

## Chapitre 4 : Métabolisme et pathologies humaines

Le syndrome métabolique signifie dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité abdominale, hyper-triglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2 où il prédispose à la fois à la survenue d'un diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires, hypertension) ou encore proprement dit il n'est pas une maladie. Il correspond à l'association de plusieurs troubles physiologiques et métaboliques. Il est relativement fréquent avec une prévalence qui augmente avec l'âge des individus. Cependant, sa prévention repose sur une prise en charge précoce de la sédentarité et du surpoids.

Facteurs de risque	Seuil retenu Syndrome
Syndrome métabolique défini comme la présence d'au moins 3 des critères suivants:	
Tour de taille	>102 cm, homme et >88 cm, femmes
Triglycérides	$\geq 1,50$ g/L
HDL cholestérol	<0,40g/l homme et <0,50 g/l femme
Pression artérielle	$\geq 130/85$ mm Hg
Glycémie à jeun	$\geq 1,10$ g/L

Il faut signaler que l'association des composants du syndrome métabolique augmentait le risque cardiovasculaire quel que soit le niveau du LDL-cholestérol.

De nombreuses anomalies biologiques sont associées au syndrome métabolique comme augmentation des protéines de l'inflammation et en particulier de la protéine C réactive, micro-albuminurie pathologique, élévation de l'inhibiteur du plasminogène (PAI-1) responsable d'une réduction de la fibrinolyse, hyperuricémie.

Au-delà de l'hypertriglycéridémie et de l'hypo-HDLémie qui constituent des critères de définition, on observe d'autres anomalies du métabolisme des lipides : élévation de la concentration plasmatique des VLDL (very low density lipoprotein) et IDL (intermediatedensity lipoprotein), présence de LDL petites et denses. Ces anomalies expliquent au moins en partie l'augmentation du risque cardiovasculaire associé au syndrome métabolique. Les particules de LDL petites et denses sont plus facilement oxydées et sont considérées comme particulièrement athérogènes.

La présence du syndrome métabolique augmentait significativement le risque cardiovasculaire quel que soit le sexe. Cette augmentation du risque est indépendante des facteurs de risque conventionnels comme le LDL-c, le diabète. IL représente une entité pathologique qui expose les individus à un risque élevé de maladies cardiovasculaires et/ou de diabète de type 2. L'obésité abdominale, maladie métabolique, ainsi une perte préférentielle de la graisse viscérale est une nette amélioration du profil métabolique.

Le syndrome métabolique proprement dit n'est pas une maladie. Il correspond à l'association de plusieurs troubles physiologiques et métaboliques.

Généralement, l'organisme produit continuellement des dérivés de l'oxygène, ou radicaux libres, au cours de son métabolisme et de ses réactions chimiques. Ils endommagent des composants cellulaires aussi divers que les protéines, les lipides ou l'ADN et participent également à la cancérogenèse en mutant les séquences de gènes cibles.

Cependant, les anomalies du métabolisme des acides organiques sont dues à des mutations inactivatrices des gènes codant les enzymes catalysant les réactions permettant le passage d'un acide organique à un autre. Leur pathogénicité est due à la toxicité des métabolites qui s'accumulent en amont du blocage enzymatique et leur acidité entraîne une acidose métabolique, le plus souvent néonatale. Il faut mentionner que leur toxicité s'exerce principalement envers le cerveau dont il perturbe le fonctionnement et le développement, générant des encéphalopathies métaboliques très sévères.

Quelques exemples d'anomalies du métabolisme des acides aminés:

Albinisme, Alcaptonurie, Phénylcétonurie, Homocystinurie, Leucine (Maladie des urines sirop d'érable) et Tyrosinémies

Alors que les anomalies du métabolisme des acides aminés

- Les anomalies du métabolisme de la tyrosine
  - ✓ Albinisme classique (OCA1)
  - ✓ Alcaptonurie
- Les anomalies du métabolisme de l'alanine
- Hyperalaninémie et anomalies du métabolisme des tétrahydrobioptérine
- Les anomalies du métabolisme de la méthionine
  - ✓ Homocystinurie
- Maladie de urines sirop d'érable (oxoacidurie à chaînes branchées)
- Tyrosinémie oculocutanée

- Tyrosinémie hépatorénale
- Hyperglycinémie non-cétosique

Il existe une grande variété d'anomalies dont :

### **1. Carence en fer**

La carence en fer, ou carence martiale, est la plus courante et touche particulièrement la population féminine, ainsi une carence en fer peut se développer facilement.

### **2. Diabète**

Véritable problème de santé publique, le nombre de nouveaux patients continue d'augmenter de par le nombre de la population, et de l'espérance de vie.

### **3. Diabètes MODY**

Les diabètes MODY sont les seuls diabètes sucrés, reconnus comme des maladies génétiques, liées à des anomalies génétiques clairement identifiées. Beaucoup plus rares que les autres types de diabète, les diabètes MODY sont traités, soit par des médicaments antidiabétiques oraux, soit par de l'insuline.

### **4. Encéphalopathie glycinique**

L'encéphalopathie glycinique, ou hyperglycémie sans cétose ou non cétosique, est une maladie rare résultant d'une anomalie génétique au niveau du métabolisme d'un acide aminé, la glycine...

### **5. Galactosémie**

La galactosémie est une maladie grave du métabolisme des glucides, et plus précisément de celui du galactose, le sucre présent dans le lait. Cette affection survient chez le nourrisson et se traduit par divers symptômes dont des difficultés alimentaires et une jaunisse...

### **6. Hypercholestérolémie**

Il sert de matériau de base pour la synthèse d'un grand nombre d'hormones, contribue au maintien et à la stabilité des membranes cellulaires. Le cholestérol sanguin est majoritairement synthétisé par le foie...

### **7. Hyperthyroïdie**

L'hyperthyroïdie est une surproduction d'hormones par la thyroïde. Plusieurs maladies très diverses peuvent engendrer ce phénomène. L'impact de cette augmentation d'hormones thyroïdiennes sur les tissus est appelé thyrotoxicose.

### **8. Hypothyroïdie**

L'hypothyroïdie veut dire que la thyroïde ne sécrète pas assez d'hormones donc un dérèglement métabolique dont des symptômes, sont potentiellement graves, se déclenche.

## 9. Myopathies

Maladies musculaires, qui regroupent l'ensemble des pathologies liées à une atteinte des cellules musculaires. Il existe plus d'une centaine de myopathies, certaines d'origine génétique, d'autres acquises au cours de la vie. Les myopathies sont à l'origine de symptômes parfois graves, moteurs, respiratoires, cardiaques ou digestifs...

## 10. Obésité

Par sa complexité, l'obésité reste sous de nombreuses interrogations. Quelles sont les origines de l'obésité ? Et ses risques pour la santé ? Que faire face à l'obésité ? Que peut-on (ou doit-on) manger lorsqu'on souffre d'obésité ? La gastroplastie est-elle adaptée à tous les cas d'obésité ?

## 11. Pancréatite

Le pancréas est un organe complexe. Il peut être le siège d'une inflammation brutale et soudaine : c'est la pancréatite aiguë, ou d'une inflammation récidivante : la pancréatite chronique.

Tandis qu'à l'échelle moléculaire on trouve :

1. Les purines et les pyrimidines sont de petites bases de grande importance et constituent l'ADN et les ARN. Leur métabolisme repose sur plusieurs voies métaboliques, dont les enzymes sont susceptibles d'être inactivées par mutations.
2. Les folates sont un groupe de petites molécules qui joue un rôle clé dans la synthèse de purines et de pyrimidines. Le principal d'entre eux est l'acide folique (vitamine B9). Des carences en ces éléments peuvent survenir facilement dans certaines situations, en particulier la grossesse et conditionner la survenue d'anémies mégaloblastiques chez la mère et d'anomalies du tube neural chez le fœtus.

### **Anomalies du métabolisme des folates**

\*\*\*Apports insuffisants en folates

Cette carence alimentaire pourrait augmenter la fréquence de malformations du tube neural. Cette carence pourrait associer une baisse de la biosynthèse des purines et une absence de régénération de la méthionine par la tétrahydrofolate.

\*\*\*\*A cet effet, les médicaments anti-foliques:

Le méthotrexate (améthoptérine) et l'aminoptérine sont des inhibiteurs du métabolisme des folates (antifolique). Le méthotrexate (améthoptérine) largement utilisé en traitement anti-cancéreux et immunosuppresseur, est un inhibiteur par compétition de la HYPERLINK "Dihydrofolate reductase" dihydrofolate reductase (DHFR) qui permet la synthèse de la tétrahydrofolate. L'absence de tétrahydrofolate active empêche la synthèse de novo du nucléotide thymidine, indispensable à la

synthèse de l'ADN. De même, la synthèse de toutes les bases puriques va être inhibée, ainsi que globalement la synthèse de l'ADN et des ARN.

Le méthotrexate est particulièrement toxique durant la phase S du cycle cellulaire, donc les cellules qui se divisent le plus rapidement (les cellules cancéreuses, les cellules myéloïdes, les cellules épithéliales des muqueuses) seront le plus sensibles à son action.

\*\*\*Le déficit en vitamine B12 (cyanocobalamine)

La vitamine B12 est un cofacteur essentiel de la réduction par 5-10 Méthylène tétrahydrofolate reductase en 5-méthyl-tétrahydrofolate au cours du cycle de la tétrahydrofolate (THF), couplé au cycle méthionine-homocystéine. Le déficit en cyanocobalamine (vitamine B12) produit donc un tableau voisin de la carence en folates, avec en particulier une anémie mégalo-blastique

\*\*\*Les anomalies de la dégradation des bases puriques et du métabolisme des urates

La xanthine oxydase oxyde les oxypurines, comme la xanthine et l'hypoxanthine en acide urique ( $C_5H_4N_4O_3$ ), produit final de la dégradation des purines. Les sels de l'acide urique sont les urates (urate de sodium, urate d'ammonium, etc.) et ont une meilleure solubilité à pH alcalin ou neutre que l'acide urique.

\*\*\*L'homme produit d'importantes quantités d'acide urique dans le cadre du catabolisme des purines, en particulier de la guanine, elles-mêmes issues de la dégradation de l'ADN. Cette production est donc accrue par un régime alimentaire, riche en viandes. L'acide urique est présent en faible quantité dans le sang (uricémie) des mammifères (20 à 70 mg/l chez l'être humain). Son élévation entraîne une hyperuricémie

### **La goutte**

La précipitation des cristaux d'urates dans les liquides synoviaux est responsable d'arthropathies (arthrite goutteuse). L'augmentation de l'excrétion urinaire d'urates (hyperuricurie) est à l'origine de leur précipitation dans les cavités pyélocalicielles et de la formation de calculs rénaux (lithiase rénale urique). Les cristaux d'urates peuvent également se déposer dans les tissus conjonctifs et créer des tophus goutteux dermiques ou muqueux (nodules intestinaux goutteux).

Chez la femme enceinte, un taux élevé d'acide urique, combiné à une hypertension artérielle et une perte anormale d'albumine dans les urines, suggère un risque de toxémie gravidique.

## **Syndrome de Lesh-Nyhan**

Le syndrome de Lesh-Nyhan est une maladie métabolique constitutionnelle liée à l’X, particulièrement grave cliniquement, due à un déficit en hypoxanthine-guanine phospho-ribosyl-transférase (HGPRT). Il crée une hyperproduction d’acide urique avec hyperuricémie et goutte (arthrite, lithiase rénale), mais surtout des anomalies neuropsychologiques très sévères (troubles du tonus, automutilations).

## **Xanthinurie**

La xanthinurie est un déficit en xanthine déshydrogénase (XDH; MIM.607633), dont distingue deux types : I (MIM.278300) et II (MIM.603592). Il entraîne une accumulation de xanthine, précurseur de la formation d’acide urique. Elle entraîne la formation de cristaux de xanthine et une lithiase rénale.

### **Quelques exemples de glucides ou hydrates de carbone:**

Monosaccharides (glucose, galactose), Disaccharides, Polysaccharides (glycogène) Dérivés (glycoprotéines)

En pathologie humaine, le déficit en GLUT1 provoque des crises convulsives, une microcéphalie et un retard mental. Par ailleurs, des anticorps anti-GLUT1 sont utilisés pour marquer spécifiquement certaines tumeurs comme les hémangiomes infantiles.

#### **1. Les anomalies du couplage glucose-insulinosécrétion**

2. Les anomalies du canal potassique lié à l’ATP ABCC8 et KCNJ11 provoquent des anomalies en miroir en fonction du caractère activateur ou inactivateur des mutations. Les mutations activatrices du canal provoquent une baisse de l’insulinosécrétion, une augmentation de la glycémie et un diabète de type 2. A l’inverse, Les mutations inactivatrices provoquent une hypersecrétion d’insuline à l’origine d’hypoglycémies graves du nouveau-né et du jeune nourrisson.

3. Le diabète de type 2 (ou diabète gras) est une maladie complexe et multigénique, également lié aux bouleversements des modes de vie et des habitudes alimentaires. Il associe des anomalies biochimiques au niveau transcriptionnel, traductionnel et post-traductionnel.

### **Les maladies de surcharge en glycogène (Glycogénoses)**

Les glycogénoses forment un groupe de maladies causés par un déficit enzymatique dans la voie de la glycogénolyse, ainsi, le glycogène s’accumule dans les hépatocytes, les cardiomyocytes et les cellules musculaires striées entraînant une augmentation de volume du foie et du cœur et

d'importants troubles fonctionnels, et en particulier une insuffisance cardiaque (maladie de Pompe). Une dizaine de maladies sont décrites et numérotées de GSD1 à GSD11 pour Glycogen Storage Disease.

### **Les vitamines et les cofacteurs**

Les vitamines (interviennent dans diverses réactions enzymatiques, en particulier des décarboxylations ou au cours de la maturation protéique par exemple, la vitamine K) ne constituent pas un groupe biochimique homogène et l'insuffisance de leur apport alimentaire est à l'origine d'importantes anomalies métaboliques et d'un tableau clinique, appelé « syndrome carenciel vitaminique », qui a permis leur identification au début du XXe siècle.

#### **Vitamine A et les rétinoïdes**

La vitamine A est une vitamine liposoluble que l'on retrouve sous plusieurs formes le rétinol, le rétinal, l'acide rétinoïque et le rétinyl phosphate. Ces éléments jouent un rôle clé dans le développement embryonnaire, la différenciation et la prolifération cellulaire et la vision.

#### **Vitamine B1 (Thiamine)**

Un déficit alimentaire en vitamine B1 provoque le béribéri, parfois suraigu, associant une insuffisance cardiaque et des anomalies neurologiques.

#### **Vitamine B8 (Biotine)**

La vitamine B8 ou biotine (ou vitamine H), joue un rôle de coenzyme dans de nombreuses étapes du métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés. Elle participe également à la synthèse des vitamines B9 et B12.

#### **Vitamine C.**

La carence alimentaire est à l'origine du scorbut, anomalie systémique des tissus conjonctifs, par inhibition de la maturation du collagène, possiblement létale.

#### **Vitamine D**

Elle existe sous deux formes : la vitamine D2, ou ergocalciférol, et la vitamine D3, ou cholécalciférol. Elles provoquent des anomalies osseuses (rachitisme) et un déficit immunitaire, favorisant les infections.

#### **Anomalies du métabolisme des lipides**

Quelques exemples :

Acides gras, Glycérides, Phospho-glycérides (sphingo-lipides), Stérols (cholestérol, hormones stéroïdes), Phénols, Quinone et hydroquinones, Peroxydation des lipides membranaires

Les enzymes de la voie de beta-oxydation des acides gras peuvent être inactivés par des mutations et donnent lieu à des maladies métaboliques génétiques. Les apports alimentaires trop élevés en acides gras végétaux (graines, huiles) ou animaux (gras animal, muscle animal) favorisent les régimes hypercaloriques qui conduisent à l'obésité ou la survenue d'un syndrome métabolique associant surpoids, dyslipidémie, diabète sucré et hypertension artérielle.

### **Les anomalies de biosynthèse du cholestérol**

Maladie de Smith-lemli-Opitz, Lathostérolose, Acidurie mévalonique, Desmostérolose, Dysplasie de Greenberg, Maladie de Conradi-Hunermann (Chondrodysplasie ponctuée de type 2) et Syndrome de Pelger-Huet

### **Maladies de surcharge en cholestérol**

\*\*\*La maladie de Wolman (maladie de surcharge en lipides neutres et en esters de cholestérol touchant les surrénales, le foie, la rate) est due à un déficit en lipase acide (ou ester cholesteryl hydrolase acide).

\*\*\*La maladie de Niemann-Pick type C est une anomalie du métabolisme du cholestérol, très différente des type A et B qui sont des anomalies du métabolisme des sphingomyélines. Elle constitue une lipidose lysosomale complexe avec hépatosplénomégalie et atteinte neurologique progressive. La période néonatale est marquée par une hépatosplénomégalie associée à un ictère cholestatique prolongé qui évolue parfois vers une défaillance hépatique rapidement fatale.

### **Les anomalies du métabolisme des hormones stéroïdes**

La voie de synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol repose sur un ensemble d'enzymes qui peuvent être inactivées par mutation génique, formant un bloc enzymatique. Ces inactivations sont à l'origine de troubles hormonaux à l'origine d'une hyperplasie congénitale des glandes surrénales, d'anomalies du métabolisme du sel (chlorure de sodium) et d'anomalies de la différenciation sexuelle.