

Copie allégée

Chapitre 1: introduction et classification

Maladies **H**éréditaires Du **M**étabolisme (**MHM**)

Cours

Module:UED1(O/P) :Maladies Métabolisme

Crédits:4

Coefficient:2

programme

1. Introduction à la connaissance du transfère du matériel génétique
2. Les mutations
3. Les maladies métabolisme du métabolisme des acides aminées
4. Les maladies métabolisme du métabolisme des glucides
5. Les maladies métabolisme du métabolisme des lipides
6. Les maladies métabolisme du métabolisme des mucopolysaccharides (mucopolysaccharidose) p63
7. Les sphingolipidoses p37- 48; 46
8. Les maladies métabolisme du métabolisme liées au métabolisme des sels minéraux

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:

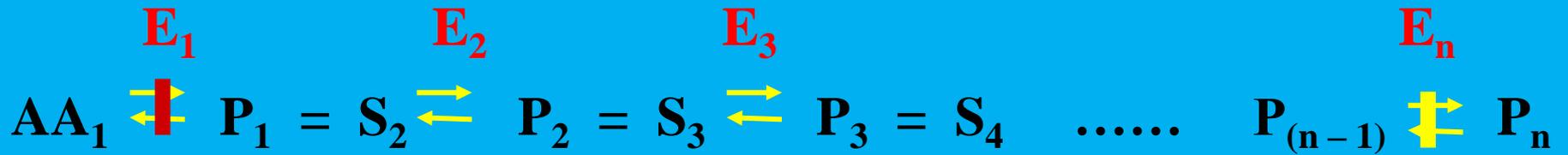
- génétiques
- dysfonction d'enzymes /protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire (MC).

• **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)

LES ENZYMOPATHIES



★ Si le bloc enzymatique se situe au début de la voie métabolique :

➤ [AA₁] augmente énormément

★ Si le bloc enzymatique se situe plus loin de l'acide aminé :

➤ [AA₁] augmente de façon plus discrète

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^{ème} 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^{ème} âge >80 ans;

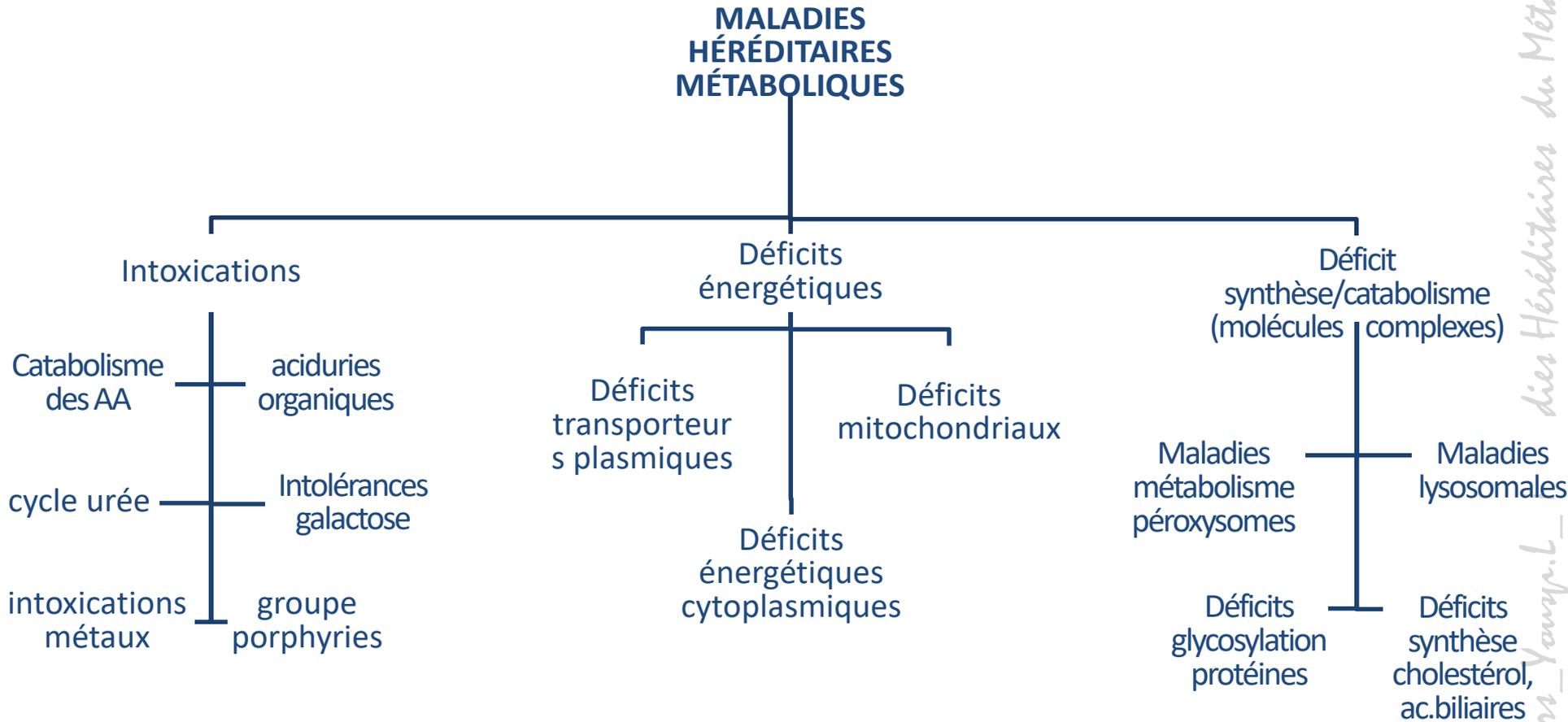
**période néonatale : naissance -28^{ème} jour de la vie ; 1^{ère} enfance: 29 jours - 2 ans;
2^{ème} enfance: 2 - 12 ans; adolescence: 10 -19 ans; adulte >19 ans

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

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 amines:** phénylcétonurie, leucinose, homocystinuries, tyrosinémies, hyperornithinemies...
- 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 intolerances 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:** hypérmanganesémie...
- 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 enveloppe 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, plasmalogènes¹, ubiquinone², cholestérol, ac. Biliaires.
- la dégradation des acides gras à très longue chaîne et ramifiés (ac. phytanique)

¹phospholipides

²transporteur 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 peroxyosomes

- 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. Déficiets héréditaires de la glycosylation¹ des protéines
(Congenital Disorders of Glycosylation or CDG Syndrome):

- Déficiets de la N-glycosylation²

- Diagnostic:

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

- Déficit de la O-glycosylation³

¹ Addition de glucides à un peptide/protéine, à un lipide /autre molécules.

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

² Addition d'un oligoside « N-acétyl-glucosamine » à l'asparagine.

³ 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...

FIN DU CHAPITRE 1

[...Chapitre 2 suivant : aminoacidopathies](#)