée par le foie n'est possible que si le cycle de l'urée est en permanence réapprovisionné en intermédiaires métaboliques du cycle de l'urée tels que la L-arginine et L-ornithine.

Concernant la L-ornithine, le catabolisme de la glutamine et du glutamate par l'intestin grêle peut constituer une source de cet intermédiaire du cycle de l'urée, délivré au foie par la veine porte Concernant la L-arginine, produite par l'ASL, elle sert immédiatement de substrat à l'arginase de type 1 hépatique. La très forte teneur du foie en arginase 1, qui scinde l'arginine en ornithine et en urée, interdit toute libération d'arginine d'origine hépatique dans le sang (Watford 1991 ; Cheung et al, 1989). Le flux de L-arginine plasmatique vers l'hépatocyte serait très faible. (Castillo et al, 1996).

Ainsi, le foie est le principal lieu de détoxification de l'ammoniaque. Toute atteinte à l'intégrité de ce tissu est susceptible de provoquer une hyperammoniémie.

#### 6.4.2. Le bilan énergétique du cycle de l'ornithine

• Ecrivons successivement les réactions catalysées par toutes les enzymes de la voie métabolique, en partant de la glutamine, qui apporte au foie l'azote provenant des acides aminés de toutes les cellules, jusqu'à l'urée, sécrétée par le foie dans la circulation pour être éliminée par les reins. Les trois premières réactions se font dans la mitochondrie, le reste dans le cytoplasme (figure 9).

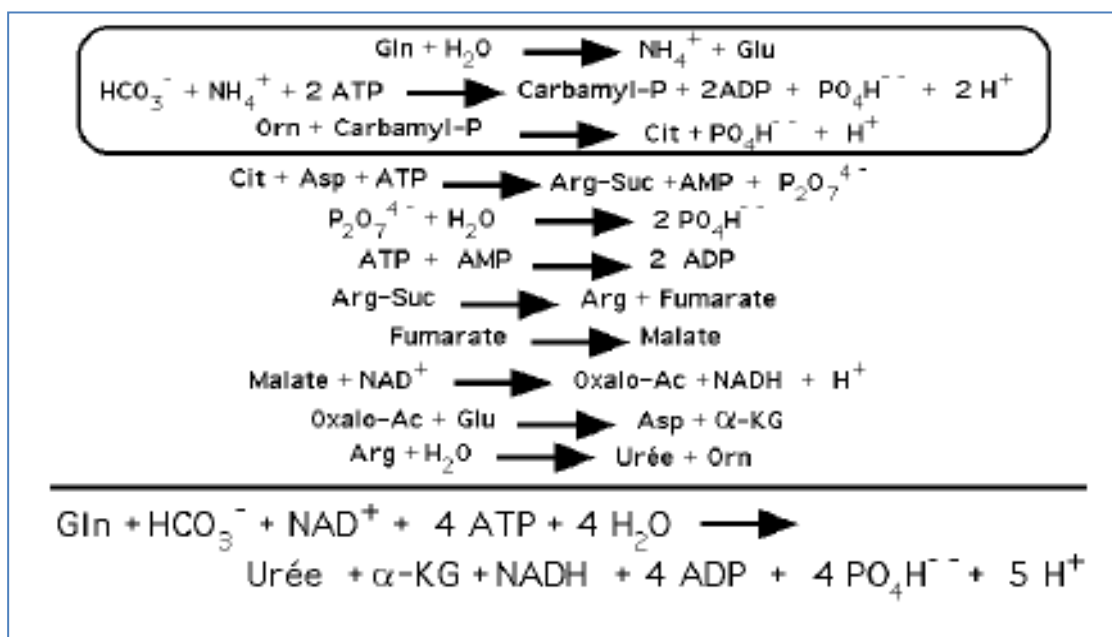


Figure 9: Bilan énergétique de l'uréogénèse

- Dans ce bilan l'ornithine consommée par l'ornithinecarbamyl-transférase est récupérée à la fin comme produit de l'arginase entrant à nouveau dans la mitochondrie. La voie métabolique est donc un cycle. Le cycle de l'urée (cycle de KREBS-HENSELEIT) est comparable à ce titre à l'autre cycle de KREBS des mitochondries. (**voire figure 9**).
- Au total, une molécule de glutamine et un ion bicarbonate donnent naissance à une molécule d'urée. La voie métabolique consomme quatre liaisons riches en énergie (ATP). Elle produit de l' $\alpha$ -cétoglutarate et un NADH (utilisés par la gluconéogenèse), 4 ADP, 4 ions phosphate.

### 6.4.3. Les anomalies du cycle (déficits enzymatiques)

Les maladies du cycle de l'urée (UCD) sont des anomalies héréditaires de la voie de détoxification de l'ammoniac /synthèse de l'arginine, dues à des déficits des enzymes du cycle de l'urée à savoir la carbamyl phosphate synthétase 1 (cps1), l'ornithinecarbamylase (OTC), l'argininosuccinate synthétase phosphate 1 (cps1), l'ornithinecarbamylase (OTS), l'argininosuccinate synthétase (ASS), l'argininosuccinate lyase (ASL) ou l'arginase-1 (ARG1) déficit respectivement abrégés comme suit : CPS, OTCD, ASSD, ASLD et ARG1D, et portant les numéros MIM respectif suivant : 237300, 311250, 2157000, 207900, 207800.

Ces troubles comprennent également le déficit en N-acétylglutamate (NAG) synthase (NAGS) (n MIM 237310) associés au déficit en N-acétylglutamate (NAG), l'activateur principal de cps1 et de l'antiport ornithine –citrullin mitochondrial (ORNT1), qui induit le syndrome d'Hyperornithinémie-Hyperammoniémie-Homocitrullinurie (syndrome triple H) (n MIM 238970).

Il se pourrait que la prévalence de ces troubles soit supérieure aux estimations actuelles (1/35000-1/69000 naissances en considérant l'ensemble des UCD) en raison d'un manque de fiabilité dans le dépistage des nouveau-nés ainsi que d'un sous diagnostic des décédés.

Le tableau clinique des cas de déficit complet est caractéristique, à savoir un coma hyperammonémique survenant quelque jour après la naissance avec un taux de mortalité de près de 50. Les survivants, quant à eux, présentent des retards de développement sévères et des crises d'hyperammoniémies récurrentes. Même dans les cas de déficit partiel, dont la manifestation clinique est plus variable et d'apparition plus tardive (à tout âge), il existe un risque des séquelles neurologiques liées à l'hyperammoniémie et un risque de décès. Il existe une forte corrélation entre la durée et la sévérité de l'hyperammoniémie et les lésions

cérébrales rendant un diagnostic rapide et un traitement adapté essentiels à l'optimisation du devenir des patients.

### 6.5. L'ammoniogénèse

L'ammoniogénèse est la biosynthèse de l'ammoniac par le rein. Elle permet d'assurer pour un tiers l'élimination de l'azote de l'organisme et fait suite à plusieurs étapes (Figure 10). Dans un premier temps, la glutamine est transportée par la circulation sanguine jusqu'aux cellules tubulaires rénales proximales et distales. Au niveau des mitochondries de ces cellules, la glutamine subit alors deux désaminations successives permettant la production de deux molécules  $\text{NH}_3$  (figure10).

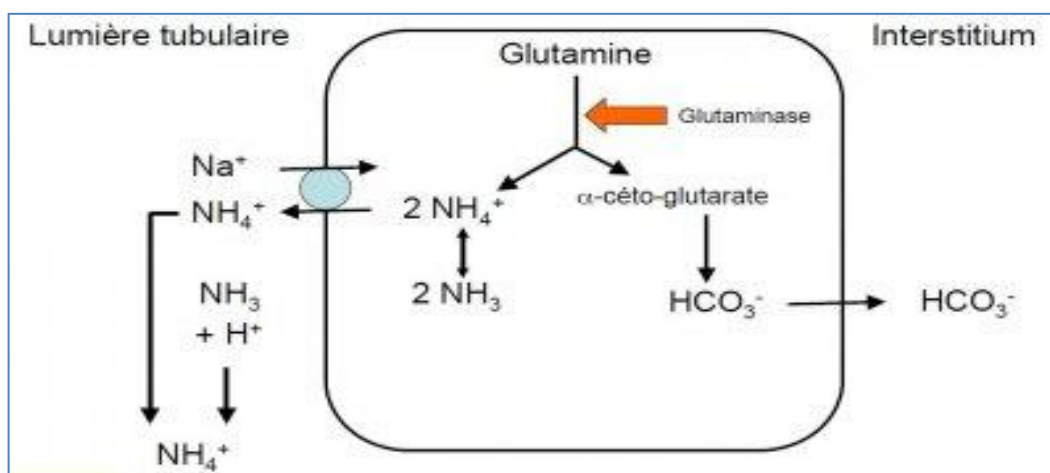
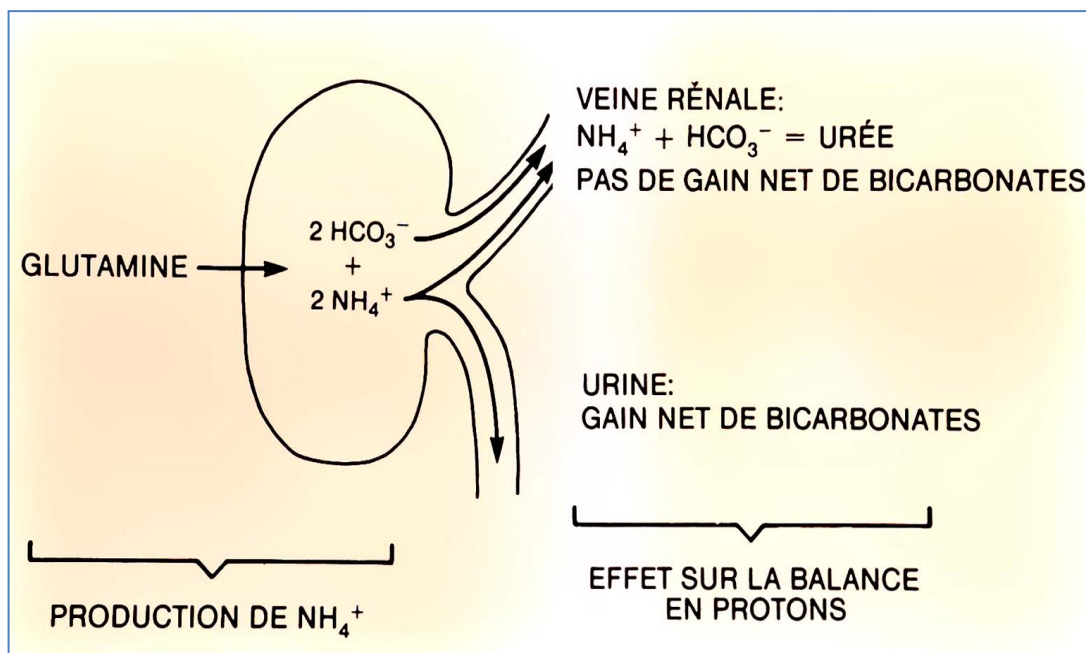


Figure 10 : L'ammoniogénèse

La réabsorption tubulaire du bicarbonate filtré est nécessaire au maintien de l'équilibre acido-basique, mais pas suffisante. Pour cela, la charge acide quotidienne équivalente à 70 mmoles de protons doit également être excrétée dans l'urine (Weiner et Verlander, 2012) (figure 11).



**Figure 11** : Homéostasie acido-basique par réabsorption du bicarbonate

La première forme d'excrétion urinaire d'acide est appelée l'*acidité titrable* (AT) urinaire. Cette acidité provient des ions H<sup>+</sup> sécrétés vers la lumière tubulaire par la plupart des segments du néphron et particulièrement le tubule collecteur, dont les CI- $\alpha$  acidifient l'urine jusqu'à un pH de 5.5. Même si, dans le TP, cette sécrétion permet essentiellement de réabsorber des ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dans tous les segments une fraction des protons s'associe avec des ions HPO<sub>4</sub><sup>-</sup> dans la lumière tubulaire pour former des ions H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> qui seront excrétés. Les ions HPO<sub>4</sub><sup>-</sup> non réabsorbés par le TP constituent donc le premier tampon de l'AT urinaire et permettent de maintenir un gradient de proton favorable à une acidification distale de l'urine. Une partie faible de l'AT urinaire provient de l'excrétion d'acides organiques variés, comme l'acide urique (dont 90 % de la fraction filtrée est réabsorbée par le TP) et la créatinine. Dans l'ensemble, l'acidité titrable urinaire permet l'excrétion quotidienne de l'équivalent d'environ 25 mmoles de protons conjugués (Curthoys et Moe, 2014; Hamm et al, 2015; Roy et al, 2015; Otaniet al, 2017).

## VII. Les aminoacidopathies

Les aminoacidopathies sont le plus souvent des maladies d'intoxication liées à un déficit enzymatique sur la voie de dégradation des acides aminés.

Elles peuvent être classées en deux catégories :

- Les enzymopathies touchant une étape du catabolisme de la fraction carbonée des acides aminés.

- Les anomalies de transport membranaire atteignant la membrane plasmique des cellules (cellules tubulaires rénales et/ ou entérocytes) ou les membranes intracellulaire (mitochondries, lysosomes) .

On distingue les aminoacidopathies au sens strict dites vraies des maladies héréditaires du métabolisme. Elles sont caractérisées par l'accumulation d'un acide aminé, composé toxique situé en amont du déficit enzymatique et l'absence du composé biochimique en aval du déficit.

Les plus fréquentes sont la phénylcétonurie, l'homocystinurie, les tyrosinémies et la leucinose ; de transmission autosomique récessive (**Thioulouse et al, 2010**).

### **7.1. Exemple d'aminoacidopathies: la Phénylcétonurie (PCU)**

C'est une maladie due à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH). Enzyme responsable de la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Le gène *PAH* est située sur le chromosome 12. On en compte pour ce gène environ 500 mutations différentes. Son incidence est de 1/10 000 (**Horn et al, 2005**).

La PAH est une enzyme exclusivement hépatique, elle transforme la phénylalanine en tyrosine avec comme cofacteur le tetrahydrobioptérine (BH<sub>4</sub>), ce cofacteur a lui même une voie métabolique de synthèse et un système enzymatique de recyclage dont les différents déficits enzymatiques sont également responsables d'une hyperphénylalaninémie néonatale (**Dhonhtet al, 2002**).

## Chapitre II : Principales Aminoacidopathies

### I. La leucinose

#### I.1.Introduction

Les maladies métaboliques héréditaires sont des erreurs innées du métabolisme résultant d'une anomalie des transformations biochimiques au sein de l'organisme. Elles sont caractérisées par une défaillance enzymatique causant soit une accumulation de substrat potentiellement toxique, suite à un défaut de dégradation ou bien par l'arrêt de la synthèse d'un substrat nécessaire au fonctionnement de l'organisme (**Hoffmann et al, 2010**). Dans la plupart des cas, elles sont héréditaires et se transmettent par mutation de l'ADN selon une hérédité autosomique récessive (**Saudubray et al, 2012**).

L'Union européenne considère qu'une maladie est rare lorsqu'elle n'affecte pas plus d'une personne sur 2000. Les maladies rares concernent 6 à 8% de la population, ce qui représente entre 27 et 36 millions de la population de l'Union européenne (**De la Paz et al, 2010**).

#### I.2.Épidémiologie

La prévalence de la leucinose est d'un cas pour 225 000 naissances. Elle touche indifféremment les hommes et les femmes quelle que soit leur origine ethnique. Des taux plus élevés sont constatés dans les populations où les mariages consanguins sont plus importants, notamment dans les communautés Mennonites d'Amérique du Nord où l'incidence estimée est de l'ordre d'un cas pour 150 naissances viables. (**Carleton et al, 2009**).

#### I.3.Définition

- ❖ La leucinose ou MSUD (*Maple Syrup Urine Disease*) est due à un déficit du bloc enzymatique de la décarboxylation oxydative des céto-acides issus de la désamination des trois acides aminés ramifiés leucine (LEU), valine (VAL) et isoleucine (ILE) (**figure 12**). Il résulte de ce déficit une accumulation dans les tissus des trois acides aminés précurseurs, des troiscéto-acides correspondants, et l'apparition constante d'allo-isoleucine. L'acide 3-céto-2-méthylvalérique provenant de l'isoleucine et son dérivé hydroxylé dégagent une odeur très caractéristique comparée à celle du sirop d'érable ou du curry.
- ❖ La leucinose est une maladie héréditaire du métabolisme à début néonatal, autosomique récessive, due à un déficit en décarboxylase des acides aminés ramifiés (leucine, valine, isoleucine). Lors d'un déséquilibre entre les intestats et le catabolisme protéiques d'une part et

l'incorporation des acides aminés dans la synthèse protéique d'autre part, il se produit une accumulation des acides aminés ramifiés et de leur cèto-analogues dans l'organisme. Cette accumulation s'accompagne d'une encéphalopathie aigue pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'objectif du traitement de ces décompensations métaboliques est d'assurer une élimination rapide des métabolites accumulés par incorporation de ceux-ci dans les protéines par relance de l'anabolisme et dans les formes les plus sévères par épuration extra-corporelle. (Philippe et Jouvet,2001).

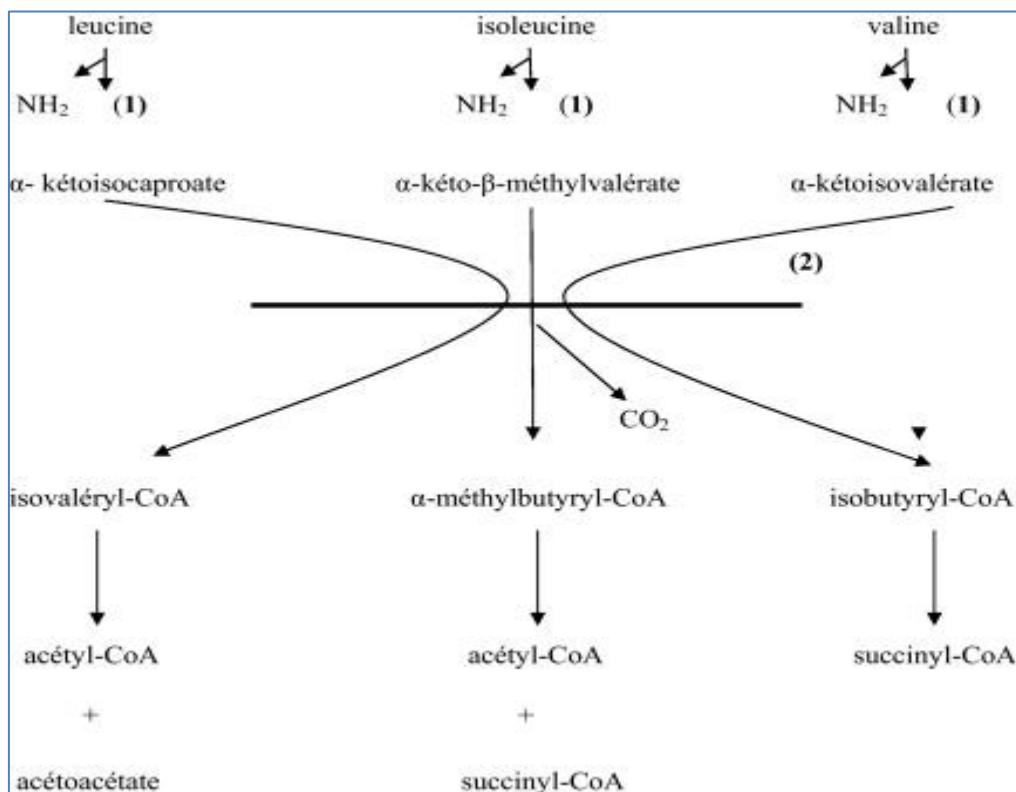


Figure12:Premières étapes du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée

#### I.4.Aspect clinique

##### I.4.1. La forme classique

Une forme à début néonatal représentant 90 % des cas, correspondant à un déficit enzymatique subtotal avec une activité enzymatique résiduelle de 0 à 2%. Le taux de leucine dépasse généralement 2000mol/L (26 mg pour 100 ml) alors que celui de la valine et de l'isoleucine sont moins élevés (respectivement 8 à 10 et 3 à 7 mg pour 100 ml).

Les premiers signes d'intoxication n'apparaissent qu'après un intervalle libre de quelques jours (un à quatre jours de vie) le temps nécessaire à

l'accumulation des dérivés toxiques (**Rouvray et al, 2011**). Durant cette période le nourrisson va bien et l'examen clinique du pédiatre à J1 de vie est normal.

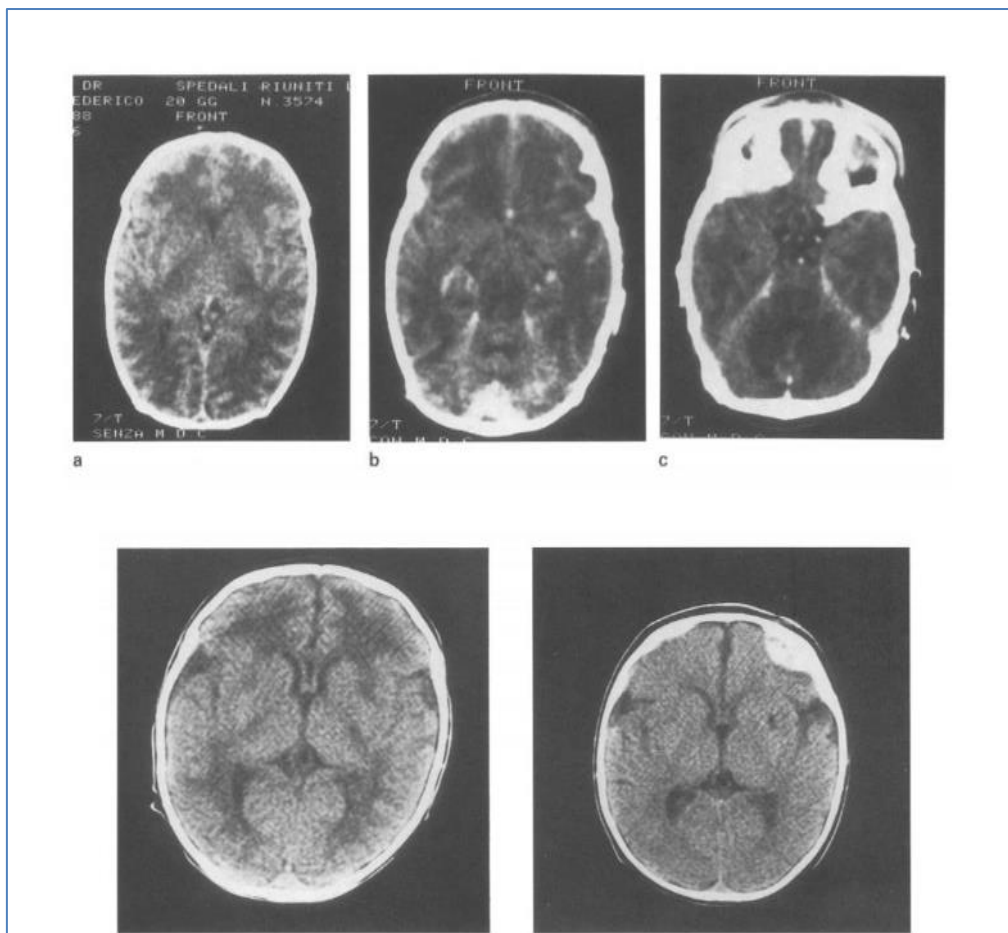
Les signes cliniques s'installent progressivement et se manifestent par: refus de boire, anorexie, vomissements, signes neurologiques (trouble de la conscience, mouvements lents caractéristiques de pédalage et de boxe, hypotonie axiale, hypertonie périphérique), pas d'acidose métabolique, bilan métabolique (lactatémie, ammoniémie) normal (**De Lonlay et al , 2013**).

Sans traitement, l'évolution est caractérisée par une aggravation vers un coma profond dû à un œdème cérébral (**Rouvray et al,2011**). Dans le MSUD classique, des symptômes neurologiques sévères apparaissent très tôt après la naissance (**De Lonlay et al, 2013**). Et se sont caractérisés par des lésions sévères rapidement progressives et irréversibles (retard mental sévère et spasticité). Les changements pathologiques du cerveau comprennent : une teneur en eau accrue, un statut spongiforme, une pénurie généralisée de fibres de myéline et une astrocytose aux premiers stades de la maladie, une légère dégénérescence spongi forme plus tard, une gliose fibreuse irrégulière sans démyélinisation dans les hémisphères cérébraux.

D'après la thèse réalisée par Belasri soutenu à l'université de Rabat en 2020 qui rapporte les résultats des coupes transversales du cerveau (CT) d'une étude établie par Uzel et al, 1988, de deux cas de MSUD classique (cas 1 et 2) et un cas d'une variante intermédiaire de la maladie (cas 3).

Les données CT de cette étude ont systématiquement montré une lucidité anormalement élevée impliquant non seulement la substance blanche, mais aussi les zones de la matière grise et en particulier le pallidum, ce qui concorde avec les rapports d'études rapportées dans la littérature établie par Crome et al et par Uziel et al.

- Le cas 1 (**Figure 13**) est un enfant, de sexe masculin, de parents consanguins en bonne santé, né sans complications nourri avec du lait maternisé. A l'âge de 6 jours une mauvaise alimentation, et une détresse respiratoire apparaissent et 20 jours plus tard il a été admis à l'hôpital, à l'examen clinique une microcéphalie, une tension normale de la fontanelle antérieure ouverte et des réflexes néonataux déprimés ont été révélés. La TDM avant le traitement a montré une lucidité anormalement élevée impliquant le tronc cérébral, la substance blanche cérébrale et les zones des noyaux gris centraux impliquant également le pallida et thalami, avec une étroitesse de la corne frontale des ventricules latéraux (**Duran et al, 1979**).

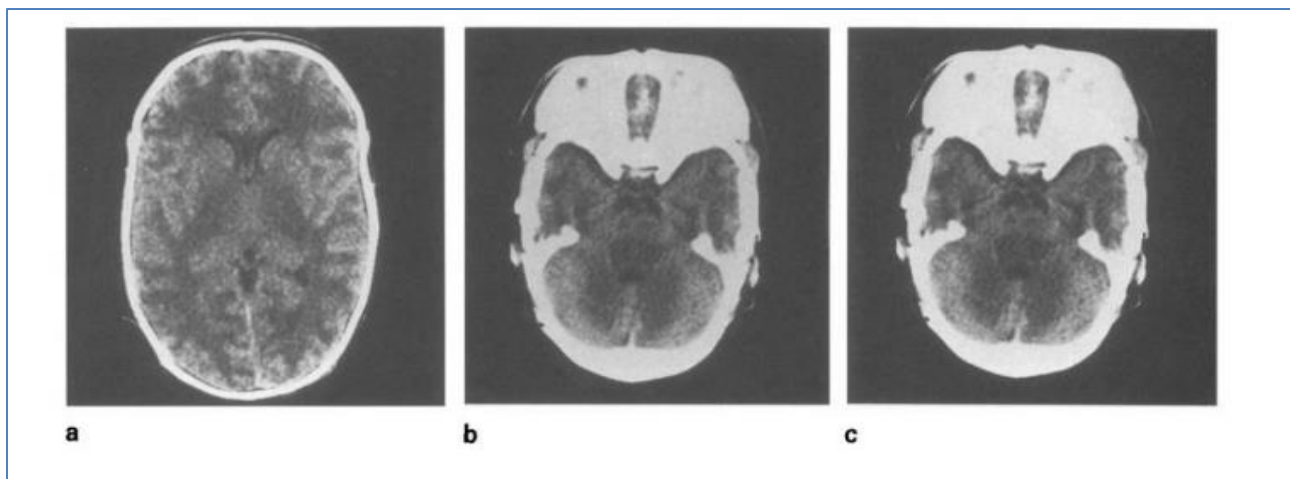


**Figure 13 :Coupe transversale (CT) sans contraste du cas 1 (Duranet al,1979).**

(a) Une faible densité est présente dans la substance blanche des hémisphères cérébraux, mais impliquant également le pallida et le thalami, le tronc cérébral (b) et la substance blanche cérébelleuse (c); petits ventricules (d).

**(D'après la thèse de Belasri, 2020)**

- Le cas 2 (**Figure 14**) est représenté par un garçon, de parents sains non consanguins, né sans complications, chez qui s'installe une anorexie progressivement avec un état léthargique sans réflexe de succion à l'âge de 6 jours. 12 jours plus tard, une septicémie a été suspectée. A l'admission, l'enfant paraissait somnolent et hypotonique, avec de faibles pleurs, absence des réflexes néonataux, des réflexes tendineux profonds asymétriques. La fontanelle antérieure était bombée et les caractéristiques TDM sont comparables au cas précédemment rapporté (**Duranet al, 1979**).



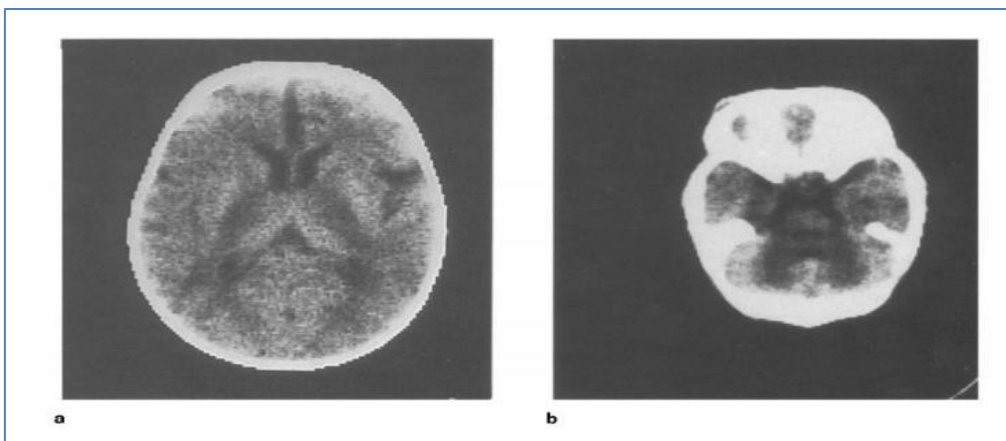
**Figure 14: Coupe transversale (CT) sans contraste du cas 2 (Duranet al, 1979).**

#### **I.4.2. Formes intermittentes et intermédiaires**

Il existe également des formes à révélation plus tardives liées à un déficit partiel, dites «intermédiaires» et «intermittentes».

- **La forme intermédiaire** se manifeste dans les premiers mois ou années de vie, par des troubles de la croissance et du neuro-développement (retard psychomoteur, déficience intellectuelle, épilepsie ...) et des troubles alimentaires précoces. Sur ce fond chronique de troubles de développement, peuvent survenir des épisodes de coma lors de décompensations métaboliques. Au diagnostic, les taux de leucine plasmatique sont élevés de manière chronique, sans atteindre les valeurs observées pendant les comas (**Figure 15**).

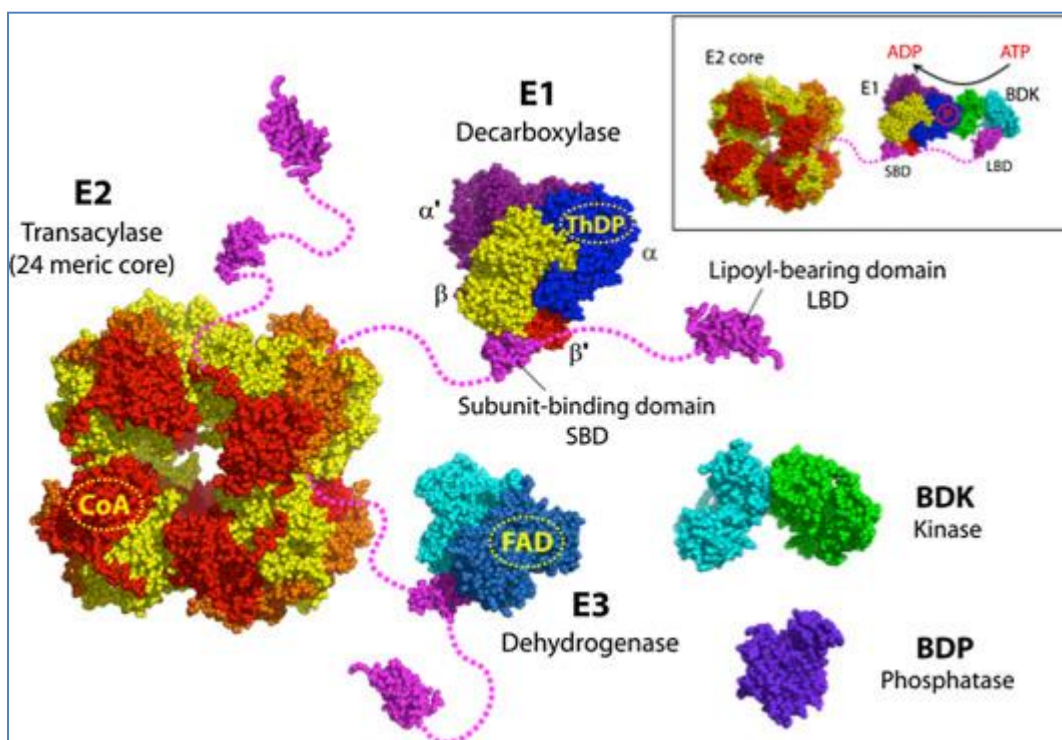
- **La forme intermittente** peut survenir chez un enfant/adolescent sans antécédent de trouble du neuro-développement, sous forme d'épisodes paroxystiques de décompensations métaboliques survenant en période de catabolisme. Ils se manifestent par un coma et/ou des signes neurologiques aigus à répétition (ataxie, dysarthries, mouvements anormaux, troubles psychiatriques, hallucinations...), parfois accompagnés de symptômes digestifs (épisodes de vomissements, refus de boire, dégoûts alimentaires). Les taux de leucine sont (sub)normaux entre deux épisodes, et sont souvent moins élevés en décompensation que lors des révélations néonatales. Ces déficits peuvent se révéler à tout âge de la vie (**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Leucinoase, 2021**).



**Figure 15** : Coupe transversale (CT) sans contraste du cas 3 (Duranet al, 1979).

### I.4.3. La forme thiamine-sensible

- Enfin, il existe une forme très rare de leucinose par déficit de la sous-unité « E3 » du complexe enzymatique BCKDH (Branched-Chain  $\alpha$ -KetoacidDehydrogenase)(**figure 5**).



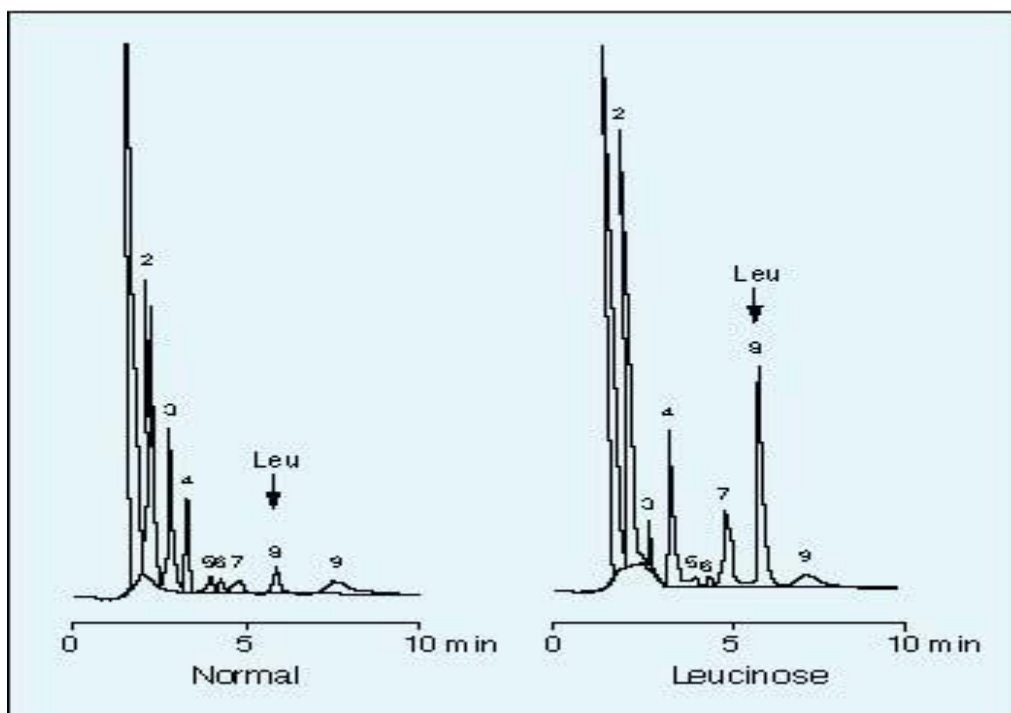
**Figure 16** : Complexe Branched-Chain  $\alpha$ -KetoacidDehydrogenase (BCKDH)

Cette sous-unité étant commune à d'autres enzymes, les symptômes reflètent plutôt les autres déficits enzymatiques (encéphalopathie, insuffisances hépatiques aiguës récurrentes...), et le traitement classique de leucinose n'est pas nécessaire. Le diagnostic repose sur la détection de taux élevés sanguins d'acides aminés ramifiés : leucine, isoleucine et valine. La présence d'allo isoleucine est pathognomique pour la

maladie.

Les marqueurs de biologie courante réalisables en urgence ne sont ni spécifiques ni diagnostiques (ammoniémie, lactatémie...).

Le diagnostic repose donc uniquement sur la chromatographie des acides aminés sanguins qu'il devra être demandée en urgence auprès d'une équipe métabolique spécialisée, en cas de suspicion de leucinoase (**figure 17**).



**Figure 17 :** Chromatogramme par HPLC d'un cas de Leucinoase  
(D'après Garcia et al, 2002)

Le diagnostic doit être précoce à défaut d'un diagnostic prénatal (**Leucinoase/Maladie des urines sirop d'érable Orphanet Urgences. ©Orphanet 2020**).

### I.5. Tableau clinique

La symptomatologie se caractérise par une atteinte neurologique du fait du caractère neurotoxique de la leucine. Le délai d'apparition des symptômes est fonction de l'activité résiduelle de l'enzyme. La forme classique, associée à un déficit subtotal de l'enzyme, débute après un intervalle libre de quelques jours. Elle se caractérise par une anorexie, une somnolence associée à des troubles neurologiques tels que des mouvements lents et anormaux, des troubles de la conscience et un syndrome pyramidal. L'enfant présente typiquement une hypotonie axiale associée à une

hypertonie des membres. Les urines présentent également une odeur caractéristique de sirop d'érable ou de curry.

Les formes à révélation plus tardives sont caractérisées par un déficit partiel de l'enzyme et entraînent une encéphalopathie avec retard mental. (Zschocke et Hoffmann, 2005; Cardoen et al, 2016; Saudubray, 2004).

### **I.6.Diagnostic**

Il est basé sur la présentation clinique évocatrice et sur la mise en évidence de l'accumulation des acides aminés ramifiés et de leurs dérivés. Certains signes biologiques non spécifiques peuvent guider le diagnostic. Ainsi, il existe habituellement, lors des décompensations aiguës, une cétonurie, y compris à l'état nourri. La présence d'une cétonurie chez un nouveau-né doit toujours être considérée comme pathologique et faire suspecter la présence d'une pathologie organique

### **I.7.Traitement**

Le traitement a pour objectif de limiter l'accumulation des dérivés toxiques en amont du blocage enzymatique, en freinant la production de ces dérivés (protéolyse et apports alimentaires) et en favorisant leur utilisation (synthèse protéique). (Fernandez Guerra et al, 2010). La précocité de mise en œuvre du traitement est un facteur pronostique déterminant sur la morbi-mortalité (Labarthe et al, 2010).

Il est à débiter en urgence car le délai de prise en charge conditionne le pronostic de la maladie. Le traitement fait appel à une épuration endogène qui comprend l'instauration d'un régime d'urgence sans protéines et hypercalorique glucido-lipidique transitoire associé à un mélange d'acides aminés dépourvu de leucine, de valine et d'isoleucine afin de relancer l'anabolisme protéique (Rouvray et al, 2011). Au long cours, l'enfant reçoit un régime hypoprotidique composé d'aliments diététiques dépourvus de protéines et d'un substitut d'acides aminés dépourvu de leucine, de valine et d'isoleucine. Ce substitut est utilisé également en urgence, lorsque la tolérance orale le permet. Le laboratoire Nutricia Nutrition Clinique propose différents substituts d'acides aminés adaptés à l'âge de l'enfant. Le MSUD Anamix Infant®, poudre pour nourrisson jusqu'à 12 mois, est composée d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne, de prébiotiques, d'acides aminés essentiels et non essentiels (la poudre est dépourvue d'isoleucine, de leucine et de valine), de glucides, lipides, vitamines, sels minéraux et oligo-éléments. MSUD 2 Prima® est une poudre (mélange d'acides aminés exempt d'isoleucine, de leucine et de valine) à mélanger avec une boisson, du jus, de la purée ou compote de fruits qui convient à partir de 1 an. Le métabolicien peut également prescrire du MSUD Anamix junior® (de 1 à 10 ans) ou du MSUD Maxamaid® (de

1 à 8 ans). Le MSUD Lophlex®, le MSUD Maxamum® et le MSUD 2-secunda® sont réservés aux grands enfants et aux adolescents (**Rouvray et al, 2011**).

En cas d'intolérance digestive, l'équipe médicale peut avoir recours à la solution d'acides aminés pour leucinose décompensée AP-HP®. Il s'agit d'une préparation hospitalière destinée aux décompensations aiguës de leucinose à administrer par perfusion continue par voie périphérique, ou intraveineuse centrale (voie à privilégier car la voie périphérique expose à un risque de thrombophlébite au niveau du point de perfusion du fait de l'osmolarité de la préparation) (**Pallotet al,2012**).

Un apport en leucine et isoleucine peut s'avérer nécessaire si leurs taux plasmatiques sont trop faibles. Une hémofiltration est nécessaire si le taux de leucine est supérieur à 1500 µmol/L (**Chabrolet al,2011**).

## **II .La phénylcétonurie (PCU)**

### **2 .1.Définition**

La PCU est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une amino- acidopathie entraînant l'accumulation de phénylalanine (Phé) notamment dans le plasma et dans le cerveau. Cette maladie résulte de mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH), situé sur le chromosome 12, qui assure la conversion de la Phé en Tyrosine (Tyr). Le diagnostic de PCU est habituellement fait grâce au dépistage néonatal systématique à J3 qui existe en France depuis 1972. Il reste difficile pour les patients non dépistés qui peuvent avoir une présentation clinique très variable. Ce diagnostic est basé sur le dosage de la concentration en phénylalanine sur sang total exprimée selon les laboratoires en mg/dL ou µmol/L (1 mg/dL = 60 µmol/L). Un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine ou BH4 (le cofacteur de la PAH), ainsi que les autres diagnostics différentiels, doivent être systématiquement éliminés avant d'affirmer le déficit en PAH.

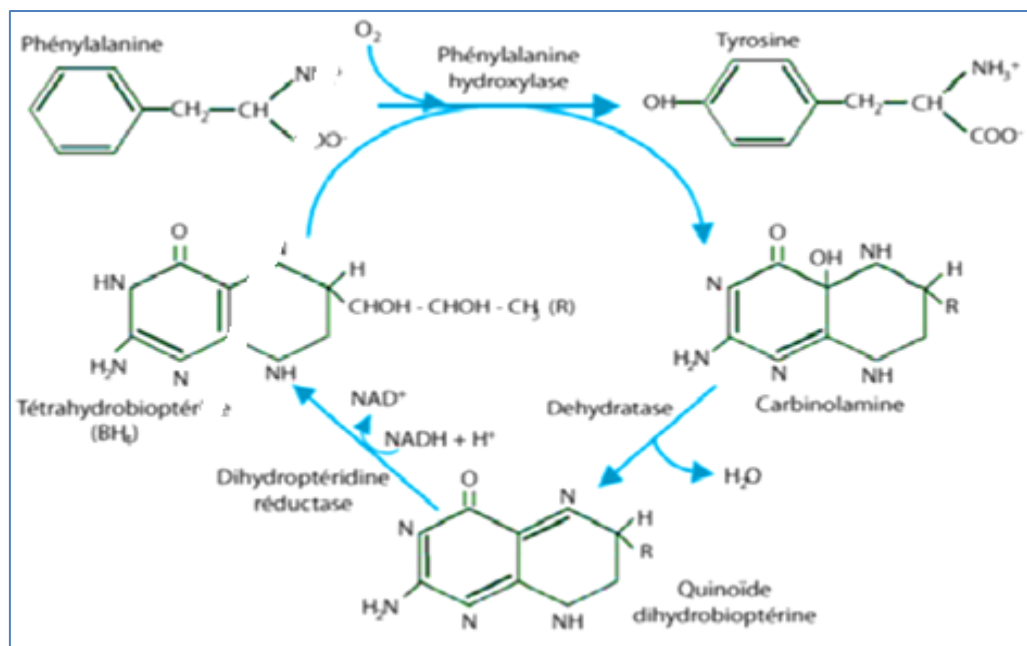


Figure 18 : Métabolisme de la phénylalanine (Feillet, 2006)

## 2.2. Épidémiologie

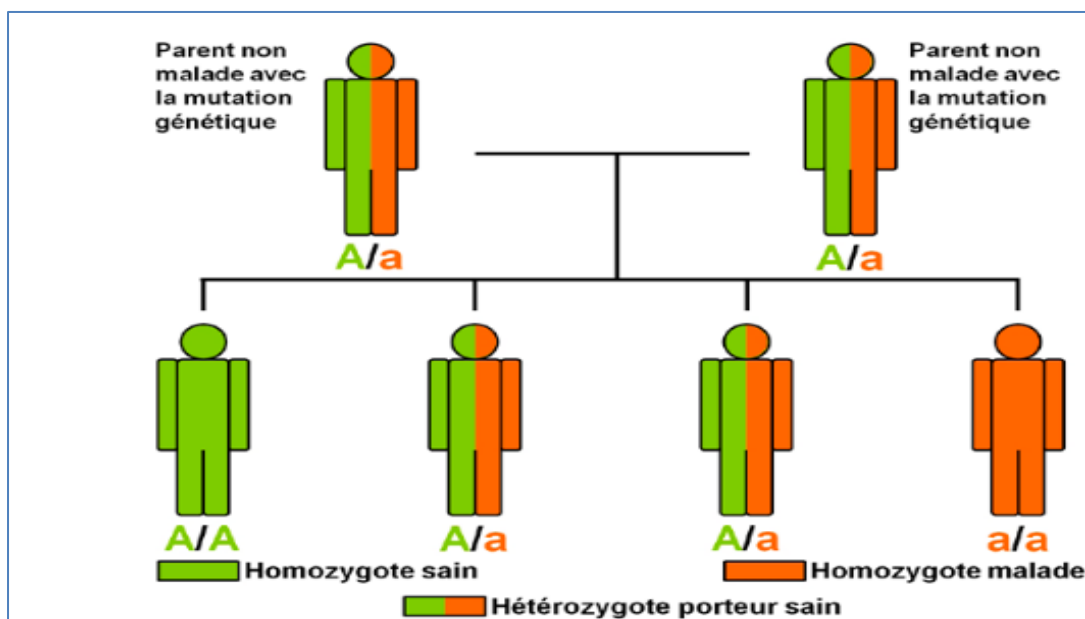
La PCU est la maladie génétique héréditaire du métabolisme la plus fréquente en Europe avec une prévalence qui varie de 1/4 500 individus (en Turquie) à 1/100 000 individus (en Finlande). En France, la prévalence est de 1/16 000 pour les formes sévères ; cette fréquence augmentant à 1/9 000 si l'on prend en compte les formes modérées (Van Wegberget al, 2017).

## 2.3. Génétique

Dans les cellules du foie, une enzyme, la PAH (phénylalanine hydroxylase), permet de transformer la phénylalanine en excès en tyrosine (autre acide aminé). Chez les individus phénylcétonuriques, le gène responsable de la PAH est défectueux. C'est un trait héréditaire autosome récessif. Il existe une variante plus rare, dans laquelle la PAH est normale, mais où son cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH<sub>4</sub>) n'est pas synthétisé par le patient (Hönyet al, 2006). Cette variante est détectée par un test en charge de BH<sub>4</sub> permettant la normalisation totale ou partielle du taux de phénylalanine (Blauet al, 2010). Chez les phénylcétonuriques, la transformation de la phénylalanine ne peut se produire et la phénylalanine s'accumule alors dans le sang alors que le taux de tyrosine est abaissé. L'excès de phénylalanine dans le sang est toxique pour le système nerveux, et perturbe le développement du cerveau de l'enfant, entraînant un retard mental. L'abaissement des taux de tyrosine entraîne un abaissement de la production de mélanine, ce qui fait que les enfants atteints ont tendance à avoir des cheveux, un teint et des yeux pâles. L'excès de phénylalanine est converti en phénylcétones (en

particulier l'acide phénylpyruvique) qui seront excrétés dans l'urine, d'où le nom de la maladie. La sueur et l'urine de l'enfant atteint ont alors une odeur typique due à la présence de cétones.

Le gène détenant l'information sur la fabrication de la PAH présente dans l'espèce humaine plusieurs allèles. Il est localisé sur le chromosome 12 en 12q24.1. Plus de 500 mutations ont été identifiées sur le gène, représentant autant d'allèles différents (Scriver et Mutat, 2007), codant une enzyme plus ou moins fonctionnelle, entraînant ainsi une maladie plus ou moins grave. Le type prédominant de mutation dépend de la localisation géographique (Zschocke et Mutat, 2003).(figure 19).



**Figure19:**Illustration de la transmission autosomique récessive

*Les deux parents portent un seul gène muté « a », mais ils ne sont pas malades (hétérozygotes porteurs sains). L'enfant a/a a reçu les deux allèles mutés de son père et de sa mère ; il est atteint de la phénylcétonurie (homozygote malade). Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs de l'allèle muté et risquent de la transmettre à leur descendance. L'enfant A/A n'a hérité d'aucun allèle muté : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie (homozygote sain).*

## 2.4. Physiopathologie

### 2.4. 1. Pathogénie

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes. La PAH permet de métaboliser la Phénylalanine en tyrosine (Tyr). Le déficit enzymatique est donc responsable d'une accumulation de métabolites neurotoxiques (dont la Phé) et d'une tyrosinémie déficitaire. Le déficit en Tyrosine est également lié au fait que la Phénylalanine entre en compétition avec les autres acides aminés (dont la Tyr) pour passer la barrière hématoencéphalique, car ils utilisent

un transporteur commun(LAT1). La Tyr étant un précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline et la mélanine, la PCU perturbe la synthèse des neurotransmetteurs (**Grootetal, 2013**). Il en résulte également une altération de la synthèse protéique intracérébrale, et donc de la production et du maintien de la myéline (**Dyer, 1999**).

#### 2.4.2. Diagnostic

La PCU est dépistée en période néonatale en dosant la Phe plasmatique à partir d'un prélèvement sanguin sur carton Guthrie. Le dépistage est déclaré positif lorsque les concentrations en Phe sont supérieures à 3mg/dl ( $> 180 \mu\text{mol/l}$ ). Après le dépistage, un contrôle de taux de Phe et une étude du BH4 seront pratiqués. En plus de ces examens spécifiques, la confirmation du diagnostic se fait par l'étude du génotype grâce à une analyse des mutations du gène PAH (sensibilité  $> 98\%$ ), la présence de mutations sur les 2 allèles permet de confirmer un déficit en PAH et peut apporter des renseignements sur le degré de sévérité attendu (**Moyrand, 2015**).

#### 2.5.Examensparacliniques

##### ► Biologie

La phénylalaninémie c'est le critère biologique majeur tant au niveau du diagnostic que pour le suivi métabolique. Le dosage de la Phe est en général réalisé à partir de sang déposé sur carton buvard.

##### ► Le test au BH4

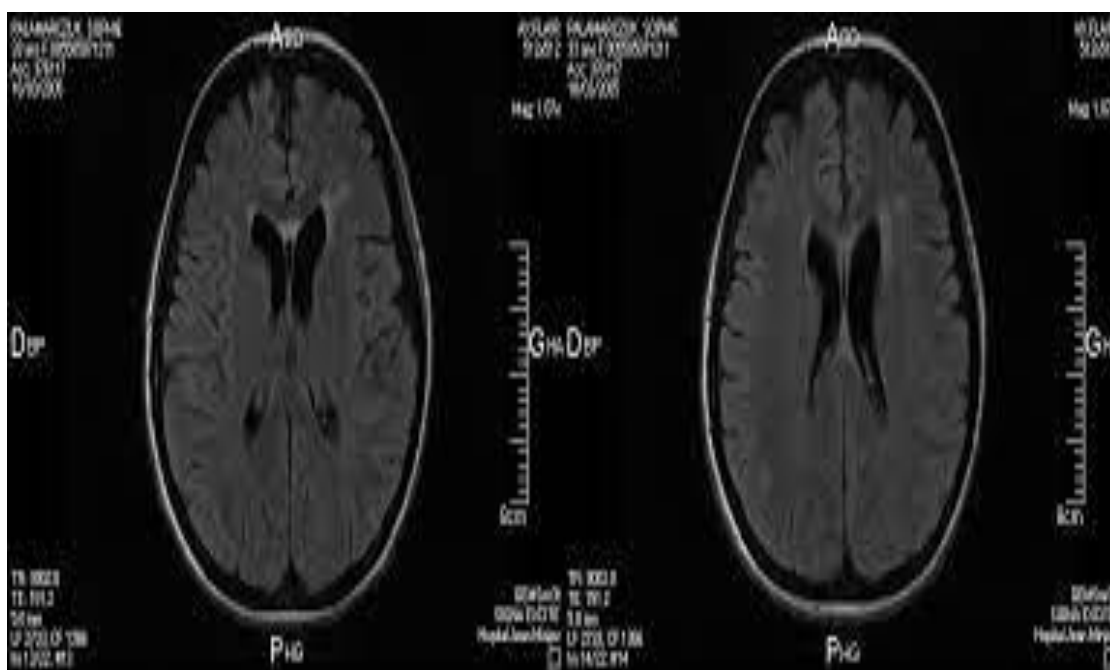
Le test au BH4 consiste à tester l'efficacité du BH4 pour faire baisser les taux de Phe. En périodenéonatale, en cas de positivité, il permet également d'orienter rapidement le diagnostic vers lesdéficits primaires en BH4 et en DNAJC12. Pour les patients PCU, ce test permet de savoir si lepatient peut bénéficier ou non du traitement par saproptérine. Ce test peut être réalisé en période néonatale ou plus tardivement lorsque le test néonatal n'a paspu être réalisé.



**Figure20** :Dépistage de la phénylcétonurie

► **Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale**

Des lésions de leuco-encéphalopathie ont été mises en évidence à l'IRM chez les patients PCU adultes. Ces anomalies IRM ont été décrites chez des patients asymptomatiques, sous forme d'un hypersignal T2 de la substance blanche, avec des anomalies de la diffusion qui peuvent apparaître dès 500 µmol/L [8.6 mg/dL] de Phé. Leur sévérité est corrélée aux taux circulants de phénylalanine, et elles sont réversibles lorsque les taux de Phé baissent. L'évolutivité de ces lésions IRM et leur traduction clinique potentielle dans le futur n'est pas connue actuellement. L'IRM cérébrale n'est indiquée qu'en cas de troubles neurologiques ou psychiatriques, en particulier chez les adultes ayant arrêté leur régime (**Filière Maladies rares G2M / Mai 2018**).



**Figure21** :Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale d'un patient PCU

**2 .6.Manifestations cliniques en l'absence de traitement**

L'enfant atteint de PCU est protégé par sa mère in utero, il n'y a donc aucune manifestation de sa maladie détectable à la naissance. En l'absence de traitement (comme par exemple lorsque le dépistage systématique n'existait pas), les premiers signes n'apparaissent qu'à 3-4 mois pour aboutir à une arriération mentale irréversible (**Bourrillon,2003**).

En effet, il s'avère que les perturbations métaboliques associées à la PCU que nous venons de relater sont responsables d'une encéphalopathie évolutive. Les lésions neurologiques, initialement réversibles, deviennent irréversibles après une exposition

chronique à des taux de phénylalanine élevés. L'accumulation de phénylalanine entraîne un trouble du développement mental. Quant au déficit relatif en tyrosine, il se caractérise par une décoloration des phanères (résultant d'un déficit en mélanine) et par une carence relative en neurotransmetteurs monoaminergiques (dopamine et sérotonine) qui jouent un rôle capital dans le fonctionnement des cellules cérébrales (Gold Fet al, 2006).



**Figure 22 :** Enfants atteints de Phénylcétonurie

Les complications de la PCU en l'absence de traitement sont donc : retard mental, troubles du comportement (psychoses), spasmes en flexion, épilepsie et troubles des phanères avec hypopigmentation globale (cheveux blonds, pâleur, yeux bleus) ainsi qu'une tendance à l'eczéma dans 20 à 40% des cas. A l'âge adulte, on retrouve un retard mental parfois profond et des troubles du comportement (auto-agressivité, repli autistique, hyperactivité). Une épilepsie de type grand mal est retrouvée dans environ 25% des cas. D'autres signes neurologiques peuvent être observés avec une fréquence variable : hypertonie globale, syndrome pyramidal, tremblements, syndrome parkinsonien, etc...Le déficit intellectuel est en général stabilisé après l'enfance, mais des processus de démyélinisation pouvant être responsables de détérioration neurologique ont été observés à l'âge adulte(Feillet, 2006 ; Berrébi,2008).

## **2.7. Différents types de phénylcétonurie**

### **2.7.1. Phénylcétonurie typique ou classique**

La PCU typique correspond à des taux de Phe plasmatique supérieurs à 20mg/100ml au dépistage. Ce type de PCU va donc nécessiter un régime strict pour éviter une arriération mentale profonde. Elle correspond à une activité de l'enzyme PAH inférieure à 1% (Feillet, 2006 ; Bourrillon,2003 ; Abadie, 2000).

### 2.7.2. Phénylcétonurie atypique ou non classique

En cas de PCU atypique, le déficit enzymatique est moins sévère que lors d'une PCU classique. La PAH possède alors une activité comprise entre 1 et 5% et le taux de Phe plasmatique est compris entre 10 et 20mg/100ml. Cette forme de PCU justifie également un traitement (**Abadie, 2000 ; Courpotinet al, 1982**).

### 2.7.3. Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP)

Lorsque le déficit enzymatique est encore moindre (activité de la PAH supérieure à 5%), il s'agit d'une hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP) dans laquelle les taux de Phe plasmatique sont spontanément inférieurs à 10mg/100ml. Il faut toutefois rester vigilant lors de l'allaitement maternel (apport relativement faible en Phe) car une fois le sevrage effectué, il peut s'avérer que l'enfant est en fait atteint d'une PCU atypique.

### 2.7.4. Déficit du cofacteur ou PCU maligne

Dans 1 à 2% des cas, le déficit ne concerne pas l'enzyme PAH mais la synthèse ou le recyclage de son cofacteur, la BH4. Quel que soit le degré d'hyperphénylalaninémie, cette hypothèse doit être éliminée par dosage des biopéridines urinaires et de la dihydroptéridine réductase sanguine dans le bilan initial prélevé au moment de la découverte de la PCU. Cette forme particulière de PCU va nécessiter des traitements particuliers mais des séquelles neurologiques subsisteront (**Feillet, 2006 ; Bourrillon, 2003**).

## 2.8. Traitement

Le traitement repose essentiellement sur un régime pauvre en Phe. L'apport journalier en Phe ne doit pas dépasser le seuil de tolérance, qui se définit par la quantité maximale de Phe que le patient peut consommer tout en restant dans l'intervalle de 2 à 5 mg/dl (120 à 300  $\mu\text{mol/l}$ ) de Phe sanguine (**Moyrand, 2015**). Il est prescrit pour environ 10 ans, ensuite le régime est progressivement élargi car après 10 ans, la tolérance neurologique aux taux élevés de Phe plasmatiques est bien meilleure. Dans certains européens, il est recommandé de maintenir les taux  $\leq 15$  mg/100 ml jusqu'à 18 ans et  $\leq 20-22$  mg/100 ml au-delà (**Feillet, 2006**). Cette approche thérapeutique permet la réversibilité de la majeure partie des symptômes cutanés et mentaux (**Chevrand-Breton et Bessis, 2008**).

Le suivi nutritionnel devra être optimal pendant la grossesse chez les femmes PCU car il existe un risque majeur d'embryofœtopathie. Les patients dits « BH4 sensible », peuvent éventuellement bénéficier d'un traitement à base de BH4 (**Kuvan®**). Cette sensibilité au BH4 se détermine par une baisse de la Phe plasmatique de 30% par rapport à la concentration

initiale de Phe, après une charge de 20 mg/kg de BH4. Il est possible que le BH4 puisse être utilisé pour les grossesses chez les femmes PCU sensibles au BH4 mais il n'existe pas de données sur l'innocuité du BH4 à dose pharmacologique pendant la grossesse (Feillet, 2006 ;Bonnemains, 2011).

### III. La tyrosinémie

La tyrosinémie héréditaire de type 1 est la maladie la plus sévère de la voie du catabolisme de la tyrosine et est due à une perte d'activité de la fumarylacétoacétate hydrolase. Les patients souffrent principalement d'atteinte hépatique conduisant le plus souvent au cancer du foie. À partir des données récentes sur les sites d'action des métabolites toxiques, un nouveau modèle permettant d'expliquer l'étiopathogénie de la tyrosinémie héréditaire de type 1 - et, notamment, le taux élevé de cancer du foie observé peut être proposé.(figure23).



**Figure 23** : Un bébé atteint de Tyrosinémie

La tyrosinémie héréditaire de type 1 (OMIM 276700) (TH1) est une maladie autosomique récessive (Mitchell et al, 2001). Elle résulte d'un déficit de la fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), le dernier enzyme impliqué dans la voie catabolique de la tyrosine. Ce déficit entraîne une accumulation de métabolites tels le fumarylacétoacétate (FAA), le maléylacétoacétate et le succinylacétone, le dosage de ce dernier servant de test diagnostique de la maladie. Il a été proposé que l'accumulation de ces métabolites soit responsable des effets toxiques hépatique et rénal et des crises neurologiques chez les patients en bas âge (Mitchell et al, 2001).

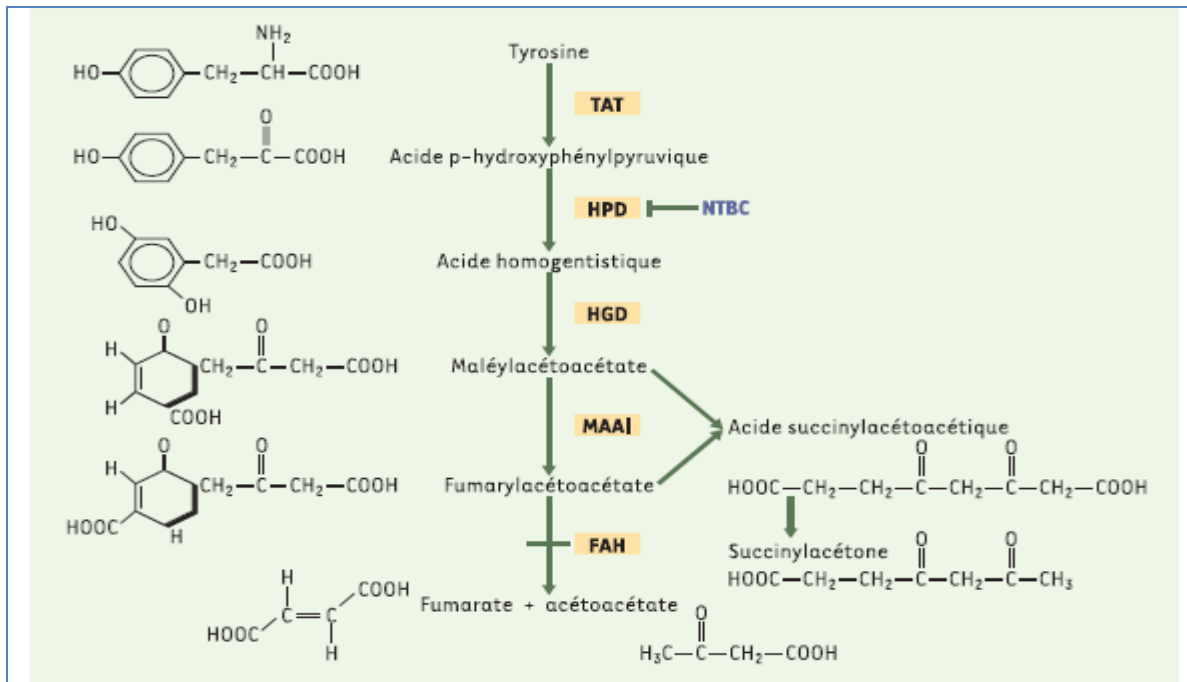


Figure 24 : Voie catabolique de la tyrosine

Deux formes cliniques de TH1 ont été décrites sur la base de la sévérité de la maladie et de l'âge du diagnostic. La forme aiguë se manifeste très tôt dans l'enfance et est caractérisée par des dommages hépatiques sévères pouvant mener à une défaillance hépatique et au décès. La forme chronique se manifeste plus tardivement et se caractérise par un dysfonctionnement tubulaire rénal, une cirrhose hépatique et, chez de nombreux patients, le développement d'hépatocarcinomes (figure24).

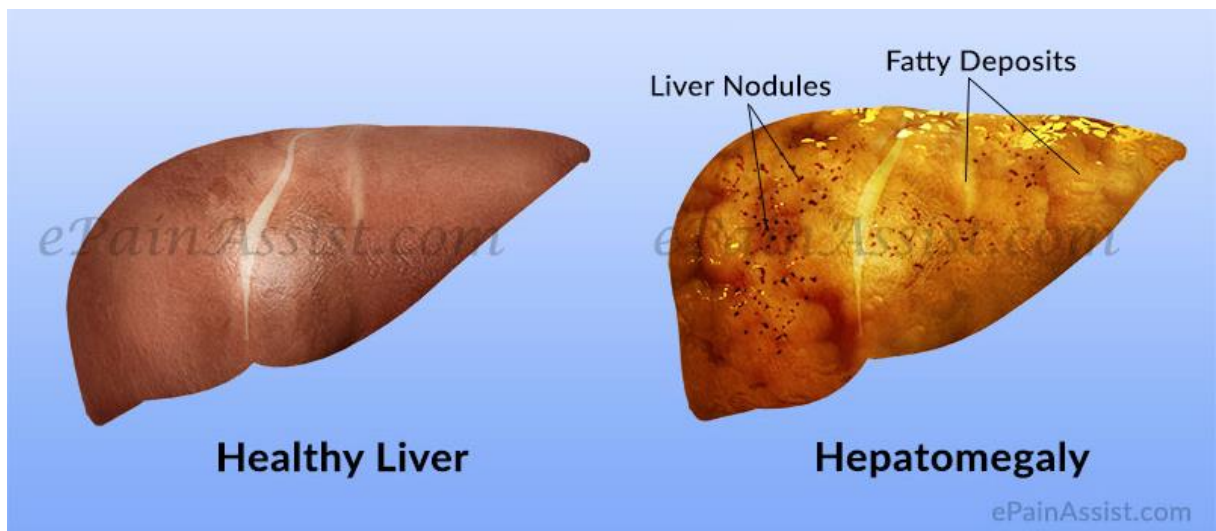


Figure 25 : Tyrosinémie avec atteinte hépatique

Le traitement de la TH1 repose actuellement sur une diète restrictive en tyrosine, phénylalanine et méthionine, accompagnée d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme

hydroxyphénylpyruvatedioxygénase, en amont de la FAH, le 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) (Lindstedt et al, 1992). Malgré ce traitement, la transplantation de foie s'avère parfois nécessaire. La TH1 a été rapportée dans la plupart des régions du monde mais la région du Saguenay-Lac-St-Jean au Québec présente une incidence particulièrement élevée avec un nouveau-né atteint sur 1846 (De Braekeleer M & Larochelle J, 1990).

Dans cette région, la mutation d'épissage IVS12+5g →a représenté 95% des mutations (Mitchell et al, 2001 ; St-Louis et al, 1996). Toutefois, compte tenu de l'hétérogénéité clinique observée chez des patients portant la même mutation (Lettre F, 1998) aucune corrélation n'a pu être établie entre les différentes mutations et la sévérité de la maladie. Une particularité de la TH1 est l'incidence élevée de correction du défaut génétique dans le foie des patients TH1: une expression mosaïque de la FAH, due à une réversion de mutation et à une sélection positive des cellules corrigées, a été observée chez plus de 85% des patients (Kvittingen et al, 1994).

### 3.1. Clinique

On connaît deux formes à la tyrosinémie héréditaire de type 1. La première est une atteinte aiguë au foie dans la petite enfance. La deuxième, appelée "Baber's syndrome" (Scriver et al, 1967). Apparaît chez les survivants de l'atteinte aiguë au foie et est caractérisée par une atteinte hépatique chronique et un dysfonctionnement rénal.

Les formes aiguë et chronique de cette maladie peuvent apparaître dans une même famille (Goldsmith et Laberge, 1989). Dans la forme aiguë, dès les premières semaines ou mois de vie, on observe une incapacité du sujet à se développer normalement, des vomissements, une diarrhée et une odeur de choux. L'hépatomégalie, la fièvre, l'œdème, le méléna et l'épistaxis sont aussi, fréquemment observés.

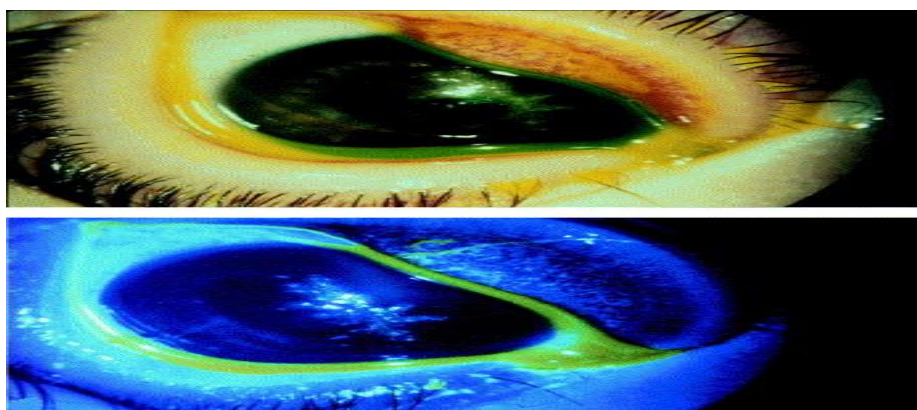


Figure 26 : Tyrosinémie avec atteinte oculaire

Des crises abdominales et une polyneuropathie sont aussi observées dans la forme aiguë. Sans traitement, le sujet décède de cirrhose hépatique en 6 à 8 mois (**Goldsmith et Laberge, 1989; Laroche, 1988**).

La forme chronique de la maladie présente des particularités similaires mais amoindries de la forme aiguë. Elle se caractérise par une atteinte chronique au foie, un dysfonctionnement tubulaire rénal (syndrome de Fanconi) et du rachitisme avec hypophosphatémie. La mort survient habituellement au cours de la première décennie (**Goldsmith et Laberge, 1989**).

Tous ces symptômes avaient été rapportés par **Laroche et ses collaborateurs** dans une étude portant sur 37 enfants atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1 en 1967.

### **3.2. Diagnostic**

C'est dans ce cadre que les enfants atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1 sont diagnostiqués dès la naissance par détection dans le sang de l'enzyme fumarylacétate hydrolase (**Grenier et al, 1982; Goldsmith et Laberge, 1989**).

### **3.3. Traitement**

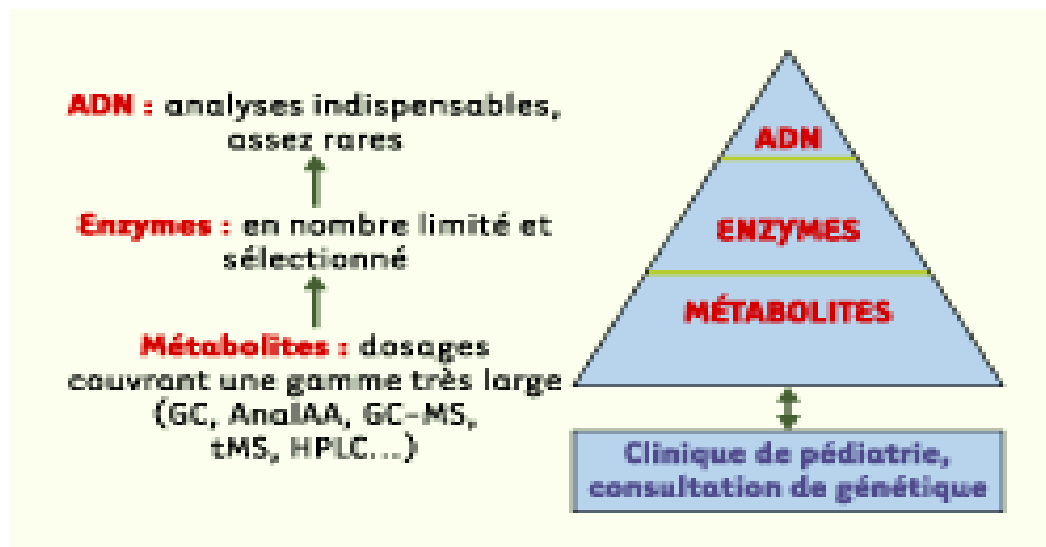
Dès qu'ils sont diagnostiqués, les enfants atteints de la maladie sont soumis à une diète stricte faible en protéines contenant les acides aminés tyrosines et phénylalanine. Cette diète demande l'utilisation d'un lait spécial pour les nourissons. Les enfants plus âgés voient leur nourriture pesée à chaque repas pour contrôler les grammes de protéines ingérées.

Le seul traitement existant demeure la transplantation hépatique et éventuellement rénale (**Van Spronsen et al, 1989**). La transplantation est réalisée en fonction du degré de dégradation du foie. La vitesse de dégradation du foie étant très variable d'un enfant à l'autre, dans un cas la transplantation peut s'avérer nécessaire vers 20 mois de vie et dans un autre elle ne peut être nécessaire que vers une dizaine d'années.

## Chapitre III : Méthodes de diagnostic

### I. Introduction

Le diagnostic et le suivi des maladies héréditaires du métabolisme repose, d'une part, sur des examens classiques d'orientation (glycémie, cétose, ammoniémie...) suivis par l'utilisation de méthodes d'analyse biochimique complexes telles que la chromatographie des acides aminés ou la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse des acides organiques, l'analyse des acylcarnitines, des dosages enzymatiques particuliers (certains étant faits dans le cadre de recherche de diagnostic prénatal), et la recherche de mutations de l'ADN. Si les dosages de métabolites ou la mesure d'activités enzymatiques, qui fournissent des données phénotypiques, sont généralement préférées aux recherches de mutations, cette approche est cependant utile à la recherche ou la confirmation de plusieurs maladies héréditaires du métabolisme. Les analyses d'ADN sont évidemment importantes pour les études de transmission familiale, le diagnostic prénatal et le conseil génétique (**Figure 27**).



**Figure 27** : Organisation du diagnostic dans un laboratoire de biochimie spécialisé

### II. Méthodes de la protéomique

Les bénéfices de la protéomique dans l'étude des maladies métaboliques sont encore discrets. Les attentes sont doubles : d'une part, l'identification de marqueurs utiles au diagnostic et au suivi des traitements, d'autre part, la compréhension des mécanismes conduisant à la situation pathologique. En effet, dans plusieurs maladies métaboliques héréditaires, si l'enzyme défectueuse est identifiée, les mécanismes responsables du phénotype restent mystérieux. Dans le domaine de l'identification et du dosage de métabolites, plusieurs méthodes sont en plein développement (**Ricquier, 2005**).

La métabolomique, est l'ensemble de technologies permettant d'identifier et doser un très grand nombre de métabolites, témoins de l'activité des milliers d'enzymes dont le déficit est responsable des maladies héréditaires du métabolisme. Ces technologies correspondent à divers types de chromatographie comme l'HPLC (chromatographie liquide haute performance), la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, la spectrométrie de masse en tandem, la résonance magnétique nucléaire, la spectrométrie de résonance magnétique.



**Figure28:** La chromatographie liquide haute performance (HPLC)

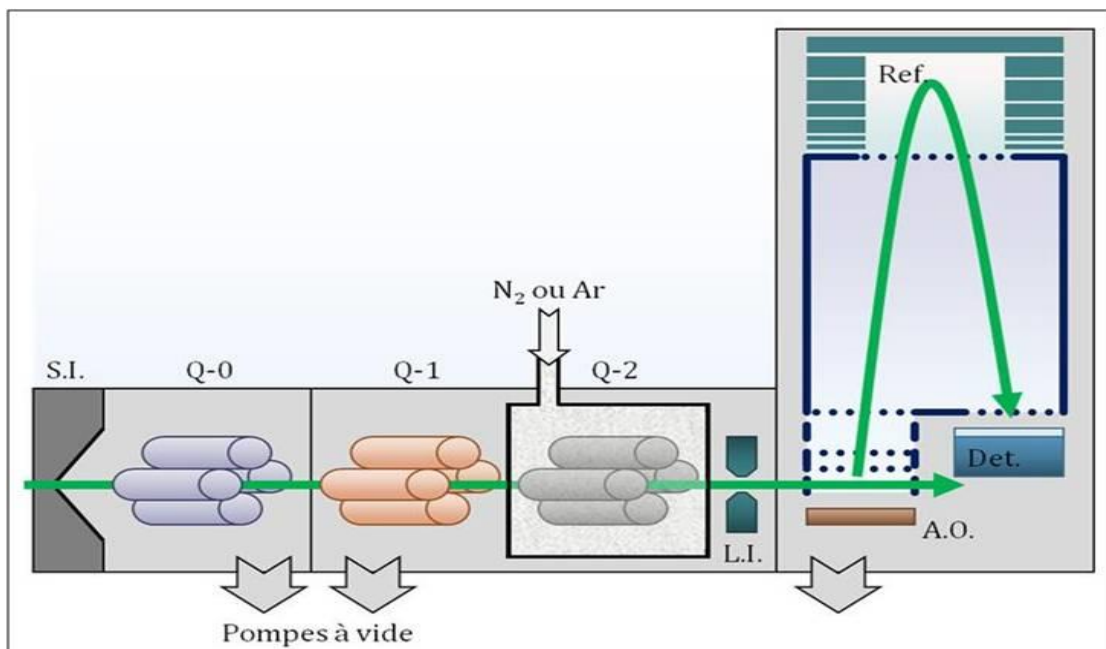
En fait, le développement de la métabolomique ne consiste pas tant à mettre au point de nouveaux appareillages qu'à équiper les laboratoires de biochimie spécialisée existants avec les appareillages modernes disponibles et organiser des plates-formes technologiques. En aucun cas, il n'est question de remplacer les appareils de chromatographie en phase gazeuse couplés à un spectromètre de masse par un spectromètre de masse en tandem ; il s'agit d'amener ce second appareil dans un laboratoire disposant déjà du premier. La métabolomique permet

d'identifier de nouvelles maladies héréditaires du métabolisme (Moolenaar et al, 2001 ; Huck et al, 2003).

Les méthodes de choix sont donc la spectrométrie de masse en tandem, la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de résonance magnétique *in vivo* (MRS).

## 2.1. Spectrométrie de masse en tandem

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est utilisée pour analyser les acides organiques (environ 350 composés différents).



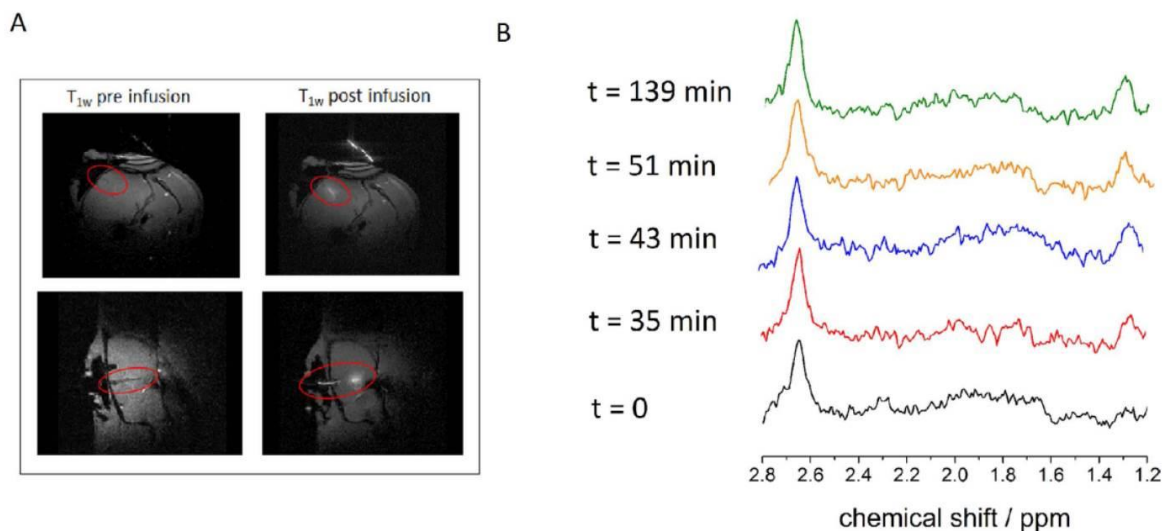
**Figure29** : Schéma simplifié d'un spectromètre de masse en tandem

Depuis plusieurs années, la spectrométrie de masse en tandem est utilisée pour l'analyse des maladies héréditaires du métabolisme. Cette technique, qui s'ajoute sans la remplacer à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, est fondée sur l'utilisation de trois quadripôles permettant la production d'ions, leur séparation et leur sélection. Cette technique, rapide et précise, est en particulier utilisée avec succès pour analyser les dérivés acylcarnitines dans les maladies dues à des erreurs d'oxydation des acides gras. L'analyse des acylcarnitines permet ainsi d'essayer d'identifier un grand nombre de déficits enzymatiques distincts. Chez les nouveau-nés, cette approche permet de mettre en évidence, par exemple, le déficit en MCAD (*medium-*

*chainacylCoAdehydrogenase*) qui se traduit par une accumulation d'octanoylcarnitine et de décénoylcarnitine. Le déficit en MCAD chez le nouveau-né est aussi fréquent que la phénylcétonurie (une naissance sur 15 000). La spectrométrie de masse en tandem peut aussi aider à diagnostiquer diverses aciduries organiques et être utilisée pour l'analyse des acides aminés. La spectrométrie de masse en tandem est une technique très flexible permettant d'analyser un nombre considérable de molécules (**Ricquier, 2005**).

## 2.2. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

L'analyse par spectrométrie RMN des liquides biologiques (plasma, urine, liquide céphalorachidien) est une technique qui peut aussi contribuer à la compréhension des maladies héréditaires du métabolisme. En particulier, la RMN du proton peut être utilisée pour identifier et doser un très grand nombre de métabolites dont il est impossible de donner la liste ici. La RMN du phosphore et celle du carbone sont aussi utilisées. (**Figure 30**).



**Figure 30** : La spectroscopie RMN du proton localisé *in vivo*

La RMN peut être la méthode de choix pour aider à comprendre une situation pathologique non élucidée. Elle peut apporter des informations structurales sur l'identité d'un métabolite inconnu repéré *via* une autre technique chez un patient. Elle peut être utilisée pour confirmer un diagnostic établi à partir d'une autre approche analytique. La RMN peut être requise pour la quantification de composés difficilement mesurables autrement. Récemment, elle a permis l'identification de plusieurs nouvelles maladies héréditaires du métabolisme (**Moolenaar et al, 2002**).

### 2.3. Spectrométrie de résonance (MRS) *in vivo*

La recherche dans le domaine de maladies héréditaires du métabolisme bénéficie du développement récent des progrès de l'imagerie associée à la résonance magnétique (*magnetic resonance imaging*, MRI) et surtout de la spectrométrie de résonance magnétique *in vivo* (*magnetic resonance spectrometry*, MRS). (**figure31**).



**Figure31** : Spectrométrie de résonance (MRS) *in vivo*

Cette approche est en plein essor. L'analyse par MRS localisée du cerveau permet d'apprécier la situation métabolique *in vivo* et la détection, par exemple, de déficits en créatine (déficit en guanidinoacétateméthyltransférase), ou encore des perturbations du métabolisme des polyols ou d'un excès de N-acétyl-aspartate ou de choline. Elle est utilisée dans l'étude des encéphalopathies néonatales (**Bartha et al, 2004**). Récemment, la MRS a été utilisée pour doser certains neurotransmetteurs (glycine, GABA) dans le cerveau (**Novotny et al, 2003**).

## Conclusion

Les désordres affectant le métabolisme des acides aminés sont des maladies rares dans leur majorité. Ces maladies sont héréditaires de transmission autosomique récessive et se déclarant par des anomalies métaboliques ainsi que des troubles neurologiques ; généralement néonatales, elles peuvent rester longtemps asymptomatiques et ne peuvent être diagnostiquées seulement à l'âge adulte.

Les aminoacidopathies héréditaires (AAH) doivent être suspectées chez les patients présentant des troubles neurologiques variés accompagnant une symptomatologie aiguë à l'origine de l'hospitalisation. Il est particulièrement important que les prélèvements d'échantillons biologiques soient effectués préalablement à tout traitement ; la majorité des situations d'urgence peut être élucidée à l'aide de tests simples parmi lesquels la chromatographie des acides aminés.

Le traitement des aminoacidopathies dépend étroitement du diagnostic néonatal précoce. Le plateau technique utilisé est basé sur la chromatographie, la spectroscopie de masse (e.g., HPLC, GC-MS, LC-MS/MS) pour le dosage des variations en concentrations des acides aminés. Ainsi que des techniques de génétique moléculaire (e.g., PCR, TaqManGenotyping, DNA sequencing) en identifiant les mutations incriminées des gènes correspondants.

## Références bibliographiques

**Abadie V (2000).** Phénylcétonurie: le défi de la deuxième génération. *Pédiatrie pratique*. 114:1-2.

**AFSSA (2020).** Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations | Anses -Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail Available online: <https://www.anses.fr/fr/content/apport-en-prot%C3%A9ines-consommation-qua-lit%C3%A9-besoins-et-recommandations-2>.

**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** Acides aminés pour leucinose décompensée AP-HP, solution pour perfusion - Rupture de stock [en ligne]. 13 Décembre 2016 (consulté le 01/03/2017). Disponible

**Antonopoulou G, Barbayianni E, Magrioti V, Cotton N, Stephens D (2008).** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 24, , 10257-10269.

**Arranz JA, Pinol F, Kozak L (2002).** Splicing mutations, mainly IVS6-1(g>t), account for 70 % of umarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients. *Hum Mutat*; 20: 180-8.

**Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP (2004).** Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res* ; 56 : 960–96. basis of inherited disease. 6th ed. New York : McGraw-Hill, 1: 547-562 .

**Beaufrère B (2002).** Métabolisme des acides aminés chez l'homme normal, France.

**Beaussier M, Boughaba M (2005).** Curarisation résiduelle. *Ann Fr Anesth Reanim.* ; 24 (10) : 1266-74.

**Belasri H, (2020).** Les maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée. Thèse de Doctorat, Université de Rabat.

**Berrébi A N (2008).** Phénylcétonurie. Maladies rares et grossesse de A à Z. Flammarion Médecine-Sciences ed. Paris. p. 484-7.

**Binda C, Mattevi A, Edmondson DE (2002).** Structure-function relationships in flavoenzyme-dependent amine oxidations a comparison of polyamine oxidase and monoamine oxidase. *Journal of Biological Chemistry* 277: 23973-23976

**Bishop (2010).** "Role of the Rhesus glycoprotein, Rh B glycoprotein, in renal ammonia excretion". *Am J Physiol Renal Physiol* 299: F1065-1077.

**Biver (2008).** "A role for Rhesus factor Rhcg in renal ammonium excretion and male fertility". *Nature* 456: 339-343

**Blachier F, Mariotti F, Huneau JF, Tomé D (2007).** Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Aminoacids*; 33(4):547-62. doi: 10.1007/s00726-006-0477-9.

**Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M (2010).** Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries, *Mol Genet Metab*; 99: 109-115

**Bouget (2020).** Protéines et acides aminés : utilisations par les sportifs et conseils à l'officine. Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie. l'Université de Caen Normandie. 25 mai.dumas-03040250.

**Boutry C, Bos C, Tomé, D (2008).** Les besoins en acides aminés. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 22, 151–160, doi:10.1016/j.nupar.10.005.

**Branden C, Tooze J (1999).** Introduction to protein structure, 2nd ed. ; Garland Publishing.

**Cardoen L, Schiff M, Lambron J, Rega A, Virlouvet A-L, Biran V (2016).** Leucinose à révélation néonatale. *Arch Pédiatrie.*; 23(12):1291–1294.

**Carleton SM, Peck DS, Grasela J, Dietiker KL, Phillips CL (2010).** « DNA carrier testing and newborn screening for maple syrup urine disease in Old Order Mennonite

communities », *Genet Test Mol Biomarkers*, vol. 14, no 2., p. 205-8. (PMID 20136525, DOI 10.1089/gtmb.2009.0107).

**Castillo L, Beaumier L, Ajami AM, Young VR(1996)**. Whole body nitric oxide synthesis in healthymen determined from [15N] arginine-to-[15N] citrulline labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 oct;93(21):11460-5. )

**Cheung CW, Cohen NS, Raijman L(1989)**. Channeling of urea cycle intermediates in situ in permeabilized hepatocytes. *J Biol Chem*. 5 mars;264(7):4038-44

**Chevront-Breton J, Bessis D(2008)**. Maladies métaboliques héréditaires. Dans D. Bessis, manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques, p : 42-2-42-32, paris: Springer.

**Christine M, (2008)**. Sélection immersive et guidée par des motifs géométriques spécifiques de sites d'intérêt pour l'amarrage protéine-protéine, présentée en première version en vue d'obtenir le grade de Docteur, spécialité « Informatique », Université d'Orsay Paris Sud XI Laboratoire d'Informatique pour la Mécanique et les Sciences de l'Ingénieur, 5 décembre.

**Courpotin C, Ferré P, Girardet JP, Le Bars MA(1982)**. Phénylcétonurie. Alimentation de l'enfant malade. Flammarion Médecine-Science ed. Paris. p. 122-41.

**Curthoys & Moe (2014)**. "Proximal tubule function and response to acidosis". *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1627-1638.

**Daissa F (2019)**. (Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BChE) / par une nouvelle classe des dérivées, Chimie pharmaceutique, Université Mohamed Khider de Biskra ,

**Dang CV, Semenza GL (1999)**. Oncogenic alterations of metabolism. *Trends in biochemical sciences* 2018/2019., 24(2): 68-72.

**De Braekeleer M, Larochelle J (1990)**. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay- Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet* ; 47: 302-7

**De Lonlay P(2013)**. Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme.

**Duran M, van Sprang FJ, Drewes JG, Bruinvis L, Ketting D et Wadman(1979)**. Deux sœurs atteintes d'acidémie isovalérique, d'attaques multiples d'acidocétose et de développement normal. *European Journal of Pediatrics*.

**Dyer CA(1999)**. Pathophysiology of phenylketonuria. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*; 5 : 104-12.

**Feillet F(2006)**. La phénylcétonurie. *La presse médicale*.;35:502-8.

**Feillet F, Bonnemaïn C (2011)**. phénylcétonurie. Dans B. Chabrol, Maladies métaboliques héréditaires, doin.

**FAO/WHO/UNU(2007)**. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation.

**Fernandez Guerra P, Navarrete R, Weisiger K, Desviat L, Packman S, Ugarte M, (2010)**. Functional characterization of the novel intronic nucleotide change c.288+9C>T within the BCKDHA gene: understanding a variant presentation of maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis*.;33 Suppl 3:S191-8.

**Garcia J, Galinier A, Periquet B, Broué P, Decramer S, Thouvenot J.-P, Caspar-Bauguil S(2002)**. Easy and rapid dosage of leucine by HPLC. Importance for extra-renal epuration indication and follow up in maple syrup urine disease.

**Gold F, Blond MH, Lionnet C(2006)**. De Montgolfier I. Examen clinique du nouveau-né Dépistage néonatal. Pédiatrie en maternité - Réanimation en salle de naissances. Masson ed. Paris; p. 118.

- Goldsmith LA, Laberge C(1989).**Tyrosinemiaandrelateddisorders.
- Gutteridge A, Thornton J M (2005).**Understanding nature's catalytic toolkit.Trends BiochemSci vol.30, no 11, p 622-629.
- Grenier A, Lescault A, Laberge C, Gagné R, Marner O (1982).**Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass Screening for hereditaytyrosinemia. ClinChimActa123 :93-99.
- Hamm(2015).**"Acid-Base Homeostasis".ClinJ Am SocNephrol 10: 2232-2242
- Haüssinger D (1990) .** Nitrogen metabolism in liver: structuralandfunctionalorganizationandphysiologicalrelevance. Biochem J. 15 avr;267(2):281-90.
- hereditarytyrosinemia. N Engl J Med 322 : 432-437
- Horn F, Lindenmier G, Grillhosl C, Moc I, Berghold S, Schneider N, Munster B. (2005).** Biochimiehumaine.Médecine – Sciences Flammarion (ed) p. 181.
- Huck JH, Struys EA, Verhoeven NM, (2003).** Profiling of pentose phosphate pathway intermediates in blood spots by tandem mass spectrometry: application to transaldolase deficiency. *Clin Chem* ; 49 : 1375–80
- Karp G (1998).** Biologie Cellulaire et moléculaire concepts et expérience ;(ed) de Boe, Belgique.
- Kvittingen EA, Rootwelt H, Berger R (1994).**Brandtzaeg P. Self-induced correction of the genetic defect in tyrosinemia type 1.*J ClinInvest*; 94: 1657-61.
- Labarthe F, Willota S, Roulet-Renoleaub N, Maakaroun-Vermessea Z, Tardieua M, Leureta O, Cantagrel S (2010).** Nutritional management of rare metabolicdiseases in paediatrics.Reanimation;19:441–7
- Larochelle J(1988).**Tyrosinemia in the Saguenay population. In:
- Lazreg A(2018).**Calculs théoriques de quelques acides aminés et étude de l'interaction entre un cation et ces biomolécules,Option: Chimie physique et théorique, modélisation moléculaire,UNIVERSITE DJILLALI LIABES SIDI BEL-ABBÈS,.
- Li KJ, Wu CH, Hsieh SC, Lu MC, Tsai CY, Yu CL (2012).**Derangedbioenergetics and defective redox capacity in T lymphocytes and neutrophils are related to cellular dysfunction and increasedoxidative stress in patients with active systemic lupus erythematosus. Clinical and DevelopmentalImmunology.
- Lindsted S, Holme E, Lock EA, Hialmarson O, Strandvik B(1992).** Treatment ofhereditarytyrosinaemia type 1 byinhibitionof 4 hydroxyphenylpyruvatedioxygenase. *Lancet*; 340: 813-7.
- Louisot P(1997).**Dossier scientifique de l'ifn n° 9 les proteines Tome 1 : Le métabolisme et les besoins protéiques chez l'homme.
- Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM, (2001)** Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolicandmolecularbasesofinheriteddiseases*, 8e ed. New York: McGraw-Hill: 1777-805.
- Moolenaar SH, van der Knaap MS, EngelkeUF(2001).** *In vivo* and *in vitro* NMR spectroscopy reveal a putative novel inborn error involving polyol metabolism. *NMR Biomed* ; 14 : 167–76.
- MoolenaarSH(2002).**Engelke UFH, Hoenderop SM, *et al.* *Handbook of 1H-NMR spectroscopy in inborn errors of metabolism.*Heilbronn : SHS International : 82 p.
- Nadeg L, Jaquesuziel (2008)** Chimie organique en 25 fichiers, Dunod: paris, p 160.
- Novotny EJ, Fulbright RK, Pearl PL(2003).**Magnetic resonance spectroscopy of neurotransmitters in human brain. *Ann Neurol* ; 54 : S25–31.nulté le 03/09/2016).
- Olivier L M(2018).**Une nouvelle approche d'isotopomique pour identifier les dysrégulations du métabolisme des protéines et des acides aminés lors du développement du

syndrome métabolique, École doctorale n°581 Agriculture, alimentation, biologie, environnement, santé (ABIÉS), Spécialité de doctorat: Sciences de la vie et de la santé, l'Université Paris-Saclay, 11 juillet.

Orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem. *J Inher Metab Dis* 12 : 339-342.

**Ouahes C (1988)**. Chimie organique, office des publications universitaires, Alger, p403.

**Petter K, Vollhardt C, Neil Schorre E (2004)**. Traité de chimie organique, Paris: 4e édition, p1297.

**Philippe, Juvet (2001)**. Toxicité des métabolites accumulés dans la leucinoase, implications thérapeutiques dans les décompensations aiguës de l'enfant. Thèse de doctorat en Sciences médicales. Soutenue en à Paris 7.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Leucinoase**, Avril 2021.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Nom de la maladie rare Phénylcétonurie**. Filière Maladies Rares G2M Mai 2018.

**Ricquier D (2005)**. Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique. *Med Sci (Paris)*. 2005 May; 21(5): 512–516. Published online 2005 May 15. doi: 10.1051/medsci/2005215512.

**Rouvray C, Desport J-C, Boutet A, Plouvier L, Fayemendy P, Labarthe F, and Fort M (2011)**. La leucinoase : définition, formes cliniques, diagnostic, prise en charge thérapeutique et diététique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Saudubray J-M. Maladie du sirop d'érable. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Mars 2004

**Rouvray C, Desport JC, Boutet A, Plouvier L, Fayemendy P, Labarthe F (2011)**. La leucinoase: définition, formes cliniques, diagnostic, prise en charge thérapeutique et diététique. *Nutr Clin Métabolisme*, 25(2):80–85.

**Roy (2015)**. "Collecting duct intercalated cell function and regulation". *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 305-324

**Scriver CR (1967)** Hereditary tyrosinemia and tyrosyluria in a french Canadian geographic isolate. *Amer J Dis Child* 113 : 41-46 .

**St-Louis M, Tanguay RM (1997)**. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type 1: overview. *Hum Mutat*; 9: 291-9.

**Thioulouse E, Berthe M, Couderc R. (2010)**. Les aminoacidopathies héréditaires, Revue francophone des laboratoires. N 425.p 53 – 63.

**Turner PC, Mcleurrann AG (2000)**. L'essentiel en biologie moléculaire, (ed), Berti.

**Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K (2017)**. The complete European guidelines on phenylketonuria : diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* ; 12 : 162.

**Watford M (1991)**. The urea cycle: a two-compartment system. *Essays Biochem*. ; 26:49-58.

**Weil JH (2005)**. Biochimie générale, Dunod

**Weiner & Verlander (2012)**. "Renal Acidification Mechanisms". Brenner and Rector's The Kidney 9ème Édition. Elsevier. 1: 293-325.

**Weiner & Verlander (2013)**. "Renal ammonium metabolism and transport". Compr

**Yahiaoui S, Zitouni (2018)**. Synthèse et Caractérisation par UV et IR de quelques Benz amides chiraux par la réaction de L-acides aminés avec l'acide gallique, Pour l'obtention du diplôme...

**Young et Marchini (1990)**. Mechanisms and nutritional significance of metabolic responses to altered intakes of protein and amino acids, with reference to nutritional adaptation in humans. *Am J Clin Nutr* ; 51(2):270-89. doi: 10.1093/ajcn/51.2.270.

**Zschocke J (2003)**. Phenylketonuria mutations in Europe [archive], *Hum Mutat*; 21:345-356.

## Résumé

Les maladies du métaboliques, dont la plupart sont héréditaires, sont des erreurs innées du métabolisme résultant d'une anomalie des transformations biochimiques au sein de la cellule.

Elles sont caractérisées par une défaillance enzymatique causant soit une accumulation de substrat potentiellement toxique, suite à un défaut de dégradation ou bien par l'arrêt de la synthèse d'un substrat nécessaire au fonctionnement de l'organisme (**Hoffmann et al, 2010**).

Dans la plupart des cas, elles sont héréditaires et se transmettent par mutation de l'ADN selon une hérédité autosomique récessive (**Saudubray et al, 2012**).

**Mots clés : Protéines, acide aminé, métabolisme, aminoacidopathies**

## ملخص

أمراض التمثيل الغذائي ، ومعظمها وراثية ، هي أخطاء فطرية في عملية التمثيل الغذائي ناتجة عن التحولات البيوكيميائية غير الطبيعية داخل الخلية تتميز بفشل إنزيمي يتسبب إما في تراكم الركيزة السامة ، بعد نقص التحلل أو بسبب توقف (Hoffmann et al ، 2010). تخليق الركيزة اللازمة لعمل الكائن الحي في معظم الحالات ، تكون وراثية وتنتقل عن طريق طفرة الحمض النووي وفقاً للوراثة (Saudubray et al ، 2012). المتنحية الجسدية

الكلمات المفتاحية: البروتينات ، الأحماض الأمينية ، التمثيل الغذائي ، اعتلال الأحماض الأمينية

## **Summary**

**Metabolic diseases, most of which are hereditary, are inborn errors of metabolism resulting from abnormal biochemical transformations within the cell.**

**They are characterized by an enzymatic failure causing either an accumulation of potentially toxic substrate, following a lack of degradation or else by the cessation of the synthesis of a substrate necessary for the functioning of the organism (Hoffmann et al, 2010).**

**In most cases, they are hereditary and are transmitted by DNA mutation according to autosomal recessive inheritance (Saudubray et al, 2012).**

**Keywords: Proteins, aminoacid, metabolism, aminoacidopathies**