

UE8 : Nutrition - Métabolisme  
Pr Puy  
Le 28/10/19 à 13h30  
Ronéotyppeur : Zoé Teillard  
Ronéoficheur : Laura Totin

**Cours 9 (2/2):**  
**Métabolisme intermédiaire et normal**  
**des acides aminés**

*Le professeur ne relit pas la ronéo.*

*Ce cours est la suite de celui débuté le 21 octobre.*

*TRP = tryptophane*

*PHE = phenylalanine*

*TYR = tyrosine*

*PCU = phenylcétonurie*

## SOMMAIRE

### **II) Métabolisme du tryptophane**

4/ Pathologies

5/ Conclusion

### **III) Métabolisme de la phénylalanine**

1/ Phénylcétonurie classique (type I)

2/ Phénylcétonurie maligne (type II)

### **IV) Métabolisme de la tyrosine**

1/ Synthèse des catécholamines

2/ Synthèse de la mélanine

3/ Synthèse des hormones thyroïdiennes

4/ Catabolisme hépatique

5/ Pathologies : vue d'ensemble

6/ Alcaptonurie

7/ Tyrosinose de type I

8/ Tyrosinose de type II

## II) Métabolisme du tryptophane

### 4/ Pathologies

#### LA PELLAGRE :

La pellagre est une maladie causée par une insuffisance d'apport en **tryptophane ou en vitamine PP** = acide nicotinique = vitamine B3 = niacine. Le NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup> ne peuvent donc pas être fabriqués.

Les sources de TRP sont : les viandes, les œufs, le lait (=production animale++)

Les sources de vit. PP sont : les viandes, les poissons, les œufs, les légumes secs

La pellagre est donc une maladie retrouvée dans les pays pauvres ou l'alimentation est surtout constituée de maïs et de riz, elle émerge aussi dans les pays développés avec les mouvements de végétarisme.

Les causes primaires sont :

- une carence nutritionnelle
- la maladie d'Hartnup (détaillée plus loin)

Les causes secondaires (=la carence est une conséquence d'une autre maladie) sont :

- un alcoolisme chronique
- un syndrome de malabsorption (=Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin)
- des médicaments qui bloquent la vit.PP ou attaquent les muqueuses
- des tumeurs carcinoïdes du grêle (=dérégulation du métabolisme du TRP=>production anormale de sérotonine)

La pellagre se caractérise donc par un **manque de NAD et NADP** qui sont indispensables aux réactions d'oxydo-réduction, à la chaîne respiratoire (rendement énergétique) et à la synthèse des acides gras.

Les signes cliniques sont donc en rapport avec cette carence et touchent surtout :

- le tissu **cérébral**, qui est particulièrement sensible aux dépenses énergétiques
- les tissus à **renouvellement rapide** comme le tube digestif ou la peau (en particulier les zones photoexposées ou les besoins énergétiques sont particulièrement importants pour réparer les altérations dues aux UV)

On parle de la règle des 3D :

- Démence : Le tissu nerveux est très sensible à la carence énergétique
- Dermatose : Au niveau des zones photoexposées
- Diarrhée chronique : abrasion des muqueuses du tube digestif

Le diagnostic biologique se base sur le dosage de la niacine et de ses métabolites urinaires. On doit donc retrouver un taux de méthylnicotinamide urinaire effondré.

Le traitement consiste à retrouver une alimentation non carencée avec une supplémentation en vitamine PP. Souvent dans les pays pauvres les carences sont multi-vitaminiques ; on utilise donc des substrats polyvitaminés.

## LA MALADIE D'HARTNUP

C'est une maladie génétique du métabolisme, elle est autosomique récessive. Les transporteurs des AA ont muté, ce qui crée des **troubles de la réabsorption tubulaire rénale des AA**. Ces transporteurs mutés sont peu spécifiques et on retrouve ce défaut d'absorption pour tous les AA aromatiques, ce qui provoque :

=> aminoacidurie = AA dans les urines

=> rétention AA dans les intestins (TRP++)

Les signes cliniques apparaissent entre 3 et 7 ans (avant TRP apporté par placenta et stock) il s'agit :

- de rash cutanés pellagroïdes sur la peau photoexposée
- de problèmes neurologiques (ataxie = troubles de l'équilibre, du mouvement etc....)

Le diagnostic se fait par la présence d'AA spécifiques dans les urines avec recherche des dérivés du catabolisme du TRP par la flore intestinale (excès de scatol dans les selles).

Le traitement consiste en l'administration de vit.PP puisque cela permet un by-pass du TRP, on arrive directement à l'acide nicotinique qui lui est absorbé normalement.

## V) Conclusion

Le TRP est un AA essentiel. Il est composé d'un noyau indol responsable du catabolisme à noyau ouvert (=95%) => NAD/NADP dans le foie. Source d'énergie par l'Aceto acetylCoa

Le TRP s'engage aussi dans un catabolisme à noyau fermé (=1%) => sérotonine (intestin, SNC, plaquettes)  
=> mélatonine (SNC)

Le TRP qui reste dans l'intestin produit les noyaux indol et scatol dans les selles par bactéries intestinales.

### III) Métabolisme de la phénylalanine

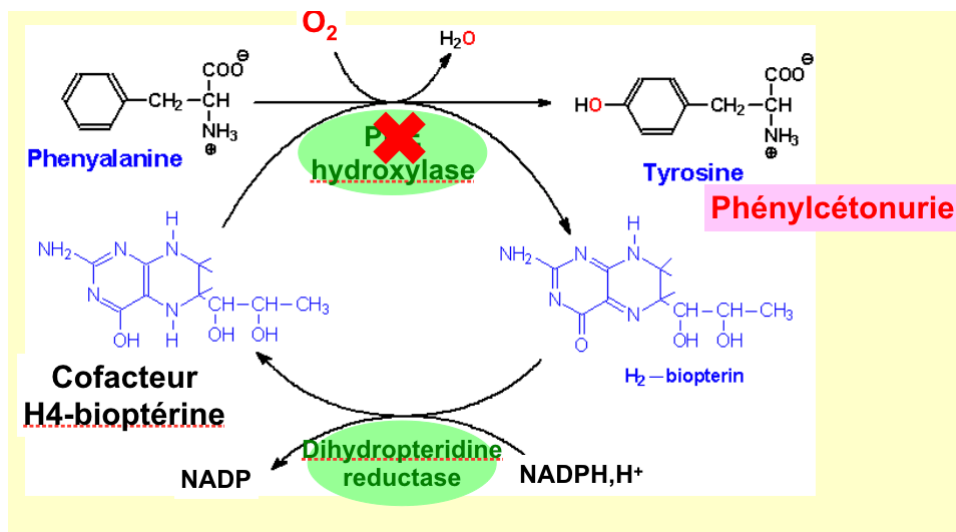
La phénylalanine est un AA essentiel, aromatique dont la synthèse se fait dans le foie.

La PHE donne la TYR par la PHE hydroxylase, c'est une hydroxylation classique, irréversible car la TYR est immédiatement investie dans la voie des métabolites de la TYR. Cette PHE hydroxylase nécessite pour fonctionner d'être en permanence régénérée par la Dihydroptéridine reductase avec la bioptérine (H2 ou H4) comme cofacteur. Cette régénération consomme du NADPH,H<sup>+</sup> (puisque'on est dans une logique anabolique) et permet une réaction d'oxydo réduction.

#### 1/ Phénylcétonurie classique (de type I)

La phénylcétonurie classique est une maladie innée du métabolisme, héréditaire que l'on trouve chez l'enfant de manière relativement fréquente : 1/25000. C'est une maladie autosomique récessive, donc les individus hétérozygotes sont encore plus nombreux que cela.

La mutation responsable de cette maladie touche le gène codant pour la **PHE hydroxylase** qui ne fonctionne plus.



Si la PHE hydroxylase est bloquée, la synthèse de TYR est impossible et il y a une accumulation de PHE qui va être transformée puis excrétée dans les urines (car polaire).

Quand la PHE s'accumule, soit elle ressort dans les urines sous forme de phénylcétonurie, soit elle est transaminée par la PHE transaminase qui produit du phenylpyruvate. Ce phenylpyruvate s'accumule et produit du **phenylacétate** et du phenyllactate dont la neurotoxicité est extrêmement élevée.

Pour résumer, le problème dans la phénylcétonurie de type I est que la PHE n'est pas hydroxylée mais transaminée.

Les signes cliniques apparaissent à la fin de la première année de vie :

- arriération mentale sévère irréversible
- retards psychomoteurs de croissance, microcéphalie
- troubles de la pigmentation =>état grabataire chroniques

Les signes biologiques sont :

- Une nette augmentation de la PHE dans le sang, activation de la voie secondaire de transamination et augmentation de phenylpyruvate et de phenyllactate dans les urines.
- Anomalie de la TYR donc chute des catécholamines, chute de la mélanine (pas mélatonine!!!), altération des hormones thyroïdiennes.
- Anomalie de TRP : s'il a trop de PHE, un encombrement apparait au niveau des récepteurs du TRP, et une compétition se met en place entre PHE et TRP, associée à une chute de sérotonine.

Le traitement consiste premièrement à appliquer un régime sans aucun PHE, (édulcorant aspartame...) puisqu'on en a pas besoin, le vrai besoin est la TYR. Donc on supplémente en TYR. Ce traitement s'applique jusqu'à 6 ans environ. Les métabolites sont toxiques uniquement pendant le développement neuronal, donc passé la petite enfance on réintroduit progressivement la PHE dans l'alimentation. Un régime aussi strict n'a plus lieu d'être puisque le phényllactate n'est plus dangereux pour le cerveau qui a fini sa croissance.

Si une femme phénylcétonurique veut avoir un enfant elle doit retourner sous un régime très strict pour éviter l'embryofoetopathie (toxicité et risques pour le fœtus de développer la maladie). La maman n'est plus sensible à l'excès de phényllactate et de phénylacétate car elle a fini sa croissance, mais la toxicité de ces métabolites est très dangereuse pour le fœtus.

Le diagnostic est très favorable si l'**identification de la maladie est rapide**. Plus le traitement est commencé tôt, moins les neurones seront détruits.

En France il existe un **dépistage systématique** = test de GUTHRIE (de masse, à la naissance) qui a un intérêt à avoir été mis en place car :

- il permet de dépister une maladie **fréquente** (aucun intérêt de dépister systématiquement une maladie très rare)
- il existe une **conséquence thérapeutique**, on sait comment soigner cette maladie une fois qu'elle est diagnostiquée
- l'outil de diagnostic est **peu coûteux, fiable et reproductible**.

Avant on cultivait des levures incapables de survie sans PHE et on les mettait au contact du sang du nourrisson à dépister avec un buvard. Si levures se multiplient sur le buvard c'est que l'enfant est phénylcétonurique (car beaucoup de PHE dans le sang du bébé). On utilise maintenant la spectrométrie de masse.

## 2/ Phénylcétonurie maligne (type II)

Parfois chez certains patients on ne trouve pas de mutation de la PHE hydroxylase. On s'est rendu compte que c'est la **dihydropteridine réductase** qui est mutée et le système ne se régénère pas.

Les effets sont identiques à ceux de la PCU classique.

La PCU maligne plus rare, c'est une maladie autosomique récessive.

Le traitement consiste en une supplémentation en tetrahydrobioptérine (=cofacteur sous forme H4) de manière à ce que l'enzyme non fonctionnelle se remette à fonctionner normalement.

## IV) Métabolisme de la Tyrosine

Dans le foie la PHE est transformée en TYR.

Il existe 3 devenir de la Tyrosine :

- Hormones thyroïdiennes
- Catécholamines
- mélanine

L'induction de la TYR dans telle ou telle voie est due à l'activation transcriptionnelle des gènes dans tel ou tel tissu. C'est une activité tissu spécifique.

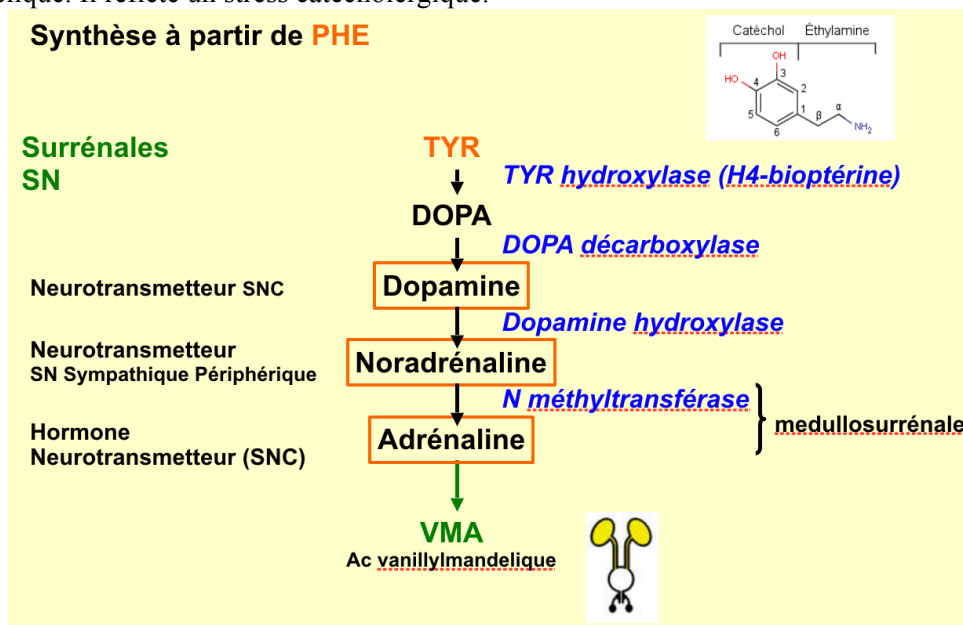
### 1/ Synthèse des catécholamines

Hormone= molécule informative sécrétée par une glande dans le sang et qui agit sur des cibles à distance (via récepteurs).

Les catécholamines sont les **hormones du stress**, elles agissent sur les **récepteurs adrénergiques**. Il existe différents récepteurs aux effets variés. Certains récepteurs sont communs à plusieurs espèces mais ont des effets opposés en réponse à la même hormone, au même stimulus de stress.

Les catécholamines peuvent être responsables d'une **hypertension**.

Si on est face à une hypertension maligne (dont on ne connaît pas la cause), il faut doser le catabolite des catécholamines pour rechercher des pathologies des surrénales. Ce catabolite est le **VMA** = acide vanillylmandelique. Il reflète un stress catecholergique.



Dans les surrénales, l'enzyme principale retrouvée en priorité est la TYR hydroxylase (H4 bioptérine dépendante) qui donne DOPA par hydroxylation. Il y a ensuite une décarboxylation aboutissant à la formation de dopamine, qui est un neurotransmetteur du SNC (manquant dans Parkinson, traitement principal supplémentation en dopamine). Dans certains types cellulaires neurogène une hydroxylation donne la noradrénaline qui est un neurotransmetteur du sn sympathique périphérique. La noradrénaline est ensuite méthyltransférée en adrénaline qui est une hormone du SNC. Cette N méthyltransférase est spécifique des médullosurrénales.

## 2/ Synthèse de la mélanine

La synthèse de la mélanine a lieu dans la peau, dans les mélanocytes. La TYR est transformée en dopamine par une transaminase : la **tyrosinase**. Puis la dopamine est polymérisée pour donner la mélanine, ces polymérisations permettent de renforcer la mélanine pour se protéger des cancers. Si la tyrosinase est bloquée ou si la tyrosine est mutée, un **albinisme** apparaît.

## 3/ Synthèse des hormones thyroïdiennes

Dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, la TYR est portée **en périphérie** par la thyroglobuline (= protéine globulaire)

La TYR est progressivement iodée **dans la thyroïde**. Cela va aboutir à la formation de :

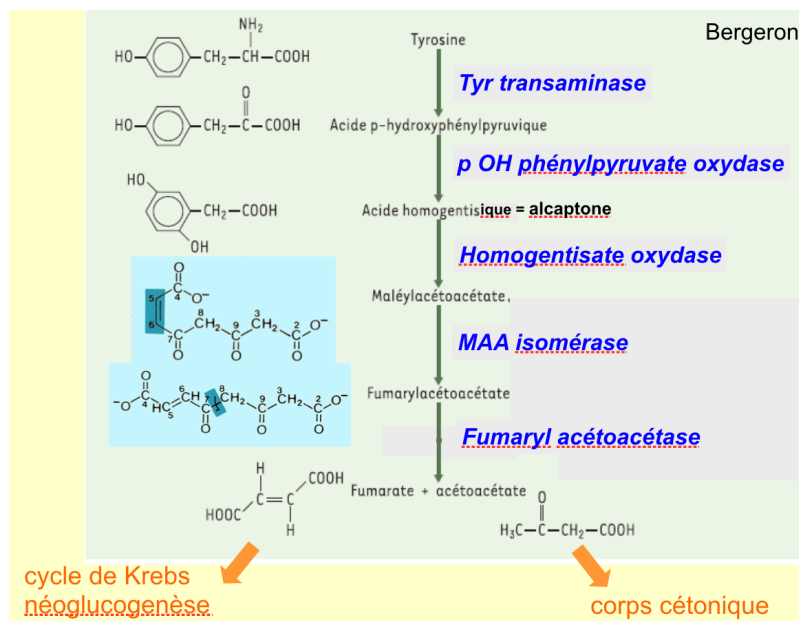
- monoiodotyrosine (si monoiodée), qui va donner T3 = Triiodothyronine
- 3,5 diiodotyrosine (si diiodée d'emblée) qui va donner T4 = Thyroxine

T3 et T4 sont les deux hormones thyroïdiennes biologiquement actives.

## 4/ Catabolisme hépatique

La tyrosine a un catabolisme qui lui est propre est qui est responsable de maladies : les **tyrosinoses**. Les tyrosinoses sont des anomalies métaboliques de l'enfant qui affrontent des enzymes indispensables au catabolisme de la TYR.

Le catabolisme de la TYR est composé d'un ensemble d'hormones (à connaître ++)



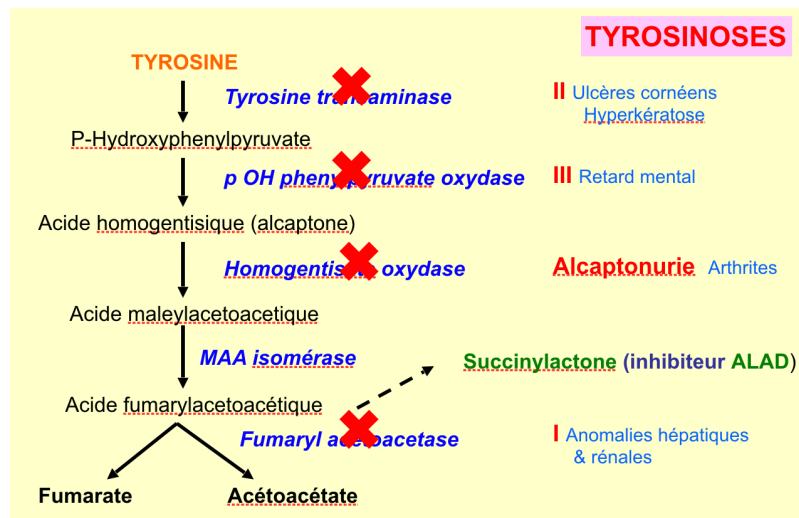
Les produits finaux de ce catabolisme sont :

- le fumarate (un intermédiaire du cycle de Krebs). La TYR active donc la néoglucogénèse et Krebs.
- l'acétoacétate, un des corps cétoniques utilisés dans la cétogénèse.



## 5/ Pathologies : vue d'ensemble

Les tyrosinoses sont des maladies assez fréquentes du métabolisme de l'enfant mais peuvent être découvertes à l'âge adulte. Certaines formes sont discrètes, d'autres plus graves.



La **tyrosinose de type I** = tyrosinose hépato-rénale est caractérisée par un déficit de la dernière enzyme du métabolisme de la TYR : la fumarylacétoacétase. Elle est responsable d'anomalies hépatiques et rénales. L'acide fumarylacétoacétique est transformé en succinylacétone qui inhibe l'ALAD (= 2ème enzyme de la biosynthèse de l'hème).

Elle donne secondairement une porphyrie secondaire avec les mêmes symptômes qu'une porphyrie intermittente (douleurs abdominales etc....)

Le traitement consiste en une double greffe rein + foie.

La **tyrosinose de type II** = tyrosinose oculo-cutanée est caractérisée par un déficit de la 1ère enzyme du métabolisme de la TYR : la TYR transaminase

Elle se manifeste par des ulcères cornéens et une hyperkératose (derme épais).

La **tyrosinose de type III** est caractérisée par un déficit de la 2ème enzyme du métabolisme de la TYR : la pOH phenylpyruvate oxydase.

Elle se manifeste par des retards mentaux et une accumulation phenylpyruvate.

L'**alcaptonurie** est la moins sévère, elle consiste en une accumulation d'alcaptone qui se dépose dans les urines et articulations. Elle se manifeste par une arthrite et des urines foncées.

La TYR est un AA très impliqué en pathologie et en physiologie : dermatologie (mélanine), cardiologie (catécholamines), plan énergétique (hormones thyroïdiennes).

## 6/ Alcaptonurie

L'alcaptonurie est une maladie autosomique récessive, causée par le blocage de l'**homogentisate oxydase**. Elle est caractérisée par une **accumulation d'alcaptone** (molécule polaire retrouvée dans les urines, coloration brune).

Dans les articulations, un pigment ocre/violet/bleu apparaît dans le cartilage et tissu conjonctif, c'est l'ocromose qui apparaît entre 20 et 30 ans. Le pigment commence à être visible sur les articulations (paumes des mains, cartilage des oreilles, gencives et dents) entre 30 et 40 ans.

## 7/ Tyrosinose de type I

Comme vu précédemment, la tyrosinose de type I est causée par un déficit en **fumaryl acétoacétase**.

La forme aigüe se manifeste par des vomissements, des diarrhées, des crises porphyrie (douleurs abdominales). Il y a une mutation **perte de fonction totale de l'enzyme**. Les individus atteints meurent avant 6 mois.

La forme chronique est une insuffisance hépatique **pas fulminante** mais qui s'installe progressivement car l'enzyme n'est pas totalement déficitaire. Il y a 2 mutations : une allèle nul et une non-sens, ce qui permet de garder 5 à 10 % de fonctionnalité de l'enzyme. La mortalité fœtale ou précoce est ainsi évitée.

Les symptômes sont : un **rachitisme** et une **crise de porphyrie** avec des signes neurologiques, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements due à une accumulation de succinylacétone et d'alanine par l'inhibition de ALAD. Mort avant 10 ans sans traitement.

L'âge du diagnostic a une importance capitale. Plus tôt il est réalisé meilleure sera la **compatibilité** pour la transplantation. D'autre part, les mesures **hygiéno-diététiques** améliorent considérablement la survie (il faut donc les appliquer le plus tôt possible). Une **supplémentation en hème** est également nécessaire pour éviter les effets des crises de porphyrie.

Le diagnostic est réalisé par **chromatographie** des AA plasmatiques et urinaires (voir maintenant spectrométrie de masse), on s'attend à retrouver du **succinylacétone** dans les urines.

L'incidence est de 1/120 000 dans le monde (3-4 naissance par an en France, pas de dépistage automatique). Au Québec l'incidence est de 1/17 000. Un migrant a été identifié et est à l'origine d'un effet fondateur. Le Québec est l'un des rares pays au monde à faire un diagnostic systématique.

Le traitement consiste en l'abolition de production de succinylacétone avec **régime pauvre** (et pas strict) **en PHE et TYR** (il en faut quand même pour maintenir fonction des hormones thyroïdiennes etc....). Il existe maintenant un nouveau traitement qui **inhibe la pOH phenylpyruvate oxydase** par un herbicide: la **nitisinone** = NTBC. Cela crée une tyrosinose de type III moins grave que le type I.

## 8/ Tyrosinose de type II

La tyrosinose de type II = **oculo-cutanée** est autosomique récessive. Elle est due à une mutation de la **TYR transaminase**.

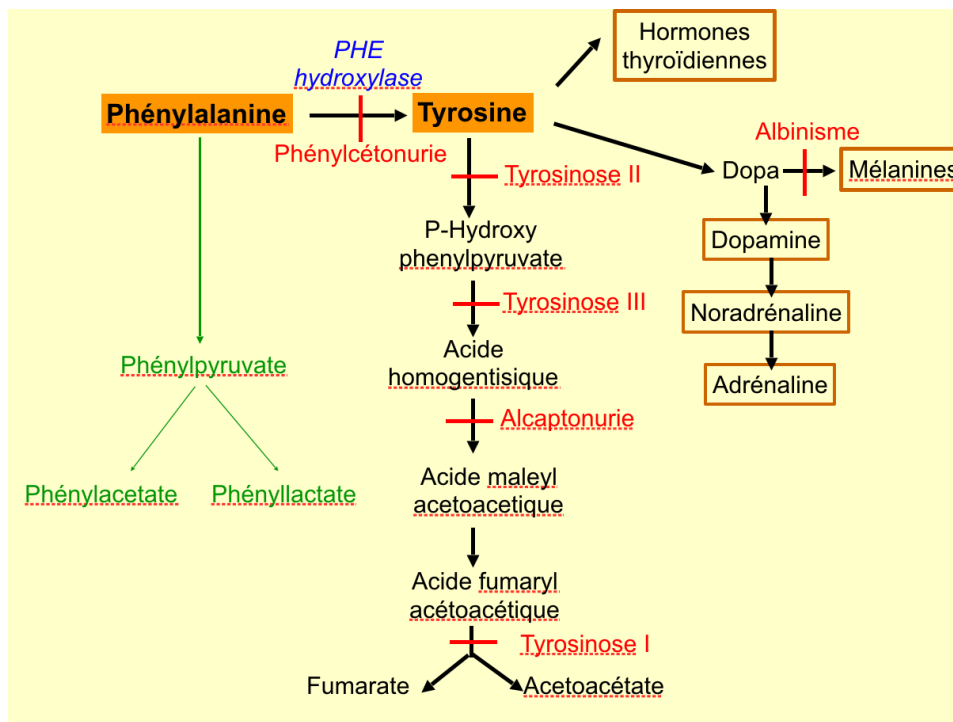
Cela engendre une accumulation TYR dans le sang et une **augmentation de la Tyrosinémie**.

Elle se manifeste par :

- des ulcérations oculaires
- des bulles, érosions cutanées
- un retard mental

Le traitement se résume par un régime pauvre TYR et PHE.

### SCHEMA RECAPITULATIF



### QUESTIONS :

1) Les phénylcétonuries, bases moléculaires et principe du diagnostic post natal (et prise en charge thérapeutique). La prise en charge thérapeutique est un peu hors programme, il se peut que ça ne tombe pas.

2 formes de phénylcétonuries qui touchent le métabolisme PHE et TYR avec blocage soit de la PHE hydroxylase soit Dihydroptéridine reductase.

Diagnostic post natal = dépistage systématique, fréquent, curable, diagnostic peu cher, simple et fiable, spectrométrie de masse.

(Prise en charge thérapeutique : régime pauvre strict en PHE et supplémentation TYR dans un cas supplémentation bioptrine (enzyme mutée) et pas dans l'autre).

2) la physiopathologie de la carence en vit. PP => partie sur la pellagre

3) Schéma général du métabolisme de la TYR (schéma du catabolisme hépatique).

