

**Chapitre 1:**  
**introduction et classification**  
**Maladies Héréditaires Du Métabolisme**  
**(MHM)**

Cours  
Module:UED1(O/P) :Maladies Métabolisme  
Crédits:4  
Coefficient:2

**Des TD interactifs ou en PDF sont disponibles sur la plateforme Moodle université Larbi Ben M'Hidi  
Oum El Boughi**

# CHAPITRE I

## Maladies Héréditaires du Métabolisme définition et classification

# INTRODUCTION

**1. DEFINITION:** Maladies héréditaires du métabolisme (MHM) =  
Erreurs innées du métabolisme (EIM) =  
groupe d'affections:

- génétiques
- dysfonction d'enzymes /protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire (MC).

• **Seules 500 identifiées** Sur les 4 000 à 6 000 MHM potentielles estimées sur le nombre de gènes codant pour des protéines enzymatiques et de transport.

**TRANSMISSION:** généralement transmises sur le mode récessif autosomique ;rarement lie à l'X, la majorité des cas apparaissent sporadiques sans antécédents familiaux

**2. PREVALENCE:** (MHM) sont très rares(1/5 000 à1/500 000)

# INTRODUCTION

## 3. ORGANES CIBLES:

- système nerveux+++
- muscles +++
- Autres organes.

## 4. DIAGNOSTIC:

- Tests biochimiques spécifiques :
  - Défaut de synthèse d'un composé biochimique
  - Chercher à mettre en évidence l'accumulation de métabolites
  - Mesurer l'activité d'une enzyme
  - Diagnostic moléculaire(+/-)

## 5. ÂGE DE REVELATION:

- du fœtus au 4<sup>ème</sup> âge\*, parfois sans aucun signe annonciateur. Ceci dépend de la fonction perdue et si elle est totale /partielle
- à côté des formes graves néonatales, des formes de MHM plus modérées, débutent dans la seconde enfance\*\*, à l'adolescence et même à l'âge adulte

\*4<sup>ème</sup> âge >80 ans;

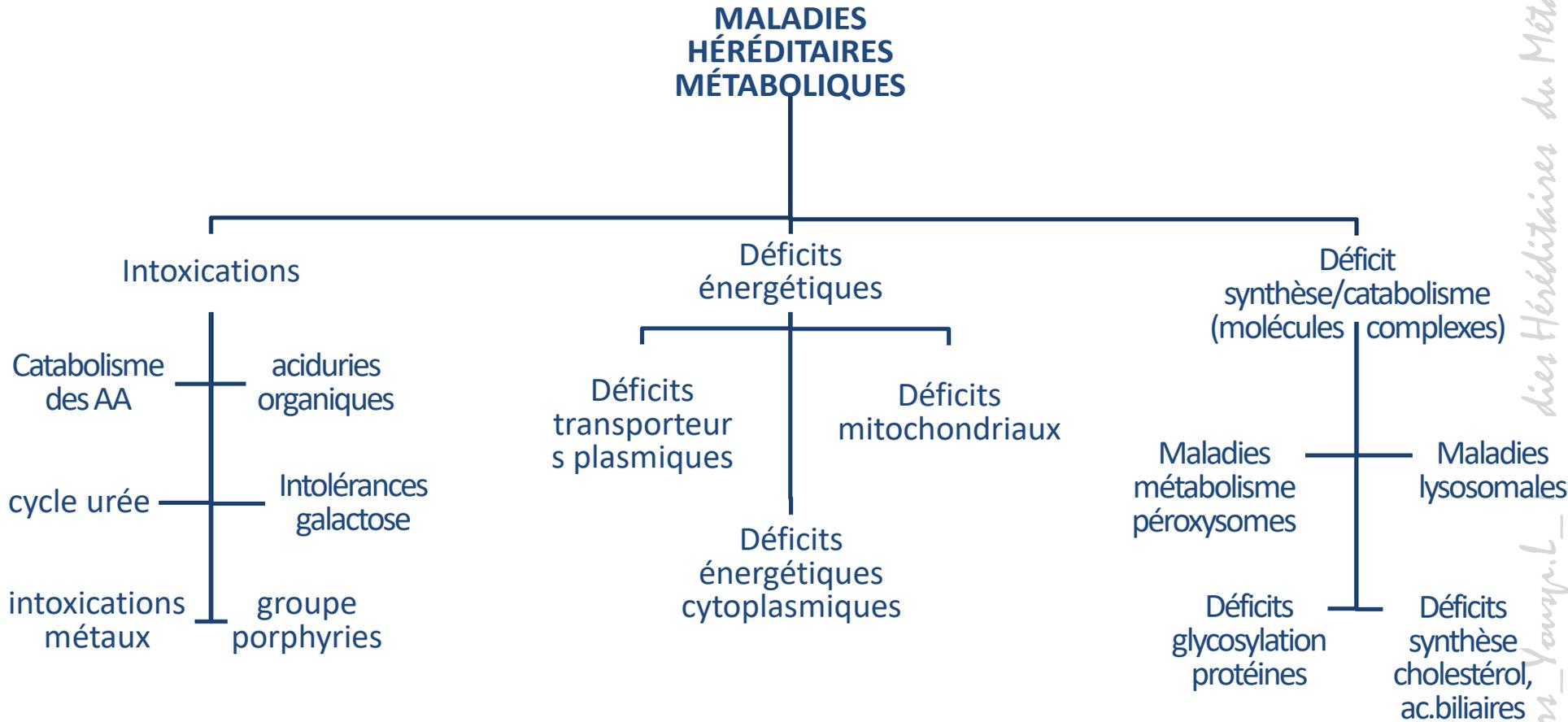
\*\*période néonatale : naissance -28<sup>ème</sup> jour de la vie ; 1<sup>ère</sup> enfance: 29 jours - 2 ans;  
2<sup>ème</sup> enfance: 2 - 12 ans; adolescence: 10 -19 ans; adulte >19 ans

# INTRODUCTION

## 5. THERAPIE:

- Stimulation enzymatique à l'aide de cofacteurs,
- Enzymothérapie substitutive,
- Régimes spécifiques,
- Traitements chélateurs,
- Remplacement de certains métabolites indispensables...

# Classification des MEM



# Classification des MEM

- **CLASSIFICATION:** D'un point de vue physiopathologique
  - Groupe I: les intoxications.
  - Groupe II: les déficits énergétiques
  - Groupe III: les maladies par déficit de la synthèse/ catabolisme des molécules complexes

**Tableau I.** Classification physiopathologique des erreurs innées du métabolisme

| Maladies par intoxication   | Maladies par carence énergétique  | Maladies du métabolisme des molécules complexes  |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Aminoacidopathies</li><li>• Aciduries organiques</li><li>• Déficits du cycle de l'urée</li><li>• Galactosémies</li><li>• Anomalies du métabolisme du fructose</li><li>• Intoxications par métaux</li><li>• Porphyrines héréditaires</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Glycogénoses</li><li>• Déficits de l'oxydation des acides gras</li><li>• Mitochondriopathies</li><li>• Anomalies de la cétolyse</li><li>• Anomalies de la biosynthèse de créatine</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Maladies lysosomales</li><li>• Maladies péroxysomales</li><li>• Anomalies de synthèse du cholestérol</li><li>• Anomalies de la glycosylation des protéines</li></ul> |

**1. Groupe I: les intoxications.** Il inclut les maladies du métabolisme intermédiaire qui entraînent une intoxication aiguë ou progressive par l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc enzymatique.

# Classification des MEM

## • CLASSIFICATION:

### 1. Groupe I: les intoxications.

Ce groupe comprend:

- a. **les troubles du catabolisme des acides aminés:** phénylcétonurie, leucinose, homocystinuries, tyrosinémies, hyperornithinémies...
- b. **les aciduries organiques:** acidurie méthylmalonique, propionique, isovalérique et déficits multiples en carboxylase;
- c. **les déficits du cycle de l'urée et apparentes:** syndrome triple H et intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie;
- d. **les intolérances au galactose** (galactosémies) et au fructose;
- e. **les intoxications par les métaux:** **cuivre:** maladie de Wilson et de Menkes; **fer:** hémochromatoses, neuroferritinopathies...accumulation de fer; **manganèse:** hypérmanganésémie...
- f. **le groupe des porphyries** (déficit enzy. Interv. ds fabrication de l'hème)

# Classification des MEM

- **CLASSIFICATION:**

- 1. **Groupe I: les intoxications.**

- a. **Diagnostic:** examens biochimiques tels la chromatographie des ac. amines, des ac. organiques ou désacylcarnitines (prélèvements sanguins et urinaires).

- b. **Traitement:** La plupart de ces affections sont traitables :

- **Par épuration:** dialyse/ médicaments épurateurs : carnitine\*, benzoate de sodium, pénicillamine...)
      - **Par régimes spéciaux:** sans galactose, sans fructose, contrôle en un ou plusieurs ac. amines hypoprotidique

\*carnitine = transporteur des AGCL à travers envelope mitochondriale

# Classification des MEM

- **CLASSIFICATION:**

1. Groupe I: les intoxications.

**2. Groupe II: les déficits énergétiques:**

- Inclut le métabolisme énergétique cytoplasmique et mitochondrial.
- Symptômes partiellement liés a un défaut de:

➤ stockage/...  
➤ production/...  
➤ utilisation } de l'énergie

- Impliquent les organes fort consommateurs d'énergie (muscle, cœur, foie, cerveau, autres tissus).

**a. Les déficits des transporteurs plasmiques :**

des molécules énergétiques (Gluc, AG, ac. monocarboxyliques)

# Classification des MEM

- **CLASSIFICATION:**

1. Groupe I: les intoxications.

2. **Groupe II: les déficits énergétiques:**

a. Les déficits des transporteurs plasmiques

**b. Les déficits mitochondriaux:**

plus graves, généralement non traitables. Ils comprennent:

- **les acidoses lactiques congénitales :**  
déficits du transporteur mitochondrial du pyruvate, pyruvate carboxylase, pyruvate déshydrogénase et déficits du cycle de Krebs.
- **les déficits de la chaîne respiratoire:**  
impliquant la chaîne respiratoire, les transporteurs mitochondriaux des molécules énergétiques, des ac. amines, vitamines, métaux, ions ou la synthèse du coenzyme Q10)
- **les déficits de l'oxydation des acides gras et des corps cétoniques.**

# Classification des MEM

- **CLASSIFICATION:**

1. Groupe I: les intoxications.

**2. Groupe II: les déficits énergétiques:**

a. Les déficits des transporteurs plasmiques

b. Les déficits mitochondriaux:

**c. Les déficits énergétiques cytoplasmiques:**

moins graves. Ils comprennent:

- les déficits de la glycolyse, de la voie des pentoses, des glycogénoses hépatiques et musculaires, les déficits de la néoglucogenèse et les hyperinsulinismes.

➤ **Diagnostic:**

- ✓ Dosages enzymatiques nécessitant des cultures cellulaires/prélevements biopsiques
- ✓ analyses moléculaires.

# Classification des MEM

- **CLASSIFICATION:**

1. Groupe I: les intoxications.

2. Groupe II: les déficits énergétiques:

**3. Groupe III: les maladies par déficit de la synthèse/  
catabolisme des molécules complexes:**

**a. Maladies du métabolisme des péroxysomes  
pétturbent:**

- la synthèse des éthers lipides, plasmalogènes<sup>1</sup>, ubiquinone<sup>2</sup>, cholestérol, ac. Biliaires.
- la dégradation des acides gras à très longue chaîne et ramifiés (ac. phytanique)

<sup>1</sup>phospholipides

<sup>2</sup>transporteur d'électrons dans CR

# Classification des MEM

- CLASSIFICATION:

- 3. Groupe III: les maladies par déficit de la synthèse/  
catabolisme des molécules complexes:

- a. Maladies du métabolisme des péroxysomes

- b. **Maladies lysosomales:**

- Elles regroupent un certain nombre de sphingolipidoses, mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses, dans lesquelles **s'accumule une substance de surcharge**, principalement dans les cellules réticuloendothéliales \* (foie, rate, système nerveux, leucocytes, moelle).

- **Le diagnostic :**

- dosages enzymatiques spécifiques sur leucocytes
            - tests urinaires de dépistage (mucopolysaccharides, oligosaccharides, sulfatides, acide sialique).

\* Rôle : *Fabrication les éléments du sang + l'immunitaire*

# Classification des MEM

- **CLASSIFICATION:**

- 3. **Groupe III: les maladies par déficit de la synthèse/ catabolisme des molécules complexes:**

- c. **Déficits héréditaires de la glycosylation<sup>1</sup> des protéines**  
(Congenital Disorders of Glycosylation or CDG Syndrome):

- **Déficits de la N-glycosylation<sup>2</sup>**

- **Diagnostic:**

- Étude de la transferrine glycosylée en électro  
isofocalisation,
          - Dosages enzymatiques
          - Études moléculaires.

- **Déficit de la O-glycosylation<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Addition de glucides à un peptide/protéine, à un lipide /autre molécules.*

*À ne pas confondre avec la glycation, réaction purement chimique et spontanée*

<sup>2</sup> *Addition d'un oligoside « N-acétyl-glucosamine » à l'asparagine.*

<sup>3</sup> *Addition de glucides au niveau des résidus -OH de sérine et thréonine des chaînes peptidiques.*

# Classification des MEM

- **CLASSIFICATION:**

- 3. **Groupe III: les maladies par déficit de la synthèse/ catabolisme des molécules complexes:**

- a. Maladies du métabolisme des peroxyosomes
    - b. Maladies lysosomales
    - c. Déficits héréditaires de la glycosylation des protéines (CDG syndromes)
    - d. Déficits héréditaires de la synthèse endogène du cholestérol et des acides biliaires:**

- **Le diagnostic:** étude plasmatique des précurseurs du cholestérol par chromatographie complexe.

# Classification des MEM

## • CONCLUSION:

Le nombre croissant de maladies métaboliques diagnostiquées à l'âge pédiatrique et traitées permettant désormais aux malades de parvenir à l'âge adulte avec un développement normal ou subnormal va poser de nombreux problèmes de prise en charge:

- la **croissance**
- la nutrition et **surveillance des régimes** spéciaux (régimes hypoprotidiques sévères...)
- Les conséquences de la maladie sur la **fertilité** et la **reproduction**.
- **Réhabilitation** des malades: socialisation, l'accès à l'indépendance, l'équilibre psychoaffectif, le niveau intellectuel...