**Chapitre II : Les agents pathogènes endogènes**

**2.1. Les maladies métaboliques**

Une maladie métabolique est un trouble médical qui affecte les [métabolismes](https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tabolisme) dans la [cellule](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_(biologie)), en particulier la production d'[énergie](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89nergie).

Les maladies métaboliques génétiques (ou congénitales), aussi appelées maladies héréditaires du métabolisme, englobent une large classe de [maladies génétiques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_g%C3%A9n%C3%A9tique) impliquant des troubles du [métabolisme](https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tabolisme). La plupart d'entre elles sont dues à des défauts d'un simple [gène](https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A8ne) portant le code d'une [enzyme](https://fr.wikipedia.org/wiki/Enzyme) qui catalyse la conversion de diverses substances ([substrats](https://fr.wikipedia.org/wiki/Substrat_enzymatique)) en d'autres ([produits](https://fr.wikipedia.org/wiki/Produit_de_r%C3%A9action)). Dans le cas de la plupart de ces troubles, des problèmes se manifestent à cause de l'accumulation de substances toxiques ou de substances interférant avec une fonction normale, ou à cause des effets de la capacité réduite de synthétiser des composés essentiels.

Exemple d’une maladie métabolique :

**1.1. Les troubles du métabolisme des glucides**

Les [glucides](https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/pr%C3%A9sentation-de-la-nutrition/glucides,-prot%C3%A9ines-et-lipides#v60557846_fr) sont des sucres. Certains sucres sont simples et d’autres plus complexes. Le saccharose (sucre de table) est composé de 2 types de glucides : glucose et fructose. Le lactose (sucre du lait) est composé de glucose et de galactose. Le saccharose et le lactose doivent être d’abord dégradés sous forme de composants élémentaires grâce à des enzymes avant que l’organisme ne puisse les absorber et les utiliser. Les glucides présents dans le pain, les pâtes, le riz ou encore dans d’autres aliments sucrés sont constitués de longues chaînes de molécules de glucose. Ces longues molécules doivent également être dégradées par l’organisme. En cas de déficit d’une enzyme nécessaire à la dégradation d’un certain sucre, ce dernier peut s’accumuler dans l’organisme, entraînant des troubles spécifiques.

**1.1. 1** Maladies du métabolisme des glucides :

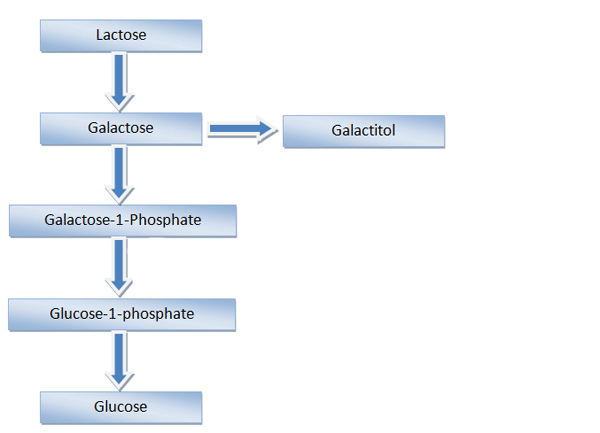
* [**Galactosémie**](https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/troubles-m%C3%A9taboliques-h%C3%A9r%C3%A9ditaires/galactos%C3%A9mie)

La galactosémie est un trouble du métabolisme des glucides provoquée par des déficits héréditaires en enzymes qui transforment le galactose en glucose. Cette affection survient chez le nourrisson et se traduit par divers symptômes dont des difficultés alimentaires et une jaunisse.

**2 . Métabolisme**

le galactose ne peut pas être utilisé directement par l'organisme comme source d'énergie,  
mais il doit être au préalable transformé en glucose en suivant un certain nombre de  
transformations. Le métabolisme du galactose s'effectue principalement dans les hématies, les hépatocytes, les cellules rénales, les entérocytes et les fibroblastes.

* Le galactose est métabolisé en trois étapes successives. Il est tout d'abord transformé en galactose-1-phosphate (Gal-1-P) par la galactokinase (GALK ; EC.2.7.1.6) par échange d'un ATP en ADP.
* Le Gal-1-P est ensuite transformé grâce à l'enzyme galactose-1-phosphate  
  uridyltransférase (GALT ; EC.2.7.7.12) en UDP-galactose via l'UDP-glucose qui va alors  
  donner du glucose-1-phosphate, utilisé lors de la glycolyse pour la production d'énergie.
* la galactose-1-phosphate uridyltransférase (GALT)  
  est la deuxième enzyme de la voie de Leloir, voie métabolique du galactose.
* Elle est retrouvée  
  dans les hématies, les leucocytes, le rein, le foie, le muscle, le placenta, le cristallin et les  
  fibroblastes. Il s'agit d'une enzyme cytoplasmique.  
  Elle catalyse la réaction de transformation du galactose-1-phosphate en glucose-1-  
  phosphate.



Absence du galactose-1-phosphate uridyltransférase  
uridyltransférase

**3-Signes de la maladie**

Les signes cliniques apparaissent dans les jours qui suivent le début de l'alimentation lactée. Les vomissements, la diarrhée et l'anorexie entraînent une chute rapide de la courbe de poids. L'ictère (jaunisse) est intense et durable.

Des [troubles neurologiques](https://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0202/dossier/sa_2200_neuronales.htm).

Il existe un gros foie et bientôt la rate augmente de volume avec apparition d'œdèmes, ascite (liquide dans l'abdomen) et circulation veineuse collatérale.

Une cataracte bilatérale débute dès les premières semaines de vie.

Le diagnostic repose sur le dosage de l'enzyme déficient dans le sang.

**4- Différents causes de la galactosémie**

1. **Déficit en galactose-1-phosphate uridyl transférase**

Ce déficit entraîne une galactosémie classique. Le déficit en galactose-1-phosphate uridyltransférase (GALT) est le plus fréquemment rencontré, qui donne lieu à une accumulation de galactose-1-phosphate. Les symptômes cliniques apparaissent tôt chez le nourrisson, à partir de la deuxième semaine de la vie ; ils se manifestent généralement par des troubles hépatiques, rénaux, ophtalmiques, digestifs et neurologiques.

2 . **Déficit en galactokinase**

La galactosémie par **déficit en galactokinase** est une forme rare et légère de galactosémie (voir ce terme) caractérisée par une cataracte à début précoce et par l'absence des signes habituels de la galactosémie classique (difficultés alimentaires, croissance staturo-pondérale faible, léthargie et ictère).

**• Le diagnostic**

Le diagnostic de galactosémie est suggéré cliniquement et conforté par des taux élevés de galactose et par la présence de substances réductrices autres que le glucose (p. ex., galactose, galactose 1-phosphate) dans l'urine; il est confirmé par l'analyse de l'ADN ou l'analyse des enzymes des globules rouges et/ou du tissu hépatique. La plupart des États exigent un dépistage des nouveau-nés pour le déficit en galactose-1-phosphate uridyl transférase.

* **Traitement**
* Exclusion alimentaire du galactose

Le traitement de la galactosémie consiste à éliminer toutes les sources de galactose du régime alimentaire, en particulier le lactose (une source de galactose), qui est présent dans le lait maternel, dans tous les produits laitiers, y compris les formules pour les nourrissons à base de lait et comme édulcorant présent dans nombre d'aliments. Un régime sans lactose évite la toxicité aiguë et fait disparaître certaines manifestations (p. ex., cataracte) mais il peut ne pas empêcher les déficits neurocognitifs. Une supplémentation en vitamines et en calcium est nécessaire pour nombre de patients. Chez les patients présentant un déficit en épimérase, un apport en galactose est essentiel pour assurer un apport d'uridine-5′-diphosphate-galactose (UDP-galactose) pour divers processus métaboliques.

**2- Les maladies auto-immunes**

* **Causes**

### ****Facteurs génétiques****

### La survenue d’une maladie auto-immune est en partie liée à une [prédisposition génétique](https://public.larhumatologie.fr/lexique-du-patient/predisposition-genetique). Cette [prédisposition génétique](https://public.larhumatologie.fr/lexique-du-patient/predisposition-genetique) explique environ 30 % de la cause de la maladie. Cette [prédisposition génétique](https://public.larhumatologie.fr/lexique-du-patient/predisposition-genetique) est complexe. Elle est liée à la présence de très nombreux gènes qui sont impliqués chacun pour une petite part dans la survenue de la maladie. Pour chaque gène, le risque de faire une maladie auto-immune est très faible. Mais l’association de plusieurs de ces gènes favorise l’apparition plus ou moins précoce d’une maladie auto-immune.  Certains gènes sont communs à plusieurs maladies auto-immunes, ce qui explique la présence, dans une même famille, de différentes maladies auto-immunes.

### Mais les maladies auto immunes ne sont pas des maladies [héréditaire](https://public.larhumatologie.fr/lexique-du-patient/hereditaire)s. La transmission de la maladie des parents aux enfants est aléatoire et inconstante, et de nombreuses maladies surviennent de façon sporadique (c’est à dire sans aucune maladie dans la famille).  Ce n’est pas parce qu’on est porteur des gènes qu’on a forcément la maladie et inversement on peut déclencher une maladie sans en être porteur. De ce fait, il n’existe pas de dépistage de la maladie.

**Facteurs hormonaux**

Il existe une relation entre les hormones sexuelles et la réponse immunitaire. L’action des hormones sur l’activité de la maladie auto-immune est variable selon les maladies. Au cours de certaines maladies, un taux élevé d’hormones sexuelles féminines (sous une contraception oestro-progestative, au cours d’une grossesse…) peut conduire à une augmentation de l’activité de la maladie, comme dans le lupus érythémateux systémique, ou à une diminution de l’activité de la maladie, comme dans la Polyarthrite Rhumatoïde.

**Facteurs infectieux**

Des facteurs infectieux sont de plus en plus incriminés. Mais la relation directe entre une infection et la survenue d’une maladie auto-immune n’est pas établie. Dans la polyarthrite, certaines bactéries présentes dans la cavité buccale (Porphyromonas gingivalis) sont responsables d’une augmentation des réactions inflammatoires. Le rôle des bactéries présentes dans l’organisme, et en particulier dans le tube digestif (microbiote) semble également important dans la survenue d’une maladie inflammatoire.

**Facteurs environnementaux**

Certains facteurs d’environnement, comme les agents infectieux semblent favoriser les réactions inflammatoires, la survenue de maladie auto-immunes, voire la réponse aux [traitements](https://public.larhumatologie.fr/les-moyens-du-traitement-en-rhumatologie).   
Le tabac semble jouer un rôle important dans le déclenchement et la réponse au [traitement](https://public.larhumatologie.fr/les-moyens-du-traitement-en-rhumatologie) de certaines maladies auto immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus.   
Le soleil et les ultraviolets sont associés au déclenchement et aux poussées de lupus.  
Enfin l’exposition à certains toxiques, comme la silice, sont impliqués dans le développement de la sclérodermie.

**Facteurs médicamenteux**

Certains médicaments peuvent favoriser certaines maladies auto immunes, et en particulier, le lupus, voire même, parfois, être l’unique responsable de la maladie auto-immune (c’est le cas des [lupus dit « induit »](https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/maladies-auto-immunes/lupus)).  Les mécanismes sont mal connus. Certains médicaments sont capables d’induire une réponse immunitaire, d’autres sont capables de modifier la réponse immunitaire et donc de favoriser des maladies auto immunes (c’est le cas des poussées de lupus favorisées par les œstrogènes).

**Facteurs psychologiques**

Des facteurs psychologiques sont parfois retrouvés. Dans 20 à 30 % des cas, on constate que la maladie auto immune s’est déclenchée après un événement marquant, « stressant » tel qu’un traumatisme physique ou psychique (séparation, accouchement, intervention chirurgicale, etc.). Les relations entre les médiateurs chimiques du cerveau et ceux de l’inflammation sont mal connues.

**2-1 LA THYROIDITES AUTO-IMMUNE**

**La thyroïdite d'Hashimoto est une inflammation auto-immune chronique de la thyroïde**. La thyroïdite d'Hashimoto est due à une réaction auto-immune par laquelle l'organisme attaque les cellules de la thyroïde. La plupart des personnes finissent par développer une hypothyroïdie

**Symptomatologie de la thyroïdite**

Les patients se plaignent d'une hypertrophie de la thyroïde ou d'une gêne cervicale. L'examen retrouve un goitre lisse ou nodulaire. De nombreux patients présentent initialement des [symptômes d'hypothyroïdie](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/hypothyro%C3%AFdie#v981926_fr) (p. ex., fatigue, intolérance au froid, prise de poids), mais certains présentent initialement une [hyperthyroïdie](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/hyperthyro%C3%AFdie) (p. ex., intolérance à la chaleur, perte de poids) qui peuvent être dus à la libération d'hormones thyroïdiennes pendant la phase inflammatoire de la thyroïdite.

**Diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto**

* Thyroxine (T4)
* TSH (Thyroid-Stimulating Hormone)
* Auto-anticorps antithyroïdiens
* Échographie thyroïdienne

Les [examens](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-fonction-thyro%C3%AFdienne#v981266_fr) complémentaires comprennent le doage de T4, de la TSH, et des auto-anticorps anti-thyroïdiens. Au début de la maladie, les concentrations de T4 et de TSH sont normales et il y a des titres élevés d'anticorps antithyroperoxydase et moins fréquemment des anticorps antithyroglobuline.

Une échographie thyroïdienne doit être réalisée s'il existe des [nodules](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/prise-en-charge-un-patient-qui-pr%C3%A9sente-un-nodule-thyro%C3%AFdien) palpables. L'échographie révèle souvent que le tissu thyroïdien a une échotexture hypoéchogène hétérogène avec des cloisons qui forment des micronodules hypoéchogènes et il peut y avoir une vascularisation réduite de la glande.

**Traitement de la thyroïdite d'Hashimoto**

* Opothérapie substitutive par l'hormone thyroïdienne

Parfois, l'hypothyroïdie est transitoire, mais la plupart des patients ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne au long cours, généralement par lévothyroxine 75 à 150 mcg par voie orale 1 fois/jour.