

ACIDES AMINES

DEFINITION

Les acides aminés sont des éléments de base de l'organisme, possédant une fonction acide carboxylique et une fonction amine portées par le même carbone. Ils ont une triple fonction : éléments constitutifs des protéines, éléments du métabolisme intermédiaire et précurseurs des amines biogéniques. Certains acides aminés n'existent que sous forme libre. Il existe deux catégories d'acides aminés : les acides aminés indispensables qui doivent être fournis obligatoirement à l'organisme par l'alimentation, car celui-ci est incapable de les synthétiser, et les acides aminés non indispensables que l'organisme est capable de synthétiser à partir de précurseurs azotés et carbonés grâce à des systèmes enzymatiques appropriés.

BIOPATHOLOGIE

Les maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés peuvent être classées en deux catégories: (i) les anomalies de transport membranaire atteignant la membrane plasmique des cellules (cellules tubulaires rénales et/ou entérocytes) ou les membranes intracellulaires (mitochondries, lysosomes), et (ii) enzymopathies touchant le catabolisme de l'azote aminé (uréogénèse) ou une étape du catabolisme de la fraction carbonée des aminoacides ; si l'anomalie se situe au niveau de l'une des premières étapes du catabolisme d'un acide aminé, celui-ci s'accumulera (par exemple la phénylalanine dans la phénylcétonurie), mais si l'anomalie se situe au niveau des dernières étapes de la voie métabolique, le produit qui s'accumulera sera un acide organique. La thérapeutique généralement utilisée dans toutes les aminoacidopathies est la restriction sévère de l'apport des protéines naturelles et la supplémentation du régime par des mixtures d'acides aminés (comportant un apport d'acides aminés indispensables, mais sans l'acide aminé dont le métabolisme est perturbé).

INDICATIONS DU DOSAGE

L'analyse des acides aminés dans divers liquides physiologiques (sang, urine, liquide céphalo-rachidien) a plusieurs indications :

- diagnostic des aminoacidopathies : le dosage des acides aminés du liquide amniotique peut aussi être effectué comme aide au diagnostic prénatal des déficits en argininosuccinate synthétase, argininosuccinate lyase et sulfite oxydase ;

- surveillance et prévention des aminoacidopathies : l'analyse des acides aminés plasmatiques aura alors un double but : (i) contrôler la concentration de l'acide aminé dont le métabolisme est perturbé, et (ii) contrôler l'état nutritionnel général du patient à travers la concentration des acides aminés indispensables ;
- le dosage des acides aminés pourra être réalisé au cours de certaines affections rénales, hépatiques, osseuses, ou lors de traumatismes ou d'infections.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION ET TRANSPORT

Sang (plasma hépariné), LCR, urines : se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

Les modalités de prélèvement précédemment définies doivent être scrupuleusement respectées. Elles permettent d'éviter la transformation des acides aminés instables ainsi que la disparition des acides aminés soufrés, tous pouvant être d'intérêt diagnostique.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

- Prenez-vous un traitement médicamenteux ?
- De très nombreux médicaments contiennent des acides aminés dans leur formule ; l'exemple le plus classique est l'Aspegic® qui contient de la glycine et de la lysine. D'autres médicaments induisent des perturbations dans le métabolisme de certains acides aminés (par exemple, le traitement par Dépakine® entraîne une hyperglycinémie, une hyperglycinurie et une hyperalaninurie).

METHODES DE DOSAGE

- Les échantillons sont déprotéinisés par une méthode utilisant l'acide sulfosalicylique.

- La technique de référence pour le dosage des acides aminés des liquides biologiques est la chromatographie d'échange d'ions couplée à une détection colorimétrique à deux longueurs d'onde (570 et 440 nm) après réaction avec la ninhydrine. A l'exception de la proline et de l'hydroxyproline qui donnent une coloration jaune avec la ninhydrine (détectée à 440 nm), tous les autres aminoacides fournissent une coloration violette (détectée à 570 nm). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'acides aminés présente dans le milieu réactionnel. Dans des conditions déterminées, le rapport d'absorption optique 570 nm/440 nm est caractéristique pour chaque acide aminé. La sensibilité de cette réaction est d'environ 50 pmol/l. Cette technique permet de déterminer la concentration de 25 acides aminés dans les liquides biologiques couramment étudiés.

- Il est possible de remplacer la ninhydrine par l'orthophtalaldéhyde qui forme, avec les amines primaires, des composés fluorescents. Le seuil de détection de cette réaction est d'environ 1 pmol/l. Elle permet la séparation, donc la quantification, d'environ 50 composés, acides aminés et dérivés ninhydrine positifs.

- Des techniques de chromatographie en phase gazeuse et de chromatographie en phase inverse avec dérivation pré-colonne des acides aminés ont aussi été développées (grandes performances pour les dosages nécessitant une grande sensibilité de détection).

VALEURS DE REFERENCE

- Plasma et LCR : les valeurs usuelles sont rapportées dans le Tableau I.

- Urine : contrairement au plasma, de grandes variations en fonction de l'âge sont observées (Tableau II).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Un certain nombre de facteurs physiologiques peuvent induire des variations à partir de ces valeurs de référence : le jeûne supérieur à 12 heures (↘ alanine, acides aminés ramifiés ↗), les repas (↗ tous les acides aminés ou presque), les facteurs génétiques et les variations néonatales transitoires dues à une immaturité de certains systèmes enzymatiques ou de transport rénal (hypertyrosinémie, iminoglycinurie, cystinurie – lysinurie).

■ VALEURS PATHOLOGIQUES

Dans le tableau III, sont résumées les modifications des acides aminés caractéristiques des principales aminoacidopathies.

En dehors des aminoacidopathies héréditaires, un certain nombre de situations pathologiques induisent des variations des acides aminés plasmatiques et urinaires : l'hyperammoniémie (glutamine ↗, acide glutamique ↗, alanine et lysine ± ↗), l'hyperlactacidémie (alanine ↗, proline ± ↗), l'insuffisance rénale (citrulline, cystine, 3méthylhistidine : ↗), l'insuffisance hépatique (tyrosine, méthionine : ↗, acides aminés ramifiés ↘), la dénutrition (hyperaminoacidurie généralisée sauf la glycine), le syndrome de Fanconi (hyperaminoacidurie), l'hypercatabolisme (hyperaminoacidémie généralisée),

l'hyperinsulinisme (acides aminés à chaîne ramifiée ↘), le régime hypoprotidique (acides aminés indispensables ↘).

Environ une douzaine d'acides aminés habituellement absents peuvent être trouvés dans certaines situations pathologiques (sulfocystéine, hawkinsine, aspartylglucosamine, phosphoéthanolamine, acide pipécolique, saccharopine, homocitrulline - HCl, alloséleucine - alle, cystathionine, disulfure cystéine homocystéine - Cys-HCy, acide argininosuccinique - Asa, homocystine - HCy, hydroxylysine).

Tableau I : Valeurs de référence des acides aminés dans le plasma et le LCR. Résultats exprimés en $\mu\text{mol/l}$ (moyenne $\pm$ ET)

Acide aminé		Plasma	LCR
Taurine	Tau	82 $\pm$ 45	5 $\pm$ 2
Acide aspartique	Asp	-	3 $\pm$ 2
Ac. Aspartique + Asparagine	Asp+Asn	59 $\pm$ 16	-
Hydroxyproline	Hyp	23 $\pm$ 12	-
Thréonine	Thr	124 $\pm$ 39	27 $\pm$ 9
Sérine	Ser	137 $\pm$ 31	34 $\pm$ 10
Asparagine	Asn	-	5 $\pm$ 2
Acide glutamique	Glu	-	15 $\pm$ 13
Glutamine	Gln	-	614 $\pm$ 241
Ac. Glutamique + Glutamine	Glu+Gln	578 $\pm$ 92	-
Proline	Pro	180 $\pm$ 47	-
Glycine	Gly	229 $\pm$ 44	9 $\pm$ 2
Alanine	Ala	312 $\pm$ 78	28 $\pm$ 10
Citrulline	Cit	26 $\pm$ 7	2 $\pm$ 1
Acide α-amino-butyrique	Abu	19 $\pm$ 10	3 $\pm$ 1
Valine	Val	230 $\pm$ 44	14 $\pm$ 4
Cystéine	Cys	83 $\pm$ 18	-
Méthionine	Met	27 $\pm$ 7	3 $\pm$ 1
Isoleucine	Ile	64 $\pm$ 15	5 $\pm$ 1
Leucine	Leu	123 $\pm$ 27	12 $\pm$ 3
Tyrosine	Tyr	60 $\pm$ 28	8 $\pm$ 2
Phénylalanine	Phe	55 $\pm$ 11	8 $\pm$ 2
Ornithine	Orn	72 $\pm$ 25	8 $\pm$ 2
Lysine	Lys	183 $\pm$ 39	19 $\pm$ 6
Histidine	His	81 $\pm$ 15	11 $\pm$ 3
Méthylhistidine	His (tMe)	<6	14 $\pm$ 7
Arginine	Arg	77 $\pm$ 20	14 $\pm$ 7

Tableau II : Concentrations urinaires des acides aminés en fonction de l'âge (en mmol/mmol de créatinine). Les résultats sont exprimés en écart maximal (moyenne).

Acide aminé	0 à 1 mois	1 à 6 mois	6 à 12 mois	1 à 2 ans	2 à 4 ans	4 à 7 ans	7 à 10 ans	10 à 13 ans	>13 ans
Tau	8-226(49)	6-89(22)	9-123(35)	12-159(69)	13-200(76)	17-230(89)	18-230(109)	18-176(110)	16-180(72)
Asp	2-12(6)	2-16(7)	3-12(6)	3-10(5)	2-8(5)	2-8(5)	1-9(5)	1-10(4)	2-7(4)
Hyp	20-320(146)								
Thr	20-138(53)	17-92(44)	14-56(33)	15-62(29)	10-48(20)	9-36(20)	9-27(17)	8-28(17)	7-29(13)
Ser	80-282(149)	42-194(124)	50-137(98)	45-124(79)	32-94(61)	38-93(54)	23-69(48)	23-67(41)	21-50(30)
Gln	52-205(119)	63-229(137)	74-197(128)	62-165(107)	45-236(86)	52-133(81)	13-97(61)	20-112(59)	20-76(36)
Pro	21-213(70)								
Gly	283-1097(609)	210-743(397)	114-415(259)	110-356(207)	111-326(194)	91-246(155)	84-236(129)	64-165(114)	43-173(107)
Ala	75-244(149)	72-206(133)	36-162(92)	41-130(83)	33-115(62)	27-92(50)	17-65(36)	21-62(38)	16-68(30)
Val	3-26(11)	4-19(11)	6-19(13)	7-21(13)	6-20(12)	3-15(9)	3-15(7)	3-17(7)	3-13(5)
Cys	24-78(49)	13-48(27)	12-29(19)	10-26(17)	8-30(15)	8-22(13)	8-21(13)	7-23(12)	6-34(13)
Met	7-27(13)	6-22(11)	8-29(15)	7-29(15)	5-21(12)	5-20(10)	3-17(8)	3-10(6)	2-16(6)
Leu	3-25(10)	4-12(8)	4-16(10)	3-17(10)	4-18(8)	3-13(6)	3-16(7)	3-14(6)	2-11(5)
Tyr	6-55(22)	12-52(28)	11-54(30)	13-48(27)	10-30(17)	9-35(18)	7-26(14)	6-25(14)	2-23(10)
Phe	4-32(13)	7-28(16)	11-28(19)	10-31(18)	7-21(14)	6-26(13)	5-20(11)	5-17(10)	2-19(7)
Lys	22-171(81)	15-199(52)	13-79(36)	16-69(27)	10-46(24)	10-68(24)	10-44(23)	10-56(23)	7-58(17)
His	80-295(152)	72-342(185)	92-278(167)	87-287(167)	68-255(132)	61-216(120)	45-184(109)	43-159(98)	26-153(79)
His (tMe)	20-39(30)	19-40(29)	20-47(32)	22-57(38)	20-59(36)	21-61(37)	18-59(33)	20-56(36)	19-47(32)
Total	956-2917 (1845)	828-2236 (1446)	637-1457 (1106)	700-1465 (1043)	576-1231 (830)	513-1247 (763)	408-975 (693)	418-975 (637)	252-950 (514)

Tableau III : Modifications des acides aminés dans les principales aminoacidopathies

	Aminoacidopathie	Déficit enzymatique	Anomalie des acides aminés	
			Plasma	Urines
Anomalie du cycle de l'urée	Hyperargininémie	Arginase	Arg ↑	
	Acidurie argininosuccinique	Argininosuccinate lyase	Présence d'Asa Cit, Glu+Gln, Ala, Lys ↑ ; Arg ↓	Présence d'Asa Cit, Glu+Gln, Ala, Lys ↑
	Citrullinémie	Argininosuccinate synthétase	Cit ↑ Glu-Gln, Ala et Lys ± ↑ Arg et Orn ↓	Cit ↑ Glu-Gln, Ala et Lys ± ↑
	Syndrome triple H : hyperammoniémie, hyperornithinémie, homocitrullinurie	Transport de Orn à travers la membrane mitochondriale	Orn ↑ ; Glu-Gln, Ala et Lys ± ↑	Orn ↑ ; Glu-Gln, Ala et Lys ± ↑ Présence de HCl (Cys)2, Arg parfois ↑
Anomalies du métabolisme des acides aminés ramifiés	Leucinose	Deshydrogénase des cétoacides ramifiés	Val, Ile, Leu : ↑ ; présence de alle	
Anomalies du métabolisme des acides aminés soufrés	Homocystinurie	Cystathionine b-synthase	(HCy)2, Met : ↑ ; présence de (Cys-Hcy) ; (Cys)2 : ↓	
	Homocystinurie	N5-méthylène tétrahydrofolate réductase, N5-méthylène tétrahydrofolate méthyltransférase	(HCy)2 : ↑ ; (Cys)2 et Met ↓ ; présence de (Cys-Hcy)	
	Déficit en sulfite oxydase	Sulfite oxydase	Présence de sulfocystéine (Cys)2 ↓	Présence de sulfocystéine (Cys)2 ↓ ; Tau ↑
Autres enzymopathies	Hyperglycinémie sans cétose	Clivage de la glycine	Gly ↑ (idem dans le LCR)	
	Hyperphénylalaninémie	Phénylalanine hydroxylase, dihydrobioptérine synthétase, dihydrobioptérine réductase	Phe ↑	
	Tyrosinémie de type II	Tyrosine aminotransférase	Tyr ↑	
	Aspartylglucosaminurie	aspartylglucosaminidase	± présence de 2-acétamido-1-L-aspartamido-1,2-didésoxy-D-glucose	
	Hyperornithinémie	Ornithine aminotransférase	Orn ↑	Orn ↑ ; (Cys)2, Lys et Arg ± ↑
	Hyperprolinémie de type I	Proline oxydase		
	Hyperprolinémie de type II	Pyrroline 5 carboxylate deshydrogénase	Pro ↑	
Anomalies de transport	Intolérance familiale aux protéines avec lysinurie		Lys, Orn, Arg : ↓ Glu +Gln, Ala, Cit, Gly ± ↑	Lys ↑ Orn, Arg, (Cys)2, Cit, Hci, Glu + Gln ± ↑
	Cystinurie : forme homozygote		Aucune ou (Cys)2, Orn, Lys, Arg ↓	Cys)2, Orn, Lys, Arg ↑
	Cystinurie : forme hétérozygote (type II ou III)		Aucune	Cys)2, Lys, ↑
	Cystinose	Trouble du transport lysosomal de la cystéine	Profil d'insuffisance rénale - tubulopathie	

POUR EN SAVOIR PLUS

- Ph. Parvy, D. Rabier, P. Kamoun, *Analyse des acides aminés dans les liquides biologiques.*
- <http://bioch.ap-hop-paris.fr/analyses/Bioforma/ACIDES.htm>