

Copie allégée

Chapitre 2

AMINOACIDOPATHIES

(Phénylalanine, Tyrosinémie, Tryptophanémie)

Cours

Module:UED1(O/P) :Maladies Métabolisme

Crédits:4

Coefficient:2

AMINOACIDOPATHIES (*Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane*)

PLAN

I. DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

II.

III. VOIES MÉTABOLIQUES DE LA PHÉNYLALANINE

IV. VOIES MÉTABOLIQUES DE LA TYROSINE

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

VI. CATABOLISME DE LA PHÉNYLALANINE ET DE LA TYROSINE

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

a) Déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH)

b) Métabolisme hépatique pathologique de la phe

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

2. Conséquences métaboliques:

a) Dues à l'hyperphénylalaninémie

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

c) Dues à la carence en tyrosine

d) Dues à la carence en tryptophane

VII. BASES MOLÉCULAIRES DE LA PHÉNYLCÉTONURIE

VIII. DIAGNOSTIC

1. Diagnostic de la phénylcétonurie

2. Diagnostic de la tyrosinémie

IX. TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS

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

I. DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

I. Définitions et généralités :

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

b) aminoacidopathie caractérisée par:

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

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

➤ **retard mental**

Phénylcétonurie(PCU)

d) Mode De Transmission

- La (PCU) est liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH)
- affection génétique de **transmission autosomique récessive (AR)**
- (PCU) résulte de **mutations du gène de la (PAH)**, enzyme qui assure la conversion de la PHE en tyrosine (TYR), situé **sur le chromosome 12**.

e) Dépistage néonatal systématique (pays développés) + **prise en charge** rapide permettent des conditions de vie quasi-normales

f) Connaître le métabolisme AA aromatiques permet de comprendre la physiopathologie des hyperphénylalaninémies génétiques

g) Prévalence et épidémiologie:

varie en fonction des ethnies: 1/4000 à 1/40 000

- $8/10^6$ (Japon)
- $58/10^6$ (France): 50 nouveaux cas par an.
- $385/10^6$ (Turquie)

II. Voies métaboliques des aminoacides

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

II. Voies métaboliques des aminoacides

Indispensables

Isoleucine

Leucine

Lysine

Méthionine

→ Phénylalanine

Thréonine

→ Tryptophane

Valine

Histidine

Non indispensables

Alanine

Asparagine

Aspartate

Cystéine

Glutamate

Glutamine

Glycine

Proline

Sérine

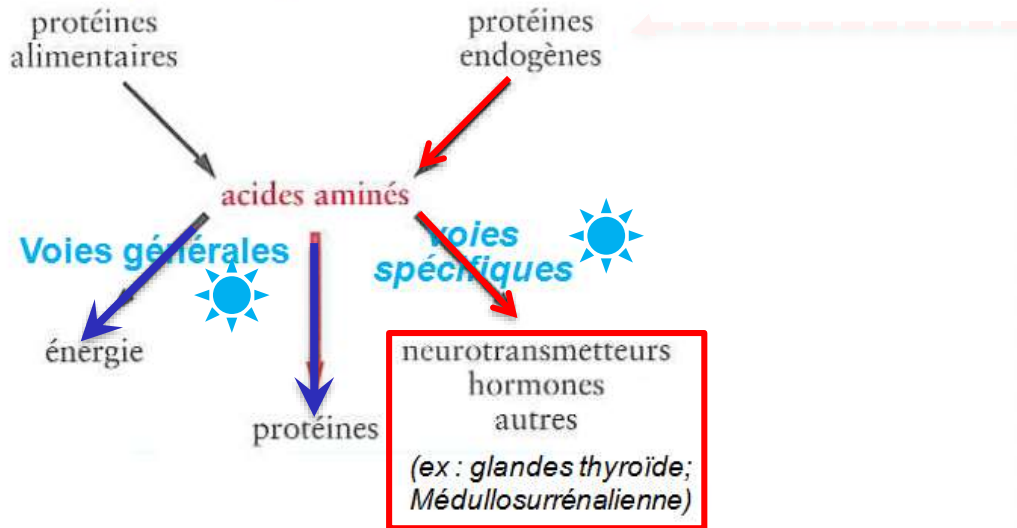
Tyrosine ←

III. Voies métaboliques de la Phénylalanine

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

III. Voies métaboliques de la Phénylalanine

a. métabolisme spécifique dans certains tissus



b. métabolisme hépatique de la phénylalanine



Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

III. Voies métaboliques de la Phénylalanine

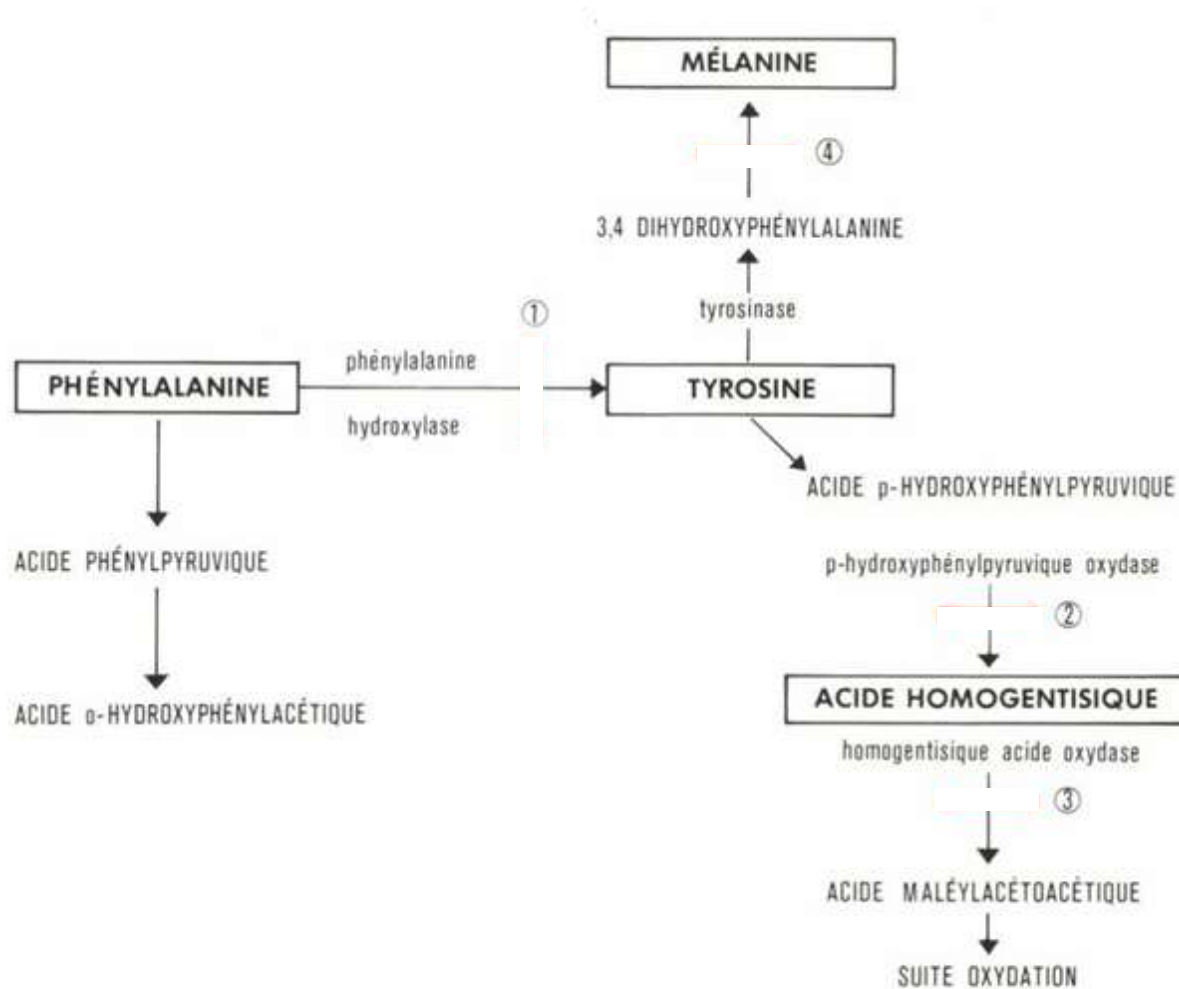
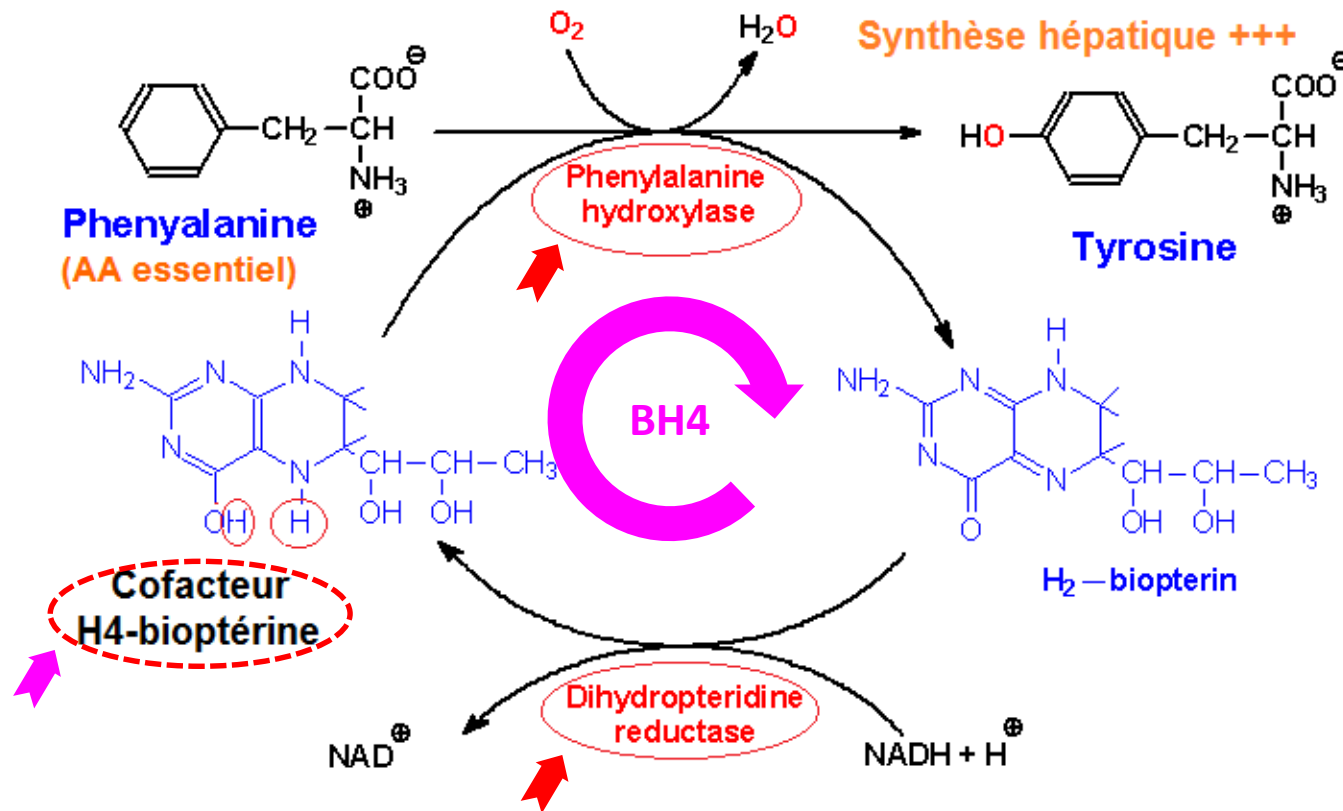


Fig. 8. Métabolisme de la tyrosine. Les blocages enzymatiques sont responsables en (1) de la phénylalaninémie, en (2) de la tyrosinose, en (3) de l'alcaptonurie, en (4) de l'albinisme.

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

III. Voies métaboliques de la Phénylalanine



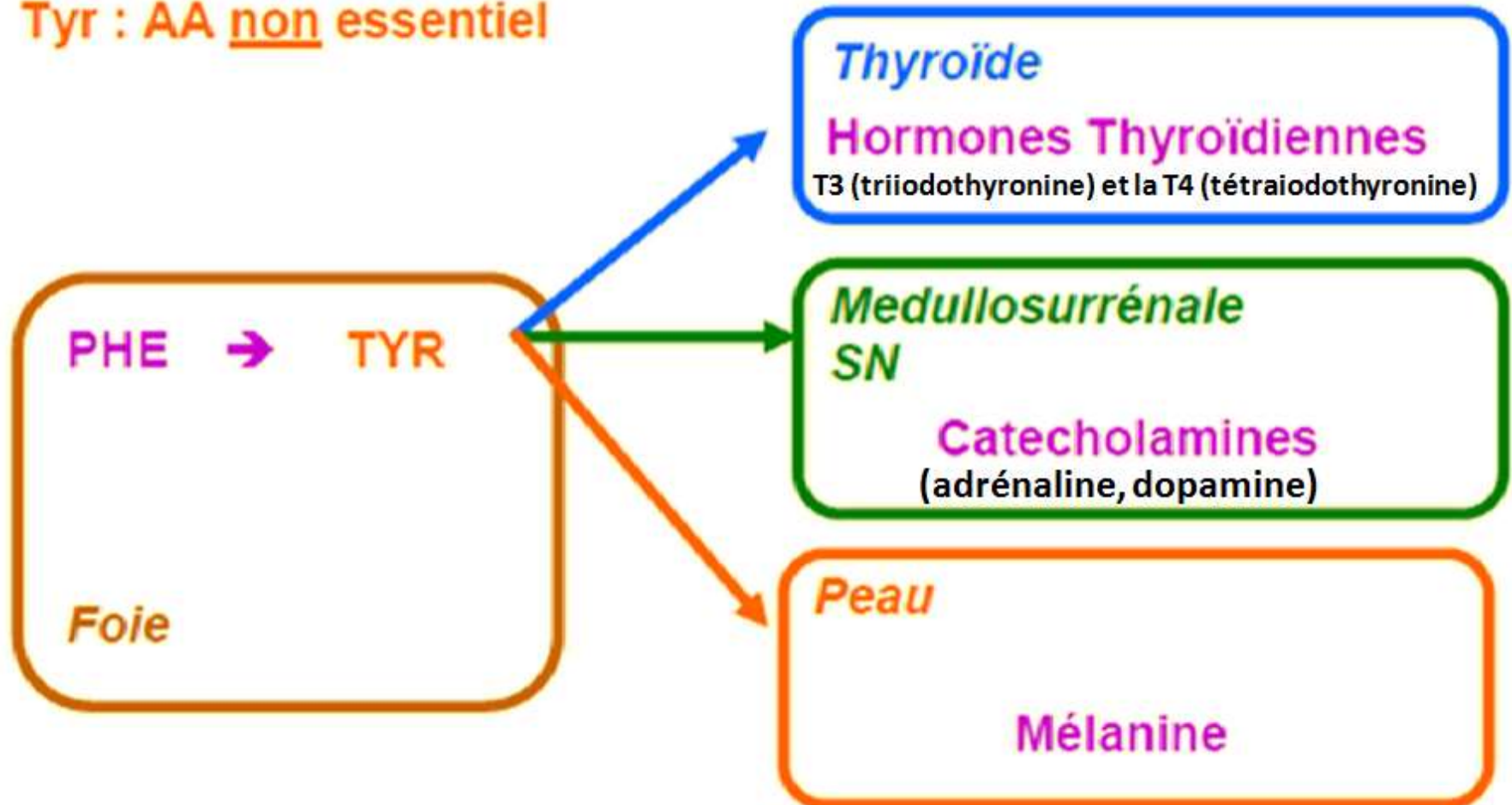
- ❖ Cofacteur de la phénylalanine hydroxylase = tétrahydrobioptérine (BH₄).
- ❖ Phénylalanine hydroxylase = mono-oxygénase (utilise l' O_2 moléculaire)
- ❖ Existe un cycle permettant de régénérer la BH₄.
- ❖ Phe; Tyr; Trp ont un même coenzyme = (BH₄)

IV. Voies métaboliques de la Tyrosine

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

IV. Voies métaboliques de la Tyrosine

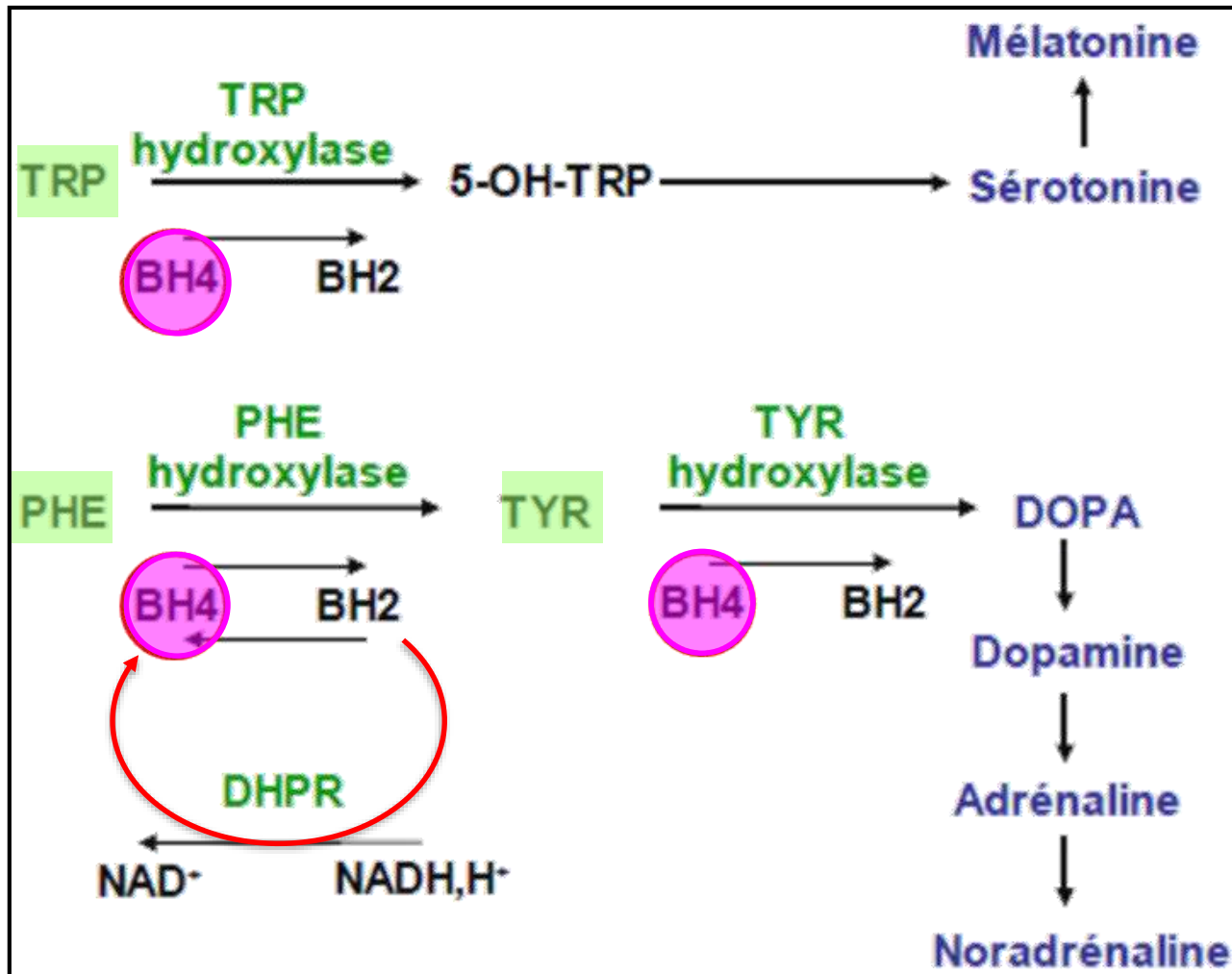
Tyr : AA non essentiel



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

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

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



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

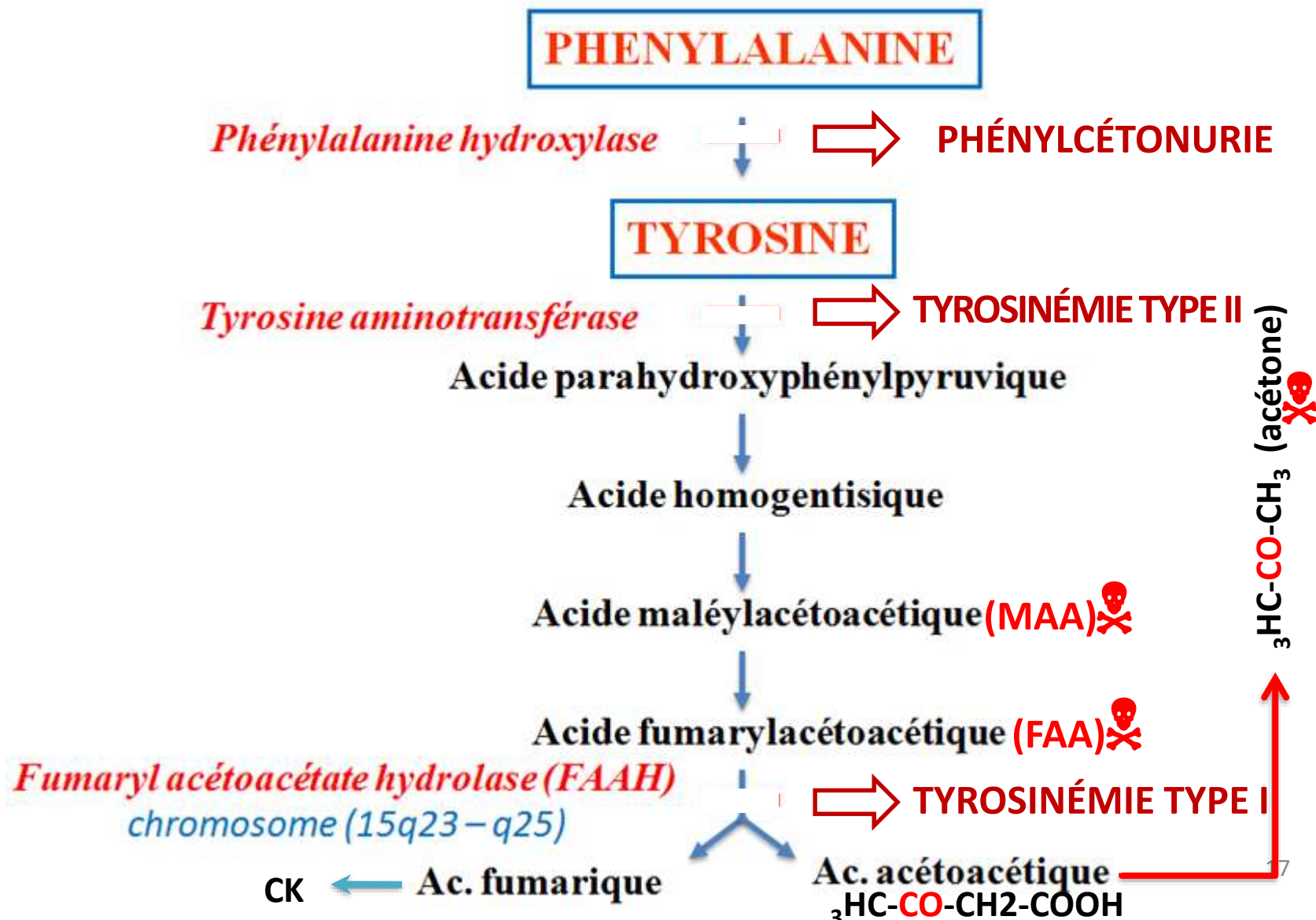
VI. CATABOLISME DE LA PHÉNYLALANINE ET DE LA TYROSINE

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

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

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

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



Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

VI. Catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine

- Le déficit en fumarylacétoacétate hydrolase (**FAAH**)

accumulation du:

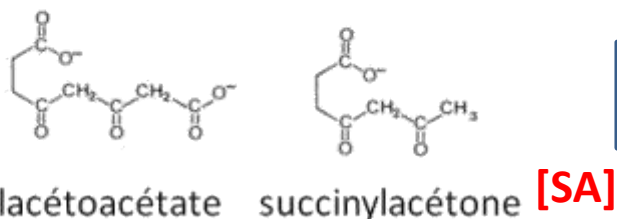
➔ ☠️ fumarylacéto-acétate (FAA): **effet toxique** (foie)

➔ ☠️ maléylacétoacétate (MAA) : **effet toxique** (foie)

➔ ☠️ leurs dérivés:

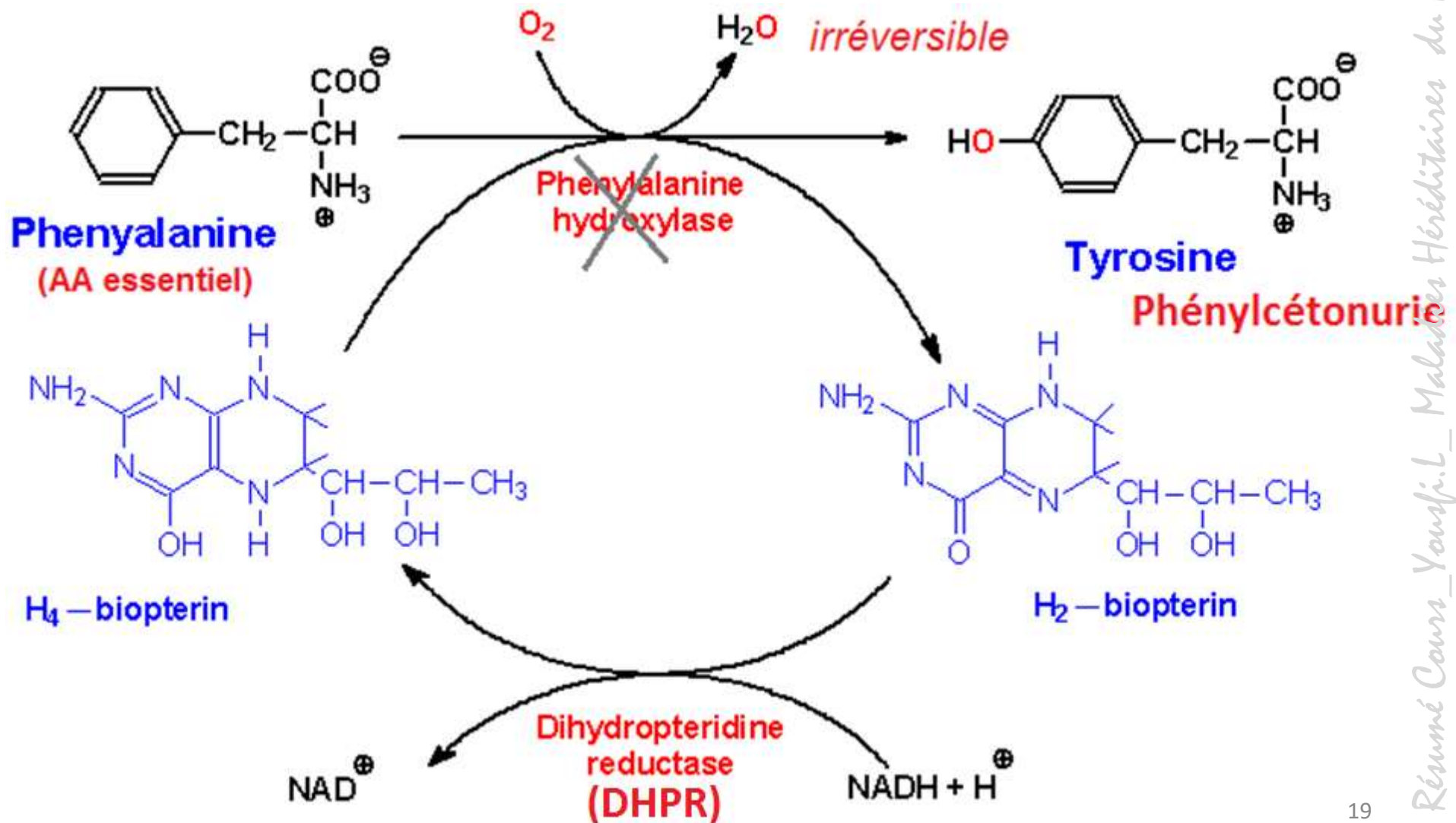
➤ **succinylacétoacétate (SAA)**

➤ **succinylacétone (SA)**: responsable de la tubulopathie (maladies du rein: **syndrome de FANCONI**)



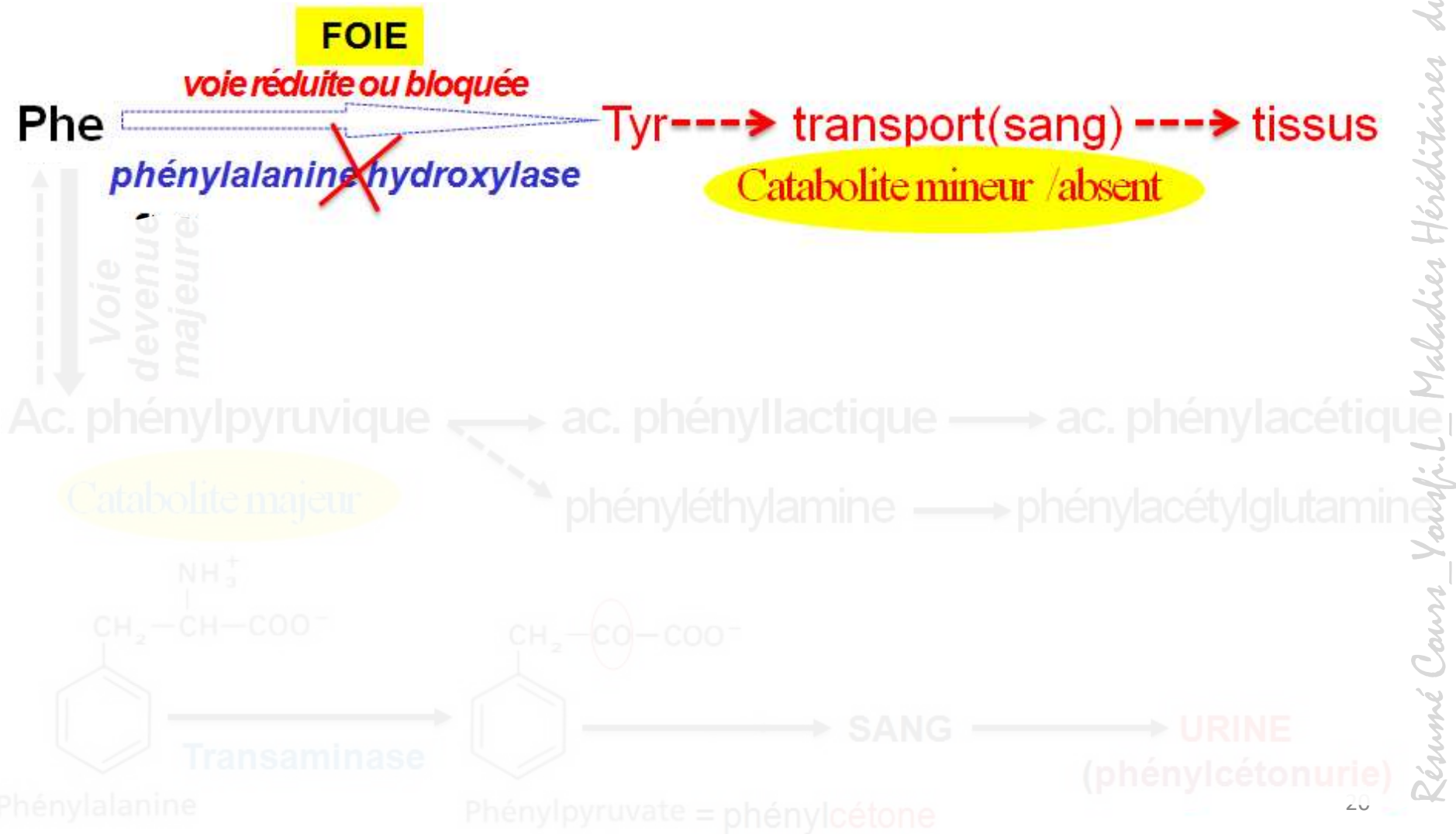
Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

a) Déficit en Phénylalanine hydroxylase (PAH):



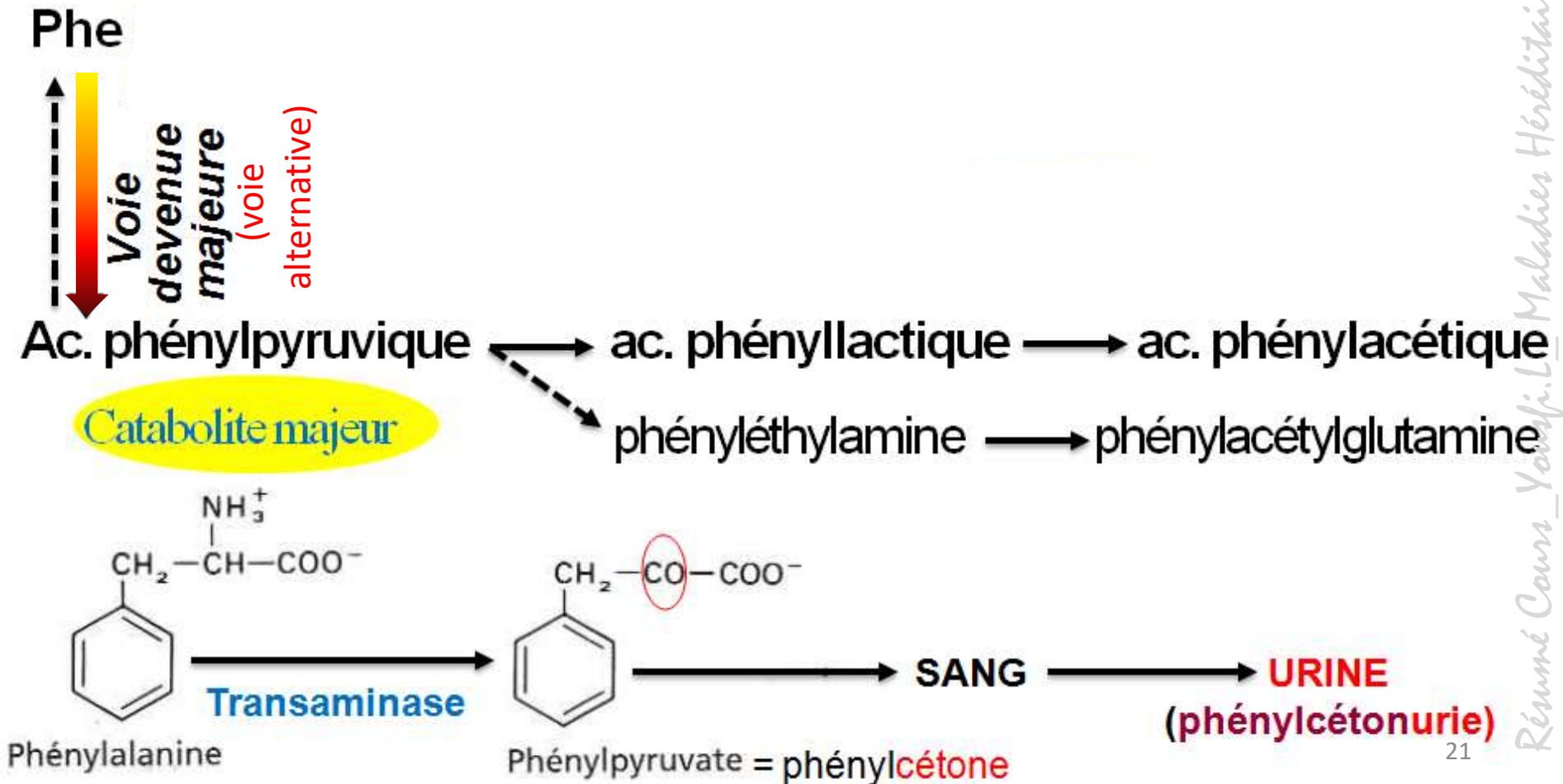
Physiopathologie d'une maladie métabolique

b) Métabolisme hépatique pathologique de la Phe



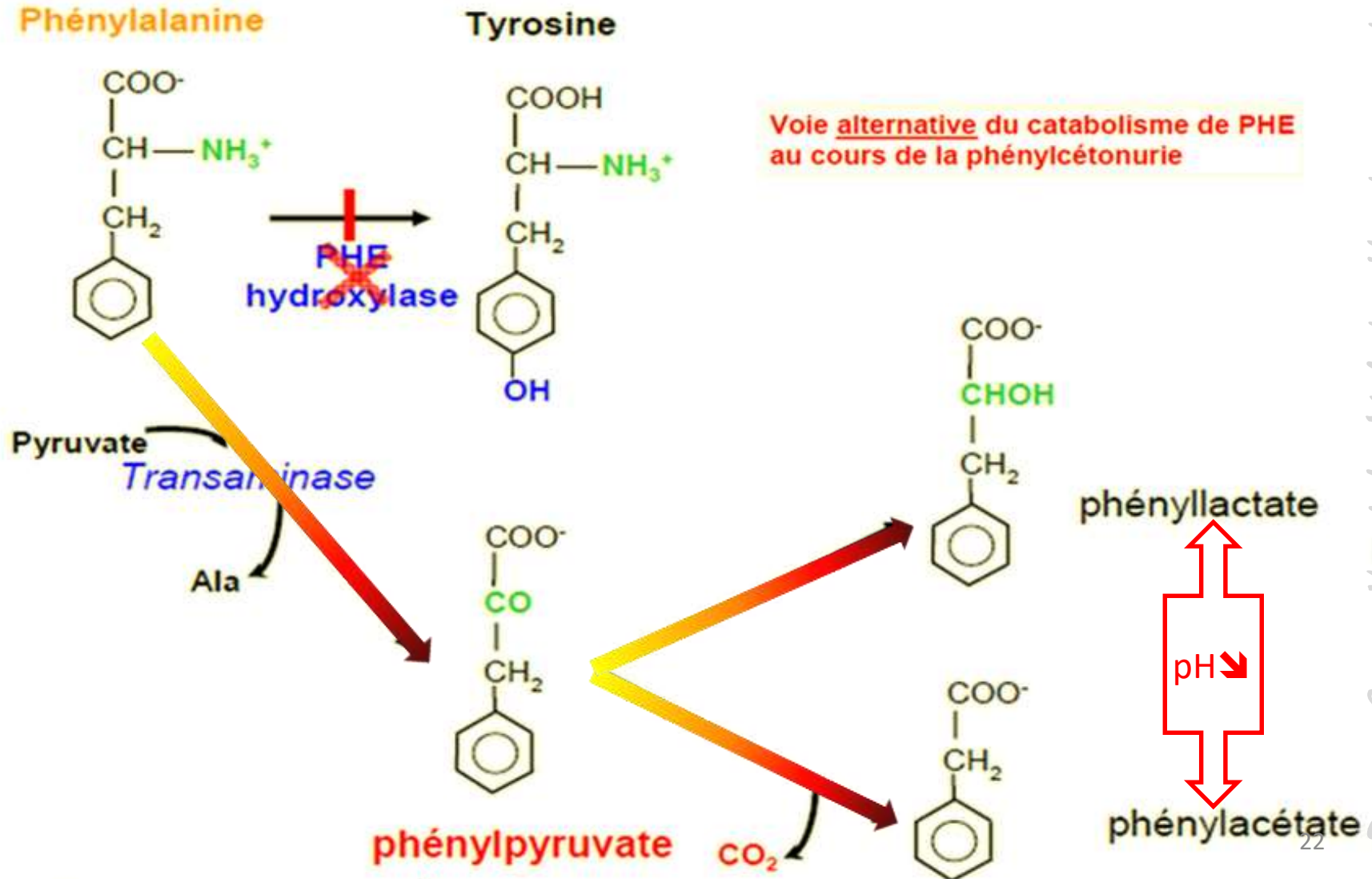
Physiopathologie d'une maladie métabolique

b) Métabolisme hépatique pathologique de la Phe



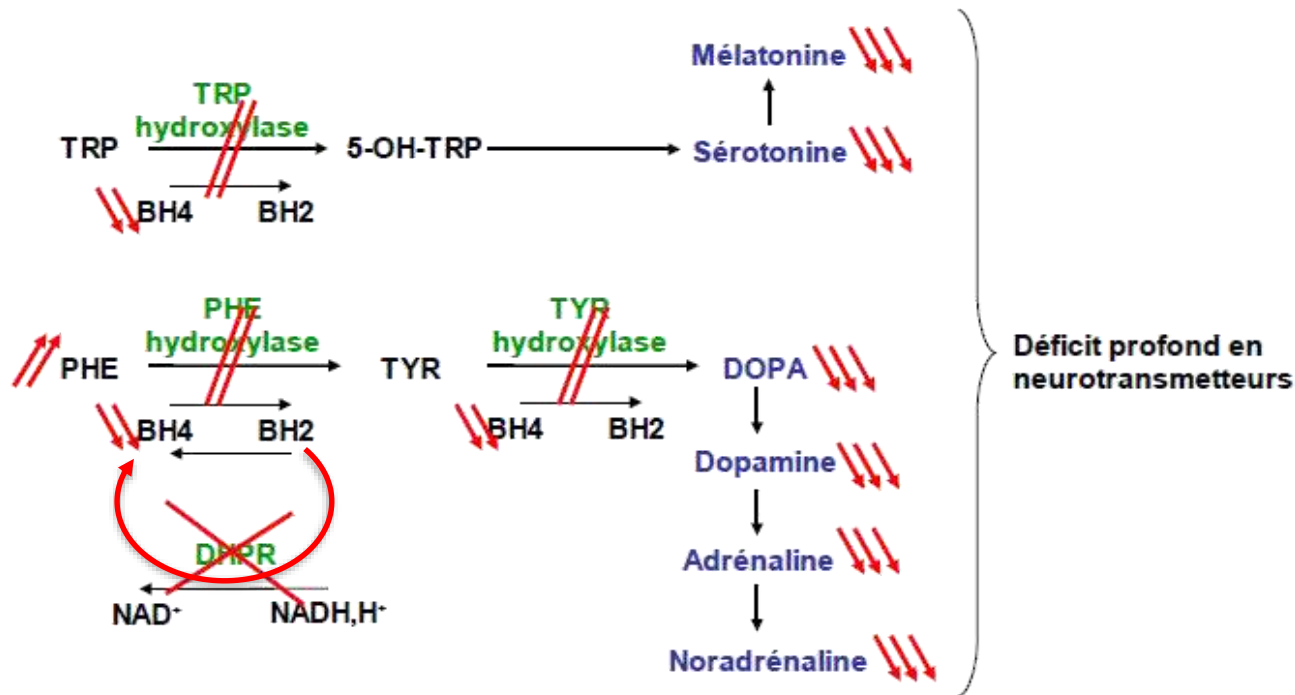
Physiopathologie d'une maladie métabolique

b) Métabolisme hépatique pathologique de la Phe



Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

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



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

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

VI. CATABOLISME DE LA PHÉNYLALANINE ET DE LA TYROSINE

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

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

2) Conséquences métaboliques :

À suivre : Conséquences métaboliques...

VI. CATABOLISME DE LA PHÉNYLALANINE ET DE LA TYROSINE

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

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

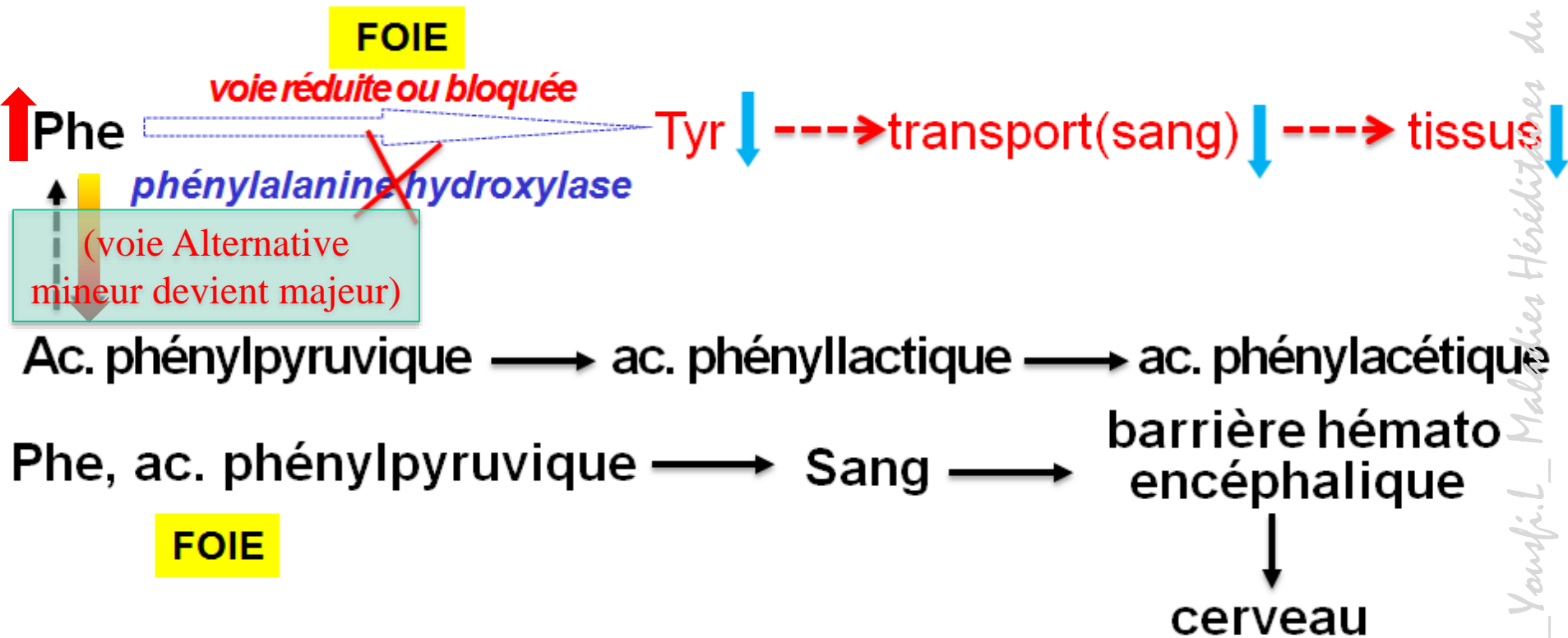
2) Conséquences métaboliques :

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

À suivre : Conséquences métaboliques...

Physiopathologie d'une maladie métabolique

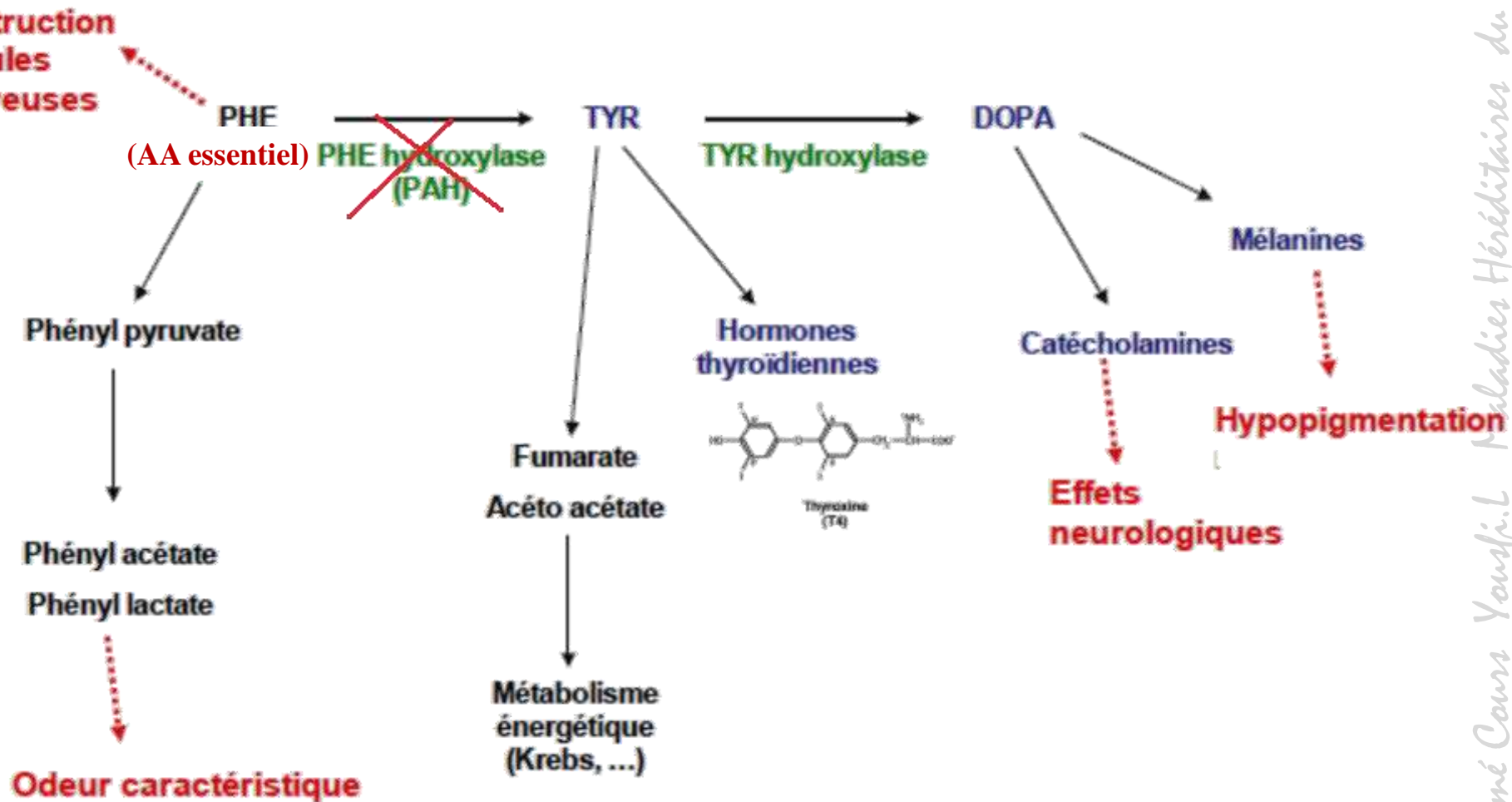
2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE



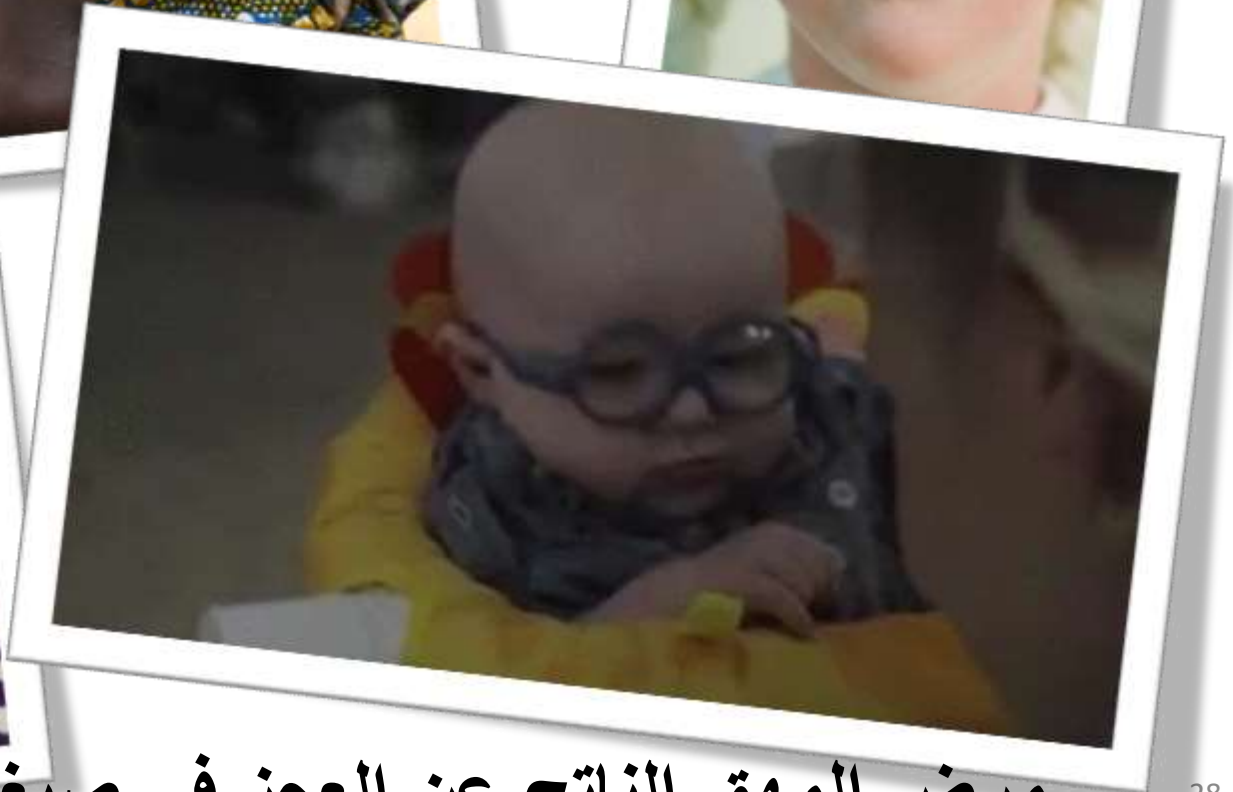
- ↗ Phe, c'est l'**hyperphénylalaninémie** ☠
- Présence d'ac. phénylpyruvique et de ses catabolites
- ↘ /absence de biosynthèse endogène de Tyr : Tyr devient AA indispensable

Physiopathologie d'une maladie métabolique

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE



Albinisme: déficit en mélanine

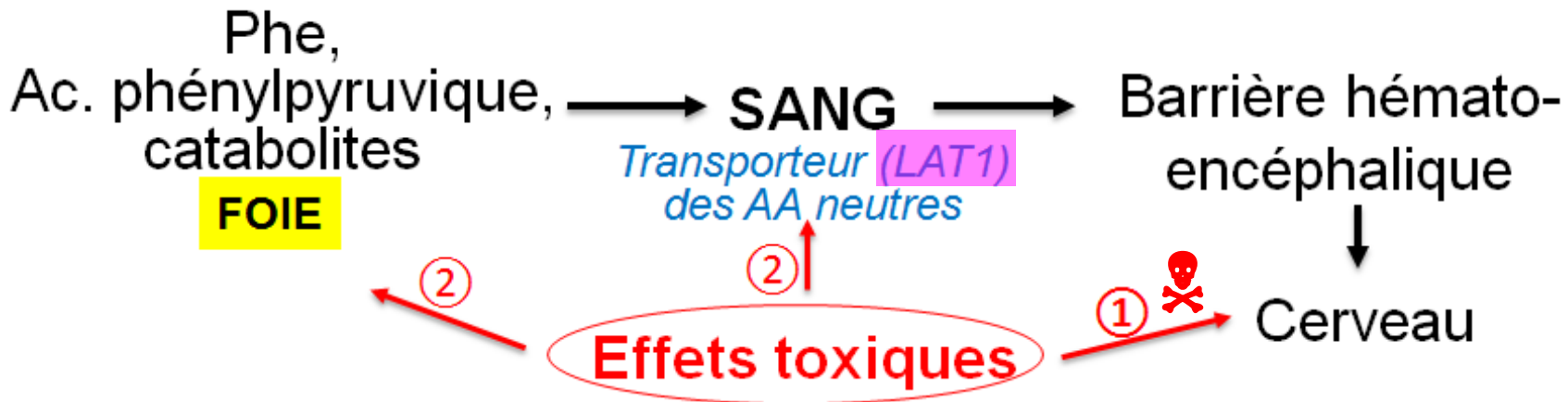


مرض المهق الناتج عن العجز في صبغة الميلانين

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Dues à l'hyperphénylalaninémie: toxicité



① toxicité directe: effet toxique direct sur le SN

② toxicité indirecte: ↑Phé ⇨ ↓Trp, Val, Leu, Ile, Thr, His

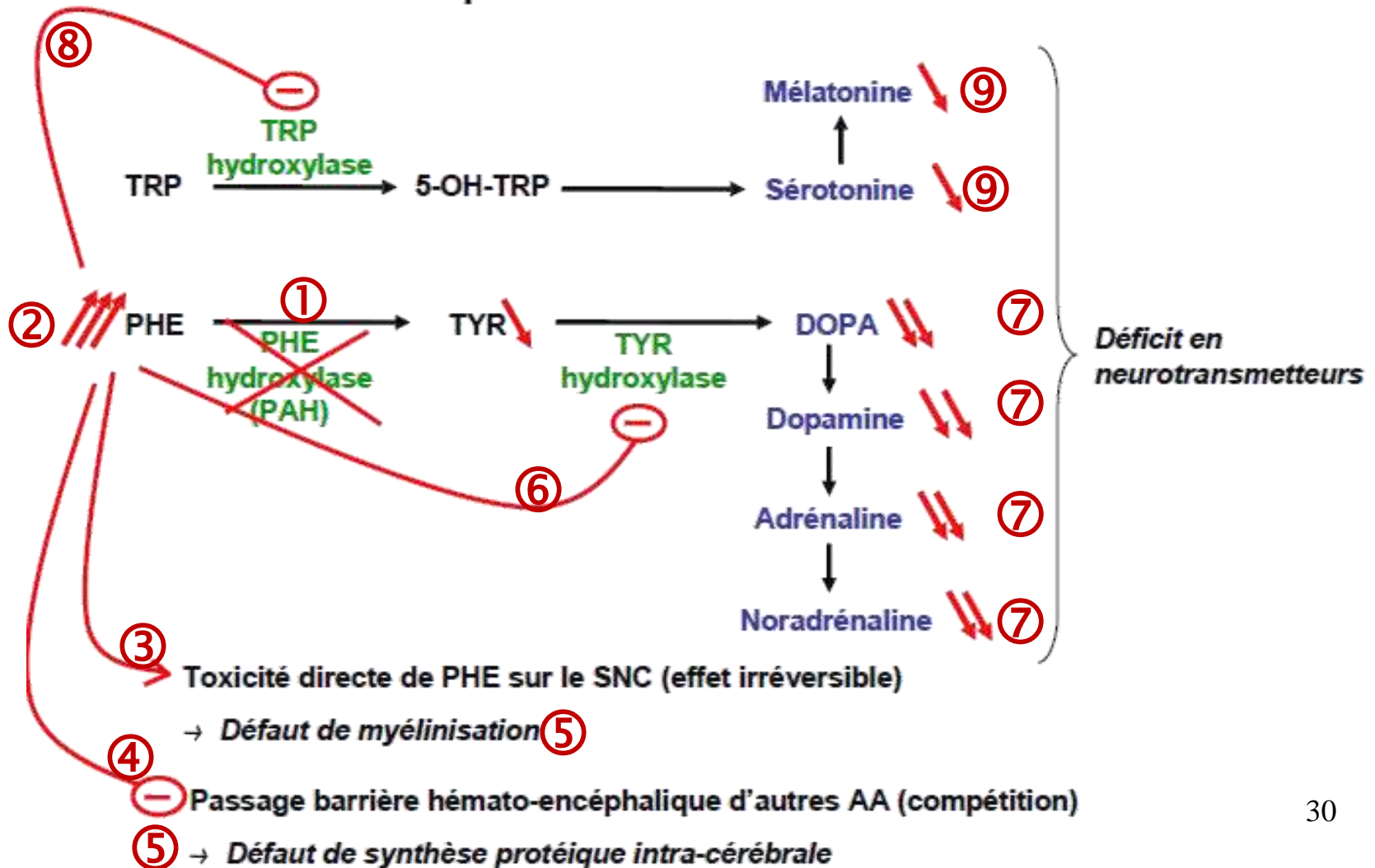
(par compétition du transport des AA neutres)

- ↓ Biosynthèses de protéines intracérébrales
- Anomalies de synthèse de la myéline

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

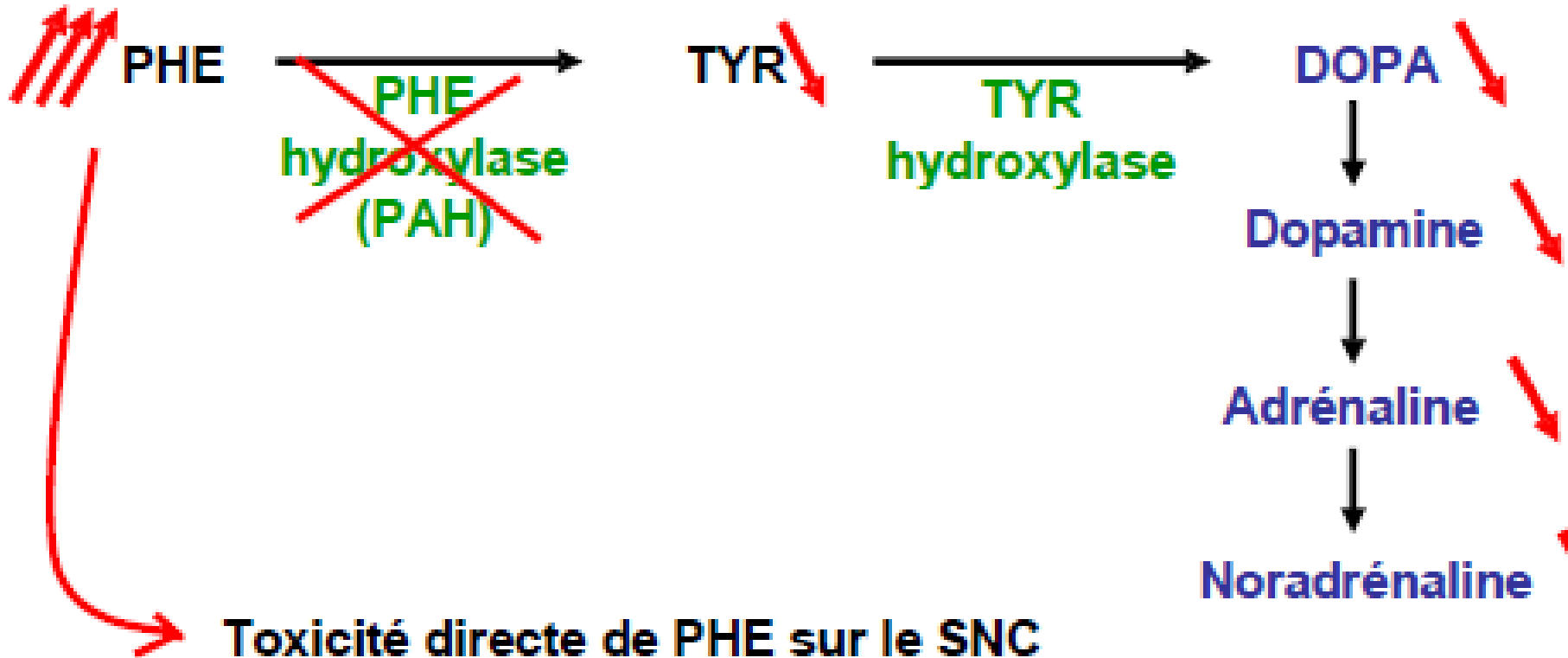
A. Dues à l'hyperphénylalaninémie:



Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Dues à l'hyperphénylalaninémie:



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

Phénylcétonurie(PCU)

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Dues à l'hyperphénylalaninémie:

- **toxicité de la PHE** au niveau du **cerveau et de ses fonctions** (*anomalies neuronales et myéliniques*); **d'autres métabolites secondaires** (*phénylactate, phénylpyruvate et phénylacétate*) peuvent jouer un **rôle dans la pathogénie de la PCU en modifiant le métabolisme** cellulaire neuronal et l'expression des gènes au niveau des neurones .
- En cas de déficit en PAH, **la TYR devient un acide aminé essentiel (AAE)**. Le déficit en **TYR, précurseur** de nombreux **neurotransmetteurs** (*dopamine, adrénaline et noradrénaline*) et de la **mélanine**, peut participer à la **pathogénie neurologique et cutanée** de la PCU.

Phénylcétonurie(PCU)

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Dues à l'hyperphénylalaninémie:

- ↑PHE plasmatique
 - ↑PHE cérébrale ⇒ toxicité; ↑acidité+métabolites cétoniques;
 - ↓AA neutres(intracérébrale)dont la plupart sont des **acides aminés essentiels, dont la TYR, TRP, qui sont à l'origine de nombreux neurotransmetteurs.**
 - Perturbation du métabolisme des AA intracérébraux (**perturbation de la synthèse protéique intracérébrale**).

Phénylcétonurie(PCU)

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Dues à l'hyperphénylalaninémie:

- des **anomalies du stress oxydant*** chez les patients PCU ont été décrit. Les **lésions cérébrales** sont initialement réversibles;
- Enfin, chez l'adulte non traité, on a mis en évidence une **augmentation du contenu en eau du cerveau** et seraient réversibles après réduction du taux de PHE

* Le stress oxydatif ou stress oxydant correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO).

Phénylcétonurie(PCU)

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

a) Dues à l'hyperphénylalaninémie:



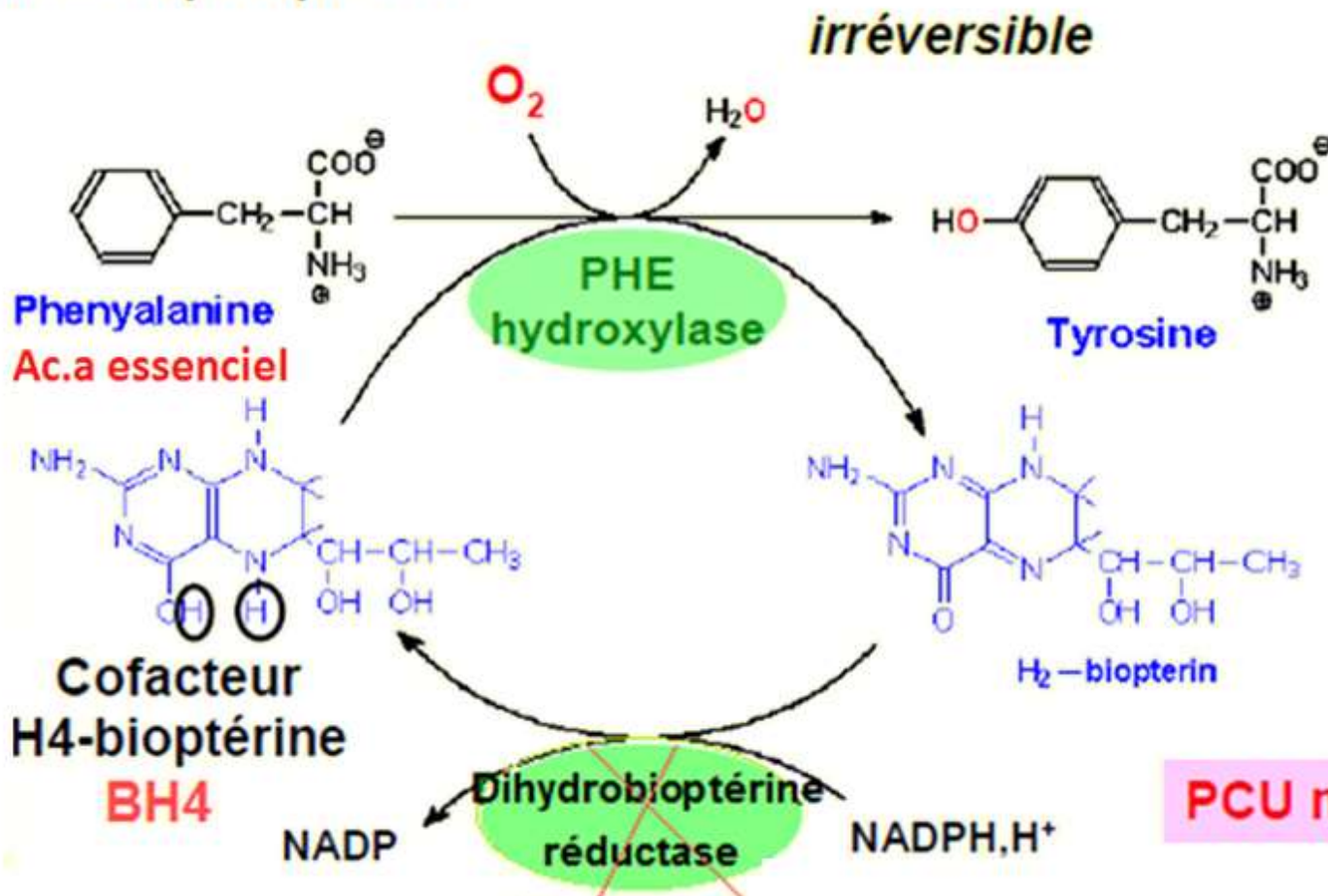
**Phénylcétonurie _ adulte non traité
(autiste /retard mental+++ /cheveux anormaux)**

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

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

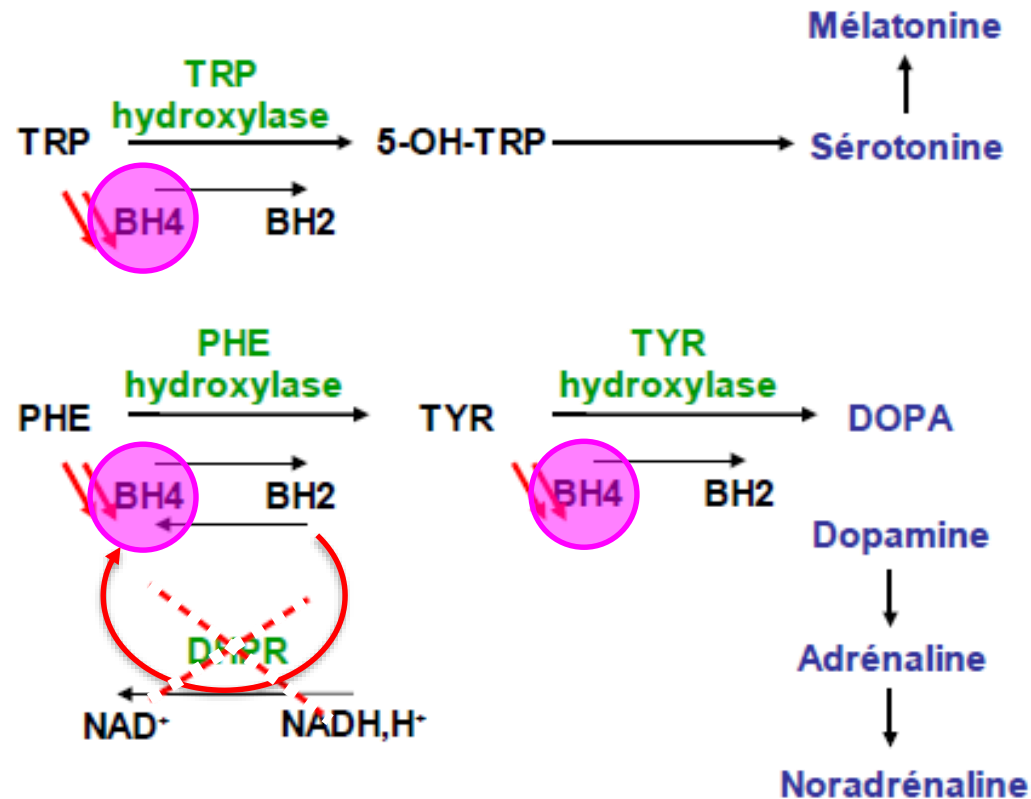
Synthèse hépatique +++



Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

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



Phénylcétonurie type 2: déficit en dihydrobioptérine réductase (DHPR)



déficit tétrahydrobioptérine (BH4)

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

c) Dues à la carence en tyrosine

Tyr : précurseur de 3 types de produits spécialisés:

1. Hormones thyroïdiennes:

T3 (triiodothyronine) et T4 (tétraiodothyronine ou thyroxine)

2. Catécholamines:

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

- Neurotransmetteur: **Dopamine** (SNC), **Noradrénaline**, (SN sympathique)
- Hormone : **Adrénaline** (médullosurrénale)

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

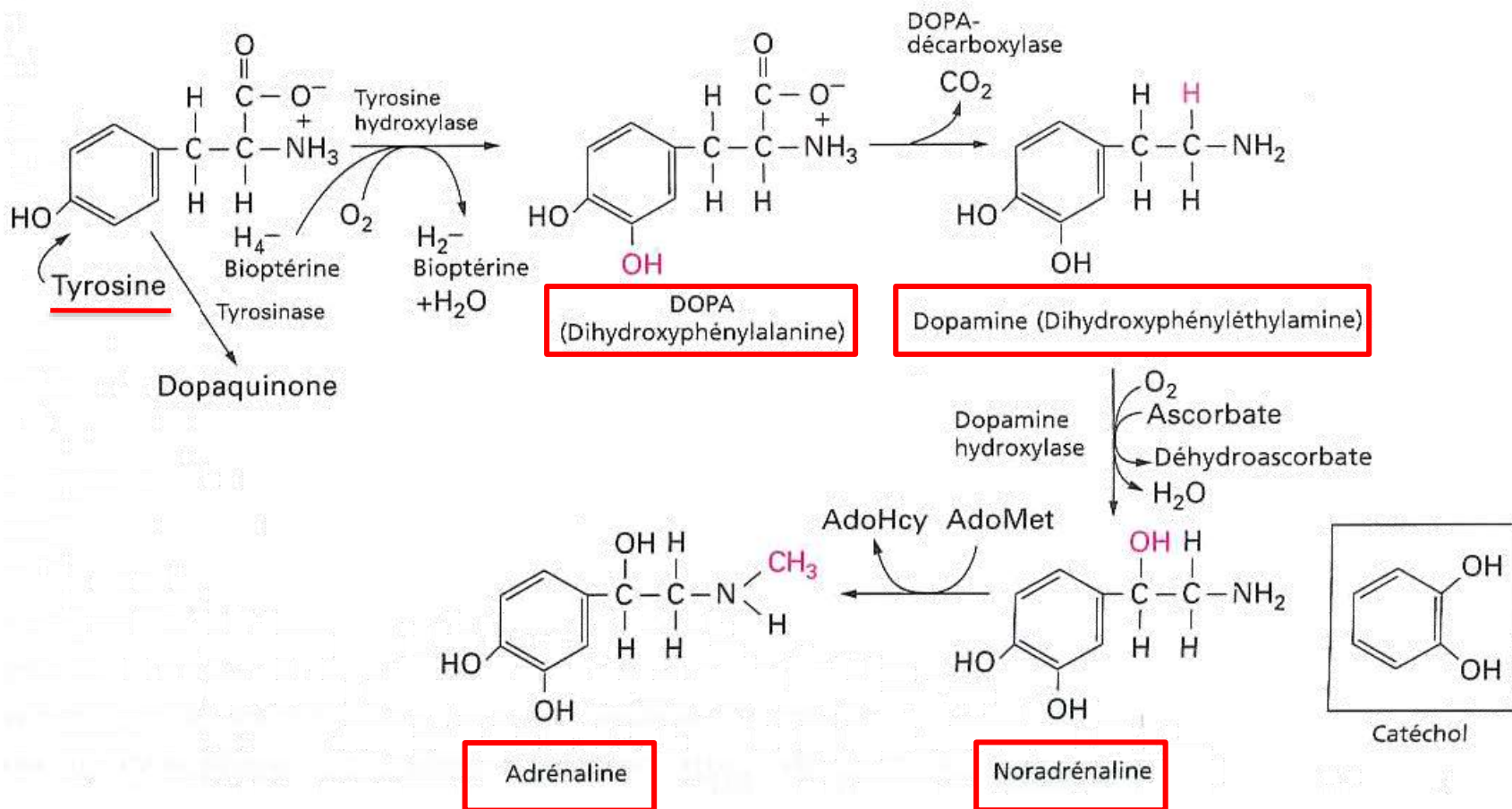
PCU non traitée, la carence en Tyr engendre:

- *Anomalies de la peau et des phanères (cheveux blonds, yeux bleus, teint pâle, eczéma)*
- *Altération de la synthèse des neurotransmetteurs*

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

c) Dues à la carence en tyrosine



La tyrosine est le précurseur des catécholamines

Physiopathologie d'une maladie métabolique la PCU

2) CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

d) Dues à la carence en tryptophane

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

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

VII. BASES MOLÉCULAIRES DE LA PHÉNYLCÉTONURIE

Phénylcétonurie(PCU)

1. CAUSES MOLECULAIRES DE L'HYPERPHENYLALANINEMIE

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

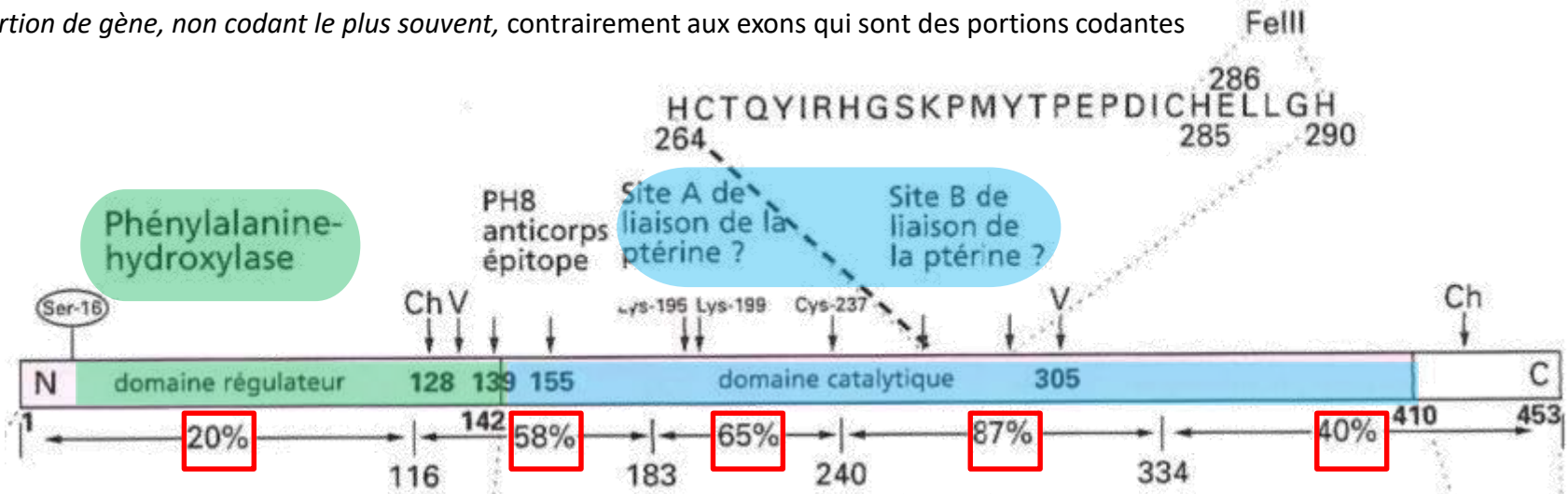
Phénylcétonurie(PCU)

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

- corrélations génotype-phénotype : exemples

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

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



taux de la formes classiques de PCU, selon la localisation des mutations

Phénylcétonurie(PCU)

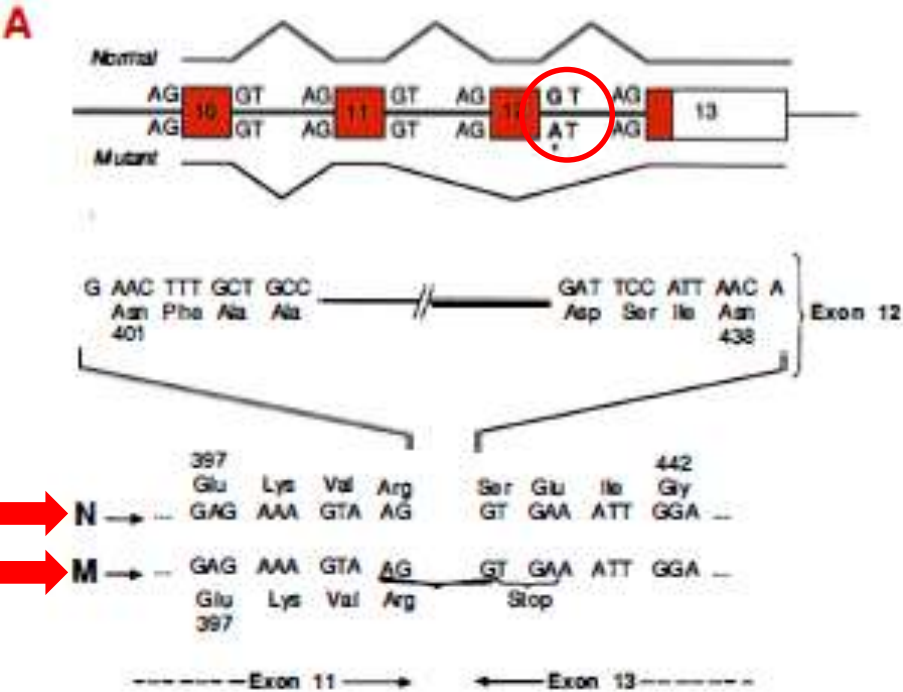


Figure A . Représentation schématique des produits de **l'excision épissage normal ou aberrant (mutation GT - AT au site donneur d'épissage de l'intron 12)** de l'ARN primitif du gène de PAH.

Figurent aussi les **séquences de l'ARNm de PAH normal (N) ou mutant (M)** qui montrent la "délétion," de /'exon 12 ainsi que le décalage de phase de lecture qui résultent de la mutation intronique.

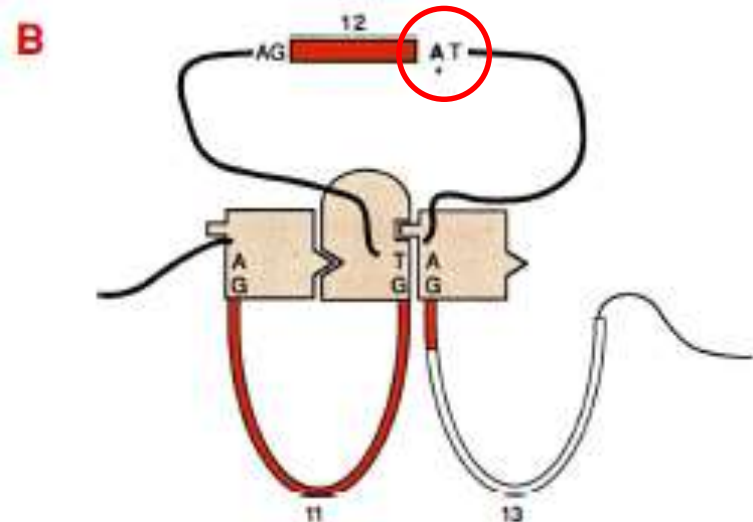


Figure B. Modèle pour l'excision anormale de l'exon 12 et de ses introns adjacents. Les «boîtes» représentent les structures hypothétiques impliquées dans le processus d'épissage. **La partie codante des exons est en rouge**, la partie 3' non codante en blanc. Les introns sont figurés par des traits épais et les séquences intergéniques par des traits minces. **L'astérisque en 1 -A et 1-8 montre le A substitué au G normal (ac adénylique à la place d'un acide guanylique)**

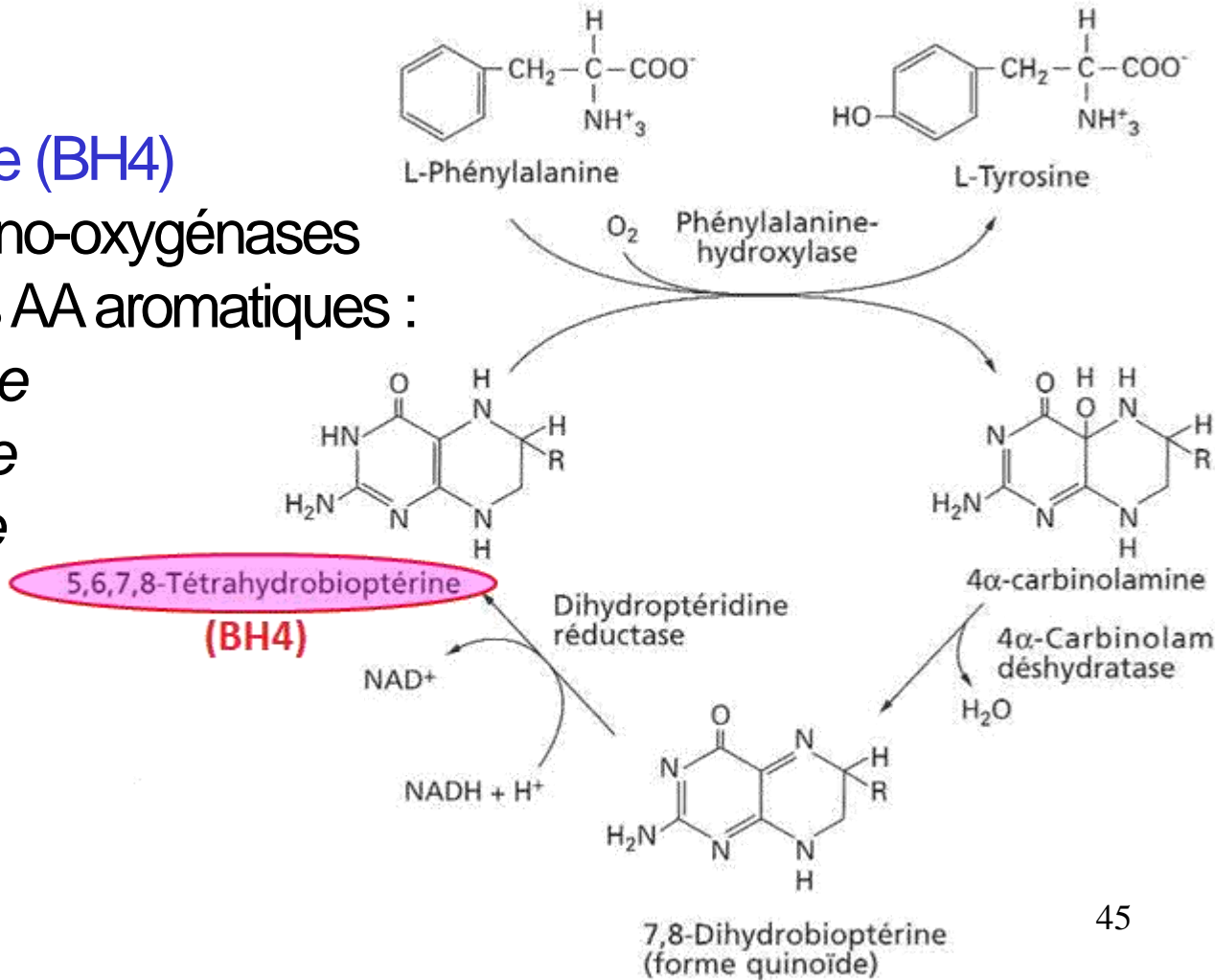
Phénylcétonurie(PCU)

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

- **Tétrahydrobioptérine (BH4)**

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

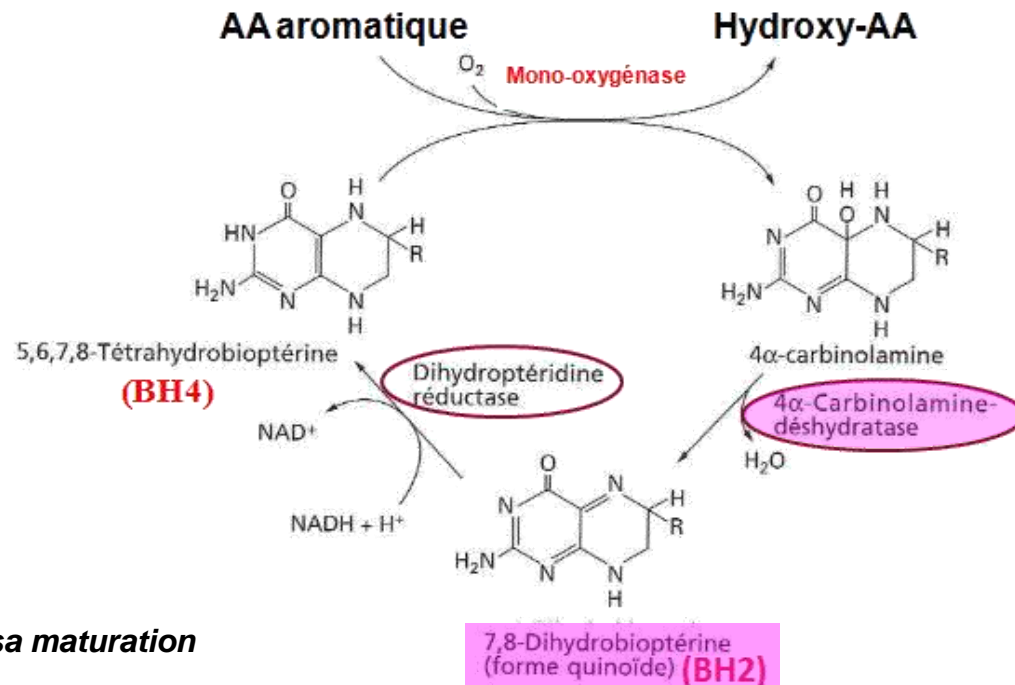
- *Phe hydroxylase*
- *Tyr hydroxylase*
- *Trp hydroxylase*



Phénylcétonurie(PCU)

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

- BH4 a une activité « chaperone-like^{*} » et ↑ stabilité de l'enzyme sous forme active (dimère, tétramère)
- Déficiences: dihydroptérine réductase (BH2)/carbinolamine réductase
d'où ➔ **carence des 3 AA aromatiques**



^{*}assiste la PAH dans sa maturation

VIII. DIAGNOSTIC

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

Diagnostic



A. Diagnostic de la phénylcétonurie

B. Dépistage biologique néonatal

- Sang prélevé à **J3**, déposé sur « carton Guthrie ». Le dépistage néonatal repose alors sur le ratio PHE/TYR
- Analyse à **J5** des AA du sang par chromatographie/spectrométrie de masse pour une prise en charge médicale des sujets positifs à J10

A. Confirmation diagnostic: Dosage de la phénylalaninémie

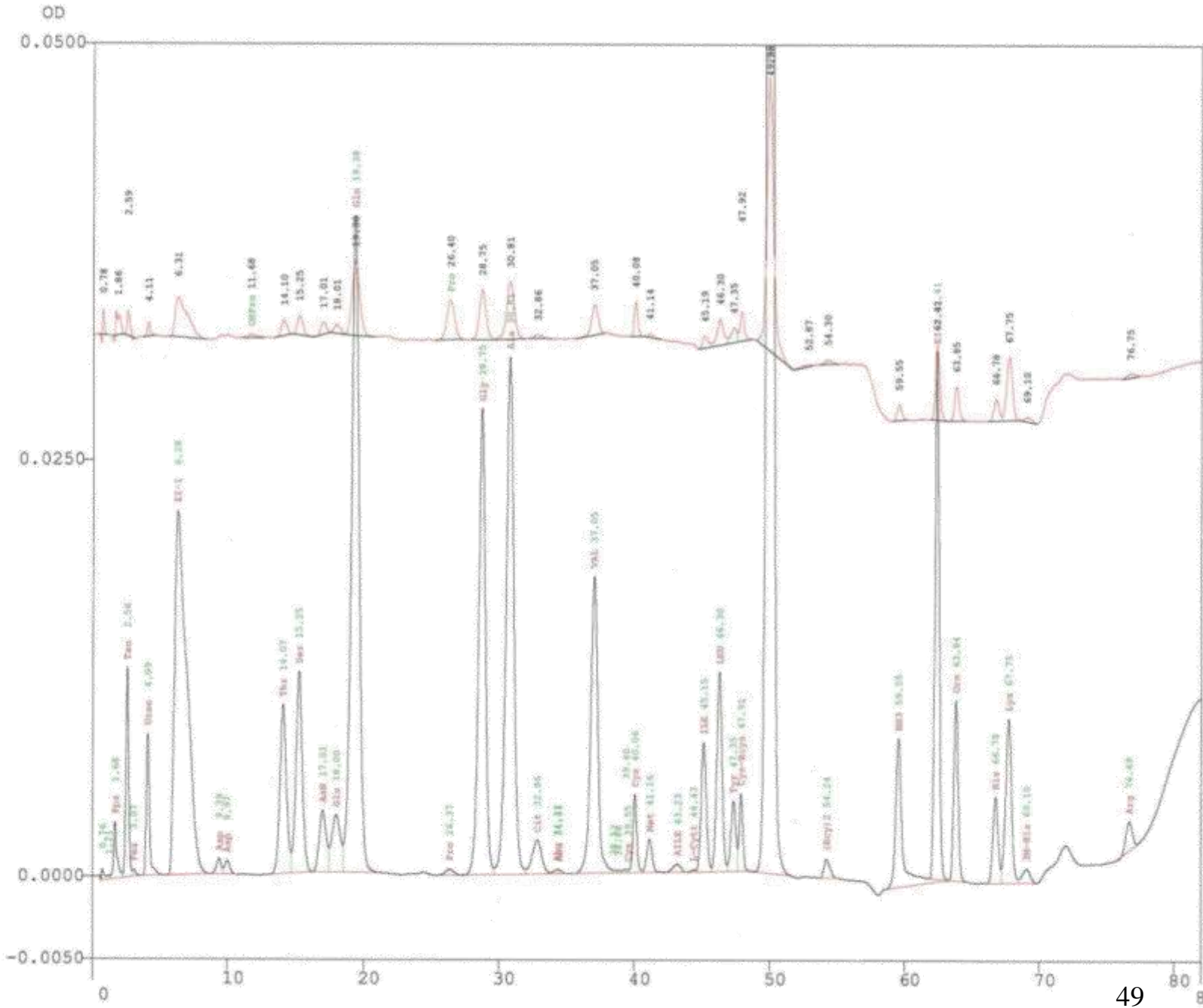
- Valeurs de référence : **45-65 $\mu\text{mol/l}$**
- Classification :
 - PCU typique : $> 1200 \mu\text{mol/l}$
 - PCU atypique : $600-1200 \mu\text{mol/l}$
 - Hyperphénylalaninémie modérée : $< 600 \mu\text{mol/l}$

Analysis Date: 2011.10.14 13:28:45
Report Date : 10/17/2011 10:15:03
Seq. No.: 48
Vial No.: 48

Volume : 30
Dilution(FV1): 4.00

Sample: p415c-3162

Chromatogram: 11012148.000
Standard: WAKO (11008168.000)
Parameter: 07/01/09-1
Runtime: 07/01/09-2
Report Format: 12mai2004



Diagnostic

1) Diagnostic de la phénylcétonurie

C. Bilan biologique du suivi thérapeutique

▪ biochimie

- suivi de la phénylalaninémie
- Dosage des bioptérides urinaires
- Activité DHPR (dihydroptéridine réductase)
- Test de charge en phénylalanine pour classification
- Test de sensibilité à la BH4 (tétrahydrobioptéridine) exogène (*saproptéridine*)

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

▪ génétique

- Recherche de la mutation familiale

★ Examens	Situations particulières ★
<i>Examens systématiques</i> ★	
Dosage de la phénylalanine (Phe) ★	Critère biologique majeur tant pour le bilan initial que pour le suivi En général réalisé sur carton Guthrie ★
Dosage des biptérimines urinaires et de l'activité dihydroptéridine réductase (DHPR) sanguine ★	Bilan initial pour dépister un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine (BH4) ★
Bilan hépatique ★	Bilan initial pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie et bilan de suivi nutritionnel ★
Chromatographie des acides aminés plasmatiques ★	Bilan initial pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie, lors du test au BH4 et pour le bilan de suivi nutritionnel ★
Test au BH4 ★	Peut se faire à tout âge Il permet de faire le diagnostic néonatal des porteurs d'une anomalie du métabolisme du BH4 et d'identifier les patients atteints de PCU sensibles au BH4 ★
Test de charge en Phe ★	Effectué d'emblée ou à l'âge de 2 à 3 ans pour une classification en PCU typique, atypique ou hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) ou lors d'un test au BH4 ★
Hémogramme ★	Bilan de suivi nutritionnel ★
Glycémie, créatinine, urée, ionogramme sanguin, protidémie, albuminémie ★	Bilan de suivi nutritionnel ★
Cholestérol, triglycérides ★	Bilan de suivi nutritionnel ★
Fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine ★	Bilan martial pour le suivi nutritionnel ★

Diagnostic

1) Diagnostic de la phénylcétonurie

- **DIAGNOSTIC DE CERTITUDE:**

- **Test de sensibilité au BH4** (tétrahydrobioptérine, un cofacteur de l'enzyme) : Quel que soit le niveau de PHE au dépistage, un dosage des bioptérines urinaires et de l'activité **DHPR (dihydroptéridine réductase)** sanguine doit être fait de façon systématique pour dépister un déficit du métabolisme du BH4. **Un patient est dit sensible au BH4 quand le taux de PHE plasmatique baisse d'au moins 30 % après une dose unique de 20 mg/kg de BH4**

Diagnostic

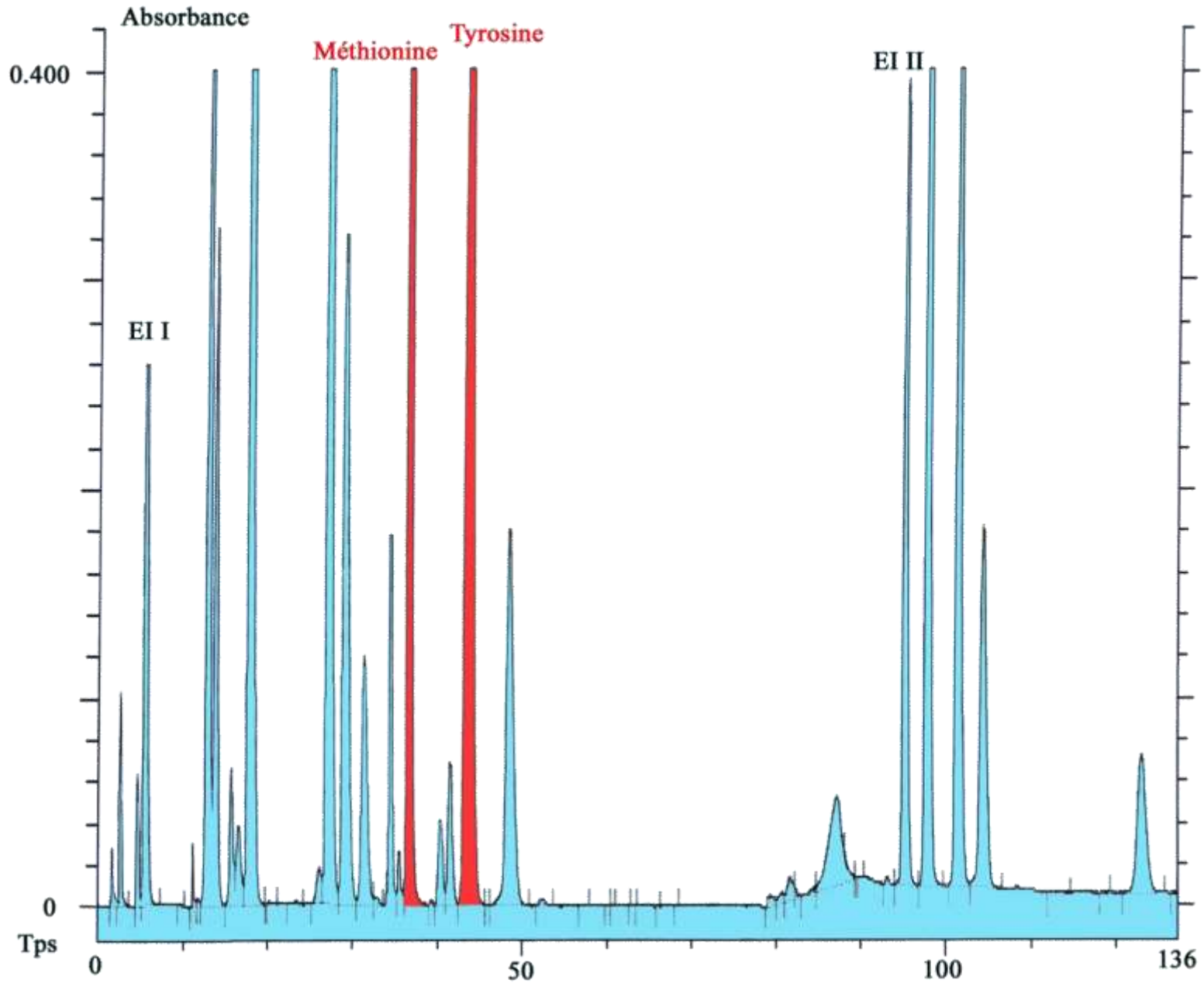
2) Diagnostic de la tyrosinémie

- **DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :**

- Chromatographie des **acides aminés plasmatiques** et urinaires
- Dosage de la *succinylacétone et de l'acide δ aminolévulinique* *dans les urines*
- La présence de succinylacétone dans le plasma et urines est un **signe pathognomonique** de la tyrosinémie de type I



TYROSINEMIE DE TYPE I : AMINOGRAMME PLASMATIQUE



IX. TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS

Phénylcétonurie(PCU)

IX.TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS:

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

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

Phénylcétonurie(PCU)

IX.TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS:

A.TRAITEMENT:

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

Phénylcétonurie(PCU)

IX.TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS:

A.TRAITEMENT:

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

Phénylcétonurie(PCU)

IX.TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS:

B.SUIVI DES PATIENTS PCU :

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

Prochaine chapitre

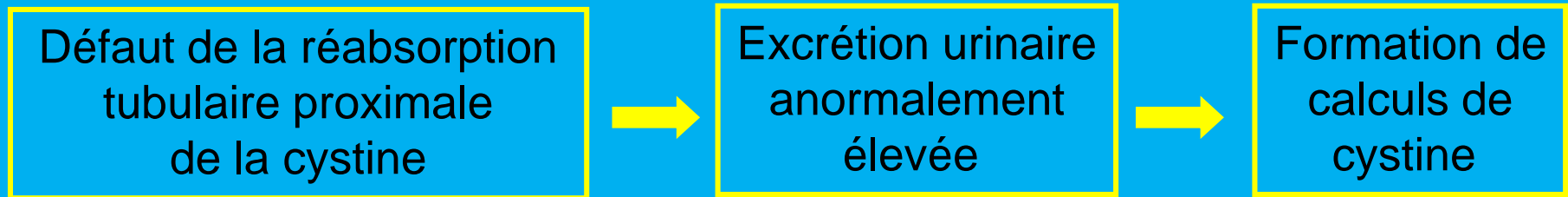
CHAPITRE III

Anomalies du métabolisme du glycogène

Glycogénoses

LA CYSTINURIE

La cystinurie est une anomalie héréditaire du transport rénal et intestinal de la cystine et des acides aminés dibasiques : ornithine, arginine, lysine.



- La cystinurie est transmise sur un mode autosomique récessif
- Incidence des homozygotes en France: 1/20000 naissances

Il existe trois types de cystinuries:

- **Type I:** le gène déterminant le type I est *SLC3A1*, localisé en 2p16.3 ; le mode de transmission est complètement récessif, la cystine et les acides aminés dibasiques ne sont pas absorbés au niveau intestinal
- **Types II et III:** le gène déterminant les types II et III est *SLC7A9*, localisé sur le chromosome 19, 19q31.1; le transport intestinal est moins altéré que dans le type I

Aspects cliniques et biologiques :

Les valeurs normales de la cystinurie sont inférieures à 200 $\mu\text{moles} / \text{jours}$ (10 à 100 $\mu\text{moles/l}$).

La limite de solubilité de la cystine dans les urines correspond à une élimination comprise entre 1000 $\mu\text{moles} / \text{j}$ à pH 7 et 2000 $\mu\text{moles} / \text{j}$ à pH 7,5.

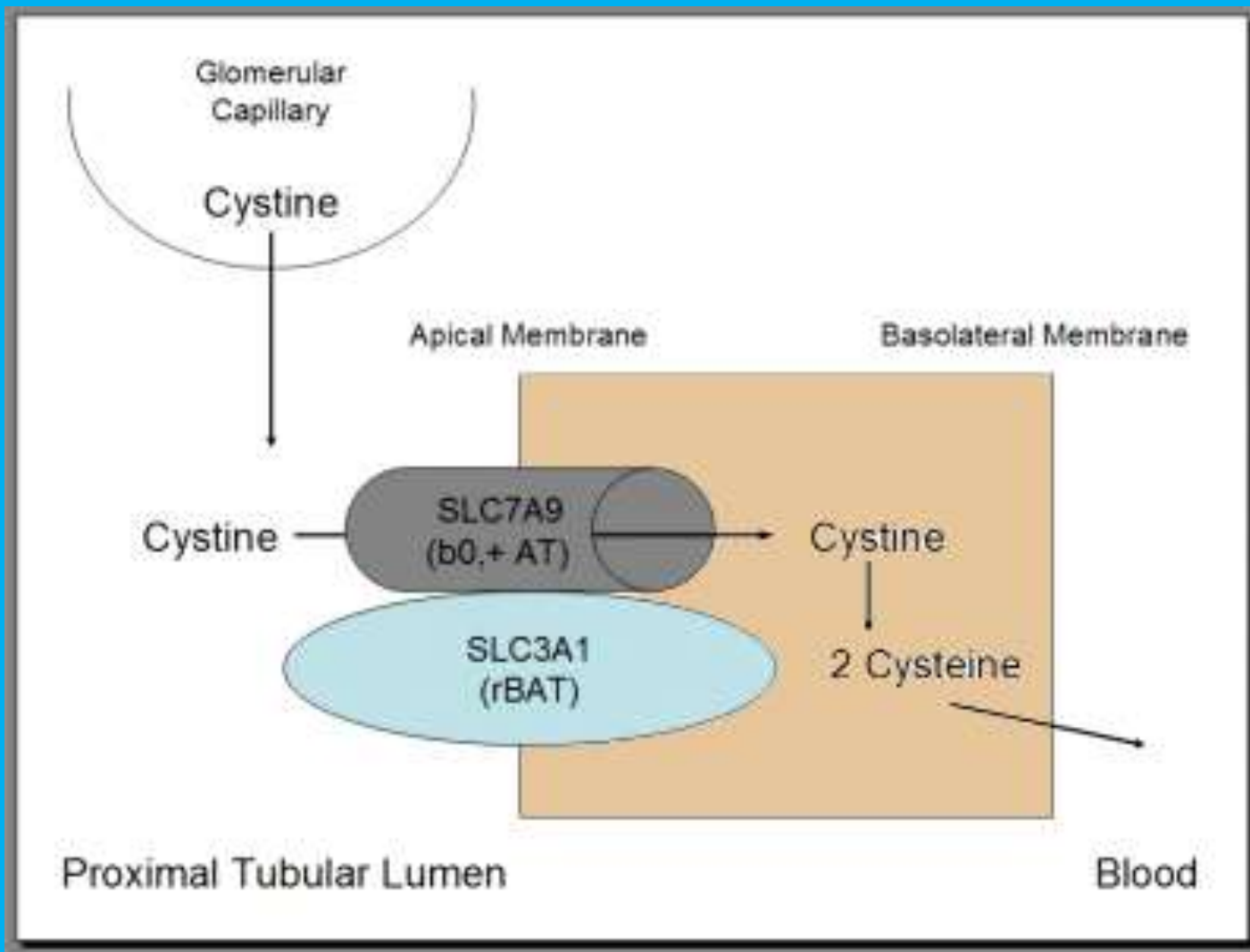


Schéma représentant le transporteur de la cystine des cellules tubulaires rénales proximales

- **dans les trois types, les homozygotes** ont une excrétion de **cystine** comprise entre 2500 et 5000 μmoles / jour et sont atteints de lithiases
- **dans le type I hétérozygote**, l'aminocidurie est normale, ils ne sont jamais lithiasiques
- **dans le type III, les hétérozygotes** ont une excrétion de cystine modérément élevée et sont indemnes de lithiase
- **dans le type II, les hétérozygotes** ont une excrétion de cystine pouvant atteindre 2500 μmoles / jour et peuvent développer une lithiase.

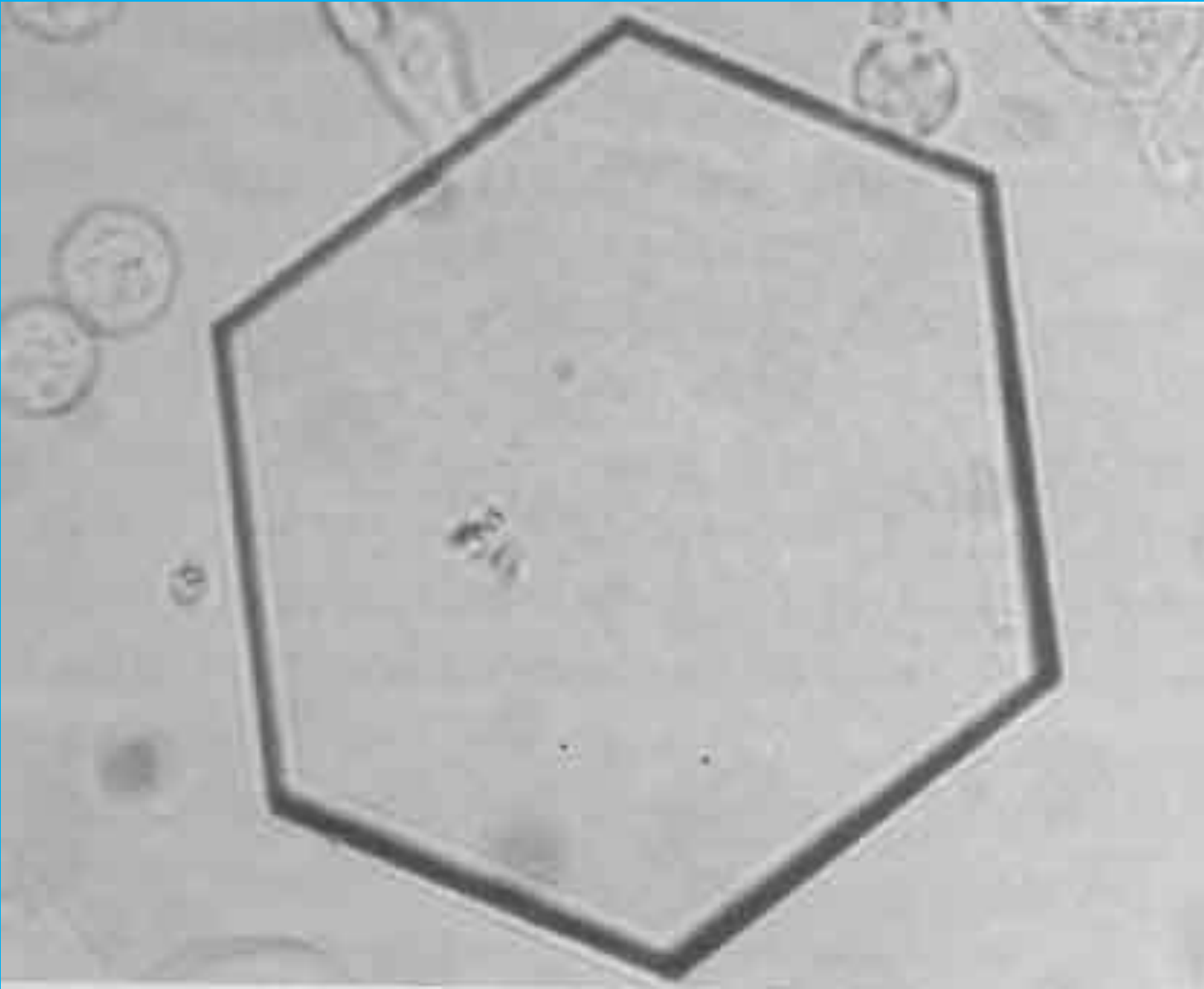
Les manifestations cliniques sont celles d'une lithiase :

- dysurie
- hématurie
- rétention aiguë d'urines, infections urinaires
- coliques néphrétiques

Les examens biologiques :

- la présence dans les urines de cristaux hexagonaux de cystine est **pathognomonique**
- la réaction de BRAND au nitroprussiate de sodium sur des urines fraîches du matin, donne une coloration rouge, lorsque la **cystinurie dépasse 300 $\mu\text{moles/l}$**
- chromatographie des acides aminés dans les urines

Cristal de cystine dans les urines



L'âge au diagnostic est variable : dès les premières années de la vie ou plus souvent au cours de la deuxième ou de la troisième décennie.

Les calculs sont souvent volumineux, multiples, bilatéraux et faiblement radio-opaques.

Calcul de cystine

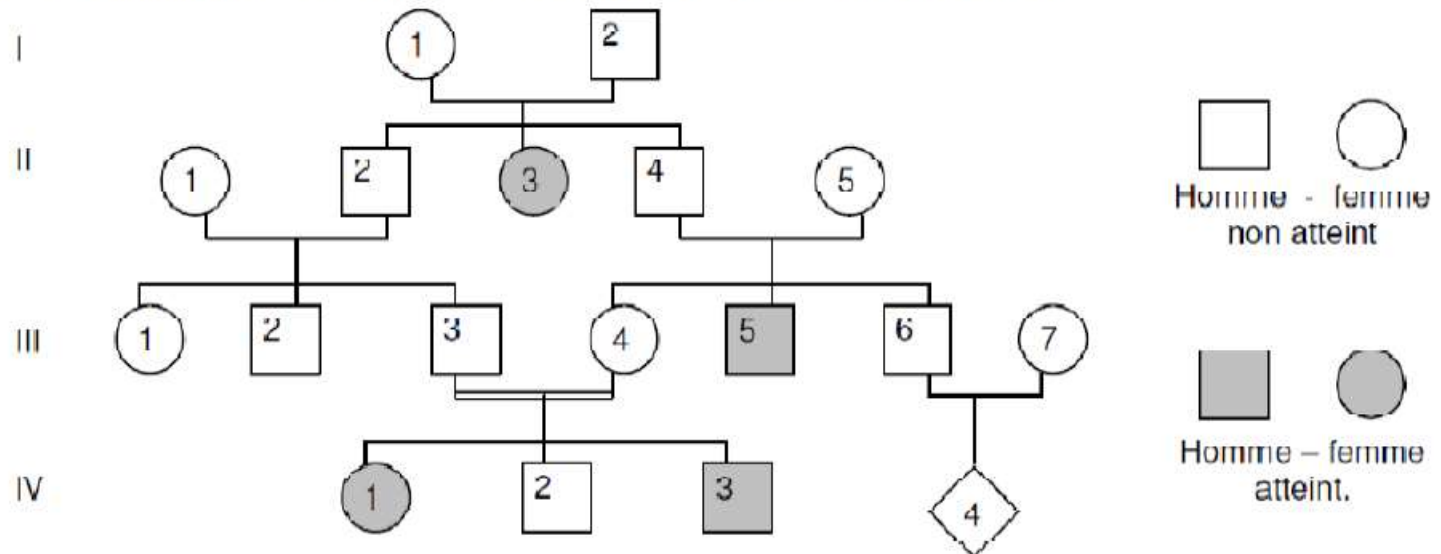


La Phénylcétonurie: bases moléculaires de la physiopathologie

Taux sanguin de phénylalanine recommandés

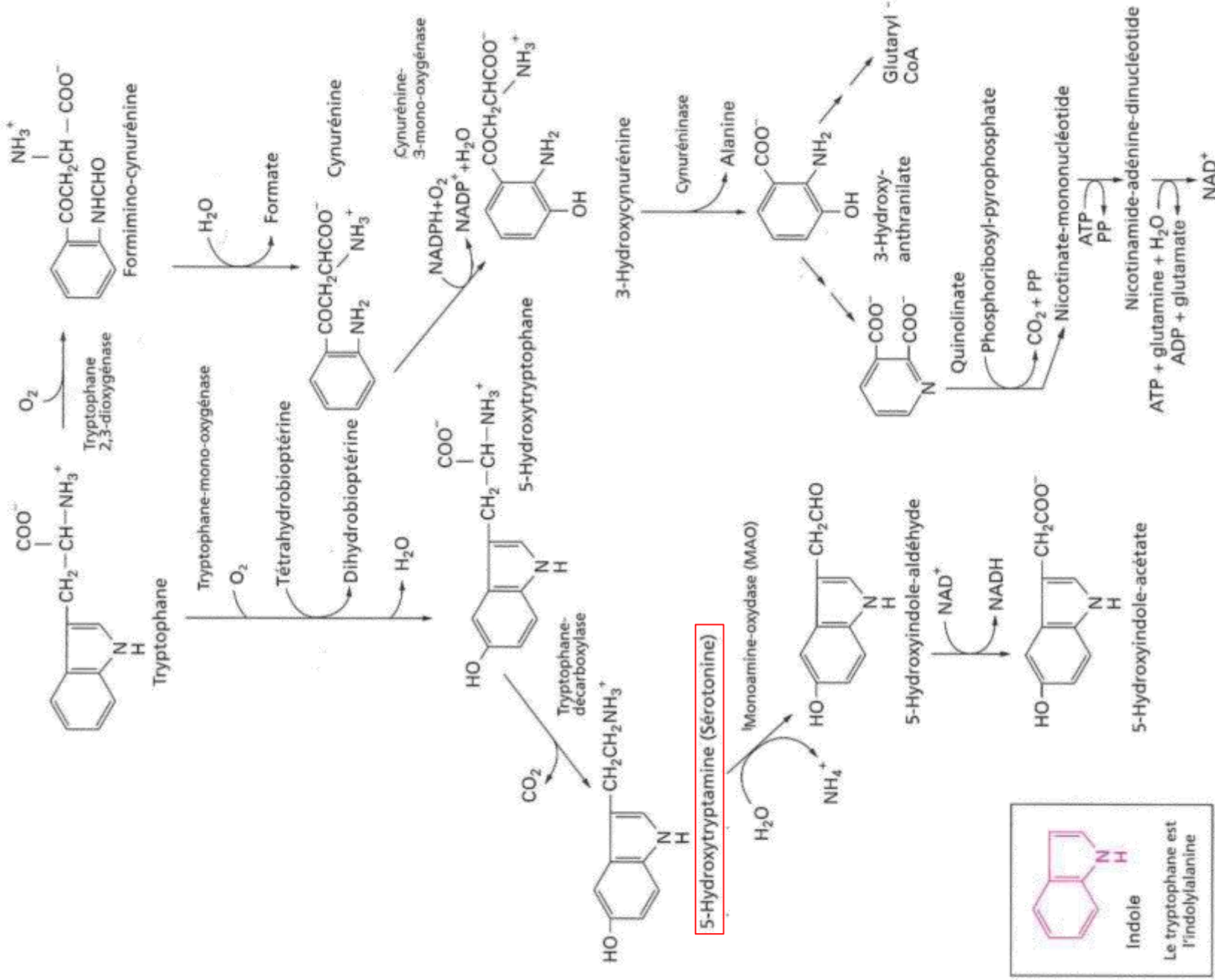
Age du patient	Taux de phénylalanine en $\mu\text{mole/l}$
0-6 ans	120-360
7-14 ans	240-480
Adolescent-Adulte	<700
Femme enceinte	60-250

Arbre généalogique d'une famille présentant des cas de phénylcétonurie



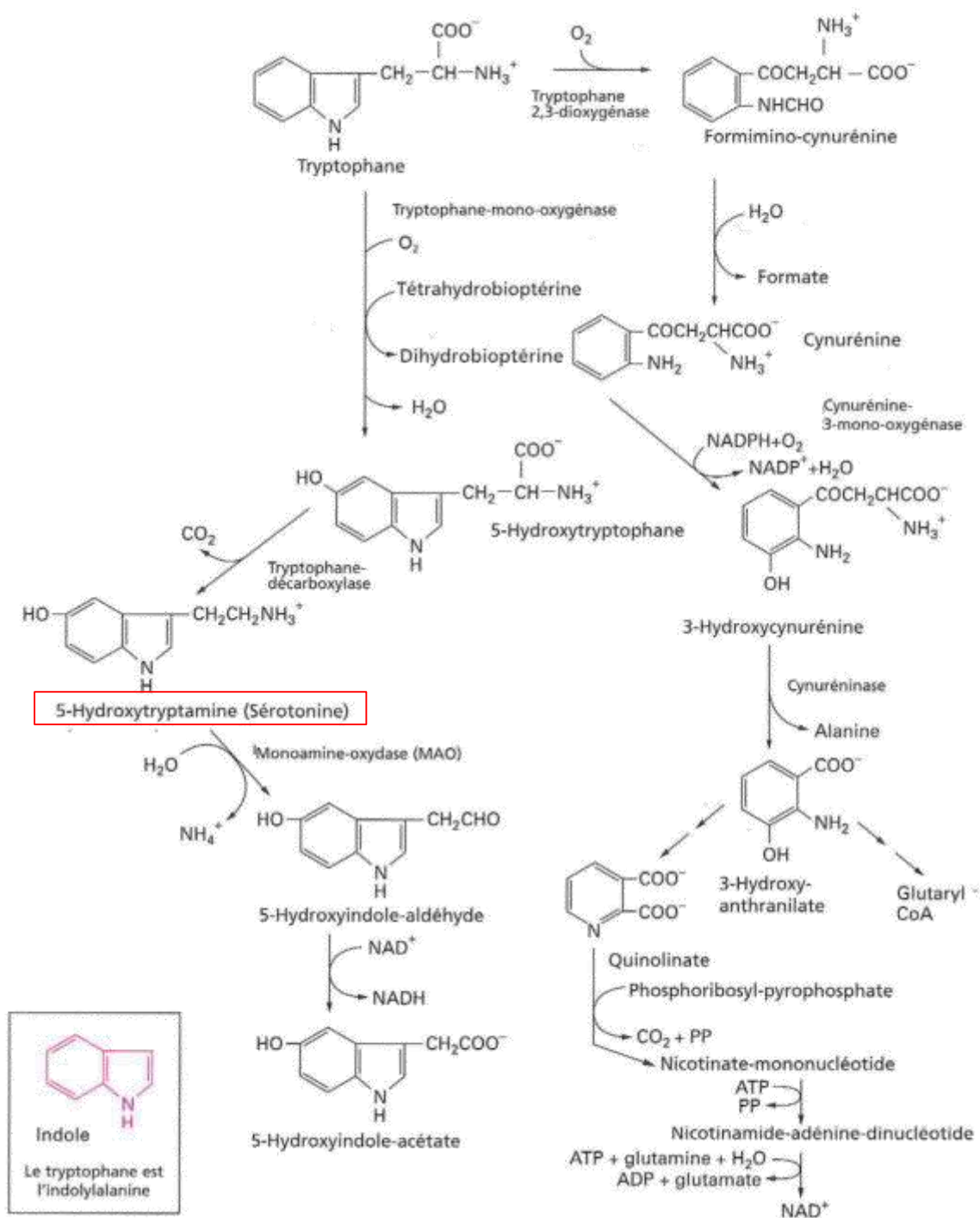
Examens	Situations particulières
Examens systématiques	
Dosage de la phénylalanine (Phe)	Critère biologique majeur tant pour le bilan initial que pour le suivi En général réalisé sur carton Guthrie
Dosage des biptérimines urinaires et de l'activité dihydroptéridine réductase (DHPR) sanguine	Bilan initial pour dépister un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine (BH4)
Bilan hépatique	Bilan initial pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie et bilan de suivi nutritionnel
Chromatographie des acides aminés plasmatiques	Bilan initial pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie, lors du test au BH4 et pour le bilan de suivi nutritionnel
Test au BH4	Peut se faire à tout âge Il permet de faire le diagnostic néonatal des porteurs d'une anomalie du métabolisme du BH4 et d'identifier les patients atteints de PCU sensibles au BH4
Test de charge en Phe	Effectué d'emblée ou à l'âge de 2 à 3 ans pour une classification en PCU typique, atypique ou hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) ou lors d'un test au BH4
Hémogramme	Bilan de suivi nutritionnel
Glycémie, créatinine, urée, ionogramme sanguin, protidémie, albuminémie	Bilan de suivi nutritionnel
Cholestérol, triglycérides	Bilan de suivi nutritionnel
Fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine	Bilan martial pour le suivi nutritionnel

V. Voies métaboliques du Tryptophane



V. Voies métaboliques du Tryptophane

Biosynthèse de la sérotonine à partir du tryptophane



FIN DU CHAPITRE 2

[...Chapitre 3 suivant : Glycogénoses](#)