

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département Science de la Nature et de la Vie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en : Biologie
Domaine : science de la Nature et de la vie
Filière : Science Biologique
Spécialité : Microbiologie Appliquées
Thème

Etude de certaines maladies métaboliques héréditaires

Présenté Par :

Melle ALYAOUI Nour El Houda

Devant le jury composé de :

Dr BENNABI Farid	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examineur
Dr CHERIF Nadjib	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr KHOLKHAL Fatima	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrant

Année Universitaire 2021/2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ يَا عَلِيمَ مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية 32

صَبَّحَهُ اللَّهُ الْعَظِيمُ



Remerciements

Merci A Allah

*Le tout puissant, le très miséricordieux
De m'avoir donné le courage d'accomplir ce travail
La force et la patience pour dépasser toutes les difficultés*

*Durant mon long cursus
Je vous dois ce que je suis devenue
Jusqu'au bout de mes rêves.*

Au prophète Mohamed

Paix et salut sur lui

A mon maître et président de thèse

Monsieur, BENABI Farid

Chef de département Science de Nature Et De La Vie

Je suis consciente de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse

J'avais eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de vos compétences professionnelles

Veillez, cher maitre, trouvé dans ce travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect

A mon maître et rapporteur de thèse

Madame, le docteur KHOLKHAL Fatima

Enseignante de biochimie

Je tiens à vous exprimer mon profonde reconnaissance pour l'honneur que vous avez fait en acceptant de diriger ce travail, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes

Je vous remercie vivement pour la qualité de votre encadrement, votre soutien et votre disponibilité

Vos compétences scientifiques, vos qualités humaines seront pour moi le meilleur exemple à suivre

Veillez trouver ici, chère maitre, le témoignage de ma haute considération, et de mon profond respect

A mon maître et juge de thèse

Monsieur, le docteur CHERIF Nadjib

Enseignant de Microbiologie Industrielle

Je suis touchée par la gentillesse avec laquelle vous m'avez reçu et accepté de siéger dans mon jury

Permettez-moi, chère maitre, de vous présenter dans ce travail, le témoignage de mon profond respect et ma grande considération

A decorative rectangular frame with a gold border is centered on a background of light pink and white marble. The frame is adorned with delicate pink cherry blossom branches and scattered petals. The word "Dédicaces" is written in a black, elegant script font in the center of the frame.

Dédicaces

A mes chers parents

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma profonde gratitude à
votre égard*

*Merci de m'avoir tant comblé d'amour, de tendresse durant toute ma vie
Sans votre soutien, vos précieux conseils, vos prières, je n'aurais pu surmonter ces
longues années d'études*

*J'espère avoir réalisé l'un de vos plus grands rêves et couronner vos années de
sacrifices*

Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie

A mes chers frères et sœurs

Plus particulièrement Nacera, Nesrine et Mohamed

Vous étiez toujours à mes côtés dans les moments difficiles

*Je vous remercie pour votre amour inconditionnel, vos encouragements et votre
soutien*

*Nulla dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, et ma grande
reconnaissance*

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé, et de réussite

A mes tantes et mes oncles

Mes cousines et mes cousins

Et tous les membres de la famille

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus
sincère*

A tous mes amis

*MAROUF Mohamed, BEKRARCHOUCHE Kheira, Abdallah Thani
Chaimae, BERAHMOUN Nour El Houda et BENTOUIR Nour Djihane
Je vous remercie pour votre amitié et tous les moments et aventures partagés
ensembles ainsi que tous les souvenirs inoubliables.*

A tous les étudiants de ma promotion,

A tous nos maitres et professeurs,

A tout le personnel de la Faculté de Microbiologie Appliquée

Merci pour toute l'aide conférée de près ou de loin.

Résumé

De nos jours on estime plus de 500 maladies héréditaires du métabolisme ce chiffre explique les difficultés de les rencontrées dans les diagnostics et les traitements.

Ces maladies rares sont divisées en 3 groupes : maladies du métabolisme par intoxication, maladies par déficit énergétique et maladies des molécules complexes.

Ces maladies génétique et héréditaires ne sont que des déficits dues à des mutations d'un gène qui code pour une protéine impliquée dans différents voies métaboliques par exemple : les déficits de la chaîne respiratoire, le métabolisme des glucides, ou encore à des perturbations du métabolisme des molécules complexes.

Une maladie héréditaire du métabolisme peut se manifester par des douleurs abdominales, vomissement et forte fièvre, des troubles visuelles, des troubles neurologiques, des anomalies cardiaques et même cutanées et peuvent s'accompagner des complications endocriniennes.

Elles sont rares mais justifient d'être connues car la plupart d'eux sont traitables par la mise en place d'un traitement spécifique adapté. C'est pour cela une meilleure prise en charge des patients concernés impose l'efficacité de laboratoires de biochimie spécialisée.

Les diagnostics biochimiques reposent principalement sur des dosages de métabolites, des mesures d'activités enzymatiques, sur la Chromatographie des acides aminées sanguins, urinaires et le profil des acylcarnitines et plus rarement sur la recherche de mutations génétique.

Finalement la mise en place d'un traitement spécifique adapté est obligatoire.

Mots clés : maladies métaboliques héréditaires, voie énergétique, métabolisme intermédiaire, Carnitine

Abstract

Today, more than 500 hereditary metabolic diseases are estimated this figure explains the difficulties encountered in diagnosis and treatment.

These diseases are divided into 3 groups: metabolic diseases by intoxication, diseases by energy deficit and diseases of complex molecules.

These genetic and hereditary diseases are only deficits due to gene mutations mutations wish codes for a protein involved in various metabolic pathways, for example: deficits in the respiratory chain, carbohydrate metabolism, or even disturbances in the metabolism of complex molecules.

A hereditary metabolic disease can manifest itself by abdominal pain, vomiting and high fever, visual disturbances, and neurological disorders, cardiac and even cutaneous abnormalities and may be accompanied by endocrine complications.

They are rare but deserve to be known because most of them are treatable by the implementation of a specific adapted treatment. This is why better care for the patients concerned requires the efficiency of specialized biochemistry laboratories.

Biochemical diagnoses are mainly based on assays of metabolites, measurements of enzymatic activities, on chromatography of blood and urinary amino acids and the profile of acylcarnitines and more rarely on the search for genetic mutations.

Finally, the establishment of a specific adapted treatment is mandatory.

Key words: hereditary metabolic diseases, energy pathway, intermediary metabolism, Carnitine

ملخص

يوجد في الوقت الحاضر أكثر من 500 مرض استقلابي وراثي ، هذا الرقم يوضح الصعوبات التي تواجهه في التشخيص والعلاج.

تنقسم هذه الأمراض النادرة إلى 3 مجموعات: أمراض التمثيل الغذائي عن طريق التسمم، أمراض نقص الطاقة، وأمراض الجزيئات المعقدة.

هذه الأمراض الجينية الوراثية هي فقط عيوب ناتجة عن طفرات جينية ترمز الى بروتينات مشاركة في مسارات التمثيل الغذائي المختلفة ، على سبيل المثال: عجز في السلسلة التنفسية ، أو استقلاب الكربوهيدرات ، أو حتى اضطرابات في استقلاب الجزيئات المعقدة.

يمكن أن يتجلى مرض التمثيل الغذائي الوراثي من خلال آلام في البطن ، قيء وارتفاع في درجة الحرارة ، اضطرابات بصرية ، اضطرابات عصبية ، تشوهات قلبية وحتى جلدية ، وقد تكون مصحوبة بمضاعفات في الغدد الصماء.

إنها نادرة ولكنها تستحق أن تُعرف لأن معظمها يمكن علاجها من خلال تنفيذ علاج مُكيف محددة، و لهذا السبب فإن الرعاية الأفضل للمرضى المعنيين تتطلب كفاءة المختبرات الكيمياء الحيوية المتخصصة.

تعتمد التشخيصات الكيميائية الحيوية بشكل أساسي على فحوصات المستقلبات وقياسات الأنشطة الأنزيمية والكروماتوغرافيا للدم والأحماض الأمينية البولية وملف الأسيل كارنيتينيات ونادرًا ما تعتمد على البحث عن الطفرات .

أخيرًا يعد إنشاء علاج مُكيف محدد أمرًا إلزاميًا

الكلمات المفتاحية : أمراض التمثيل الغذائي الوراثية ، مسار الطاقة ، مسار الأيض ، كارنيتين



Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	

Chapitre I : Le métabolisme énergétique

I. Définition de métabolisme énergétique.....	02
II. Voies métaboliques énergétiques.....	03
II.1 Lipolyse.....	04
II.2 β -oxydation des acides gras.....	06
II.3 Glycolyse.....	07
II.4 La voie de la cétogenèse.....	10
II.5 La voie de la cétolyse.....	12
III. les maladies métaboliques héréditaires.....	13
IV. Classification des maladies métaboliques héréditaires.....	13
V. Quand rechercher une maladie héréditaire du métabolisme.....	14
VI. La transmission des maladies métabolique héréditaires.....	14

Chapitre II : Classification biochimique des maladies métaboliques héréditaires

I. Maladies du métabolisme intermédiaire.....	17
I.1 Maladies du métabolisme des acides aminés.....	17
I.2 Maladies de l'oxydation des acides gras et de la cétogenèse.....	19
I.3 Maladies du métabolisme des sucres et de leur transport.....	21
II. Erreurs de dégradation des molécules complexes ou de biosynthèse.....	21
II.1 Maladies peroxysomales.....	21
II.2 Maladies de surcharge lysosomale.....	22
II.3 Maladies métaboliques mitochondriales.....	23
II.4 Maladies des purines et pyrimidines.....	25
II.5 Maladies du Mévalonate Kinase.....	25

Chapitre III : Prise en charge biochimique des maladies héréditaires du métabolisme	
I. Bilan d'orientation.....	27
II. Bilan sanguin.....	27
III. Bilan urinaire.....	30
IV. Bilan métabolique de première intention.....	32
IV.1 Chromatographie des acides aminés.....	32
IV.2 Profil des acylcarnitines.....	33
IV.3 Carnitine libre et totale.....	33
V. Bilan métabolique de deuxième intention.....	33
VI .Le traitement des (MMH).....	33
Conclusion générale.....	34
Références bibliographiques.....	36
Annexe.....	48

Liste des abréviations

MHM : Maladies Héritaires du Métabolisme

ATP : L'adénosine triphosphate

NADPH : Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate d'hydrogène

AG : Les acides gras

TAG : Triacylglycérols

DAG: Diacylglycérol

ATGL: Lipase triglycéride adipeuse

CGI- 58: Comparative Gene Identification-58

G0S2: Switch Gene 2

HSL: L'Hormone-Sensitive Lipase

MGL: Mono-glycéride lipase

LPL: Lipoprotéine lipase

CO₂: Dioxyde de carbone

H₂O: Dihydrogène monoxyde

l'acétyl-CoA: Acétyle coenzyme A

FADH: Flavine adénine dinucléotide phosphate d'hydrogène

acyl-CoAS : Acétyle coenzyme A synthetase)

Pi : Phosphate **inorganique**

C : Carbone

H : Hydrogène

G-6-P : Glucose-6-phosphate

DHAP : Dihydroxyacétonephosphate,

G-3-P : Le glycéraldéhyde-3-phosphate

PEP : Phosphoénolpyruvate

CC : Les corps cétoniques

β HMG CoAs : β-hydroxyméthylglutaryl CoAs

Glu : Glutamate

Gln : Glutamine

AA : Acides aminés

La NAGS : N-acétyl gluutamate synthase

La CPS-1 : Carbamyl phosphate synnthétase 1

L'OT C : Ornitine transcarbamyase

L'ASS : Argininosuccinate synthétase

L'ASL : Argininosuccinate lyase

L'ARG1 : Arginase

LCR : Liquide céphalorachidien

Liste des Figures

Figure 01 : Schéma comparant les réactions anaboliques et cataboliques.....	02
Figure 02 : Vue d'ensemble de voies métaboliques	03
Figure 03 : modèle de la lipolyse.....	04
Figure 04 : réaction d'activation des AG	05
Figure 05 : Transfert de l'acyl CoA dans la mitochondrie par la carnitine.....	05
Figure 06 : Les différentes étapes de la glycolyse.....	08
Figure 07 : les deux phases de la Glycolyse.....	09
Figure 08 : dégradation des Acides gras en corps cétoniques.....	10
Figure 09 : Etapes de la cétogenèse.....	11
Figure10 : Arbre génétiques /transmission des maladies du métaboliques héréditaires.....	15

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les maladies causé par l'oxydation des acides gras.....	20
Tableau 02 : Classification des maladies lysosomales.....	23
Tableau 03 : Les signes cliniques des maladies mitochondriales.....	24
Tableau 04 : Les valeurs normales des paramètres de gaz et troubles acido-basiques.....	27
Tableau 05 : la concentration normale des différents constituants ioniques sanguins	28
Tableau 06 : les normes des principaux tests hépatiques utilisés en pratique courante et principaux anomalies.....	29
Tableau 07 : les valeurs normales du sang (artériel/ veineux).....	30
Tableau 08 : les valeurs des différents paramètres urinaire.....	31
Tableau 09 : les valeurs de référence des acides aminés dans le plasma et le LCR	32



INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

Introduction

Le terme « maladies héréditaires du métabolisme » ou encore « les erreurs innées du transmis » correspondent aux maladies très diverses, graves et rares ces maladies sont causée par une mutation d'un gène qui code pour des protéines enzymatiques utilisées dans plusieurs voies métaboliques (anaboliques, cataboliques et amphiboliques), dans la plupart des cas, cette mutation entraîne une accumulation, diminution, absence de certains substrats ce qui se traduit par une perturbation des métabolites. De nos jours, on estime plus de 500 maladies qui sont classées en 3 groupes selon une physiopathologie commune: Les maladies du métabolisme intermédiaire ou par intoxication (inclus les maladies du métabolisme des acides aminés, maladies de l'oxydation des acides gras , la céto-genèse et les maladies du métabolisme des sucres et de leur transport) ;les maladies par déficit énergétique (maladies peroxysomales, maladies de surcharge lysosomale, maladies métaboliques mitochondriales et maladies des purines et pyrimidines) ; Les maladies des molécules complexes (tels que les maladies du Mévalonate Kinase).

Certains de ces détresses métaboliques apparaissent à tout âge et sous différentes formes entraînant des séquelles très sévères (neurologiques) mais la plupart deux sont traitables c'est pour cela Il est très important de les évoquer. Au delà des tests, des bilans (sanguins, urinaires, métabolique ...) et des interventions thérapeutiques ont permis d'augmenter la survie des patients et d'améliorer le pronostic et aussi de détecter des formes à manifestation plus tardives avec un nombre de patients atteint des MHM (Maladies Héréditaires du Métabolisme).

L'objectif principal de cette étude est de donner un aperçu général sur les MMH, étudier les principales causes de décompensation et les différents symptômes de ces déficits puis d'illustrer les particularités de prise en charge de ces derniers.



CHAPITRE I

Métabolisme énergétique

I. Définition de métabolisme énergétique

Classiquement, le métabolisme énergétique est défini comme l'ensemble des réactions chimiques fortement accélérées par des macromolécules (enzymes) et strictement coordonnées au sein d'un organisme en utilisant l'énergie nécessaire à leur bon fonctionnement (Voet et Voet, 2005). Ces activités sont définies par les liens que la cellule entretient avec les autres activités présentes dans elle-même et par l'ensemble des caractéristiques qui la délimitent (Elsevier Masson SAS, 2020).

Le métabolisme est habituellement constitué de deux ensembles de phénomènes:

➤ **Des réactions dites exergoniques**

Assurent la synthèse des constituants (molécules biologiques) nécessaires à la structure et au bon fonctionnement des cellules. Ces réactions nécessitent invariablement de l'énergie. L'ATP (l'adénosine triphosphate) est un pouvoir réducteur. Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate d'hydrogène (NADPH) : c'est l'**anabolisme**.

➤ **Des réactions dites endergoniques**

Assurent la dégradation des macromolécules énergétiques (glucides, lipides...) par oxydation. Ces réactions permettant d'extraire l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule (la production d'ATP vers l'intérieur) et de réduire le pouvoir de transformation en d'autres formes d'énergie utiles pour la cellule c'est le **catabolisme** (Moussard.C, 2006).

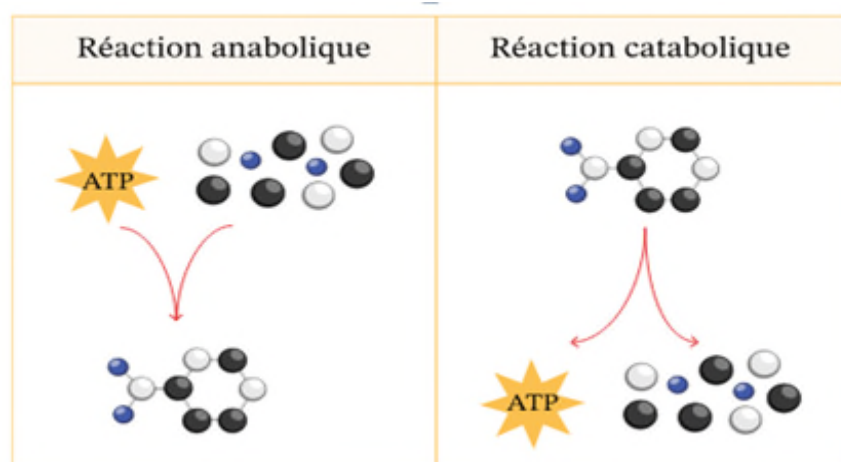


Figure 01 : Schéma comparant les réactions anaboliques et cataboliques.

(En général, les réactions anaboliques utilisent de l'ATP, et les réactions cataboliques libèrent de l'ATP).

Le premier but de ces processus est de créer de l'ATP qui, libère l'énergie nécessaire au fonctionnement de la machinerie cellulaire lorsque il déphosphoryle.

II. Voies métaboliques énergétiques

C'est un ensemble de réactions chimiques (sous mécanisme d'oxydoréduction) consécutives catalysées par des enzymes programmées par la cellule. Normalement, trois types de voies métaboliques se distinguent selon un critère bioénergétique :

-Voies anaboliques : entament : La glycolyse, Cycle de Krebs, Dégradation du glycogène, Phosphorylation oxydative, La voie des pentoses phosphates, β -oxydation des acides gras et la transamination /désamination des acides gras.

-Voies cataboliques : entament : La glyconéogenèse, Cycle de Krebs, le glycogène, la voie des pentoses phosphates, Synthèse des acides gras, Synthèse des acides aminés, Photosynthèse.

-Voies amphiboliques : Ce sont des voies mixtes, à la fois cataboliques et anabolisantes (Nabil Nancib, 2020).

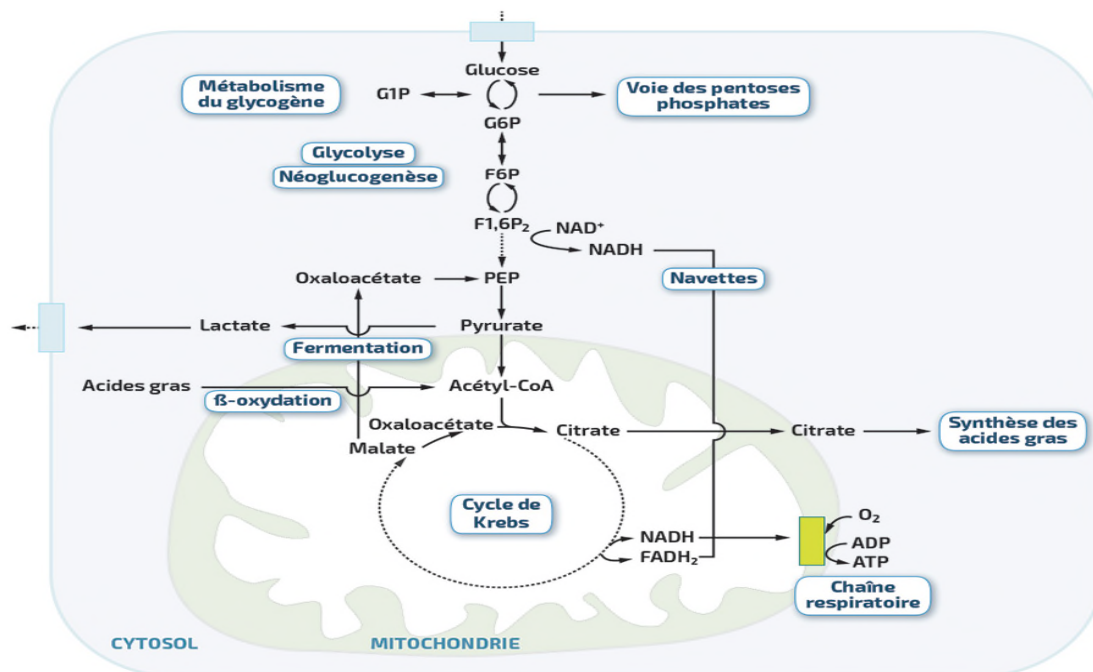


Figure 02 : Vue d'ensemble de voies métaboliques.

Glycogène, glycolyse, néoglucogenèse, fermentation, β -oxydation, Cycle de Krebs, voie des pentoses phosphates, navettes, synthèse des Acides gras et chaîne respiratoire.

II.1 Lipolyse

La lipolyse ou adipolyse, est le processus par lequel l'organisme dégrade les graisses/lipides alimentaires (des molécules hydrophobes ou amphipathiques principalement constituées de carbone, d'hydrogène et d'oxygène) en acides gras et en alcool lors de la digestion.

Ce sont les lipases (enzymes) localisés notamment dans le pancréas ou les intestins, qui catalysent la lipolyse (**Nachi Mohamed, 2020**) tandis que son déclenchement est provoqué par des hormones telles que l'adrénaline, la testostérone ou encore le cortisol.

Au terme de la lipolyse, les acides gras (AG) sont métabolisés par la bêta-oxydation (**Madoui Soraya, 2021**) ou par la cétogenèse dans le but de produire l'énergie.

Les 3 étapes de la lipolyse Il existe 3 étapes essentielles :

- L'hydrolyse (dégradation) du triacylglycérols (TAG) (**Hamma S.A, 2002**) en diacylglycérol(DAG) par la lipase triglycéride adipeuse (ATGL).
- La dégradation du (DAG) en monoglycérol (MAG) par HSL (l'Hormone-Sensitive Lipase)
- La dégradation du (MAG) en glycérol et (AG) non estérifié libre par MGL (monoglycéride lipase) (**Deroanne Wilmet et Christophe Nicolas 2017**).

Chacune de ces étapes va libérer un (AG) pour apporter de l'énergie grâce à la β -oxydation (**Nadia Djenane, 2019**) ou pour servir de ligands (pour la communication cellulaire).

Les autres produits de la lipolyse entrent aussi dans d'autres processus cellulaires (synthèse de la membrane lipidique...).

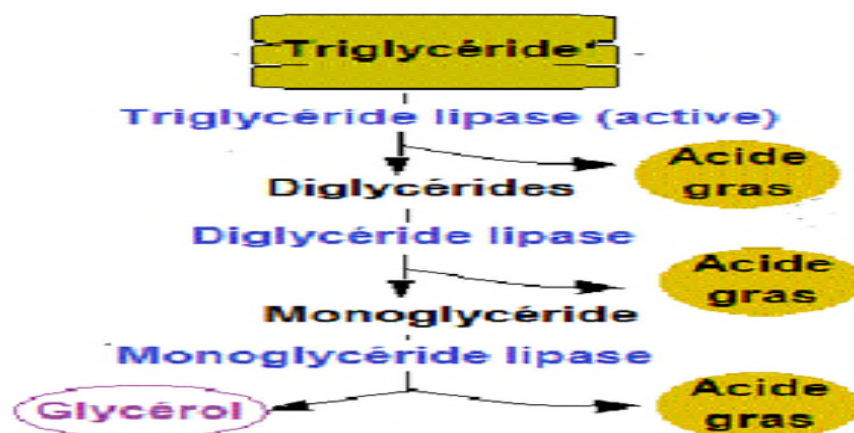


Figure 3 : modèle de la lipolyse.

1-L'hydrolyse du (TAG) en (DAG);

2- la dégradation du (DAG) en (MAG);

3- la dégradation du (MAG) en glycérol et (AG) non estérifié libre.

Le transfert des acides gras

Ces derniers seront transférés soit dans les **tissus utilisateurs** (les triglycérides : vont être transportés dans le sang par l'albumine, l'apoprotéine (**Magali Peter, 2018**) jusqu'aux organes qui les utilisent en tant que source d'énergie (en passant par la B-oxydation) (**Robert, Murray, Daryl, Granner et Victor Rodwell 2006**) soit dans les **tissus adipeux blanc** (ou les AG sont transportées librement par les VLDL pour être stocké dans les vacuoles des cellules).

- **Activation des AG**

Les (AG) à chaîne longue (AG-CL) sont activés en acyl-CoA par acyle coenzyme A synthetase (acyl-CoAS).

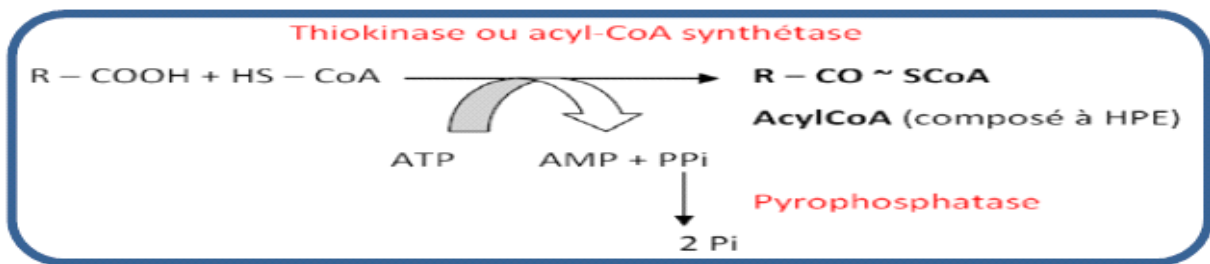


Figure 4: réaction d'activation des (AG).

La réaction est catalysée par une thiokinase (acyl CoAS et l'hydrolyse du phosphate inorganique (Pi) par une pyrophosphatase rend la réaction irréversible.

- **Transfert de l'acyl CoA dans la mitochondrie:**

La membrane mitochondriale interne étant imperméable à l'acyl-CoA, il doit être transporté dans la matrice à l'aide d'un transporteur: la navette carnitine:

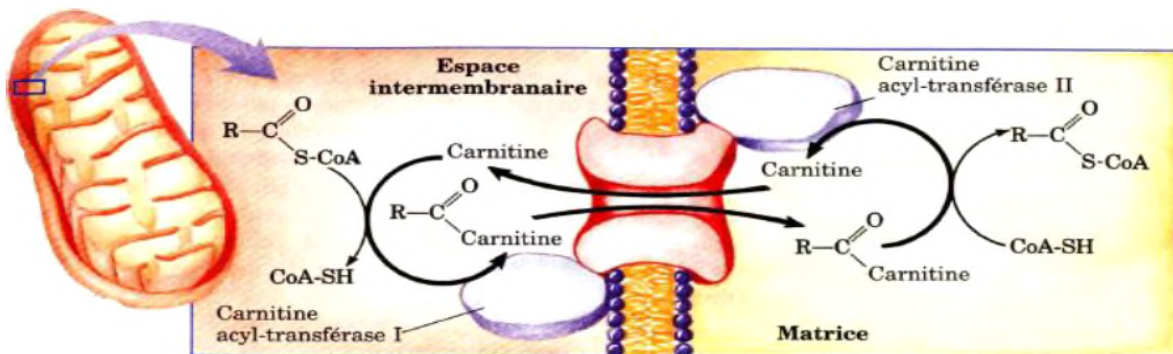


Figure 5 : Transfert de l'acyl CoA dans la mitochondrie par la carnitine.

II.2 β -oxydation des acides gras (spirale de Lynen) :

L'oxydation des (AG) et la principale voie métabolique de dégradation des molécules de (AG) (Lahouel, 2018) pour produire :

d'une part de acétyl coenzyme A (l'acétyl-CoA) , dont le groupe acétyl est oxydé par le cycle de Krebs et d'autre part du (NADH) et du flavine adénine dinucléotide phosphate d'hydrogène (FADH₂) (Madoui. S, 2021), dont les électrons à haut potentiel alimentent la chaîne respiratoire. Les enzymes impliquées dans cette voie sont mitochondriales. Elle se fait dans la matrice mitochondriale (Papamandjaris et al., 1998) du foie, cœur, muscles au repos, les tissus adipeux, les reins. La dégradation des acides gras saturés ou β -oxydation se fait suivant un cycle décrit (Hardouin, 2018).

N.b : L'oxydation des acides gras est caractéristique du jeûne. On retrouve cet état aussi dans le diabète ou après ablation du pancréas.

❖ **Oxydation mitochondriale:** La voie de la β -oxydation comporte 4 réactions enzymatiques (appelée hélice de Lynen) (Jaspard. E, 2013) :

1- Déshydrogénation de l'ACYL-COA : Entre le carbone numéro 2 et 3 de l'acyl-CoA, par l'acyl-CoA déshydrogénase et flavoprotéine à (FAD) qui crée une double liaison.

2- Hydratation de la double liaison : assurée par déhydroacyl-CoA hydratase.

Le produit obtenu est le 3-hydroxyacyl-CoA.

La fixation du radical OH est orientée sur le carbone 3.

3- Deuxième déshydrogénation :

L'accepteur des hydrogènes est le NAD⁺.

L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone.

L'enzyme est le 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase.

Le composé obtenu est le 3-cétoacyl-CoA.

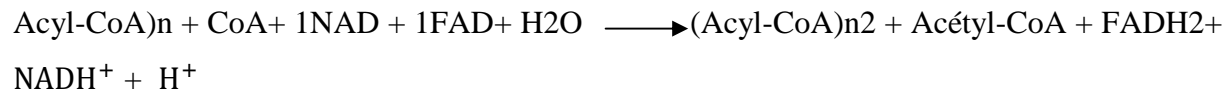
4-Clivage de l'Acide Gras : (C'est la dernière réaction de la séquence) :

L'enzyme qui intervient est la β -cétotliolase (lyase).

Au cours de la thiolase en présence d'un HSCoA il y a libération d'un acétyl-CoA et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones.

A la fin de chaque tour il y a libération de l'acétyl-CoA, de 1 FADH₂ et de 1 NADH, H⁺ à l'intérieur de la matrice.

Bilan énergétique :



II.3 Glycolyse

La glycolyse ou voir d'Emben meyerhoff (**Zinsou. C, 2017**) est l'ensemble de voies métaboliques énergétiques permettant de dégrader une molécule de glucose (**Raisonnier. A, 2004**) en pyruvate et la phosphorylation de l'ADP en ATP, elle est localisée au cytoplasme.

-Les différentes étapes de la glycolyse :

La glycolyse correspond à un ensemble de 10 réactions : (**Nachi. M, 2020**)

1-transphosphorylation du glucose à un glucose-6-phosphate (G-6-P) par l'hexokinase (une enzyme qui transfère des groupements phosphoryle entre l'ATP et un métabolite).

2-isomérisation On passe d'un glucose-6-phosphate, à un fructose-6-phosphate par le phosphohexose-isomérase.

3- transphosphorylation : Le transfère du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-biphosphate par l'intervention du phosphofruktokinase.

4- La coupure de la molécule de fructose-6-phosphate en 2 isomères par l'intervention d'une aldolase, ayant chacun 3 carbones:

Le dihydroxyacétonephosphate, (DHAP)

Le glycéraldéhyde-3-phosphate (G-3-P).

5-phosphorylation du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-biphosphoglycérate catalysé par 2 réactions successives:

-la 1° oxydation du sucre, (formation du NADH,H+ par le transfert des électrons et des ions H+ sur le coenzyme NAD+ = pouvoir réducteur).

-la 2° libération de l'énergie (par la 1° réaction) et l'attachement d'un groupement phosphate, déjà présent dans le cytosol, au substrat oxydé.

6-transphosphorylation du 1,3-biphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate catalysée par la phosphoglycérate-kinase.

7-mutation du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate par la phosphoglycéro-mutase.

Régénération de l'ATP et du 3 phosphoglycérate (du 3-PG).

8- déshydrogénation : catalysassions du transfert du groupement phosphate, du 3° carbone au 2° carbone du glucose par l'énolase. Cette réaction relargue une molécule d'H₂O.

9-transphosphorylation : du phosphoénolpyruvate en énolpyruvate catalysée par la pyruvate-kinase.

10- la régénération de l'ATP de nouveau et formation du pyruvate

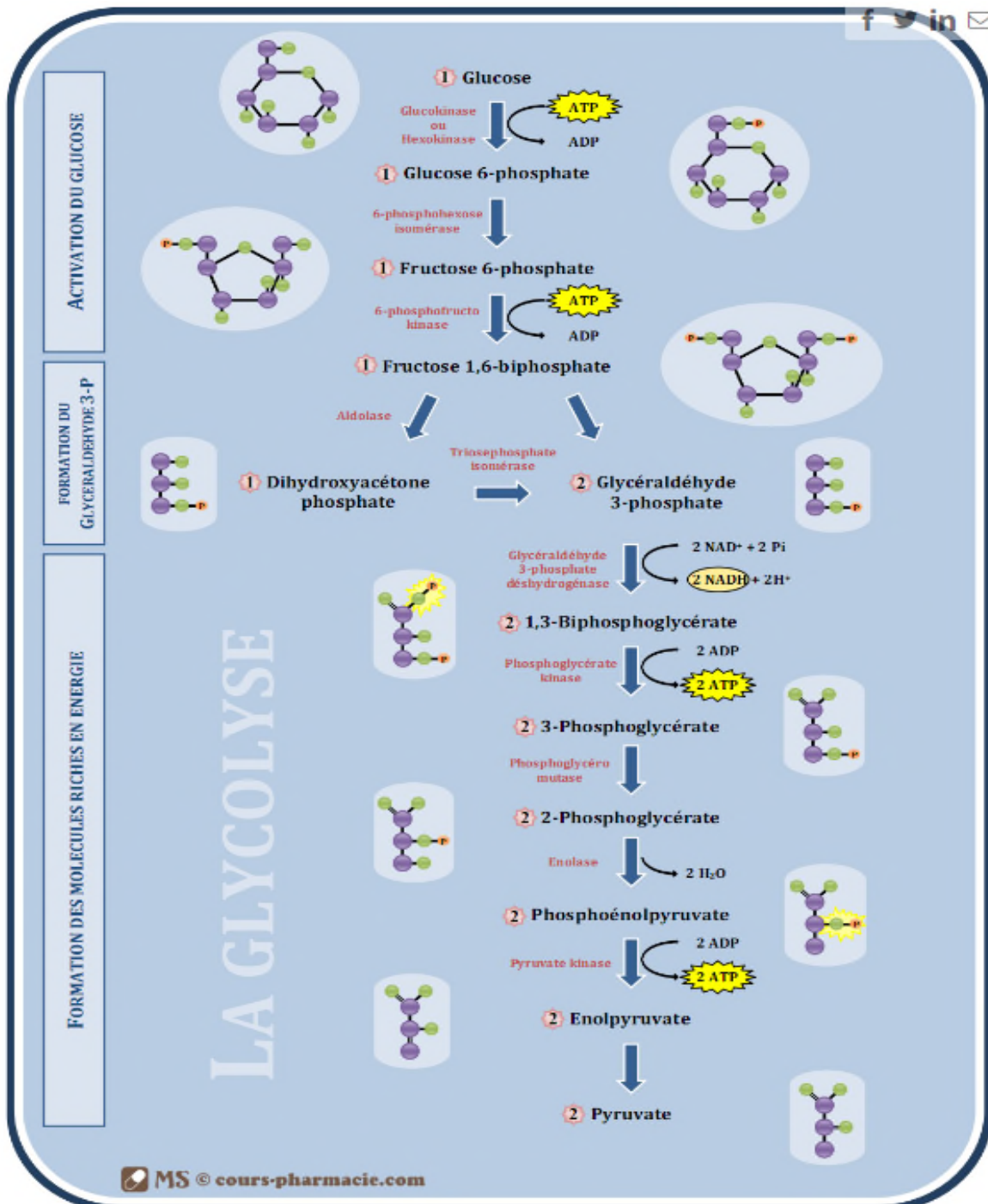


Figure 6 : Les différentes étapes de la glycolyse.

Il existe 10 réactions qui transforment le glucose en pyruvate par l'utilisation de 10 enzymes (Amélie Cairey-Remonnay, 2015 ; Kuser et al, 2001 ; Kuettner et al, 2010).

Enfin la glycolyse : est un phénomène anaérobie qui se déroule dans le cytosol des cellules et qui se décompose en deux grandes phases successives :

1- La phase préparatoire où le glucose est transformé en deux trioses (une molécule à 3 carbones) phosphates avec consommation d'énergies (2 ATP).

2- La phase de remboursement ce sont des oxydations de molécules à 3 carbones du pyruvate , 4 ATP , du pouvoir réducteur sous forme de 2 NADH,H+, sans oublier bien sûr les produits finaux les 2 pyruvates (**Benlot-Larcher et Blanchouin, 2020**).

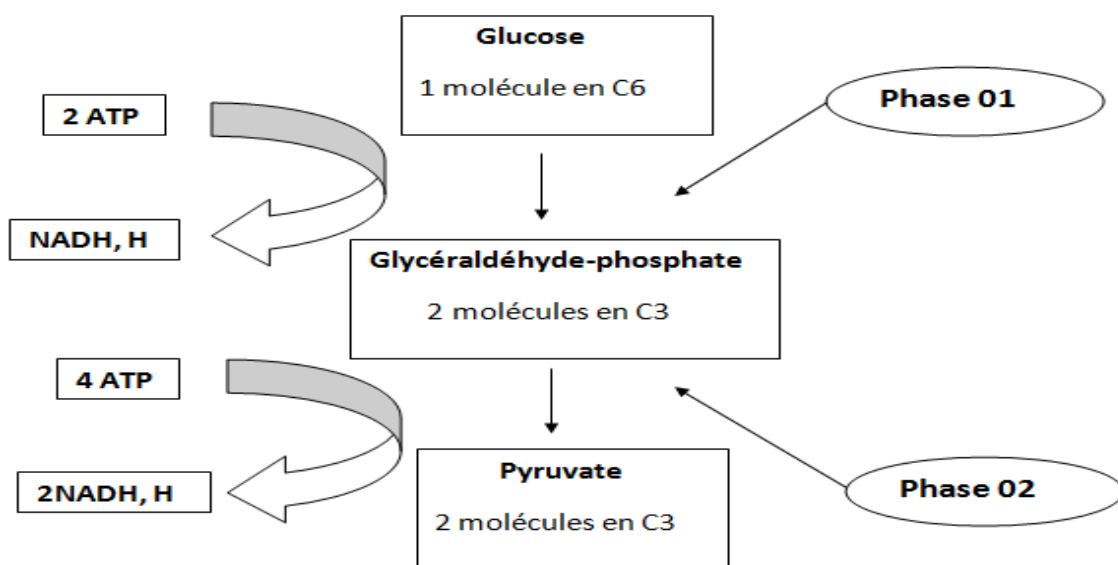
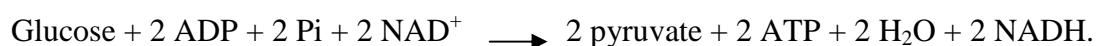


Figure 7 : les deux phases de la Glycolyse.

La phase préparatoire et La phase de remboursement.

- Le bilan global de la glycolyse:



Ensuite, le pyruvate est lui-même utilisé :

Soit en **aérobiose** (nécessitant la présence d'oxygène) (**Louis Fahrasmane et Berthe Ganou, 1997;David Baltimore, Harvey Lodish et Arnold Berk, 2000**) ou le pyruvate va continuer son métabolisme dans le cycle de KREBS.

Soit en **anaérobiose** ou le pyruvate est transformé en glycérol pour fournir immédiatement du NAD+, le pyruvate est transformé en lactate par fermentation lactique ou par la fermentation

alcoolique (chez les microorganismes = levures) (kouider, 2019 ; Antoine Campeau-Péloquin, Sophie Roy et Gilles Chabot, 2019).

II.4 La voie de la cétogénèse

La cétogénèse est une voie métabolique qui permet la formation des corps cétoniques suite au catabolisme des (AG) par le foie (Lonlay et al ., 2013). Ces corps cétoniques (l'acétone $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_3$, l'acide acétylacétique $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—COOH}$ et l'acide β -hydroxybutyrique $\text{CH}_3\text{—CHOH—CH}_2\text{—COOH}$) s'effectuent essentiellement à partir d'acétyl-CoA, soit après décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique (produit dans la glycolyse par la voie d'Embden-Meyerhof), soit surtout après dégradation mitochondriale des acides gras.

Les corps cétoniques (CC) sont utilisés par les tissus périphériques (le cerveau, le rein, le cœur, les muscles) comme substrat énergétique en cas de jeûne prolongé. (Moussard, Rosenthal et Glew, 2009).

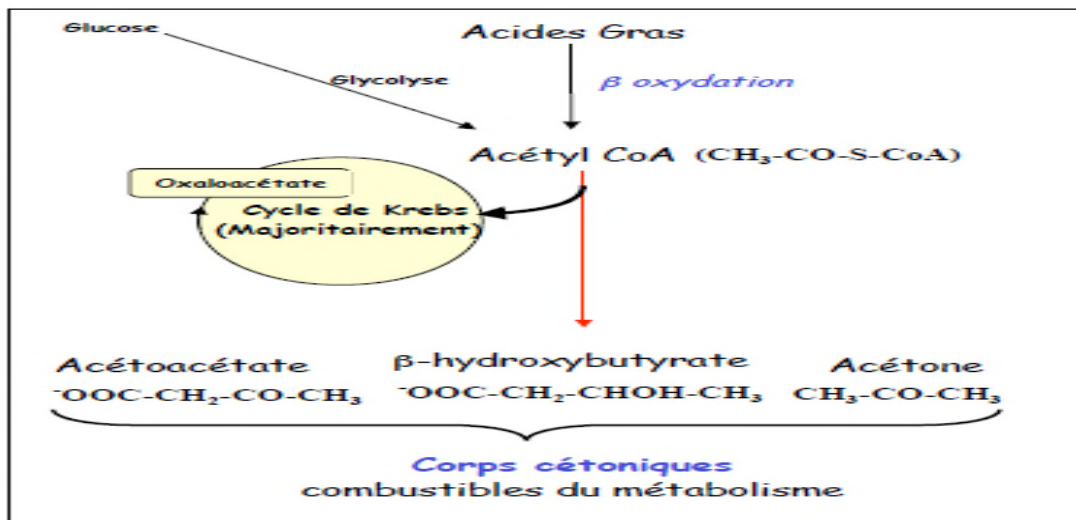


Figure 08 : Dégradation des Acides gras en corps cétoniques (CC).

Les (CC) diffusent à travers les membranes et sont solubles dans le sang. Ils sont transportés vers le myocarde, le rein et le cerveau où ils sont transformés en acétyl-coenzyme A.

- Mécanisme (Voie) de la cétogénèse :

À l'état de jeûne les substrats énergétiques sont absents. Alors la synthèse de glucagon (Hormone responsable de l'augmentation de la glycémie) est augmentée car elle est stimulée par l'utilisation des corps de ses réserves énergétiques (Alexandre Courchesne-Loyer, 2016)

contrairement à la synthèse d'insuline. Donc une augmentation de la voies de : la lipolyse, β -oxydation et de la cétoène modérée.

Lorsque le jeûne se prolonge durant plusieurs jours, les réserves de glycogène s'épuisent et les cétones deviennent les principaux substrats d'énergies.

- **Étapes de la cétoenèse** : La cétoenèse a lieu en 5 étapes (Marozava Eugénie, 2016; Elhadj-Ahmed Kocèir, 2004) :

Réaction 1: Condensation de 02 molécules d'acétyl CoA en acétoacétyl CoA (C4) par la thiolase.

Réaction 2: Condensation de l'acétoacétyl CoA à une 2ème molécule d'acétyl CoA par β -hydroxyméthylglutaryl CoAs (**β HMG CoAs**) mitochondriale (Benzidane, 2020).

Réaction 3: Clivage du (β HMG CoA) en acétyl CoA et acétoacétate catalysé par l'HMG CoA lyase.

Réaction 4: Réduction de l'acéto-acétate en β -hydroxybutyrate catalysée par la β -D-hydroxybutyrate déshydrogénase à coenzyme NADH, H+.

Réaction 5 : Décarboxylation spontanée de l'acétoacétate par acéto-acétate décarboxylase et formation de l'acétone et acétylacétate, β -D-hydroxybutyrate.

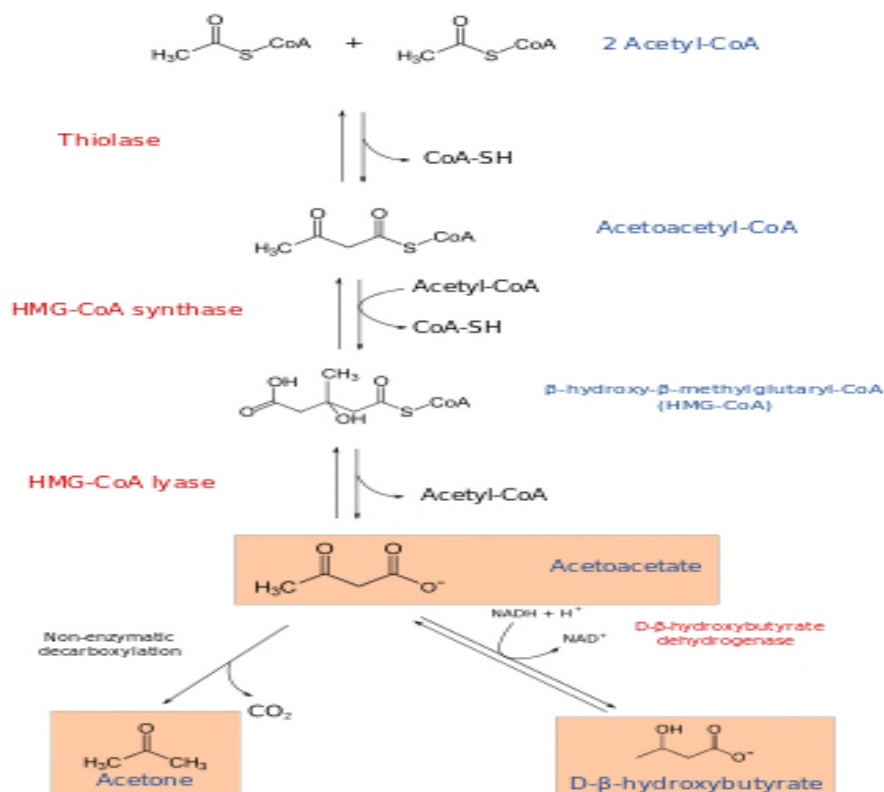


Figure 09: Etapes de la cétoenèse.

Transport des corps cétoniques (CC):

Les (CC) sont des petites molécules hydrosolubles produites lors de l'absence du glucose. Une fois secrétés par le foie elles sont facilement et rapidement diffusibles, ils circulent sous forme libre dans le plasma et ne nécessitent pas de transporteur membranaire.

II.5 Voie de la cytolysse :

La cytolysse est le mécanisme qui permet la dégradation des corps cétoniques ([Jean Bastin, 2016](#)).

L'acétone formée de manière irréversible sera éliminée par la respiration et les urines. Les autres corps cétoniques sont reconvertis en Acétyl CoA.

Par la suite, cette molécule intermédiaire (Acétyl CoA) est transformée pour assurer les besoins énergétiques ([Carmoi, Farthouat, Nicolas, Debonne, et Klotz, 2006](#) ; [Brigitt et Peyrot, 2019](#)).

Étapes de la cytolysse : La cytolysse a lieu aussi en 4 étapes ([Alloui, 2016](#) ; [Rosenthal et Glew 2009](#)) :

Réaction 1 : Oxydation du β -hydroxybutyrate en acétoacétate catalysée par D- β -hydroxybutyrate déshydrogénase.

Réaction 2 : Activation de l'acétoacétate en son ester de Coenzyme A par deux réactions mitochondriales possibles :

1. L'une catalysée par la succinyl CoA transférase.
2. L'autre catalysée par l'acétoacétyl CoA synthétase.

Réaction 3 : Thiolyse de l'acétoacétyl CoA en 2 acétyl CoA catalysée par une thiolase musculaire.

Réaction 4 : Les deux acétyls CoA issus de la thiolyse rejoignent le cycle de Krebs.

BILAN ÉNERGÉTIQUE :

1-production de 22 à 23 molécules d'ATP par oxydation

2-Production de 25 à 26 molécules d'ATP par L'oxydation du β hydroxybutyrate (il est plus réduit que l'acéto-acétate et plus énergétique).

III. Les maladies métaboliques héréditaires

Appelé aussi les erreurs innées du transmis .Ces maladies très diverses, graves et rares sont des déficits d'origine génétique d'une enzyme causée par une mutation d'un gène (Moussard, 2006) qui code pour des protéines utilisées dans plusieurs voies métaboliques (Bussièrès, 2014).

Dans la plupart des cas, cette mutation entraîne une accumulation, diminution (Benoist, 2020), absence de certains substrats ce qui se traduit par des taux anormaux de celui-ci qui peut être toxique directement (l'apparition des signes cliniques immédiate) et provoque une perturbation des métabolites ou interférer avec la fonction normale d'un organe ou d'un transporteur impliqué dans de nombreuses voies métaboliques correspondant à des déficits énergétiques, par exemple les déficits de la chaîne respiratoire, de l'oxydation des (AG) ou du manifesté glucidique, ou encore à des perturbations du ressenti des molécules complexes.

IV. Classification des maladies métaboliques héréditaires

Ces maladies sont classées en trois grands groupes (Med Sci 2005) :

IV.1 Les maladies du métabolisme intermédiaire

Ce groupe de Maladies est dues à une intoxication (aigue ou rapidement progressive après la naissance secondaires) endogène qui donnent lieu à l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc enzymatique est principalement responsable des signes de la maladie (toxicité particulièrement neurologique, éventuellement hépa-tique). Ce groupe comprend :

les **aminoacidopathies** (phénylcétonurie, leucinose, homocystinurie, tyrosinémie...),
les **aciduries organiques** (acidurie mathylmalonique, propionique, isovalérique...),
les **déficits du cycle de l'urée** (déficit en OTC, intolérance aux protéines dibasique...),
les **intolérances au sucre** (galactosémie, intolérance héréditaire au fructose... (Labarthe et Tardieu, 2020).

IV.2 Les maladies du métabolisme énergétique

Ce groupe correspond aux erreurs innées du métabolisme intermédiaire (Elaitari ,2020) des lipides ou glucides provoquant un défaut de production. L'utilisation ou **stockage de l'énergie** impliquant le foie, le muscle strié (périphérique et cardiaque), le cerveau, la rétine.... Il s'agit donc de déficits de la chaîne respiratoire, de l'oxydation des acides gras, de

la néoglucogenèse, du métabolisme des corps cétoniques, glyco-génoses, hypoglycémies induites par hyper-insulinisme (Labarthe, Tardieu De Parscau, Lamireau ,2012).

IV.3 Maladies du métabolisme des molécules complexes

C'est là où se regroupent les maladies qui perturbent la synthèse ou le catabolisme des molécules complexes comme : les maladies lysosomales, peroxy-somales, les déficits de la glycosylation des protéines (CDG syndromes), les déficits de la synthèse endogène du cholestérol et des acides biliaires ainsi-que d'autres déficit s'impliquant le trafic des molécules complexes (Saudubray et Garcia-Cazorla, 2016).

V. Quand rechercher une maladie héréditaire du métabolisme

1-Dans les situations urgentes liées à une décompensation aiguë ou aux risques potentiels d'une détérioration rapide : Dans ces cas, l'attitude est de prélever, traiter, puis réfléchir et chercher les causes métaboliques traitables. Ces maladies causent des intoxications, perturbations métaboliques ou des décès en quelques heures.

2- En cas de nouvelle grossesse de survenue inopinée : Les investigations métaboliques en cas de grossesse en pour donner le conseil génétique en urgence et ne manquent pas les possibilités d'un diagnostic prénatal (MacDonald, Ahring, Belanger-Quintana,Blau, Bosch AM et al., 2017 ;Camp, Parisi, Acosta, Berry, Bilder, Blau, Phenylketonuria et al., 2014).

3- lorsque les symptômes chroniques inexplicables persistentes.

4-Douleurs musculaires et rhabdomyolyse induites par l'exercice (Martin, Lucia , Arenas, Andreu, 2019 ; Christel Tran 2021).

VI. La transmission des maladies métabolique héréditaires

Ces maladies génétiques héréditaires sont transmises habituellement par les deux parents qui sont porteurs (de façon cachée chez leurs enfants) qui sont porteurs d'une copie du gène anormal dans la plupart des troubles métaboliques héréditaires a leur enfant. Certains troubles métaboliques héréditaires sont liés à l'X (la mère), ce qui signifie qu'une seule copie du gène anormal peut causer la maladie chez les garçons (**Matt Demczko et Sidney Kimmel 2005**).

Le risque d'avoir un enfant atteint est de 1 sur 4 (mais 3 chances sur 4 que l'enfant soit sain) et ce risque se reproduit à chaque grossesse (figure 22). Dans certains cas rares, l'anomalie génétique sur l'un des deux chromosomes est apparue spontanément chez l'enfant « néo-mutation » et on ne retrouve l'anomalie que chez l'un des deux parents (**Bonneau,**

2011) .La fréquence de ces maladies varie d'une maladie à l'autre, mais ce sont des maladies très rares, nommées comme « maladies orphelines».

Ce sont toujours des maladies constitutionnelles, c'est-à-dire qu'elles sont présentes dès la naissance et durant toute la vie de l'enfant, et font partie intégrante de l'enfant.

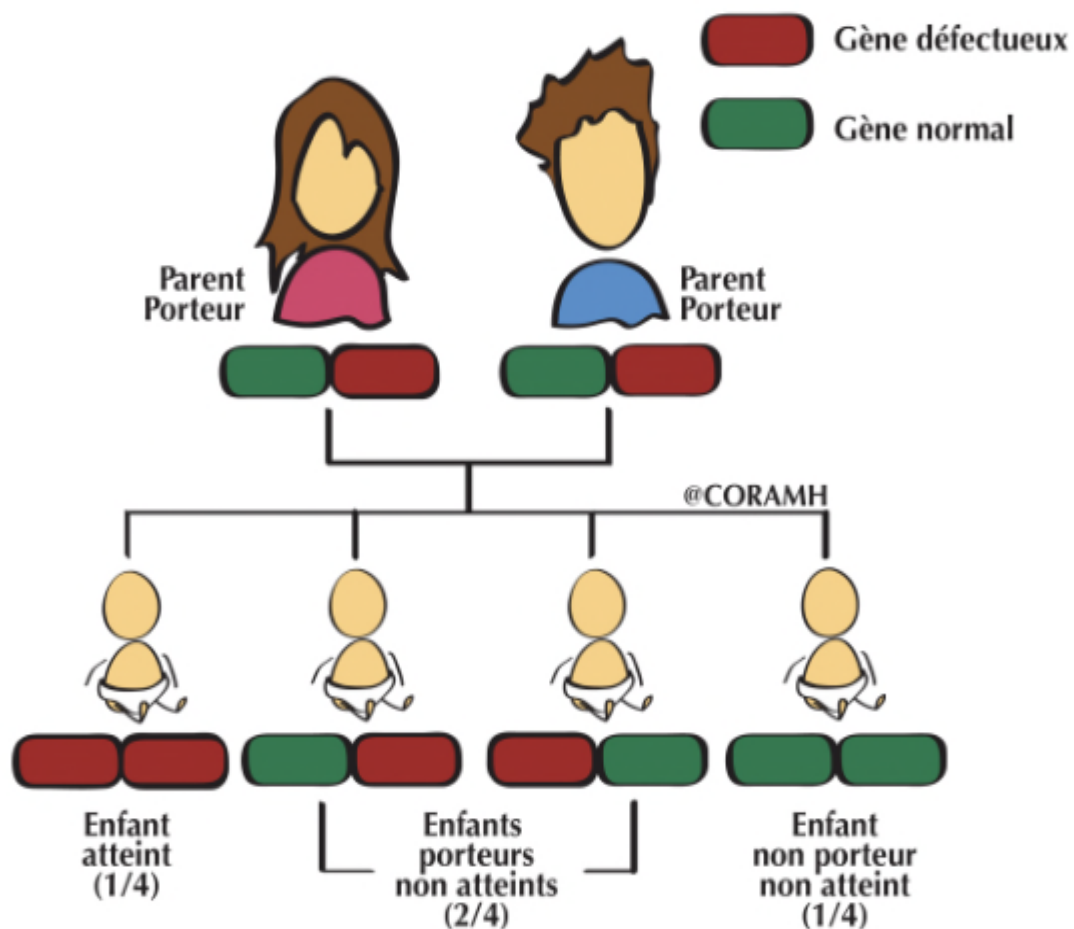
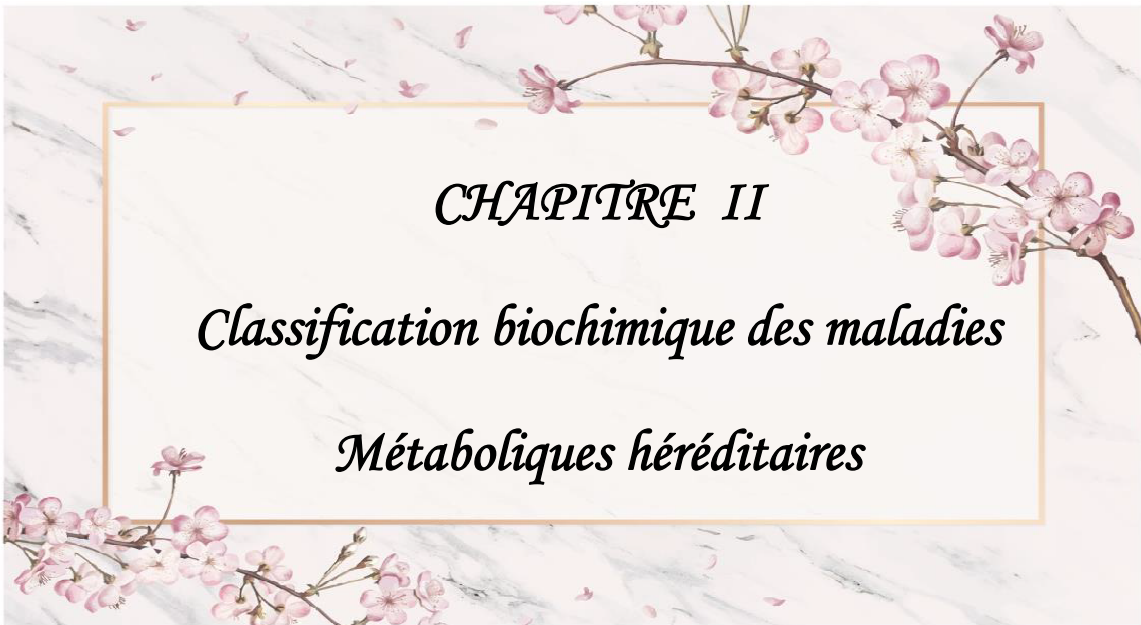


Figure 10: Arbre génétiques /transmission des maladies du métaboliques héréditaires : 25 % de probabilité d'avoir un enfant atteint ; 50 % de probabilité d'avoir un enfant qui est porteur, mais qui n'est pas atteint de la maladie et 25 % de probabilité d'avoir un enfant qui n'est ni atteint, ni porteur de la maladie.



CHAPITRE II

Classification biochimique des maladies

Métaboliques héréditaires

I. Maladies du métabolisme intermédiaire

Le métabolisme intermédiaire permet l'utilisation des petites molécules pour la production d'énergie (catabolisme) et pour la transformation de ces molécules en substances nécessaires pour la croissance (anabolisme) (**Daniel Ricquier, 2005**). Les maladies du métabolisme intermédiaire ou des petites molécules sont des maladies à présentation aiguë ou à décours intermittent, déclenchées par le jeûne, les infections, les changements d'alimentations, ils incluent les déficits enzymatiques du métabolisme des acides aminés, des acides gras, des sucres (**Luisa Bonafé et Diana Ballhausen, 2005**).

Il existe des formes modérées de ces maladies, dans lesquelles l'enzyme fonctionne un peu, mais insuffisamment pour dégrader correctement l'acide aminé (ou son dérivé) en question. On parle alors de « déficit partiel » pour lequel il existe une « activité résiduelle de l'enzyme ».

I.1 Maladies du métabolisme des acides aminés

Ou appelé aussi l'aminocidopathie sont des maladies rares grave et héréditaires (erreurs innées) (**Elsevier Masson, 2010**) et causées par l'intoxication endogène de l'accumulation de métabolites toxiques en amont du déficit enzymatique nécessaires à la dégradation d'un (ou de plusieurs) acide(s) aminé(s) (**Aoudad 2021**).

Ces dernier sont d'ordre génétique et peuvent être classées en deux catégories : les anomalies de transport membranaire atteignant la membrane plasmique des cellules (tubulaires rénales ou les membranes intracellulaires, lysosomes et mitochondries), et les enzymopathies que touchent le catabolisme de l'azote aminé (**Thioulouse et Berthe, 2010**) (substance neurotoxique normalement convertie en urée et excrétée dans l'urine) (**Merrouche naim et Zeghmar hocine, 2015**).

Parmi les principales aminocidopathies on distingue : L'homocystinurie, la phénylcétonurie, la leucinose et les tyrosinémies. (**Thioulouse et al., 2010**)

A -L'homocystinurie :

C'est une anomalie du métabolisme de la méthionine qui cause une accumulation d'homocystéine et de ses métabolites dans le sang et les urines.

Cette maladie autosomique est héréditaire (le gène responsable de cette maladie est situé sur le chromosome 21) et peut devenir grave en présence de plusieurs médicaments, des facteurs nutritionnels et environnementaux se qui va provoquer différents symptômes (**Richard,**

Desviat, Ugarte, Pérez, 2013) comme les : atteintes oculaires, osseuse avec ostéoporose, neurologique avec un retard mental et épilepsie (**Jouvet et al., 2002**).

B - La phénylcétonurie :

Cette maladie est due à un déficit de la phénylalanine hydroxylase (PAH). Enzyme Hépatique qui transforme la phénylalanine en tyrosine (**Dhondt et Hayte, 2002**). Causés par le gène PAH se situe sur le chromosome 12 (**Horn et al., 2005**). Cette maladie cause des signes neurologiques, des troubles des phanères et un hypo pigmentation global (cheveux blancs, eczéma et yeux bleus (**Smith et al., 2006**).

C- La leucinose :

C'est une maladie héréditaire rare, due a un déficit « α -cétodécarboxylase, » qui intervient dans la dégradation des AA ramifié (leucine, isoleucine et valine) (**Thioulouse et al., 2010**) la leucinose est caractérisé par une perturbation de la deuxième étape de la voie catabolique des AA à chaîne ramifiée. Cette maladie provoque une toxicité dans le muscle squelettique et le tissu cérébral (**Lang, Lynch et Vary, 2010**).

D- Les tyrosinémie :

La tyrosinémie hépatorénale, type 1 : est une maladie héréditaire récessif autosomiques résulte d'un déficit de fumarylacétoneacétate hydrolase (FAH) dans la voie de dégradation de la tyrosine. Elle est responsable des effets toxiques hépatiques et rénaux et des crises neurologiques (**Mitchell, Grompe, Lambert et Tanguay, 2014**) chez les patients en bas d'âge.

Tyrosinémie de type 2 : (ou syndrome de Richner –Hanhart) :

C'est une affection caractérisée par un désordre du métabolisme de la tyrosine suite à un déficit enzymatique (due a des mutations du gène détecté sur le chromosome 16) en tyrosine aminotransférase (TAT). (**Wasim, Awan, Khan, Tawab, Iqbal, Ayesha, 2018**). Elle cause plusieurs maladie tels que : dystrophie de cornée bilatérale, hyperkératose palmaire, et hyperkératose plantaire (**Benatiya, Bouayed, Touiza, Daoudi, Bhalil, Elemesbahi et Tahri, 2005**).

I.2 Maladies de l'oxydation des acides gras et de la céto-genèse

Lors du jeûne, l'énergie provient de l'oxydation mitochondriale des AA ou de leur oxydation partielle (cycle de Krebs) sous forme de corps cétoniques dans le foie (**Ricquier. Med Sci, 2005**).

De nos jours une quinzaine de maladies de l'oxydation des acides gras et de la céto-genèse ont été décrits. Ces maladies sont d'origine des mutations d'un gène (maladies mono-géniques) codant pour l'une des enzymes qui pourra effectuer plusieurs défauts (**Lonlay et al., 2017**) :

- Un défaut d'activation du pyruvate carboxylase et défaut de NADH, H⁺
- Un défaut de fonctionnement du cycle de Krebs par carence d'acetyl-CoA .
- Un défaut d'ATP provenant du cycle de Krebs.
- défaut du mécanisme de la carnitine.
- un défaut de synthèse des corps cétoniques.

Parmi les maladies causé par l'oxydation des acides gras et de la céto-genèse on distinguée : les arythmies cardiaques, myopathie métabolique, stéatoses hépatiques, manifestations neurologiques (**Vockley, Marsden, Cracken, et al., 2016**), hypoglycémie (la diminution anormale du taux de glucose dans le sang) (**Houten, Violante, Ventura, Wanders , 2016**).

Le tableau N°01 montre certaines différentes maladies causées par l'oxydation des acides gras.

CHAPITRE II Classification biochimique des maladies métaboliques héréditaires

Tableau 01 : Les maladies causées par l'oxydation des acides gras.

Anomalie	Age de début	Clinique	Gène
Captation carnitine		Cardiomyopathie, syndrome de Reye	OCTN2
Carnitine palmitoyl transférase 1		Syndrome de Reye, dysfonction hépatique avec hypoglycémie. Absence d'atteinte cardiaque et musculaire. Acidose tubulaire	CPT1
Transporteur de Carnitine/acylcarnitine		Cardiomyopathie, arythmie, atteinte hépatique, mort subite	CAC
Carnitine palmitoyl transférase 2	Néonatale	Cardiomyopathie, arythmie, atteinte hépatique, mort subite. kystes rénaux, dysplasie multi-organe	CPT2
	Enfant-adolescent	Syndrome de Reye, cardiomyopathie, rhabdomyolyse, myopathie	
Déshydrogénase des acides gras à très longues chaînes	néonatale et petite enfance	Cardiomyopathie, arythmie. dysfonction hépatique. Rhabdomyolyse. Mort subite	VLCAD
	Grande enfance	Syndrome de Reye, cardiomyopathie, rhabdomyolyse, maladie hépatique chronique	
	Adolescence - adulte	Myopathie, rhabdomyolyse	
Déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes		Syndrome de Reye. Hypoglycémie. Mort subite du nourrisson tardive	MCAD
Déshydrogénase des acides gras à chaînes courtes		Episodes aigus avec hypoglycémie, acido-cétose. Encephalomyopathie, convulsions, atteinte dysmorphique.	SCAD
Déshydrogénase des 3 hydroxy acyl CoA à longues chaînes	néonatal	Cardiomyopathie, arythmie. dysfonction hépatique. Rhabdomyolyse. Mort subite	LCHAD- α LCHAD- β
	enfance	Syndrome de Reye, cardiomyopathie, rhabdomyolyse. Cirrhose, cholestase. Rétinopathie, neuropathie, hypoparathyroïdie	
	Adolescence	Rhabdomyolyse. Neuropathie	
Déshydrogénase des 3 hydroxy acyl-CoA à chaînes courtes et moyennes		Atteinte hépatique fulminante. Mort subite. Hypoglycémie induite par le jeûne. Hypoglycémie, myopathie, rhabdomyolyse, cardiomyopathie	M/SCHAD
Défauts multiples des déshydrogénases	Néonatal (dysmorphique)	Détresse vitale néonatale avec dysplasie multi-organe. (létale durant la première semaine)	ETF A/B, ETF/DHDH
	Néonatal-enfance	Syndrome de Reye. Cardiomyopathie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse. Leucoencéphalopathie évolutive.	
	Adolescent-adulte	Myopathie. Rhabdomyolyse. Dysfonction hépatique	

I.3 Maladies du métabolisme des sucres et de leur transport

Les sucres présents dans les aliments doivent être dégradés grâce à des enzymes spécifiques avant toute utilisation par l'organisme. En cas de déficit enzymatique ces derniers peuvent s'accumuler dans l'organisme, entraînant des troubles spécifiques (**Matt Demczko et Sidney Kimmel, 2020**).

Parmi les maladies des sucres et de leur transport on distingue:

1- Galactosémie : c'est un trouble du métabolisme des glucides causé par des déficits enzymatique responsable de la transformation du GAL en GLU.

2- Glycogénoses : se sont des troubles provoqués par des enzymes ou la synthèse impliquées du stockage du glycogène (hypoglycémie) (**Bernoussi, 2018**).

3- Troubles du métabolisme du fructose : résulte d'un déficit de l'activité d'une enzyme (fructose-1-phosphate aldolase) hépatique inclus dans les métabolisme de fructose et conduit à une hypoglycémie et des troubles gastro-intestinaux après ingestion de fructose (**Philippe Labrune, 2015; Paul wiesel, 2011**).

4- Maladies du métabolisme du pyruvate (L'incapacité à métaboliser le pyruvate)

C'est des maladies neurométabolique caractérisé par une acidose métabolique, un retard de croissance et de développement (**Darryl de vivo et Dong wang, 2013**).

II. Erreurs de dégradation des molécules complexes ou de biosynthèse

Dans ce groupe le mécanisme physiopathologique est plus varié et indépendant du régime nutritionnel (**Labarthe, 2021**). Ces erreurs sont la cause de plusieurs maladies tels que : (**Saudubray et Garcia-Cazorla, 2019**).

Maladies peroxysomales.

Maladies de surcharge lysosomale.

Maladies métaboliques mitochondriales.

Maladies des purines et pyrimidines.

Maladies du Mévalonate Kinase.

II.1- Maladies peroxysomales

Le peroxysome est un organite (sphérique) présente dans le cytoplasme des cellules. Il est impliqué dans différentes voies métaboliques dans le but de détoxifier la cellule en dégradant certaines molécules tels que les acides gras, l'alcool grâce à la β -oxydation.

Chez l'homme on distingue 2 groupes des maladies peroxysomales:

II.1.1 Les maladies associées à un défaut de la biogenèse du peroxysome : sont divisé en 2 sous-groupes :

A- Le syndrome Zellweger Spectrum :

Maladie rare marquée par une dysmorphie, crises d'épilepsie, hypotonie sévère et des dysfonctionnements hépatiques et rénaux (**Pascale de Ionlay, 2008**).

B- La maladie infantile de Refsum

Une affection qui se marqué par une neuropathie périphérique et rétinite pigmentaire (**Nicole baumann et turpin, 2006**).

II.1.2 les maladies causées par une déficience d'une seule enzyme peroxysomale

C'est maladies associées à des anomalies cliniques sévères et a différents phénotypes selon la nature de l'enzyme déficiente et de sa fonction peroxysome .Actuellement Il existe 1058 mutations du gène ABCD1 décrites responsable de ces maladies (**Van.Veldhoven, 2010**).

II.2 Maladies de surcharge lysosomale

Lysosome c'est une petite vésicule contenant des enzymes destinées à la dégradation des molécules non fonctionnelles intracellulaires. Ces dernier ne sont actives qu'à pH bas (acide) dans la vésicule (**Belarbi, 2020**).

Les maladies de surcharge lysosomale

Se sont des affections causées par des troubles de l'activité des protéines des lysosomes. (**Anthony et Futerman, 2005**).

De nos jours on distingue une quarantaine de ces maladies qui se répartissent en grandes catégories tels que : (**Germain, 2002**).

-La maladie de Fabry causée par l' α -glucosidase.

-la maladie de Gauche causée par les déficits en glucocérébrosidase.

-La cystinose causée par les déficits de transport lysosomal.

-Accumulation intralysosomale des produits de surcharge non dégradés par les sphingolipidoses, oligosaccharidoses et mucopolysaccharidoses (**Laura Rouvière, 2017**).

CHAPITRE II Classification biochimique des maladies métaboliques héréditaires

Le Tableau N° 02 suivant montre la classification des maladies lysosomales.

Tableau N° 02 : Classification des maladies lysosomales.

Maladie	Déficit enzymatique
1- Sphingolipidoses Maladie d'Austin Maladie de Fabry Maladie de Farber Maladie de Gaucher Maladie de Krabbe Maladie de Landing Leucodystrophie métachromatique Maladie de Niemann-Pick A et B Maladie de Schindler Maladie de Tay-Sachs Maladie de Sandhoff Maladie de Wolman	Déficit multiple en sulfatases α -galactosidase A Céramidase acide β -glucosidase acide Cérébroside β -galactosidase β -galactosidase Arylsulfatase A Sphingomyélinase α -N-acetyl-galactosaminidase β -Hexosaminidase A β -Hexosaminidases A + B Lipase acide
2- Mucopolysaccharidoses Maladie de Hurler (type IH) Maladie de Scheie (type IS) Maladie de Hunter (type II) Maladie de Sanfilippo A (type IIIA) Maladie de Sanfilippo B (type IIIB) Maladie de Sanfilippo C (type IIIC) Maladie de Sanfilippo D (type IIID) Maladie de Morquio A Maladie de Morquio B Maladie de Maroteaux-Lamy (type VI) Maladie de Sly (type VII)	α -L-iduronidase α -L-iduronidase L-iduronide sulfatase Sulphamidase α -N-acetylglucosaminidase Acétyl CoA : aglucosaminide- N-acétyltransférase N-acétylglucosamine-6-sulfate sulfatase 6 sulfate-sulfatase β -galactosidase Arylsulfatase B β -glucuronidase
3- Glycoprotéinoses α -Mannosidose β -Mannosidose Fucosidose Sialidose Galactosialidose	α -mannosidase β -mannosidase α -fucosidase Neuraminidase β -galactosidase et neuraminidase
4- Glycogénoses Maladie de Pompe	α -glucosidase
5- Maladies du transport lysosomal Mucopolipidose II et III	Phosphotransférase
6- Entités récemment décrites Pycnodysostose Maladie de Batten Céroïde lipofuscine classique Cystinose Syndrome de Papillon-Lefèvre Niemann-Pick C1 Niemann-Pick C2 Maladie de Danon	Cathepsine K Palmityl protein thioestérase Tripeptidyl-peptidase I Cystinosine Cathepsine C HE1 LAMP-2

II.3 Maladies métaboliques mitochondriales

Se sont des maladies hétérogènes liées soit à des mutations de l'ADN mitochondrial, soit à des mutations des gènes nucléaires ils sont causées par dysfonctionnement de la chaîne des oxydations phosphorylantes (OXPHOS) (Gorman, Chinnery, DiMauro, et al., 2016) à

CHAPITRE II Classification biochimique des maladies métaboliques héréditaires

l'exclusion des déficits des autres voies métaboliques de la mitochondrie (la pyruvate-déshydrogénase, les enzymes du cycle de Krebs ou les complexes de la chaîne respiratoire) (Farland, Taylor, Turnbull et al., 2010 ; Jardel, 2018).

Le **Tableau N°03** illustre les signes cliniques causés par les maladies mitochondriales :

Tableau N°03 : Les signes cliniques causés par les maladies mitochondriales.

Organes/tissus	Symptômes ou signes caractéristiques des maladies mitochondriales
cerveau	Pseudo-accidents vasculaires, épilepsie, ataxie encéphalopathie, hypotonie dystonie, syndrome extrapyramidal, parkinson, retard ou régression du développement, déclin cognitif
Œil	Ophtalmologie externe progressive, cataracte, rétinite pigmentaire, neuropathie
Oreille	Surdité neurosensorielle, neuropathie auditive
Cœur	Cardiomyopathie hypertrophique, cardiomyopathie dilatée, anomalies de conduction
Poumon	Hypertension pulmonaire
Rein	Tubulopathie de type Fanconi, néphrite, syndrome néphrotique cortico-résistant
Foie	Dysfonction/insuffisance hépatique aiguë, hypoglycémie
Intestin	Entéropathie, dysmotilité, insuffisance pancréatique externe
Moelle osseuse	Anémie sidéroblastique, neutropénie, pancytopenie, dysérythropoïde
Muscle squelettique	Myopathie
Nerf périphérique	Neuropathie axonale
Peau et phanères	Hypertrichose

II.4 Maladies des purines et pyrimidines

Il s'agit de plusieurs maladies causés par des déficits enzymatiques incluses de la synthèse ou de la dégradation des purines (la cytosine et la thymine/uracile) ou des pyrimidines (l'adénine et la guanine) (Hervé Puy, 2016). Ainsi, par deux maladies : immunodéficiences combinées sévères (causées par le déficit en adénosine-désaminase,) ou

neuromusculaire sévère (causée par un déficit en hypoxanthine-guanine, Phosphoribosyltransférase ou par la maladie de Lesch-Nyhan).

II.5 Maladies du Mévalonate Kinase

Qu'est-ce que c'est les maladies du Mévalonate Kinase

C'est une maladie auto-inflammatoire rare, autosomique récessive (**Caroline Galeotti, 2016**) causée par une mutation dans le gène MVK, qui code pour une enzyme (**Ezzaoui, 2019**). Les patients atteints de cette maladie souffrent d'épisodes de fièvre récurrents et d'autres symptômes tels que : l'hypertrophie douloureuse des ganglions lymphatiques, des maux de tête et de gorge, des éruptions cutanées, des vomissements et diarrhées des ulcères buccaux et des douleurs abdominales.

NB : Les individus gravement atteints souffrent d'un retard de développement, de troubles visuels et de pathologies rénales et ils peuvent même présenter des poussées de fièvres mortelles.



CHAPITRE III

Prise en charge biochimique

Des maladies héréditaires du métabolisme

I. Bilan d'orientation

Très souvent quelques symptômes donnent parfois l'alerte des maladies héréditaires du métabolisme et parmi ceux-ci, on retrouve : la fatigue, les maux de tête fréquents, les troubles visuels (mouches volantes, les étourdissements, les envies fréquentes d'uriner et/ou la somnolence. Ce si nécessite un bilan d'orientation ou le médecin doit être interrogé son patient plusieurs questions (ex : ses antécédents familiaux) pour le diagnostic puis faire des autres bilans pour avoir des précisions sur la maladie

NB : Lors de diagnostic au moins trois de ces signes sont observés : une trop forte glycémie à jeun, un embonpoint abdominal, de l'hypertension artérielle, une hypertriglycéridémie et un taux trop faible de HDL (**Jean-Marc Nuoffer, 2021**).

II. Bilan sanguin

Par prélèvement sanguin dans un tube EDTA. Les résultats évocateurs d'une MHM sont une hypoglycémie, une hyperammoniémie, une hyperlactatémie, une acidose métabolique et/ou atteinte hépatique (cytolyse, cholestase ou insuffisance hépatocellulaire) (**Marie-Thérèse et Abi-Warde, 2021**). Les résultats sont interpréter en fonction du tableau clinique du patient. Ce bilan inclut : (**Laurent François, 2021**).

II.1 Gazométrie artérielle : Le dosage des gaz du sang permet d'apprécier la quantité de l'O₂ et le CO₂ contenue dans le sang artériel (évaluer l'efficacité des échanges pulmonaires) ainsi que son équilibre acido-basique (PH) (**Christophe Delclaux, 2010**).

Si le maintien d'un taux d'acidité est anormal il y aura un risque d'affection I (l'acidose métabolique, l'alcalose métabolique, l'acidose respiratoire et l'alcalose respiratoire) mais si c'est le contraire sa prouve que tous les organes et en particulier le foie et le cerveau fonctionnent bien (**Julie Giorgetta,2020 ; Philippe Woods, 2007**). Les valeurs normales des paramètres de gaz et troubles acido-basiques sont présentées dans le **Tableau N° 04** :

Tableau N° 04 : Les valeurs normales des paramètres de gaz et troubles acido-basiques.

PH	Acidémie – Alcalémie	7,35mm Hg - 7,45 mm Hg
CO ₂	Alcalose respiratoire - Acidose métabolique	35mm Hg -45 mm Hg
O ₂	Acidose métabolique - Alcalose respiratoire	22 mm Hg - 28mm Hg

CHAPITRE III *Prise en charge biochimique Des maladies héréditaires du métabolisme*

II.2 L'ionogramme sanguin sert à surveiller l'équilibre hydro-électrolytique (assuré par les reins, la peau, la respiration et le système digestif). En indiquant la concentration des différents constituants ioniques sanguins dosés (Na, K, Ca, Cl et CO₃ dans le plasma) (**David Bême, 2018**). Le tableau N°05 suivant présente la concentration normale des différents constituants ioniques sanguins dosés :

Tableau N°05 : La concentration normale des différents constituants ioniques sanguins dosés.

	Anciennes normes	Nouvelles normes
Sodium	133 à 143 mEq/l	133 à 143 mmol/l
Potassium	3,5 à 5 mEq/l	3,5 à 5 mmol
Chlore	95 à 105 mEq/l	95 à 105 mmol/l
Bicarbonates	22 à 30 mEq/l	22 à 30 mmol
Protéines totales	65 à 75 g/l	
Phosphore	25 à 42 mEq/l	0,8 à 1,35 mmol
Magnésium	18 à 24 mg/l	0,75 à 1 mmol
Calcium	90 à 100 mg/l	2,25 à 2,5 mmol
Glucose	0,8 à 1 g/l	3,6 à 5,5 mmol/l
Urée	0,15 à 0,45 g/l	2,5 à 7,5 mmol/l
Créatinine	4,5 à 12 mg/l	50 à 115 µmol/l
Acide Urique	20 à 70 mg/l	120 à 420 µmol/l
Fer	H : 55 à 170 µg / 100ml	10 à 30 µmol
	F : 55 à 150 µg / 100ml	10 à 27 µmol
Capacité fixation	45 à 72 µmol/l	
Coeff saturation	30 à 40 %	

II.3 Un bilan hépatique(ou bilan du foie) regroupe des tests permettant d'identifier certaines pathologies du foie comme les inflammations aiguës ou chroniques du foie (hépatites) et les dommages causés par des infections ou des toxines (**Jean-Marc 2022**). Les principaux marqueurs sanguins évalués sont : ALAT, ASAT, gammaGT, TP, facteur V) lié au dosage de la lactatémie et de la glycémie (**Bertrand et Martine Debacker, 2019**).Le tableau N°06 présente les normes des principaux tests hépatiques utilisés en pratique courante et principaux anomalies :

CHAPITRE III *Prise en charge biochimique Des maladies héréditaires du métabolisme*

Tableau N°06 : les normes des principaux tests hépatiques utilisés en pratique courante et principaux anomalies.

Examen biologique	Normes	Principales anomalies
ASAT ALAT	< 68 UI/l < 38 UI/l	<ul style="list-style-type: none"> – Cytolyse > 10 fois la normale : virus (hépatites A et E, hépatite B aiguë), toxiques (médicaments, champignons), hépatite auto-immune, maladie de Wilson, hépatite hypoxique – Cytolyse < 10 fois la normale : virus, hépatite auto-immune, toxiques, déficit en alpha-1-antitrypsine, maladies métaboliques, maladie coéliquaue, cholestases chroniques, stéatohépatite non alcoolique, migration de calcul biliaire
Bilirubine totale	< 17 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> – Bilirubine uniquement libre : hémolyse ; maladie de Gilbert, maladie de Crigler-Najjar – Présence de bilirubine conjuguée : anomalie de synthèse, d'excrétion ou de drainage biliaire, nécrose hépatocytaire, syndromes de Dubin-Johnson ou Rotor, maladie infiltrante du foie
Acides biliaries	0-10 µmol/l	Taux élevé dans toutes les cholestases, sauf les défauts de synthèse des acides biliaries primaires.
Gamma-glutamyl transférase (GGT)	Nouveau-né : 24-313 UI/l 8-12 ans : 8-28 UI/l Adolescence : – garçon < 50 UI/l – fille < 38 UI/l	<ul style="list-style-type: none"> – GGT élevées : obstruction ou inflammation biliaire, migration de calcul biliaire, médicaments inducteurs enzymatiques, alcool, granulomatoses, etc. – cholestase avec GGT normales : cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC), défaut de synthèse des acides biliaries, syndrome ARC
Taux de prothrombine (TP)	70-100 %	Baisse du TP : insuffisance hépatique, carence en vitamine K, consommation des facteurs
Albumine	35-50 g/l	Albumine diminuée : insuffisance hépatique, hémodilution, dénutrition, entéropathie exsudative, syndrome néphrotique, brûlures ou eczéma étendus, inflammation, CDG syndrome
Ammoniémie	Nouveau-né : < 100 µmol/l Enfant : < 50 µmol/l	Hyperammoniémie : insuffisance hépatique aiguë ou chronique, shunt portosystémique congénital ou acquis, anomalie génétique du cycle de l'urée, aciduries organiques

CHAPITRE III *Prise en charge biochimique Des maladies héréditaires du métabolisme*

II.4 Le dosage de l'ammoniemie

C'est un examen qui vise à mesurer le taux d'**ammoniaque** qui joue un rôle dans le **maintien du pH** mais S'il est présent en excès devient toxique pour le cerveau (troubles psychiatriques) (**Lamireau et al 2012**).

Les valeurs de l'ammoniémie diffèrent selon l'origine de sang (artérielle ou veineuse) : (**van Karnebeek, Sly, Ross et al ., 2014**).

Les valeurs d'ammoniaque normales du sang (artériel/ veineux) sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau N°07 : Les valeurs d'ammoniaque normales du sang (artériel/ veineux).

Sang	Sang artériel	Sang veineux
Valeur d'ammoniaque	15 – 50 $\mu\text{mol/L}$, soit : 0.27 – 0.85 mg/L	14 – 38 $\mu\text{mol/L}$, soit : 0.25 – 0.65 mg/L

III. Bilan urinaire

II.1.Par une bandelette urinaire : c'est un test qui se compose d'une bandelette présentant des zones réactives de chimie sèche dans le but de rechercher différents paramètres (leucocytes, les nitrites, le pH, les protéines, le glucose, les corps cétoniques, l'urobilinogène, la bilirubine, les érythrocytes (ou le sang) et le poids spécifique (densité) dans les urine (**Tina Borghini, Muriel Schenker,et Dagmar Kessler , 2013**).

L'analyse de l'urine permet la mise en évidence de troubles métaboliques, hépatiques et rénaux et les infections urogénitales

Dans le **Tableau N°08** : On trouve les valeurs des différents paramètres urinaire (leucocytes, les nitrites, le pH, les protéines, le glucose, les corps cétoniques, l'urobilinogène, la bilirubine, les érythrocytes (ou le sang) et le poids spécifique) :

CHAPITRE III *Prise en charge biochimique Des maladies héréditaires du métabolisme*

Tableau N°08 : les valeurs des différents paramètres urinaire (leucocytes, les nitrites, le pH, les protéines, le glucose, les corps cétoniques, l'urobilinogène, la bilirubine, les érythrocytes (ou le sang) et le poids spécifique) :

PARAMETRE	PRINCIPE DE LA METHODE	VALEUR SEUIL	PATHOLOGIE
Leucocytes	Mise en évidence de l'activité des estérases dans les leucocytes granulaires	10 leucocytes / μL	Infections
Nitrites	Mise en évidence des nitrites obtenus par l'activité des nitrate-réductases de certains germes	0,3 mg/L (7 $\mu\text{mol/L}$)	Infections à Entérobactéries
pH	Mise en évidence du pH par la présence de plusieurs indicateurs chromogènes	5,0	Calculs rénaux
Protéines	Mise en évidence de l'albumine grâce au virage de couleur d'un indicateur de pH	60 mg/L (albumine)	Dysfonctionnement rénal
Glucose	Mise en évidence du glucose par la méthode glucose-oxydase / peroxydase	0,4 g/L (2,2 mmol/L)	Diabète
Corps cétoniques	Mise en évidence des corps cétoniques (acide acétylacétique et acétone) par le principe de la réaction colorimétrique de Légal	0,05 g/L (0,5 mmol/L)	Diabète
Urobilinogène	Mise en évidence de l'urobilinogène grâce à un sel de diazonium qui forme un dérivé azoïque rouge	4 mg/L (7 $\mu\text{mol/L}$)	Maladies du foie et des voies biliaires
Bilirubine	Mise en évidence de la bilirubine grâce à un sel de diazonium qui forme un dérivé azoïque coloré	84 mg/L (14 $\mu\text{mol/L}$)	Maladies du foie et des voies biliaires
Sang (2 échelles : 1 pour érythrocytes, 1 pour hémoglobine)	Mise en évidence de l'hémoglobine et de la myoglobine par l'activité de la peroxydase et le virage d'un indicateur	érythrocytes > 5 Ery/ μL hémoglobine, érythrocytes lysés, myoglobine > 10 Ery/ μL	Calculs rénaux, tumeurs
Poids spécifique	Mesure de la densité par détection de la concentration des ions de l'urine	1,000 kg/L	Dysfonctionnement rénal

IV. Bilan métabolique de première intention

Le but du bilan métabolique d'une **première intention** est de rechercher les facteurs de risque dont la correction évitera la récurrence.

Ce bilan repose sur l'analyse du calcul (quand celui-ci est recueilli) et sur des examens biologiques (sanguins /urinaires) pour graduer la maladie en fonction de l'activité métabolique et des orientations données par l'interrogatoire et l'examen clinique

IV.1 Chromatographie des acides aminés (chromatographie en phase liquide à haute performance) (Labarthe, Villot et Rouillet-Renoleau, 2010) :

C'est une technique très employée permettant de séparer les acides aminés en fonction de leur migration sur une phase immobile (Ali Ladram, Gilles Camus, 2012 ; Parvy, Rabier, Kamoun 2015).

Tableau N°09 : les valeurs de référence des acides aminés dans le plasma et le LCR. résultats exprimés en micromole sur litre.

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

IV.2 Profil des acylcarnitines

Le profil des acylcarnitines est réalisé à partir de plasma pour le diagnostic des déficits de la beta-oxydation mitochondriale des acides gras. La méthode utilisée est la spectrométrie de masse en tandem (**Leriche, 2022 ; John Libbey 2015**).

IV.3 Carnitine libre et totale

C'est un examen biologique réalisé en parallèle du profil des acylcarnitines par spectrométrie de masse en tandem (à partir de 2 ml de sang sur tube hépariné) (**Zschocke, Hoffmann, 2005**).

NB : Si la carnitine est diminuée l'acylcarnitine est diminuée (**Phuong Jean Nguyen, 2015**).

V. Bilan métabolique de deuxième intention

Se sont des bilans spécialisés pour le dosage d'un métabolite particulier, il existe plusieurs bilans de deuxième intention tels que :

Les points redox (dosage du lactate, pyruvate, corps cétoniques, glucose, acides gras libres), le bilan lipidique (pour surveiller les taux des lipides dans le sang : cholestérol (LDL et HDL) et les triglycérides.) (**David Bême, 2018**) et la biopsie de peau pour culture de fibroblaste (certaine cellule de la peau) lorsqu'une étiologie génétique est envisagée. ... etc (**Benoist, Lamireau et Labarthe, 2012**).

VI. Le traitement des MMH

Il consiste à :

Restaurer les activités enzymatiques suffisantes (par transplantation hépatique ou utilisation pharmacologique de cofacteurs).

Rétablir l'équilibre métabolique par une approche nutritionnelle (diminution des précurseurs des substrats toxiques et apport des produits manquants).

Épuration des composés toxiques en situations d'urgence éventuellement couplée à l'utilisation de médicaments épurateurs.

Suivre des régimes spéciaux restrictifs le reste du temps, à vie.



CONCLUSION

Conclusion

Les maladies métaboliques héréditaires sont rares mais très nombreuses. Elles sont liées à des mutations génétiques qui entraînent des dysfonctionnements enzymatiques.

Dans ce travail nous avons cités les principales maladies héréditaires du métabolisme sans oublier les principaux signes cliniques rencontrés au cours de ces anomalies génétiques :

Douleurs abdominales, vomissement, fièvre, des troubles visuelles et neurologiques, des anomalies cardiaques, les complications endocriniennes, des décès chez les enfants.

Des progrès dans le diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme dépendront plusieurs analyses biochimiques, les progrès faits directement par les cliniciens et les généticiens.

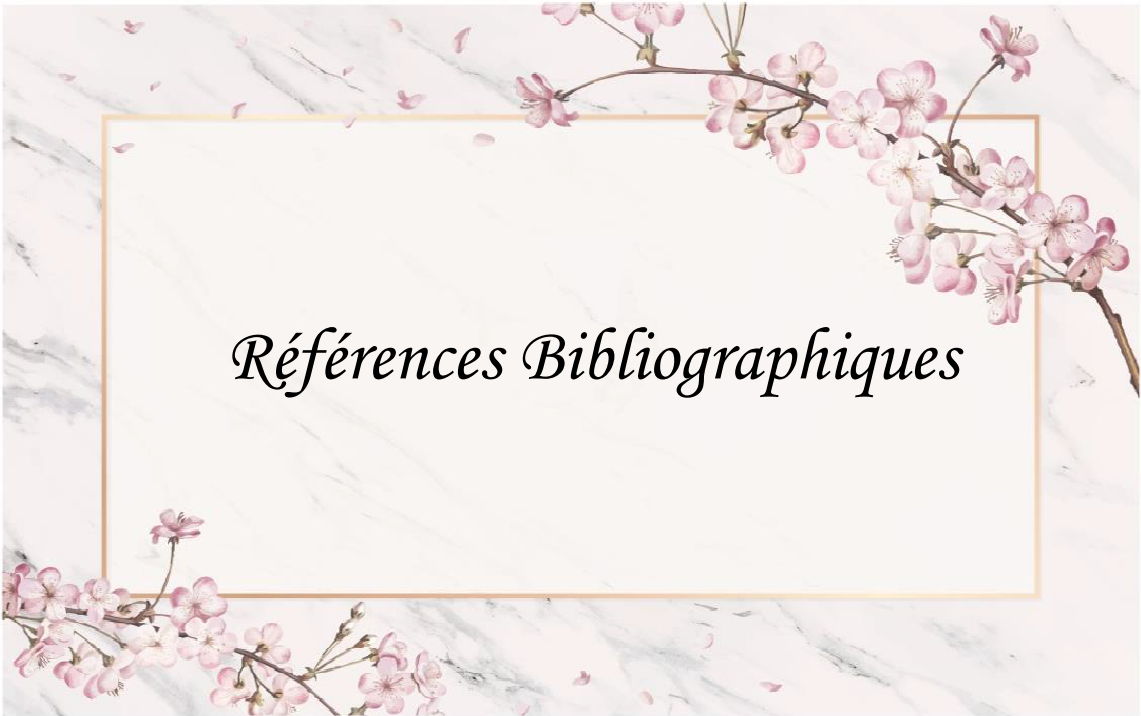
Pour obtenir un meilleur diagnostic Il est fondamental que les laboratoires spécialisés utilisent des techniques modernes qui permettront le diagnostic et aideront à la prise en charge de ces maladies.

La mise en place d'un traitement spécifique de ces maladies repose essentiellement sur :

L'administration de plusieurs molécules (médicament, cofacteur) qui permettent l'absorption des composés toxiques ou leur accumulation et même leur diminution.

La mesure des activités enzymatiques.

Un régime alimentaire et sur la prise en charge nutritionnelle.



Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

A

Alain Doucet 2002 article de Biochimie : Combinaison de deux types de mutations stabilisantes au sein de la protéine. De Novo MB-1 108 pages.

Alexandre Courchesne-Loyer 2016 Canada Université de Sherbrooke. Programmes de doctorat en physiologie : Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé. Impact sur le métabolisme énergétique cérébral.

Alexandre Courchesne- Loyer 2016 Article : effet sur la stimulation de la céto-genèse induite par les MCT.

Ali Ladram et Gille Camus 2012 article de chromatographie (<https://planet.vie.ens.fr/content/la-chromatographie>).

Allou.A-S 2016 Laboratoire Central de Biochimie, CHUC, Métabolismes des corps cétoniques : Cétogenèse et cytolysse page 3.

Anas Aoudad 2021 : Thèse de Médecine : Les maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés (AAH) Thioulouse E, Berthe M-C : Revue francophone des laboratoires *Métabolisme des acides aminés et ammonium*, produit de dégradation.

Anthony. H 2005 Futerman Article : Les maladies de surcharge lysosomales : lysosomal storage disorders, LSD. médecine/sciences - Inserm / SRMS.

Antoine Campeau-Péloquin, Sophie Roy, Gilles Chabot 2019 Article ayant droit CCDMD Catégorie: Pédagogie Numéro: 119439.

Arnoux J-B, Brassier.A, Guemann.A-S, Grisel.C, Lonlay.P 2016 Maladies héréditaires du métabolisme en réanimation ... Quand évoquer une maladie héréditaire du métabolisme *Ma28(1):2-3*.

B

Beaudeau. J-L 2019 Paris. Biochimie médicale – Marqueurs actuels et perspectives... Lavoisier 30 pages.

Belarbi Amar 2019 Cour de Cytologie des Etudiants de la Première Année de médecine Université d'Oran 1, Faculté de médecine, Département de Médecine Service d'Histologie-Embryologie

Benatiya.AI, Bouayed.MA, Touiza.E, Daoudi.K, Bhalil.S, Elmesbahi.I, Tahri.H 2005 La tyrosinémie type 2 a propos d'un cas, *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.*, 296, p : 57-61.

Références Bibliographiques

Benchikh.M 2014 Université de Mostaganem – Faculté de médecine. Métabolisme des glucides page 4 ,11.

Benlot-Larcher.C, Blanchouin.N 2020 Sciences & Technologie de la canne à SUCR 112 p

Benoist.J-F 2020 article des Maladies métaboliques héréditaires : Hépatologie pédiatrique et maladies héréditaires 25 pages.

Benoist.J-F, Lamireau.D, Labarthe.F 2012 Article : Maladies métaboliques en période néonatale: enquête biochimique. Arch Pédiatrie; 19(6):H159–H16.

Benzidane Nadia 2020 Article Biochimique: Les acides gras sont le moteur de la céto-genèse 27 pages.

Bernoussi Meryem 2018 Collection/Numéro: P1382018 ; thèse de pharmacie : Maladies héréditaires du métabolisme : Les glycogénoses.

Bertrand Vet et Martine Backer.DE 2019 évaluation des anomalies des tests hépatiques en réanimation. VOL1-N° S1 EM.

Bessem Brahim 2014 Biochimie 2ème année: application aux complexes biologique : des acides aminés les uns par rapport aux autres, elles-mêmes. Etude de la stabilité des interactions ioniques en phase gazeuse.

Bodemer.CH 2014 article :Thérapeutique Dermatologique. Doit inclure : biochimie : Amino-acidopathies 1 - informations aux maladies et hypothèse physiopathologiques.

Bonneau.D 2010 Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale Dominique Bonneau. Département de Biochimie et Génétique, CHU d'Angers. Collège National. Article : Représentation schématique de la transmission d'une maladie autosomique dominante.

Boris Jung, Mikaël Martinez, Yann-Erick Claessens 2019 RFE communes SRLF - SFMU Société de Réanimation de Langue Française Société Française de Médecine d'Urgence
Article : Dans le cas d'une acidose métabolique, la diminution. Diagnostic et Prise en Charge de l'Acidose Métabolique

Branden.C, Tooze.J 1999 Introduction to proteine structure. T.E. Creighton: Proteins, structures and ... Les Acides Aminés à chaînes latérales aliphatiques.

Bugignani.M-J 2000 Paris article de 2 pages : créatine-kinase et isoenzymes, Encycl Med Biol, Elsevier.

Bussièrès.J-F 2014 Larousse médical : Maladies rares et maladies métaboliques héréditaires rares 27 pages.

Références Bibliographiques

C

Camp.K-M, Parisi.M-A, Acosta.P-B, Berry.G-T, Bilder.D-A, Blau.N et Phenylketonuria et al 2014 Introduction sur les maladies héréditaires métaboliques (MHM).

Carmoi.T, Farthouat.P, Nicolas.X, Debonne.J-M, Klotz.F, Blanc.J-F... 2006 Article : Fibrose hépatique (7-005-A-35).

Caroline Galeotti 2016 Fr Article : Le déficit en mévalonate Kinase at Hôpital Bicêtre (Hôpitaux Universitaires Paris-Sud).

Christel Tran 2021 Article-4 pages: maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte : quelle situation en Suisse.

Christophe Delclaux 2010 article gazométrie artérielle : Indications et interprétation des gaz du sang artériel en ; Allen modifié: inutile avant simple ponction artérielle ... Test d'.

D

Daniel Ricquier 2005 (Paris) Articles : les maladies du métabolisme intermédiaire Med Sci; 21 : 512–516. 21.

Darryl De Vivo, Dong Wang 2013 article du déficit en pyruvate carboxylase PC est un trouble neurométabolique.

David Baltimore , Harvey Lodish, Arnold Berk 2000 Article de Biologie moléculaire de la cellule.

David Bême 2018 Rédacteur en chef article : l'ionogramme et le dosage des principaux constituants ioniques du sang.

David Bême 2018 thèse présentée pour l'obtention du Titre de Doctorat de l'Université Félix HOUPHOUËT- BOIGNY Spécialité : Pharmacologie des Substances Naturelles.

Deroanne Wilmet, Christophe Nicolas 2017 mémoire présenté en vue de l'obtention du titre de Master en Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire Laboratoire de Biologie des Tissus Conjonctifs (LBTC) Mécanismes de régulation de la lipolyse dans les adipocytes.

Dhonht et al/ Dhondt.J-L, Hayte.J-M 2002 Département : *Biochimie* et Biologie Moléculaire et Cellulaire ... hyperphénylalaninémie néonatale. Repérage des hyperphénylalaninémies par déficit en tétrahydrobioptérine. Ann Biol Clin. 60 : 165-71.

Références Bibliographiques

E

Elsevier Masson SAS 2020 Livre Endobiogénie et plante médicinale 9782294768460.

Elsevier Masson 2010 métabolisme des acides aminés et ammonium, produit de dégradation. Déficiences en enzymes mitochondriales Les aminoacidopathies héréditaires (AAH) - Doi : RFL-40-425-1773-035X-101019-201004193.

Elhadj-Ahmed Koceir 2004 Faculté des Sciences Biologiques: Etude du métabolisme Glucidique et lipidique de l'hépatocyte isolé de rat des sables (PSAMMOMYS OBESUS) au cours du développement du syndrome diabétique. Influences nutritionnelle, hormonale et pharmacologique. Thèse de 254 pages.

F

Farland.M, Taylor.R, Turnbull.D-M et al 2010 A neurological perspective on mitochondrial disease. Lancet Neurol, 9,829-840.

Francois Maillot 2016 Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Tours, Tours.

G

Germain.P 2002 Paris, France Département de Génétique. Hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015: Lysosomes et Maladies de Surcharge Lysosomale dans Journal de la Société de Biologie, Page(s) 127 – 134 ; 196 (2), 127–134.

Gorman.G-S, Chinnery.P-F, DiMauro.S, et al. 2016 revue francophone des laboratoires. Le séquençage de large panels de gènes (200 à 400) est maintenant accessible à de nombreux laboratoires •N° 501 •

H

Hamma S.A 2002 Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition, Volume VI, n° 2.

Hardoun 2018: Article : Cours de Biologie.

Hervé Puy 2016 Cours– UE8 Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques Hypo/Hyper uricémies. UE8 : Nutrition n°1.

Horn et al_2005 Mémoire de Biochimie humaine. Médecine – Sciences Flammarion (ed) p. 181.

Références Bibliographiques

Houten.S-M, Violante.S, Ventura.F-V, Wanders.R-J 2016 La biochimie et la physiologie de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras et ses troubles génétiques. Annu Rev Physiol ;78 :23–44.

J

Jacob. L 2012 Article de biochimie : Du pyruvate à l'acétyl-coenzyme 95-97 pages.

Jardel.C 2018 Dossier scientifique de biochimie des maladies neurométaboliques, UF de cardiomyogénétique, service de Biochimie Métabolique, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, 47 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

Jaspard.E 2013 Cours Biochimie : Métabolisme des acides gras : Glycolyse-Neoglucogenese p20-21.

Jean Bastin 2016 Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Déficit en MCAD (Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne) et autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras

Jean Marc 2022 article : Perturbations du bilan hépatique et traitements anti-cancéreux sessions FMC de la FMC HGE.

Johannes Häberle et Jean-Marc Nuoffer 2021 Notions utiles pour le diagnostic de maladies métabolique en pédiatrie pratique. Métabolisme/ maladies rares.

John Libbey 2015 Article : Spectrométrie de masse et diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme (Volume 73 numéro 1).

Jouvet et al 2002 Maladies héréditaires du métabolisme : ce que le réanimateur d'enfants peut transmettre au réanimateur d'adultes. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 11 p: 433-439.

Julie Giorgetta 2020 article biochimique : Gaz du sang : normes, techniques, interprétation Doit inclure.

K

Kabbaj Khawla 2019 Déficit du cycle de l'urée: à propos de deux cas familiaux et revue de la littérature (123456789/17223).

Khadija Elaitari 2020 Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme. France-G2M

Kouider 2019 Polycopié Destinée du pyruvate en aérobiose et anaérobiose : Cycle de l'acide citrique.

Références Bibliographiques

Krebs.H, Johnson.W-A 1937 Article : Le rôle de l'acide citrique dans le métabolisme intermédiaire chez l'animal.

Kuettner et al 2010 : Biochimie_metabolisme_destin-pyruvate.

Kuser et al 2001 Santé / STIC Mieux comprendre les pathologies peroxysomales et identifier des pistes thérapeutiques : étude de la β -oxydation peroxysomale des acides gras.

L

Labarthe .F 2021 Société Française des *Erreurs* Innées du Métabolisme: Voie métabolique de la *dégradation* des acides aminés ramifiés. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Leucinose... Annexe 1.

Labarthe.F, Tardieu M 1016 /S1637 Praticien hospitalier. Maladies héréditaires par anomalies du métabolisme des acides aminés – (4-059-P-10).

Labarthe F, Tardieu.M, Parscau.L, Lamireau.D 2012 Signes néonataux. Des *maladies* héréditaires du *métabolisme*. Arch Pédiatrie ; 19(9) :953–958.

Labarthe F, Villot S, Rouillet-Renoleau N 2010 Article : Nutrition des maladies métaboliques rares en pédiatrie. Réanimation;19(5):441–447.

Laetitia L.C. Prestoz 2010 article de Galactosémie : Le déficit en *galactose-1-phosphate* uridyl transférase ... peutiques afin d'éviter l'apparition des troubles neurologique.

Lahouel. FZ 2018 Université de Mostaganem. Faculté de médecine :Département de médecine Biochimie métabolique .Cours de Biochimie : Métabolisme des acides gras : B oxydation des AG.

Lamireau D. et al 2012 Arch Pédiatrie. Maladies métaboliques en période néonatale: Quand y penser 19(6): H156–H.

Lang CH, Lynch CJ, Vary 2010 BCATm deficiency ameliorates endotoxininduced decrease in muscle protein synthesis and improves survival in septic mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physio; 299(3):R935–R944.

Laura Rouvière 2017 Thèse de doctorat Les maladies de surcharge lysosomale (MSL) Université Paris Descartes Ecole doctorale Bio SPC Spécialité : Génétique.

Laurent François 2021 diététicien, Paris article : maladies héréditaires du métabolisme. Leucinose.

Leriche. P 2022: *Acylcarnitine - profil* - plasma ou papier buvard ... Centre Hospitalier de Haguenau - 64. Version 8.4.

Références Bibliographiques

Lonlay et al 2013 France. Article de Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme pp 151–182 : Déficits du cycle de l'urée page 152 Springer Verlag.

Lonlay.D-E et al 2017 article : déficit de l'oxydation des acides gras.

Lonlay et al 2017 Article en biochimies : Métabolisme du fructose.

Lucia.A, Nogales-Gadea.G, Pérez.M, Martín.M-A, Andreu.A-L, Arenas.J-E 2019 Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la Glycogénose de Type V : article sur les maladies métaboliques héréditaires. FSM Rares.

Luisa.Bonafé, Diana Ballhausen 2005 Fortbildung / Formation continue. Le dépistage sélectif des maladies métaboliques au cabinet du pédiatre Luisa Bonafé, Diana Ballhausen, Division de Pédiatrie Moléculaire, CHUV, Lausanne.

M

MacDonald.AMJ, Ahring.K-A, Belanger-Quintana Blau.N-A, Bosch.A-M et al 2017 Article biochimie : durée en vue de l'obtention du titre spécialiste FMH.

Madoui et Khither 2020 Chapitre II : Acides aminés, peptides et protéines

Université Ferhat Abbas Sétif -1- Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département des études de base.

Madoui Soraya 2021 Chapitre : Métabolisme des lipides / Spécialité Production animale/ Cours à l'usage des étudiants de master II université Ferhat Abbas.

Magali Peter 2018 Profil et métabolisme des acides gras dans les tissus de la perche comme *Perca fluviatilis* L (univ-lorraine.fr)

Marie-Thérèse, Abi-Warde 2021 pédiatre métabolicien, Strasbourg article : Maladies héréditaires du métabolisme

Marozava Eugénie 2016 Hormonologie et reproduction – Métabolisme des lipides – céto-genèse page 04.

Martin.M-A, Lucia.A, Arenas.J et Andreu.A-L 2016 /j.bcnd article : maladies héréditaires du métabolisme (MHM).

Matthieu Lacroix All 2020 Article des Glucides et lipides, des sources d'énergie pour l'organisme.

Matthieu Simon 2009 cours-pharmacie : le métabolisme des glucides.

Matt Demczko , Sidney Kimmel 2005 Medical College of Thomas Jefferson University. Thèse : L'hérédité est la transmission des gènes d'une génération à la suivante.

Références Bibliographiques

Matt Demczko, Sidney Kimmel, M-D 2020 dernière révision totale avr. Maladies du métabolisme des sucres et de leur transport. Sidney Kimmel Medical (College of Thomas Jefferson University).

M.E.D.I 2013 Équipe pédagogique Formation ;article en biochimie : cycle de Krebs

M.E.D S.C.I 2019 Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm U1138, Sorbonne Université, USPC, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, 15 rue de l'École de Médecine, France Anomalies de la β -oxydation mitochondriale des acides gras/ Maladies rares et maladies communes75006 Paris.

Merrouche naim et Zeghmar hocine 2015 Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie Filière : Sciences Biologiques Spécialité : Biochimie Moléculaire et Santé 69 pages ...conditions physiopathologiques et nutritionnelles.

Michel Seve 2010 Université Joseph Fourier de Grenoble UE1 : Biomolécules Chapitre (1) : Acides aminés et protéine: Structures.

Mitchell.G-A, Grompe.M, Lambert.M, Tanguay.R-M 2014 La tyrosinémie héréditaire: médecine/sciences 10, vol. 19 p : 976-980.

Moussard C 2006 Cours de Biochimie structurale et métabolique; 14 :177.

Moussard.C, Rosenthal.M-D, Glew.R-H: Biochimie médical 2009 métabolisme Humain dans la santé et la maladie ; 10:141 161.

Moustapha.A, Ibrahim 2009 Thèse de MEDECINE / FMPOS , en particulier sur l'ionogramme sanguin et l'hémogramme avec les objectifs Page 16 l'IRC.

N

Nachi Mohamed 2018 Maitre de conférences en Biochimie Médicale EHU d'ORAN Oxydation des gpts acétyl par le cycle de Krebs en CO₂ et formation. Page 05.

Nachi.M 2019 Maitre de conférences en Biochimie Médical CHU ORAN métabolisme des triglycérides.

Nacib Nabil 2020 Cours de Biochimie Microbienne L3 département de Microbiologie.

Nicole Baumann, Turpin.J 2006 Article : La maladie infantile de Refsum infantile : Niveau de classification.

Nadia Djenane 2019 Université de setif Cours de Biochimie métabolique Chapitre VI Métabolisme des lipides.

Références Bibliographiques

P

Papamandjaris.A-A, Mac Dougall.D-E, Jones.P,J-H 1998 Medium chain fatty acid metabolism and energy expenditure: Obesity treatment implications. *Life sci.* 62: 1203-1215.

Parvy, Bardet, Gasquet, Rabier, Kamoun 1995 *Clin Chem* 41; de Jonge & Breuer. Article de 16 pages : Le dosage d'acides aminés isolés.

Pascale.De Lonlay 2008 Dans le livre : prise en charge médicale et héréditaires du stress : Le syndrome Zellweger *Spectrum* DOI : 10.1007/978-2-8178-0046-8_27.

Philippe Labrune 2015 Le portail des maladies rares et des médicaments : Un trouble du métabolisme du fructose caractérisé par des épisodes.

Philippe Woods 2007 spécialiste en médecine interne et en soins intensifs, pratique au Centre ; article de gazométrie artérielle : interprétation de la gazométrie sanguine L'.

Phuong Jean Nguyen 2015: Thèse : de L'université de Technologie de Compiègne Laboratoire Génie Enzymatique et Cellulaire : Extraction de la carnitine libre et des acyl-carnitine (Submitted Unité de Recherche FRE CNRS 3580) .

R

Raisonnier.A 2004 Respiration Mitochondriale Objectifs au cours de Révisions Biochimie PCEM2 Révisions Biochimie Métabolique.

Rosenthal.M-D, Glew.R-H 2009 Biochimie médicale : métabolisme humain dans la santé et la maladie; 10 :141 161.

Rouen Dubus 2010 Cours Biochimie An2P4 (1).pdf : Métabolisme des acides aminés.

Richard.E, Desviat.L-R, Ugarte.M, Pérez.B 2013 Article: Oxidative stress and apoptosis in homocystinuria patients with genetic remethylation defects 114(1):183-91.

Ricquier.D 2005 (Med Sci. Paris) : Maladiesle l'oxydation des acides gras et de la céto-genèse ; 21 : 512–516 médecine/sciences - Inserm / SRMS.

S

Samira Nair 2009 Chapitre 1 structure et fonctionnement des protéines du mémoire : le diplôme de magister : les phénomènes de repliement et de dépliement des protéines.

Saudubray JM, Garcia-Cazorla, A Garcia Cazorla 2019 (Barcelona). Article contrôle de qualité des *molécules* petites ou *complexes*.

Références Bibliographiques

Smith et al 2006 The hyperphenylalaninemias. In: J Fernandes, JM Saudubray, G van den Berghe Eds. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and treatment. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag p. 171-84.

T

Thioulouse et al 2010 Les aminoacidopathies héréditaires, Revue francophone des laboratoires N 425.p 53 – 63.

Tra.AM 2017 Travaux Académiques Mutualisés de l'équipes académiques pilotées par les experts de la direction du numérique pour l'éducation (DNE).

Tina Borghini, Muriel Schenker, Dagmar Kessler 2013 Fiche technique Bandelette réactive urinaire (chemin du Petit-Bel-Air, CH - 1225 Chêne-Bourg).

V

Van Karnebeek.C-D, Sly.W-S, Ross.C-J, et al 2014 Le déficit mitochondrial en anhydrase carbonique VA résultant d'altérations de CA5A se présente avec une hyperammoniémie dans la petite enfance. Am J Hum Genet ; 94(3):453-461.

Van Veldhov 2010 Biochimie et génétique des troubles héréditaires du métabolisme des acides gras peroxysomaux." J Lipid Res 51(10): 2863-2895. 2010.

Vockley.J, Marsden.D, Cracke.E. M-c, et al 2015-2016 Principaux résultats cliniques à long terme chez les patients atteints de troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne avant et après la transition vers le traitement à la triheptanoïne - examen rétrospectif des dossiers. Mol Genet Métab. ; 116 : 53–60. doi : 10.1016/j.ymgme.

Voet et Voet 2005 Métabolisme et transferts d'énergie Chapitre B10-11-12.

W

Wasim.M, Awan.F-R, Khan.H-N, Tawab.A, Iqbal.M, Ayesha.H 2020 Aminoacidopathies: prevalence, etiology, screening, and treatment. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) :137-45. 19.

Références Bibliographiques

Z

Zaoui .E-Z, Samya 2019 Le déficit en mévalonate kinase – syndrome hyper-IgD
Collection/Numéro M2222019.

Zinsou.C 2017 Chapitre 11 Cours de métabolisme/ Dégradation des lipides.

Zschocke.J, Hoffmann.G-F 2005 Carnitine libre et totale : Maladie métabolique
héréditaire. Philadelphie : Lippincott : 436 p.



Annexe

Cycle de Krebs

Il est aussi appelé cycle du citrate (**Krebs et Johnson, 1937**). C'est une voie strictement aérobie et mitochondriale. Elle permet l'oxydation de l'Acétyl-CoA (**Nachi, 2018**) qui provient du pyruvate (glycolyse) ou des acides gras (β oxydation) ou de certaines acides amines. Voie commune aux 3 principaux métabolismes.

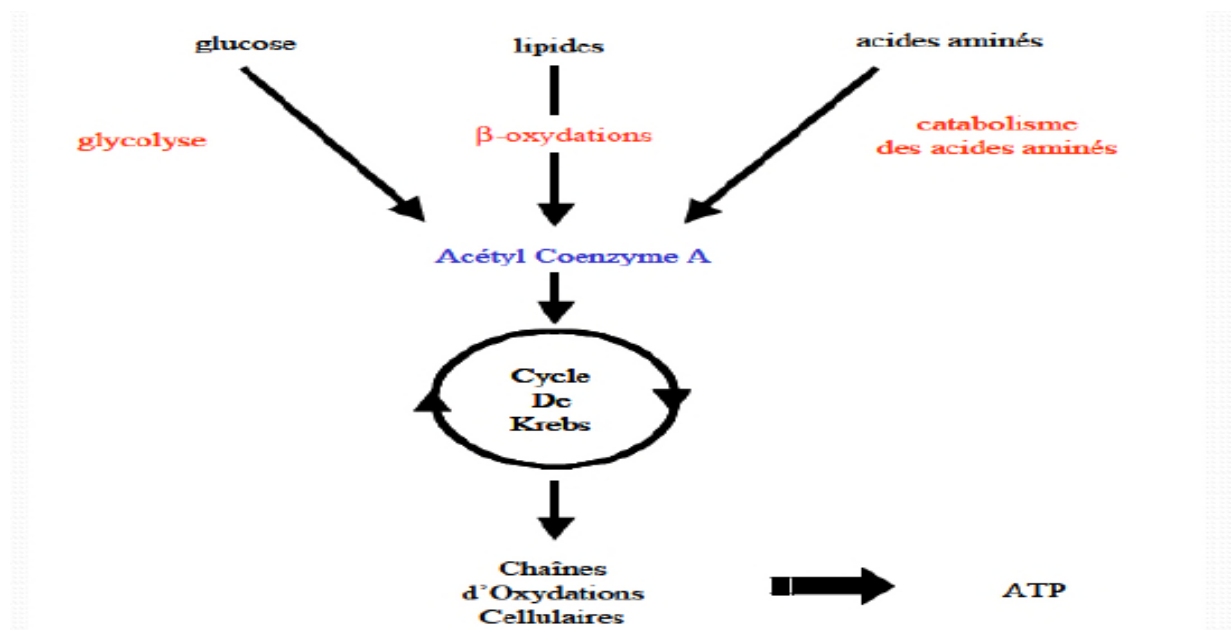


Figure 01 : le cycle de Krebs : c'est la dernière étape de la dégradation des aliments.

Translocation du pyruvate dans la mitochondrie :

Pour être transformé en acétyl COA, Le pyruvate est transporté en condition aérobie à la matrice mitochondriale. (**MEDI, 2013**).

Au niveau de la membrane externe : Diffusion passive via des porines.

Au niveau de la membrane interne : pyruvate translocase (Perméase), transporteur spécifique inclus dans la membrane mitochondriale (mécanisme de cotransport de protons et de pyruvate (**Matthieu SIMON, 2009**)).

Annexe

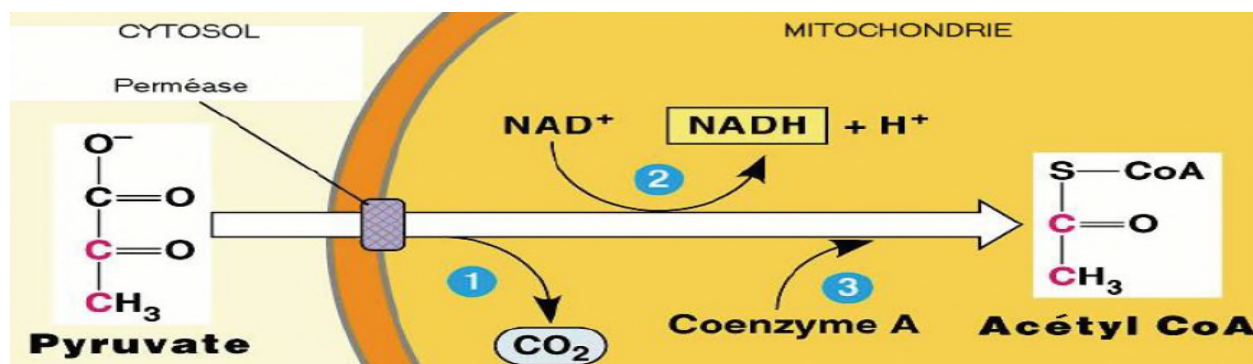


Figure 02: Transamination du pyruvate en acétyl CoA.

Décarboxylation oxydative du pyruvate

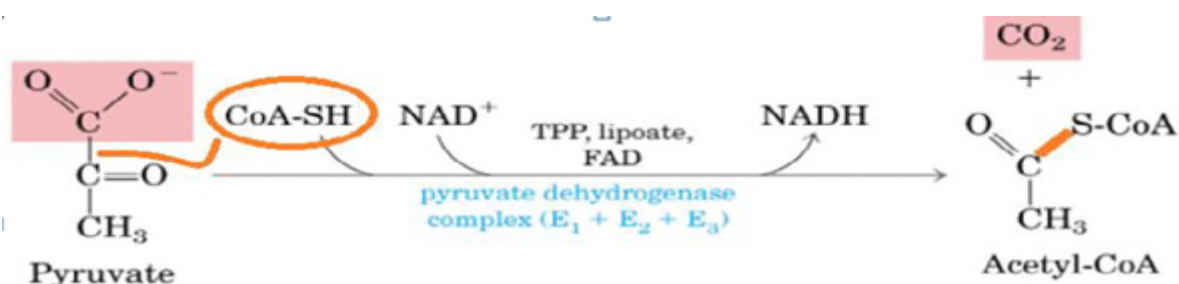


Figure 03: Décarboxylation oxydative irréversible du pyruvate :

Le pyruvate subit une décarboxylation oxydative par un complexe enzymatique, le pyruvate déshydrogénase (PDHC) pour former l'acétyl CoA (Jacob, 2012).

Étapes du cycle de Krebs : le cycle de Krebs passe par 10 réactions :

- 1- Synthèse du citrate** (Etape Régulatrice): Condensation entre acétyl CoA (C2) et Acide Oxalo Acétique (C4) et formation du Citrate (C6) par Citrate synthase.
- 2- Déshydratation** (Perte d'eau) **du citrate** par Cis-aconitase.
- 3- Hydratation** (Addition d'eau) **du Cis-aconitate** : production de l'Isocitrate par Cis-aconitase.
- 4- Oxydation de l'Isocitrate** : Déshydrogénation (à NAD^+) par Isocitrate deshydrogénase.
- 5- Décarboxylation** (départ de CO_2 : de C6 à C5) **de l'oxalo-succinate**: Par Isocitrate deshydrogénase.
- 6- Décarboxylation oxydative de l' α Cetoglutarate** : par α Cetoglutarate deshydrogénase.
- 7- Formation de succinate** : coupure de CoA par Succinate thiokinase et formation de GTP.
- 8- Oxydation du succinate** : deshydrogénation par la Succinate deshydrogénase.
- 9- Hydratation du fumarate** : par fumarase (lyase).
- 10 - Oxydation du malate en oxalo-acetate** : deshydrogénation à NAD fermeture du cycle (Pr Benchikh 2014).

Annexe

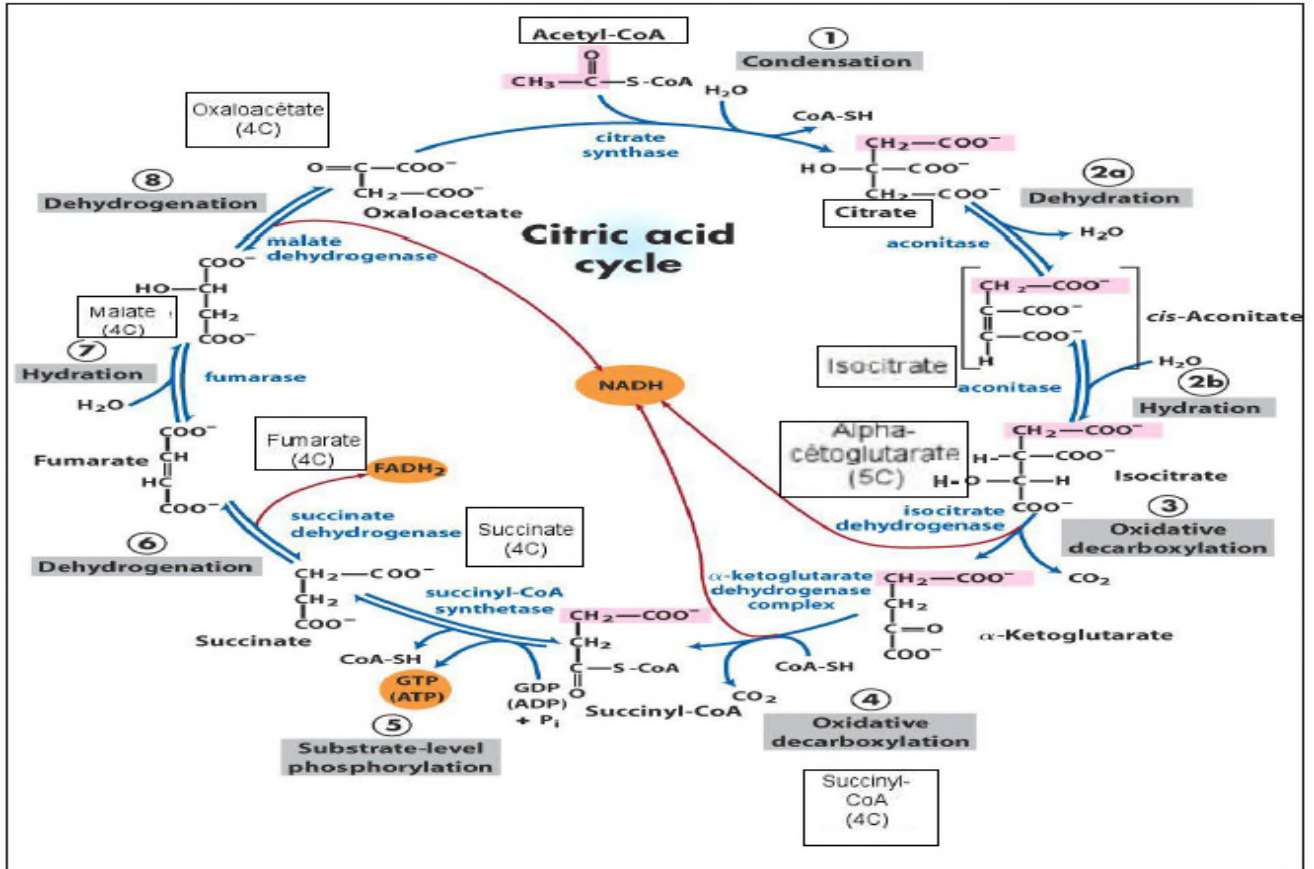
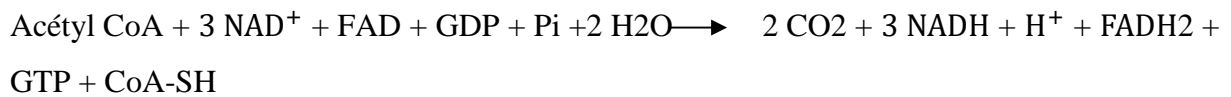


Figure 04: Etapes du cycle de Krebs.

Bilan énergétique du cycle de Krebs (Matthieu Lacroix, 2020) :



Définition et généralités sur les acides aminés

C'est un acide organique (Michel Seve, 2012) composé de quatre groupements chimiques, un groupement carboxyle, un groupement amine, un carbone α central, un radical R (chaîne latérale) ainsi que d'un atome d'hydrogène (Alain Doucet, 2002).

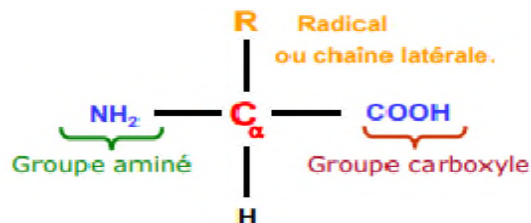


Figure 05 : Composition d'un acide Aminé : Groupement aminé, radical R, Groupement carboxyle, carbone α central et hydrogène.

Annexe

Il existe 20 acides aminés (Madoui et Khither, 2021) qui se différencient en fonction de la chaîne latérale –R.

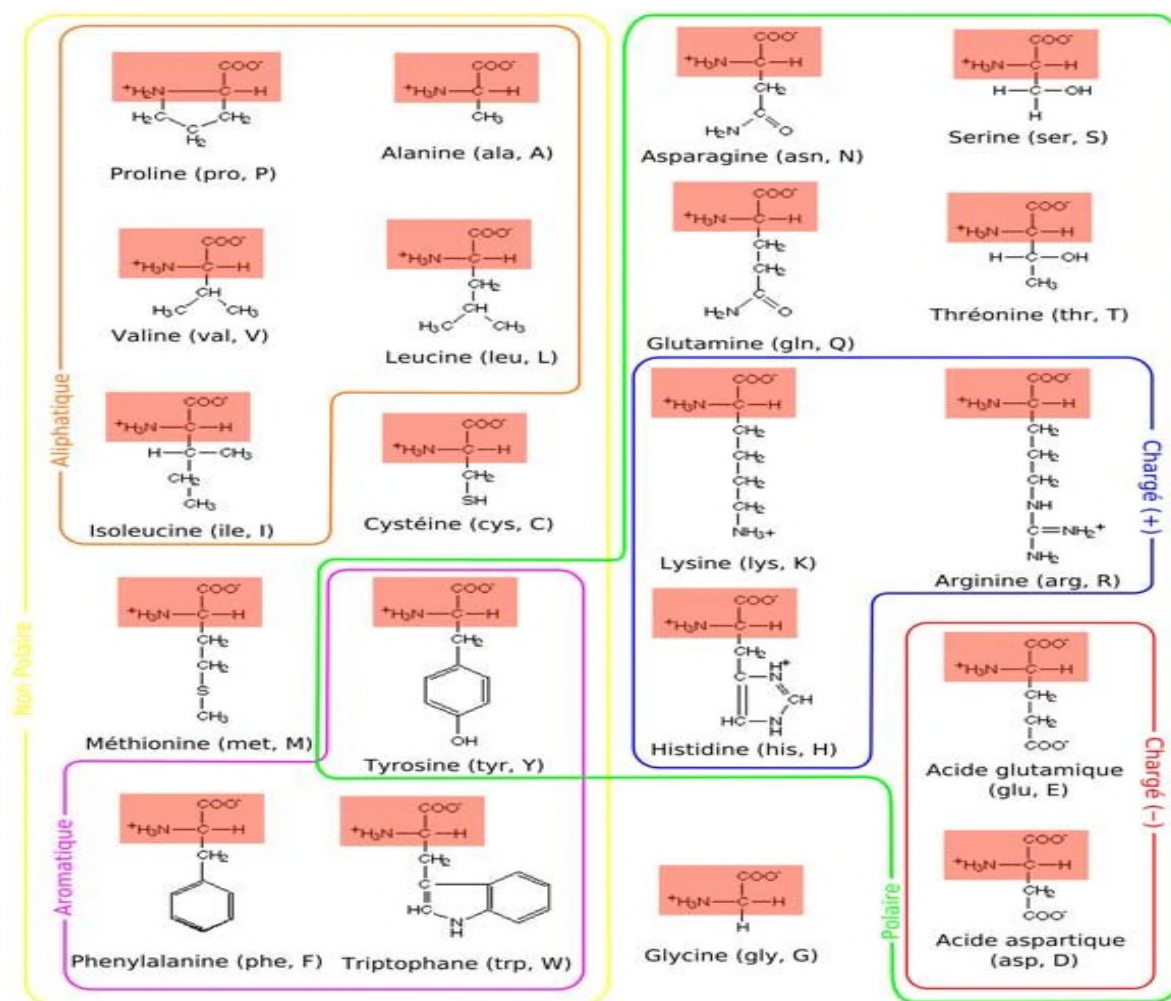


Figure 06 : les différents radicaux des AA : les 20 AA avec différent chaîne latérale –R.

Ces derniers se divisent en 2 groupes :

Les acides aminés non essentiels : (produit par l'organisme) l'acide aspartique, glutamique, l'alanine, la cystéine, l'arginine, l'asparagine, la glycine, la glutamine, la proline, la sérine et la tyrosine.

Les acides aminés essentiels : (trouvées dans l'alimentation) l'isoleucine, la thréonine, la leucine, la lysine, la phénylalanine, la méthionine, le tryptophane et la valine (Nair, 2009).

Les acides aminés sont les constituants des protéines (macromolécules) (Branden et Tooze, 1999) qui ont un rôle de construction, de réparation, permettent le renouvellement des structures des différents tissus (musculaires, de la matrice osseuse, de la peau, des ongles et des cheveux), participent aussi à la synthèse de substances vitales (enzymes, hormones,

Annexe

neurotransmetteurs...) impliquées dans une multitude de fonctions physiologiques (Bessem, 2014).

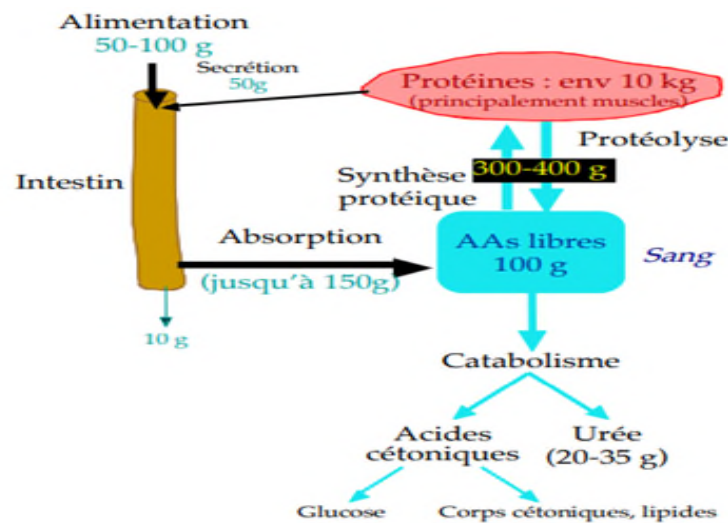


Figure 07: la biosynthèse des AA.

La digestion des protéines Alimentation (végétales et animales) permet la synthèse des acides aminés qui seront dégradés à leur tour en acides cétoniques et urée par la voie de catabolisme

Nb : Il n'y a pas de stockage d'acides aminés.

Catabolisme des acides aminés

Le catabolisme des acides aminés peut avoir lieu dans chaque cellule et débute en général par une réaction de transamination où l'acétoacide (α -CA) correspondant est formé par la transformation du Glutamate (**Glu**) à Glutamine (**Gln**) et comme la plupart des voies cataboliques aboutissent au cycle de Krebs, les intermédiaires de celui-ci se prêtent bien à la caractérisation des AA en fonction de leurs produits de dégradation.

NB : Les AA qui servent à la production de glucose sont qualifiés de glucogènes.

La Lys, Leu et de l'acétoacétate fournissent de l'acétyl-CoA par la cétogènes.

La Phe, Tyr, Thr, Ile, Trp se décomposent en composés glucogènes et composés cétogènes.

Transamination

C'est le processus qui conduit à un échange du groupement α -aminé entre un acide aminé et un α -cétoacide par les aminotransférases ou transaminases et formation de glutamate.

Désamination oxydative (Rouen_Dubus, 2010) :

C'est le processus qui conduit à la libération de groupement α -aminé sous forme d'ammoniac

Annexe

libre avec formation du squelette α -cétoacide par le glutamate déshydrogénase et l'acide aminé oxydase.

Élimination de l'azote (cycle de l'urée) :

La glutamine formée permet le transfert de l'ammoniac (toxique sous sa forme libre) entre les différents organes (particulier vers le foie).

L'élimination de l'ammoniac nécessite le fonctionnement de six enzymes (La NAGS, La CPS-1, L'OTC, L'ASS, L'ASL L'ARG1) (**francois maillot, 2016**) du cycle de l'urée. Ces enzymes sont différenciées et distribuées dans d'autres tissus (l'intestin, le rein ...) mais seul le foie possède la totalité des enzymes responsable de l'élimination de l'azote toxique (**Kabbaj, 2019 ; Lonlay et al., 2013**).

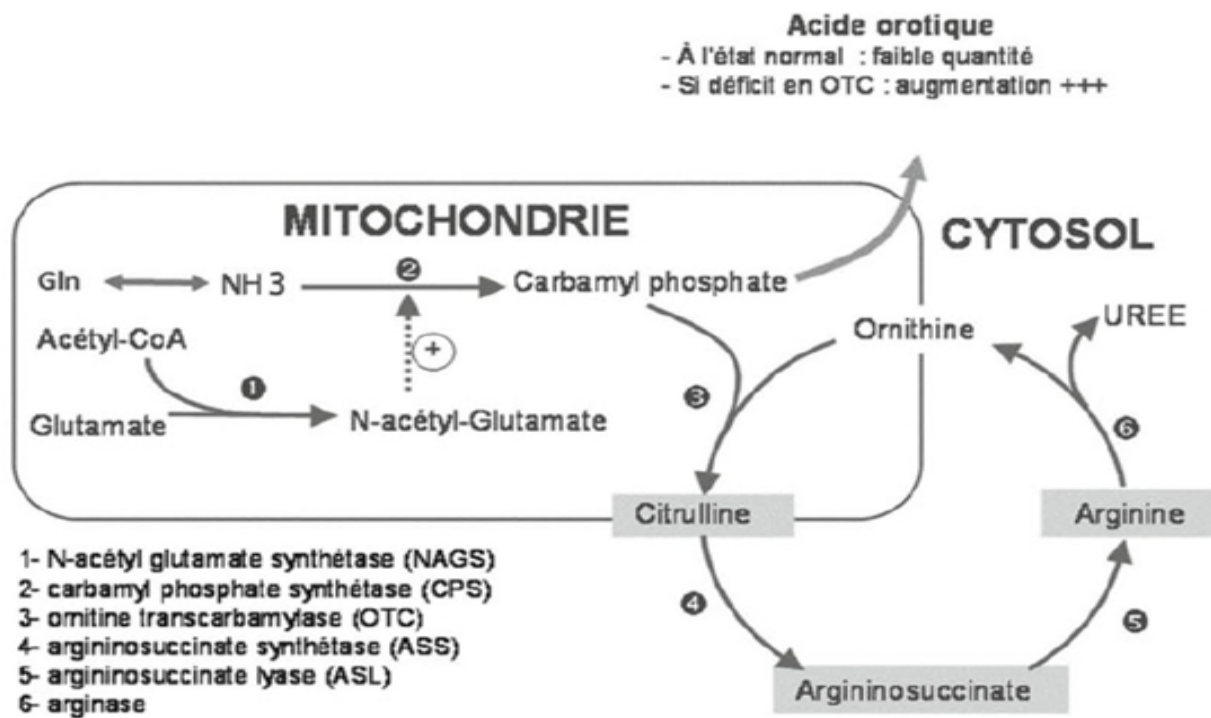


Figure 08 : le cycle de l'urée

Annexe

Les étapes du cycle de l'urée : il existe 6 étapes catalysées par 6 enzymes Ils sont inclus dans le tableau N°1

Tableau N°1 : cycle de l'urée.

Enzyme	Rôle dans chaque réaction par ordre
La NAGS (N-acétyl glutamate synthétase) Mitochondriale	1- Catalyse la synthèse du N-acétyl glutamate par l'acétylation du glutamate par l'acétyl-CoA (acétyl Coenzyme A).La NAGS est activée par l'arginine.
La CPS-1 (Carbamoyl-phosphate-synthétase-1) Mitochondriale	2- (activée par le NAG) catalyse la synthèse du carbamoyl-phosphate à partir de l'ammoniaque (en condensant NH ₃ et HCO ₃ ⁻). Cette étape catalyse l'entrée du premier azote dans le cycle.
L'OTC (Ornithine-carbamoyl-transférase) Mitochondriale	3- transfère le groupement carbamoyl du carbamoyl-phosphate sur l'ornithine catalysant ainsi la synthèse de la citrulline à partir de l'ornithine et du carbamoyl-phosphate. La citrulline doit être alors transportée de la mitochondrie vers le cytosol par une protéine de transport mitochondriale (ORNT1).
L'ASS (Argininosuccinate-synthase) Cytosolique	4- Catalyse l'entrée du 2 ^{ème} azote dans le cycle en transférant la fonction amine de l'aspartate sur la citrulline, formant ainsi l'argininosuccinate.
L'ASL (Argininosuccinate-lyase) Cytosolique	5- clive l'argininosuccinate en L-arginine et fumarate. Le fumarate est transporté dans la mitochondrie par le cycle fumarate/aspartate et repris par le cycle de Krebs (le fumarate est hydraté en malate, transporté dans la mitochondrie, déshydrogéné en oxalo-acétate qui sera ensuite transaminé en aspartate. Ainsi, se crée le lien entre le cycle de Krebs et celui de l'urée.
L'ARG1 (Arginase 1) cytosolique	6- hydrolyse l'arginine en urée et ornithine. L'urée est excrétée pour être éliminée dans les urines, tandis que l'ornithine est importée du cytosol vers les mitochondries au moyen de la protéine de transporteur (ORNT 1) pour réinitialiser le cycle et se transformer en citrulline à nouveau après transcarbamylation par l'OTC.

Bilan énergétique :

Consumation 4 ATP / mole d'urée synthétisée.