

# CATABOLISME DES ACIDES AMINES : URÉOGENÈSE, RECYCLAGE DU SQUELETTE CARBONÉ

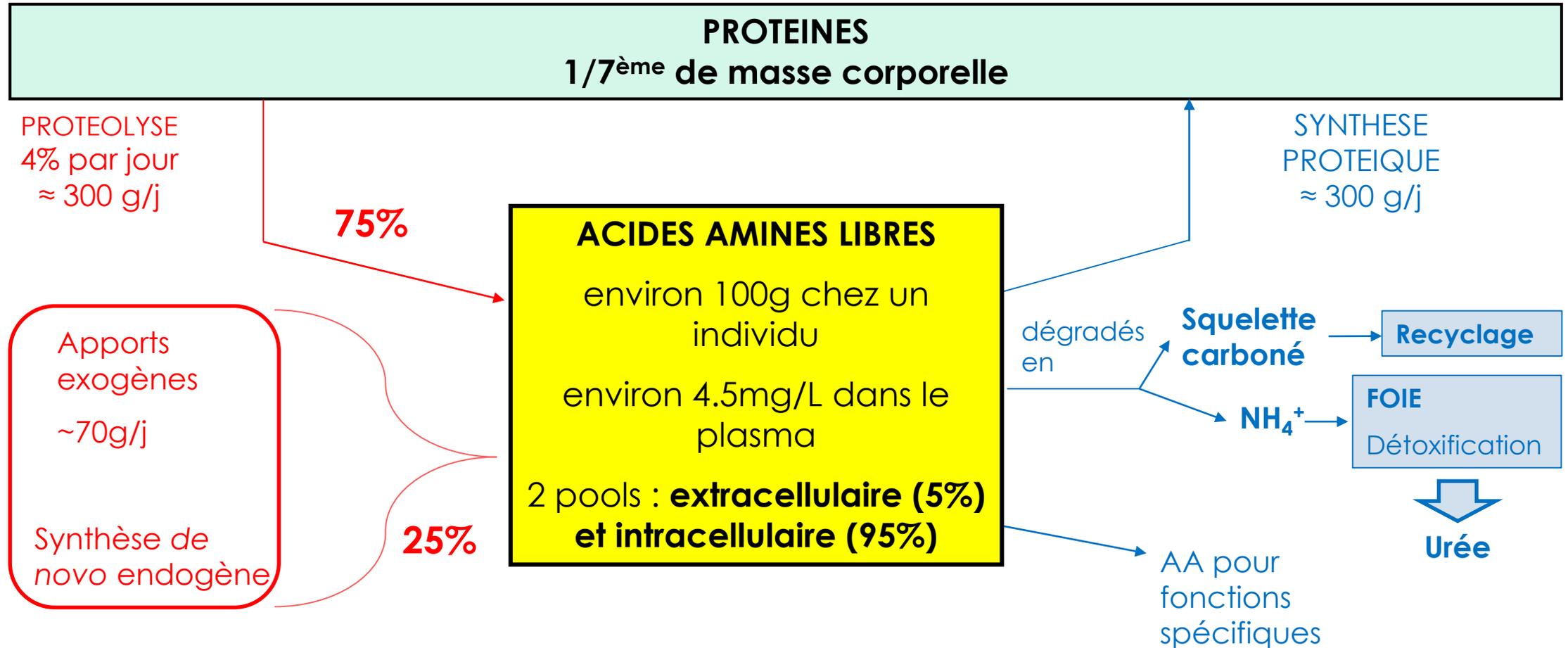
UE BMCP  
VENDREDI 5 SEPTEMBRE 2025

33

# PLAN

- **Rappel métabolisme des protéines**
- Devenir de l'azote organique
  - Formation d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )
  - Uréogénèse
  - Notions physiopathologiques
- Devenir du squelette carboné
  - Décarboxylation
  - Formation de composés intermédiaires
  - Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

# RAPPEL MÉTABOLISME DES PROTÉINES



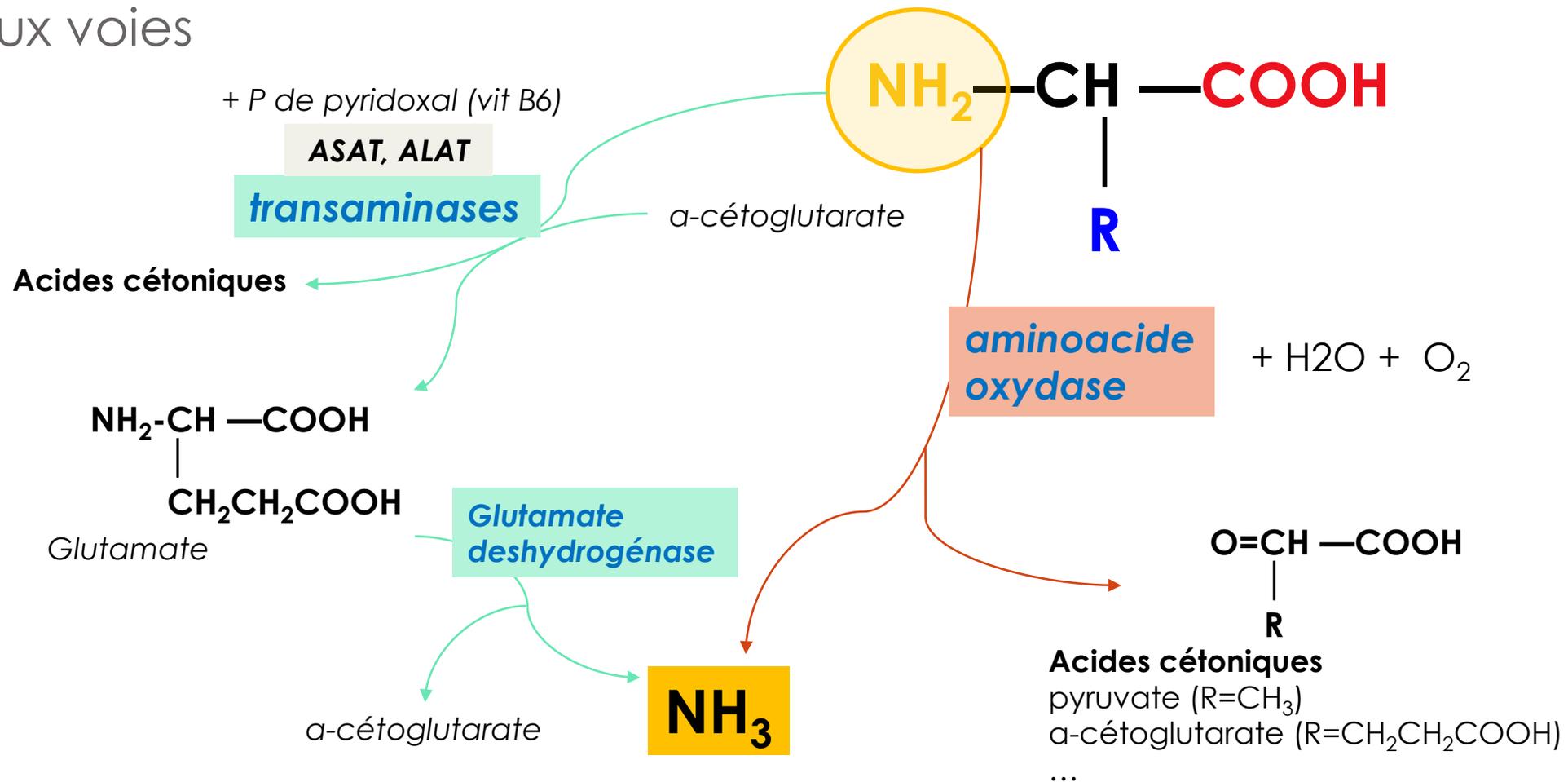
Chiffres à titre indicatif, valeurs approximatives chez l'adulte en bonne santé

# PLAN

- Rappel métabolisme des protéines
- **Devenir de l'azote organique**
  - Formation d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )
  - Uréogénèse
  - Notions physiopathologiques
- Devenir du squelette carboné
  - Décarboxylation
  - Formation de composés intermédiaires
  - Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

# FORMATION D'AMMONIAC

- Deux voies

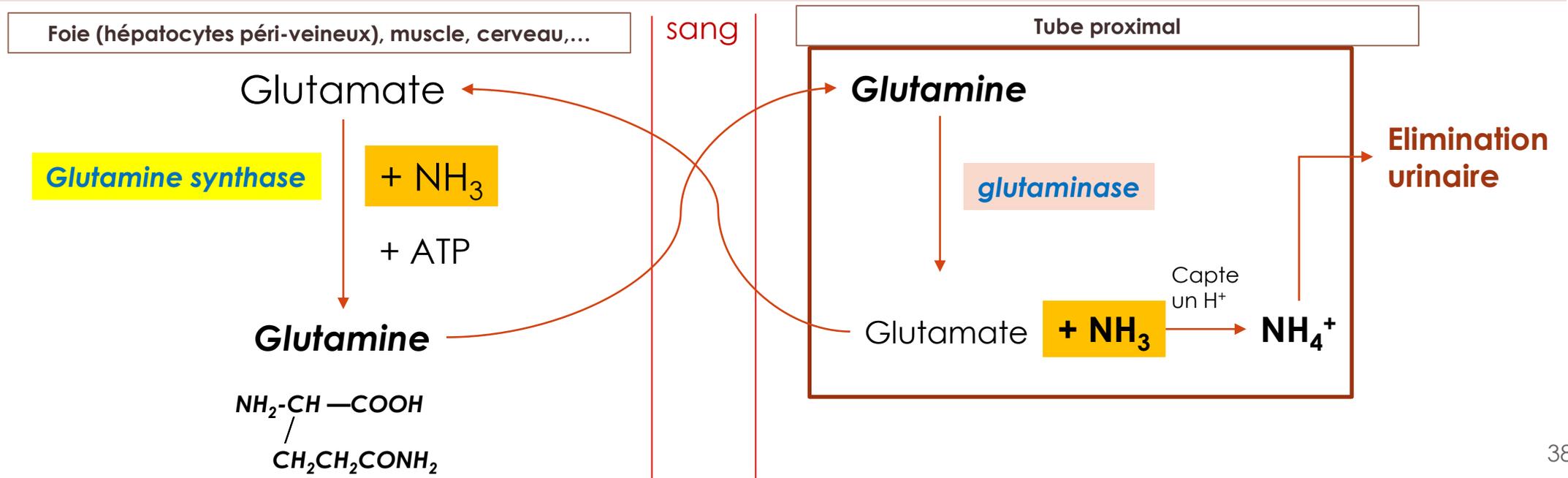


# URÉOGENÈSE

**NH<sub>3</sub>**

- Composé neurotoxique majeur
- Besoin d'un système de détoxification permanent

## REIN : AMMONIOGENESE (minoritaire, 15%)

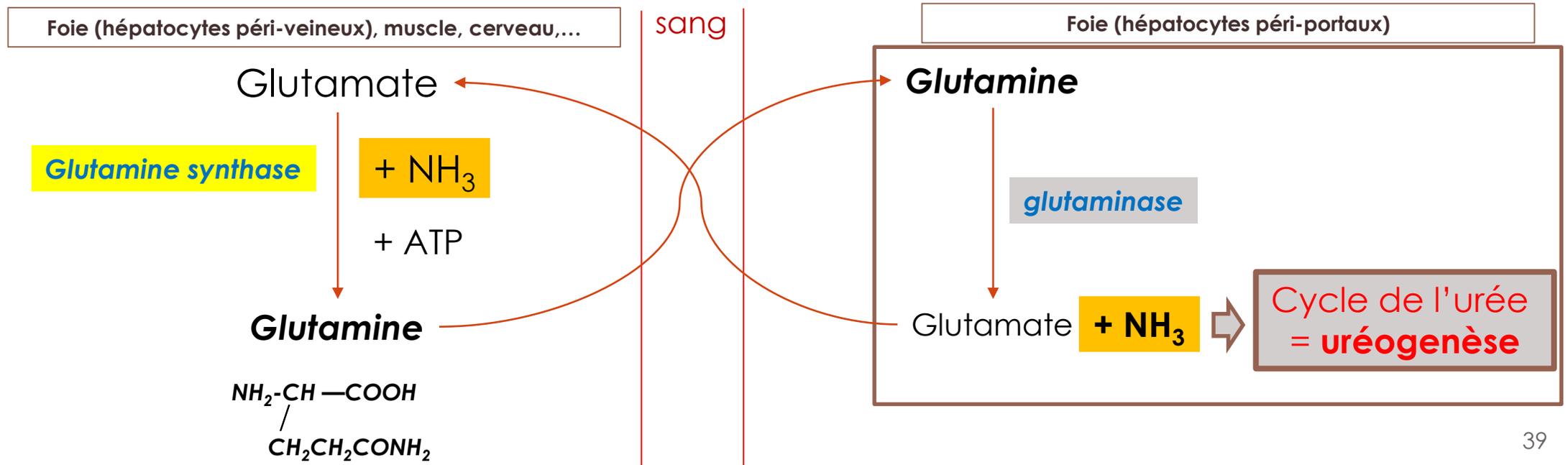


# URÉOGENÈSE

**NH<sub>3</sub>**

- Composé neurotoxique majeur
- Besoin d'un système de détoxification permanent

## FOIE : UROGENESE (majoritaire, 85%)



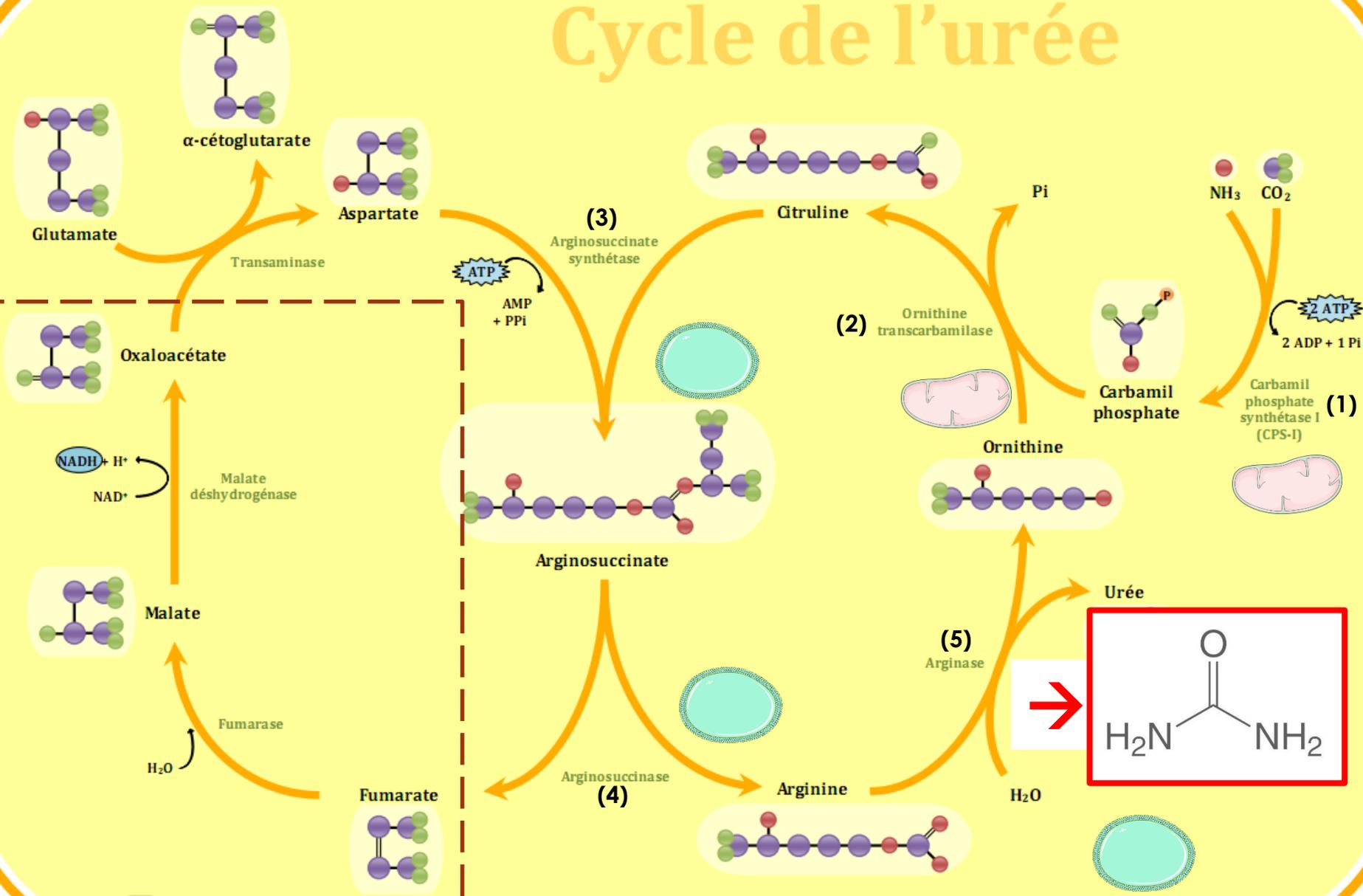
# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- est réalisé par le **foie** (hépatocytes péri-portaux)
- comprend **2 étapes mitochondriales** et **3 étapes cytosoliques**
- **85%** de l'élimination de l'azote

# Cycle de l'urée

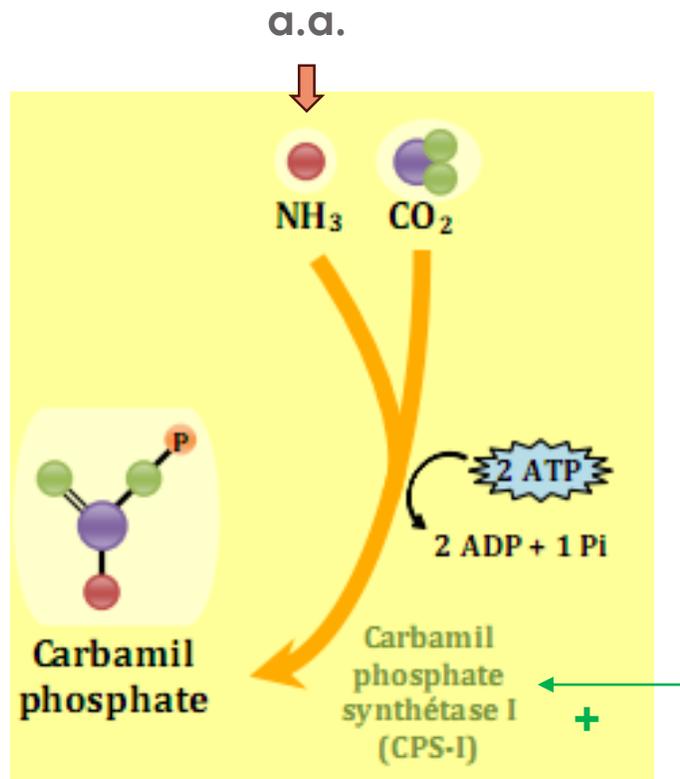
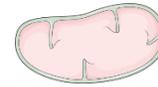
CK



# URÉOGENÈSE

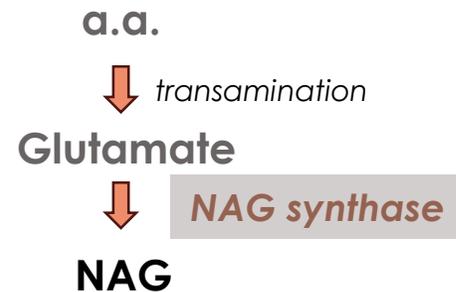
## Le Cycle de l'urée

- (1) : Formation de carbamyl phosphate



Carbamylphosphate synthétase I (CPS-1)

Réaction **exergonique** = étape irréversible



Régulation allostérique **essentielle** de la **CPS-1** :

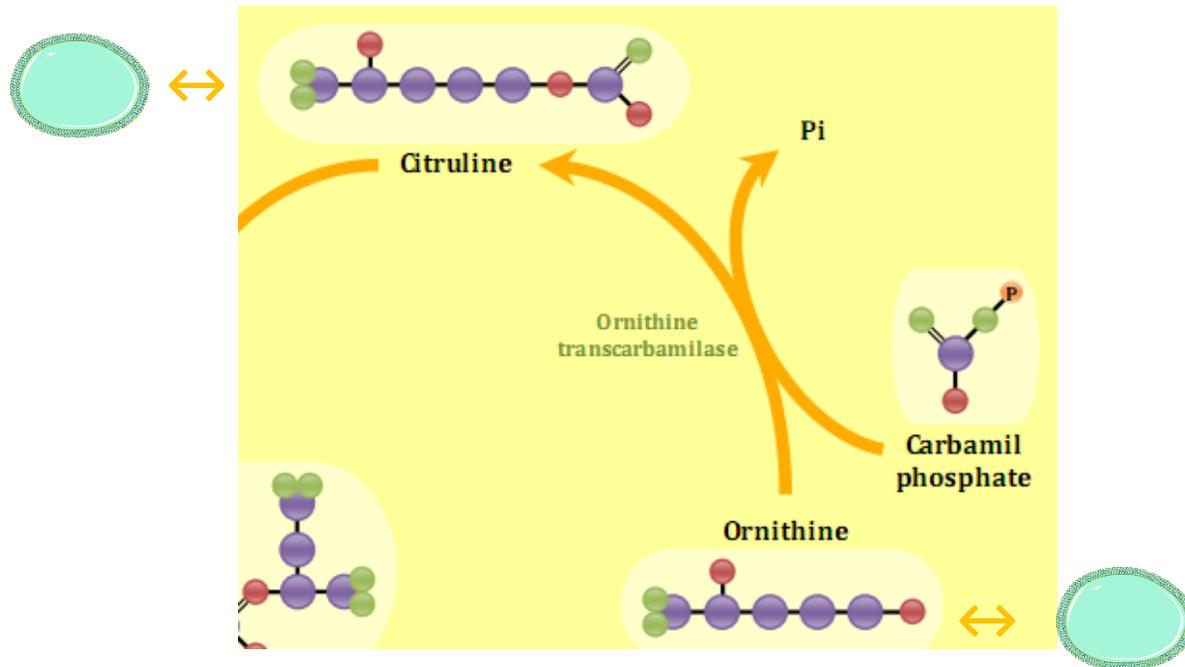
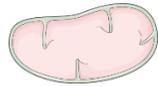
**+** : N-acétylglutamate (NAG)

= reflet du **catabolisme protéique**

# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- (2) : Formation de citrulline



*Ornithine carbamyl transférase (OCT)*

Ornithine et Citrulline passent librement la membrane mitochondriale par le **transporteur ORNT**

# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- (3) : condensation d'aspartate et citrulline pour former l'argininosuccinate 



**Argininosuccinate synthétase**

- (4) : Formation d'arginine et fumarate 

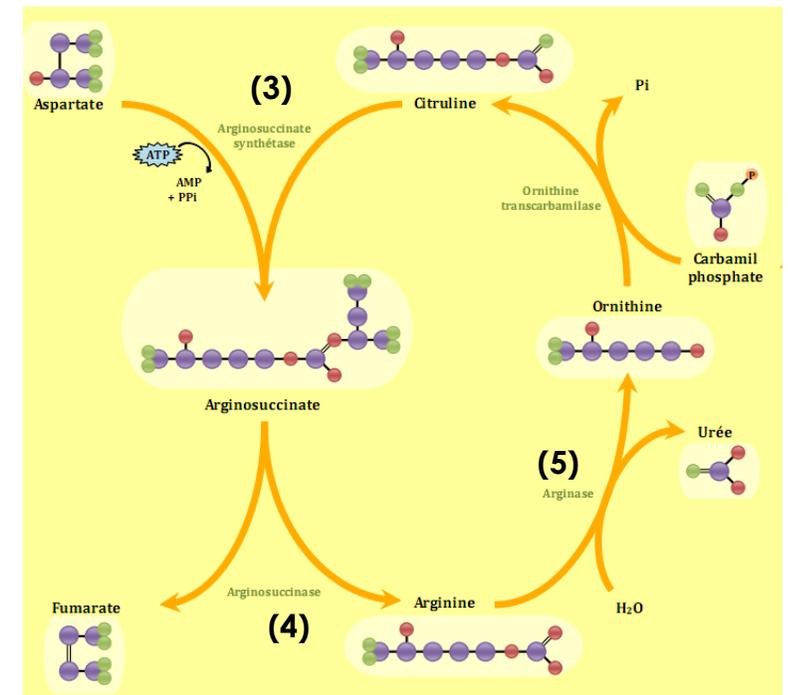
**Argininosuccinate lyase**

Fumarate → fait le lien avec le **CK**

- (5) : Libération d'**urée** et d'ornithine   
**Arginine** + H<sub>2</sub>O (hydrolyse) → **urée** + **ornithine**

**Arginase**

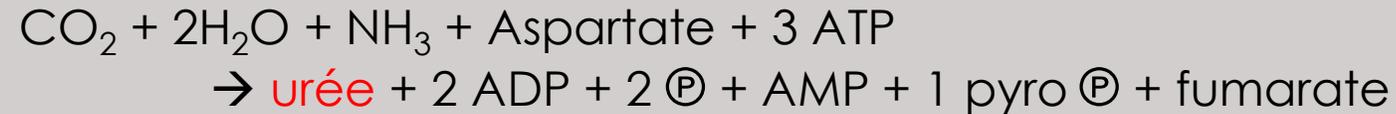
- Elimination de l'urée dans les **urines** (reins)



# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- Bilan

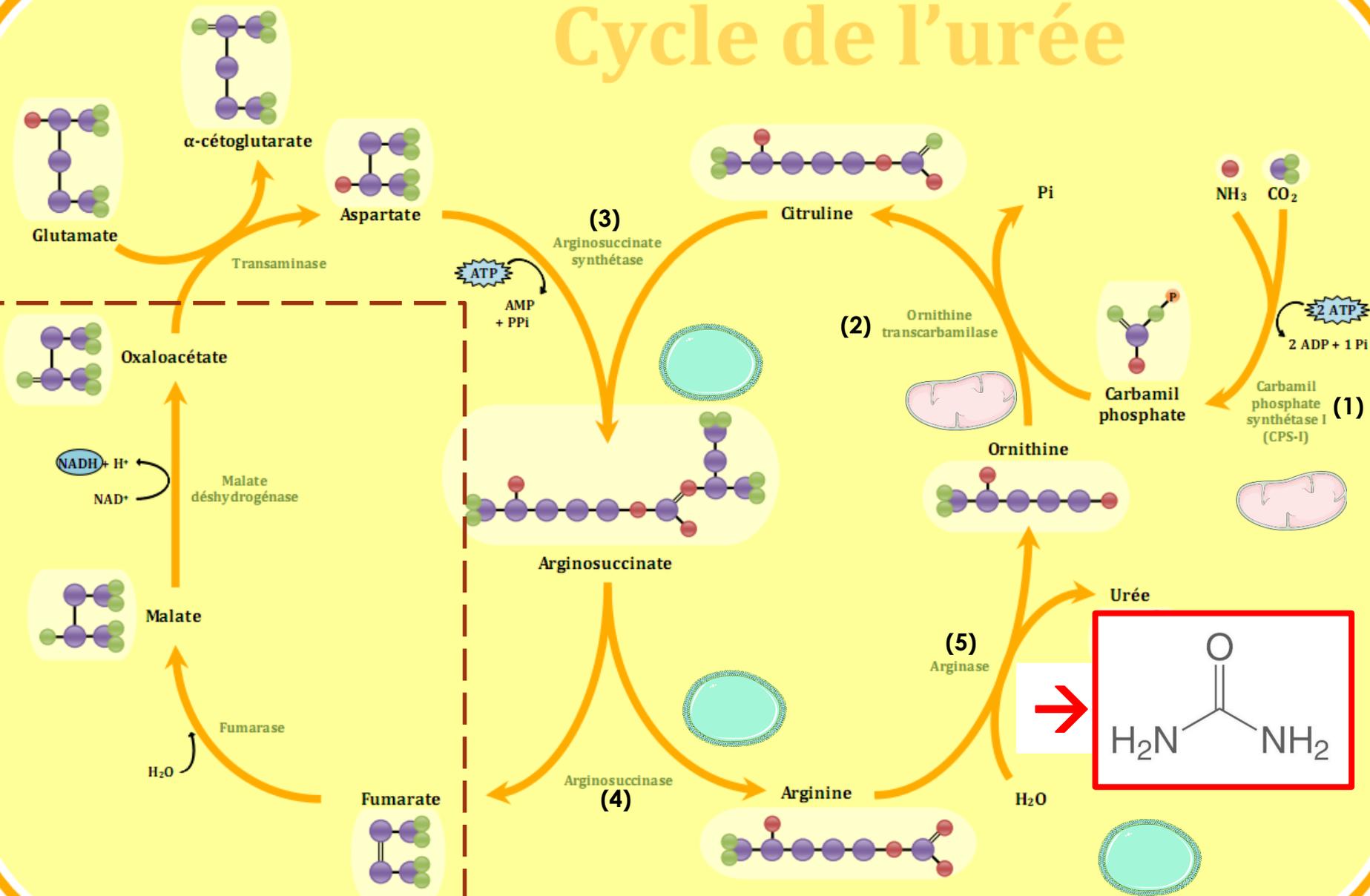


- Lien avec le cycle de Krebs
  - Entrée du **fumarate**
  - Fournit l'oxaloacétate, qui lui-même donne l'**aspartate** par transamination
- ✓ 3 ATP sont consommés mais la régénération **fumarate -> aspartate** via cycle de Krebs restaure 1 NADH,H+ (redonnera 3 ATP) = **la résultante est neutre énergétiquement.**
- Régulation
  - Etape principalement régulée : **(1)**

**Carbamylphosphate synthétase I (CPS-1)**

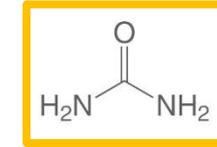
# Cycle de l'urée

CK



# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIEES

- Exploration biologique

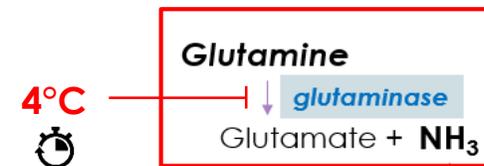


- **Urémie** = concentration sanguine en **urée**

- Reflet du catabolisme protéique et de l'épuraison globale d'azote organique (rappel: 85%); de la fonction glomérulaire rénale.
    - **Valeurs de référence : 3 – 7.5 mmol/L** (quelques variations âge/sexe)
    - Dosage enzymatique → uréase/glutamate déshydrogénase

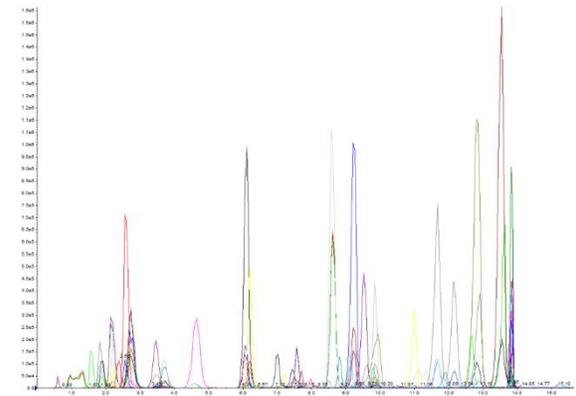
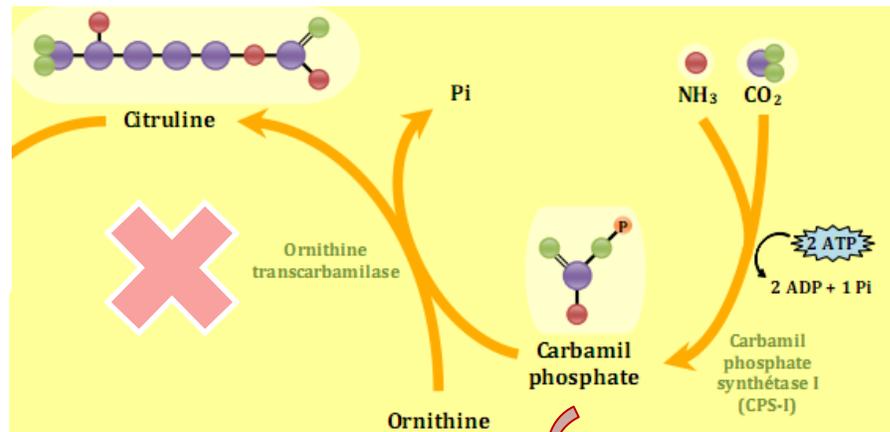
- **Ammoniémie** = concentration sanguine en **ion ammonium NH<sub>4</sub><sup>+</sup>**

- Reflet de la qualité de l'uréogénèse hépatique
    - Environ **20 – 70 μmol/L**
    - Hyperammoniémie physiologique du nouveau-né : ↗ **100**
    - **/!\** : glutaminase globulaire agit *in vitro* (dans le tube de sang) à T° ambiante ! **Fausse hyperammo** : et **hémolyse**
      - acheminement **rapide au labo**, et **dans la glace**
      - prélèvement sur **anticoagulant** (EDTA/héparine)



# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIÉES

- Exploration biologique
  - Autres analyses spécialisées : suspicion de déficit enzymatiques du cycle de l'urée
  - **Chromatographie des acides aminés** : plasma, urine.
  - **Acide orotique urinaire**



acide orotique ↗ ↗

# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIEES

- Pathologies acquises avec urée  $\uparrow$  (=hyperurémie)
  - Situation d'**hypercatabolisme protidique** et jeûne
    - **Cancer, réanimation**, grands **brûlés**, grands **traumas** → augmentation du catabolisme protidique
      - Signes cliniques si états avancés : fonte musculaire, cachexie
      - Bio :  $\uparrow$  **urée** plasmatique, urinaire (SANS  $\uparrow$  créat)
    - **Jeûne prolongé** → mobilisation des ressources protéiques pour production d'énergie :  $\uparrow$  **urée** plasmatique, urinaire (SANS  $\uparrow$  créat)
  - **Néphropathies**
    - Aigu ou chronique
    - Atteinte de la **fonction glomérulaire** :  $\uparrow$  **urée** plasmatique (associée à  $\uparrow$  créat)
    - En cas d'IRA :  $\uparrow$  **urée** /  $\uparrow$  **créat** : signe biologique d'orientation
      - si UréeP / CréatP ( $\mu\text{mol/L}$ ) > 100** en faveur d'une origine fonctionnelle (déshydratation/hypovolémie)
      - si UréeP / CréatP ( $\mu\text{mol/L}$ ) < 100** en faveur d'une origine organique (atteinte du parenchyme rénal)

# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIEES

- Pathologies acquises avec **hyperammoniémie** ( $\text{NH}_4^+$  )
  - **Insuffisance hépatocellulaire**
    - Etiologies multiples (cirrhose, hépatite aigüe, ...)
    - Baisse du fonctionnement du cycle de l'urée → **hyperammoniémie** → risque **d'encéphalopathie hépatique**
  - **Iatrogénie**
    - acide valproïque (effet indésirable grave, 50% des intoxications). Bilan hépatique **normal**.
    - Mécanisme : inhibition de la formation de NAG.
  - **Intoxication éthylique**
    - Enzyme impliquée dans le métabolisme toxique de l'éthanol : **aldéhyde déshydrogénase (ADH)**
    - Mécanisme : consommation ↑  $\text{NAD}^+$  → Interfère avec la régénération d'aspartate, et le cycle de l'urée.

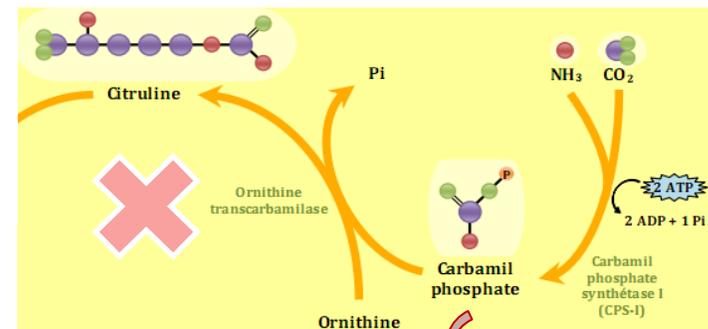
# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIEES

**RECESSIF LIE A L'X**  
locus : Xp11.4

- Pathologies congénitales avec **hyperammoniémie** ( $\text{NH}_4^+$  ↗)
- **Déficit en OCT** : 1<sup>ère</sup> enzymopathie héréditaire en cause dans les déficits du cycle de l'urée
- **Garçons atteints**; mais filles hétérozygotes peuvent être symptomatiques (variabilité) + marqueurs biologiques altérés

- Tableau inaugural à type de **décompensation aigue neuro-hépto-digestive** (période néonatale/petite enfance; moins classiquement à tous âge de la vie) : **urgence vitale**
- **Neuro** : somnolence, agitations, geignements inhabituels, syndrome confusionnel, voire coma d'instauration progressive
  - **Hépto** : hépatomégalie, augmentation des enzymes hépatiques
  - **Dig** : vomissements, refus d'alimentation

- Ammoniémie ↗↗  
→ CAA : **Glutamine** ↗ ; **Citrulline** ↘ ; **Arginine** ↘  
→ Acide orotique urinaire : ↗↗



acide orotique ↗↗

# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIEES

RECESSIF LIE A L'X

locus : Xp11.4

- Pathologies congénitales avec **hyperammoniémie** ( $\text{NH}_4^+$  ↗)
- **Déficit en OCT** : 1<sup>ère</sup> enzymopathie héréditaire en cause dans les déficits du cycle de l'urée
- **Garçons atteints**; mais filles hétérozygotes peuvent être symptomatiques (variabilité) + marqueurs biologiques altérés

- Tableau inaugural à type de **décompensation aiguë neuro-hépto-digestive** (période néonatale/petite enfance; moins classiquement à tous âge de la vie) : **urgence vitale**
- **Neuro** : somnolence, agitations, geignements inhabituels, syndrome confusionnel, voire coma d'instauration progressive
  - **Hépto** : hépatomégalie, augmentation des enzymes hépatiques
  - **Dig** : vomissements, refus d'alimentation

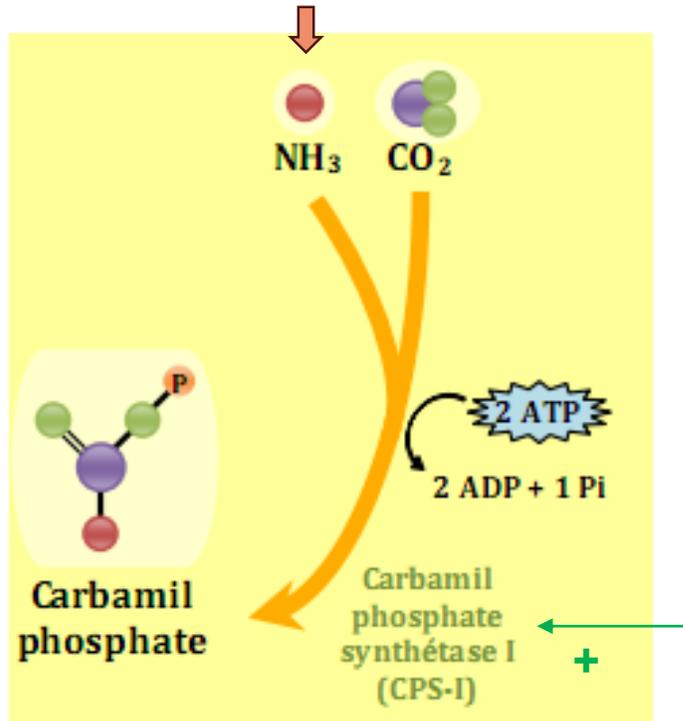
- Ammoniémie ↗↗
- CAA : **Glutamine** ↗ ; **Citrulline** ↘ ; **Arginine** ↘
- Acide orotique urinaire : ↗↗

TTT:

- Régime diététique avec **restriction globale en protéines**
- Supplémentation en **arginine/citrulline**
- Epurateur de la glutamine : **benzoate de Na<sup>+</sup>**

# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIÉES

- Pathologies congénitales avec **hyperammoniémie** ( $\text{NH}_4^+$  ↗)
- Déficit en **CPS-1**
- Déficit en N-Acétylglutamate synthase (**NAG synthase**)



**Carbamylphosphate synthétase I (CPS-1)**

a.a.  
↓ transamination  
Glu  
↓ **NAG synthase**  
NAG

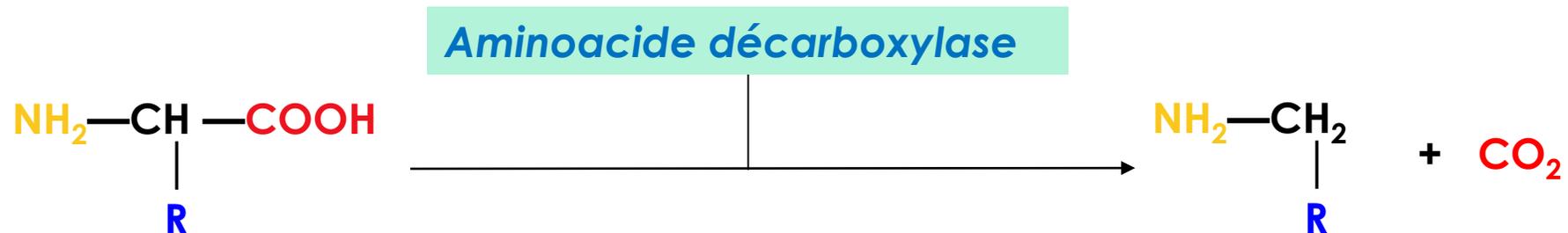
*Comment sera l'acide orotique urinaire ?*

# PLAN

- Rappel métabolisme des protéines
- Devenir de l'azote organique
  - Formation d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )
  - Uréogénèse
  - Notions physiopathologiques
- **Devenir du squelette carboné**
  - Décarboxylation
  - Formation de composés intermédiaires
  - Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

# DÉCARBOXYLATION

- Il existe **différents devenir possibles** du squelette carboné des acides aminés
  - La **décarboxylation**

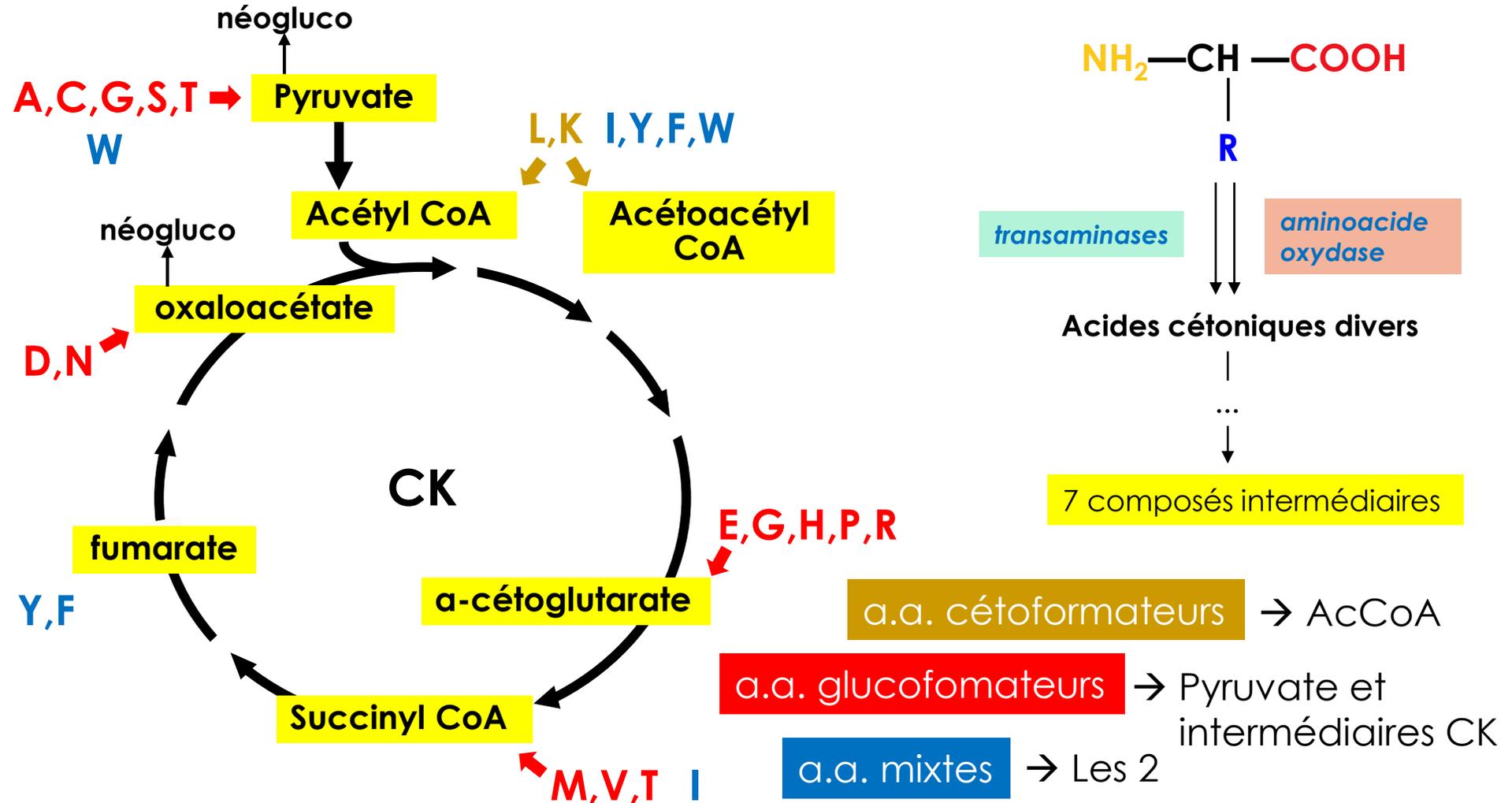


- Libération de  $\text{CO}_2$
- Exemples de produit avec rôles biologiques
  - Histidine → Histamine
  - Tyrosine → Dopamine
  - Tryptophane → Sérotonine

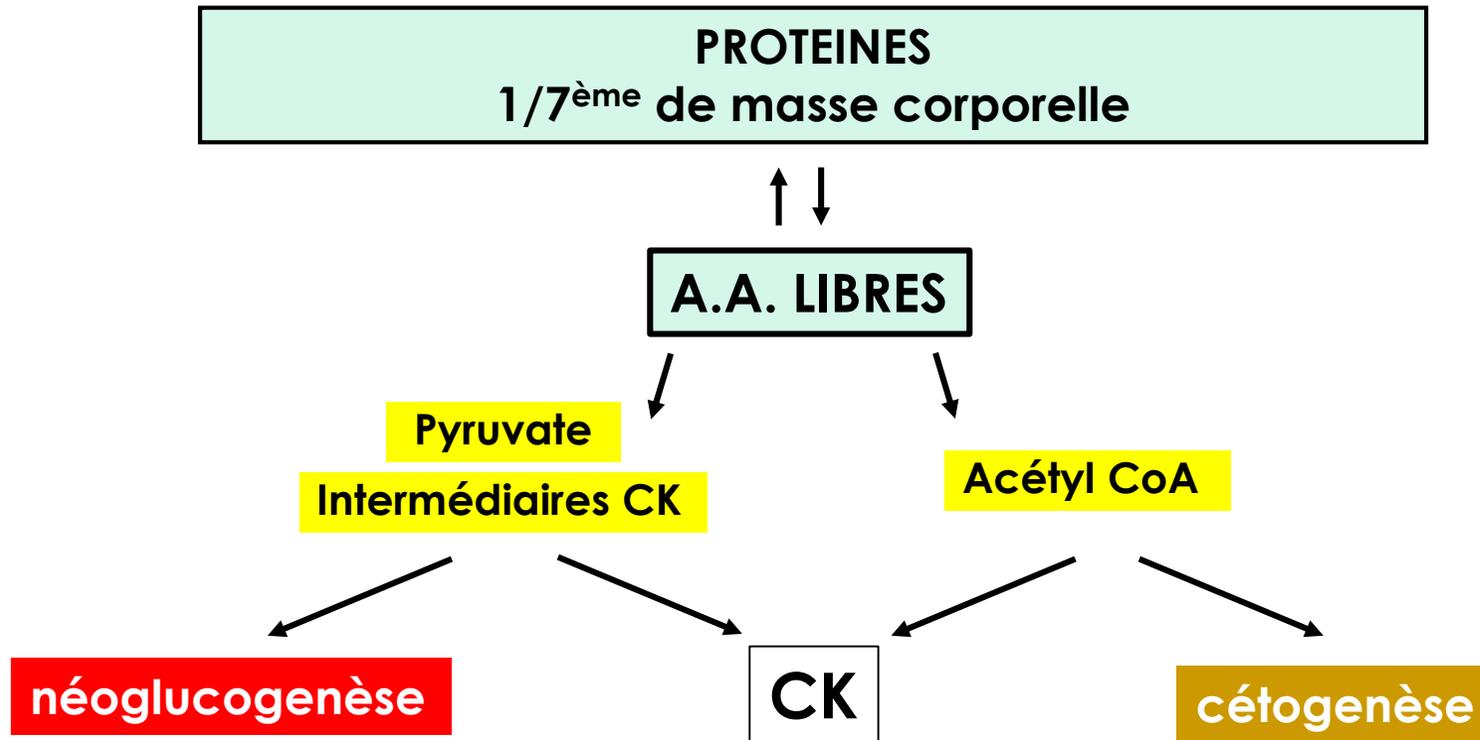
# FORMATION DE COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES

- Il existe **différents devenir possibles** du squelette carboné des acides aminés
  - La **décarboxylation**
  - La **production d'énergie** *via* cycle de Krebs
  - La **néoglucogenèse** *via* le pyruvate (18/20)
  - La **cétogenèse** *via* l'acétylCoA (6/20)
- Voies imbriquées les unes aux autres
- Orientation relative vers l'une ou les autres selon **niveau énergétique global** et besoins cellulaires en substrat énergétique à un instant donné (*jeûne/ post-prandial /effort sportif*)

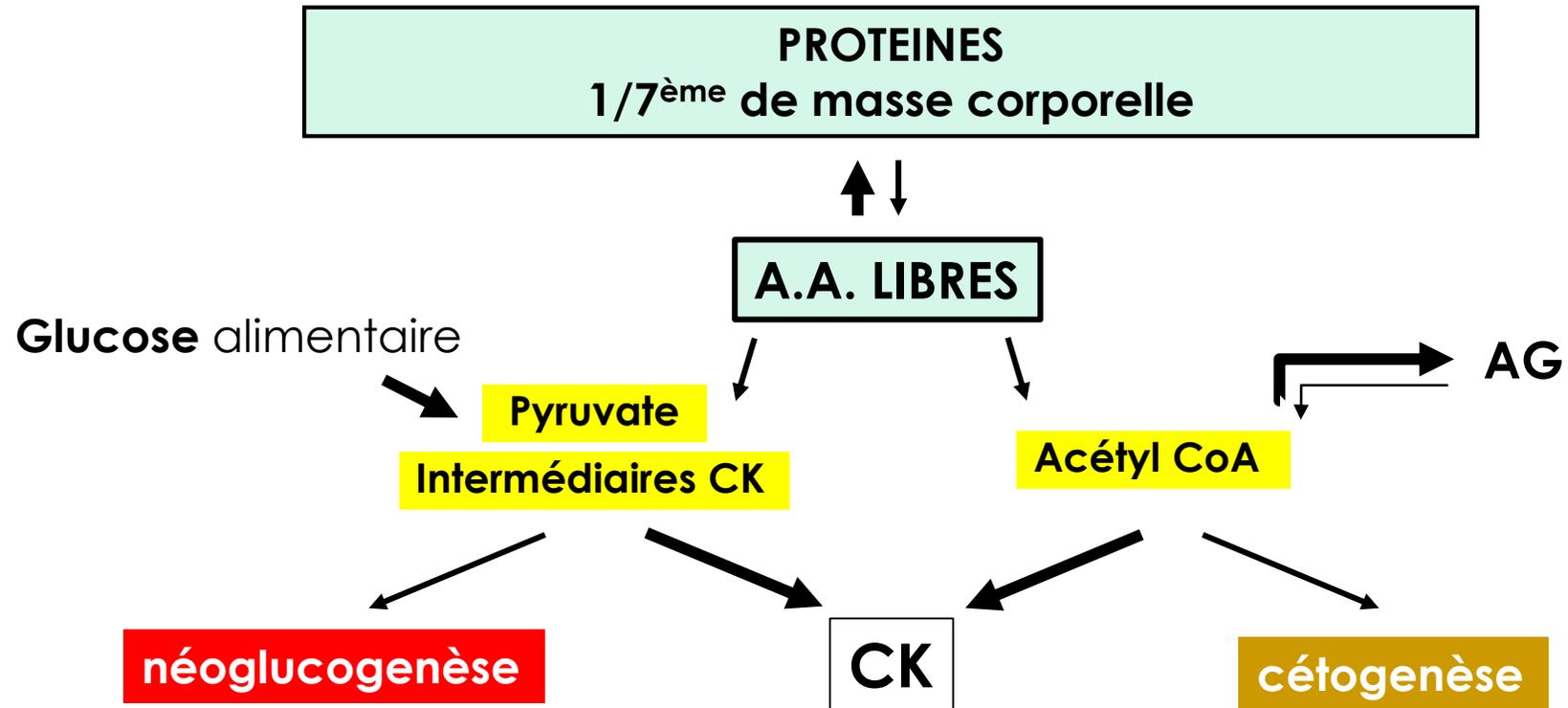
# FORMATION DE COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES



# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

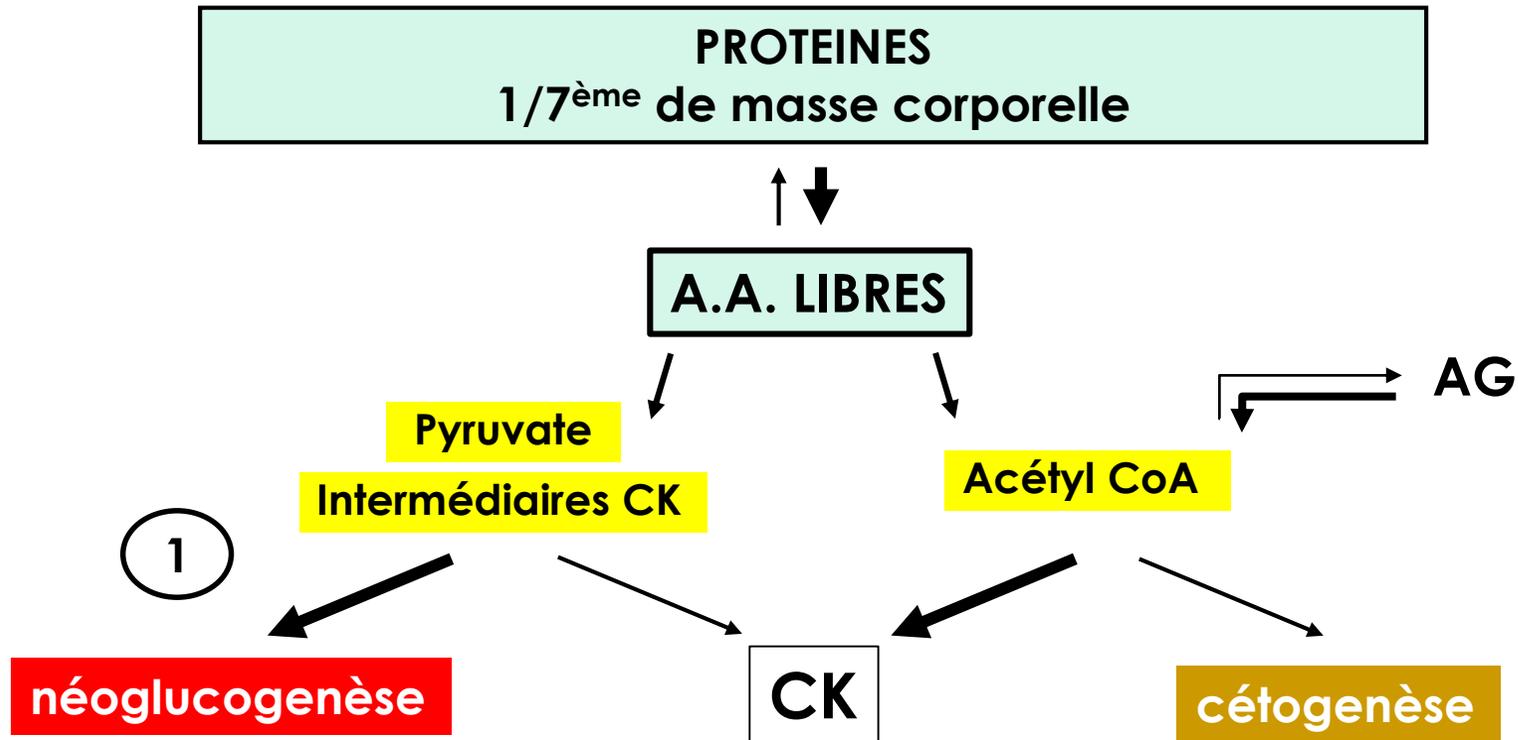


# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES



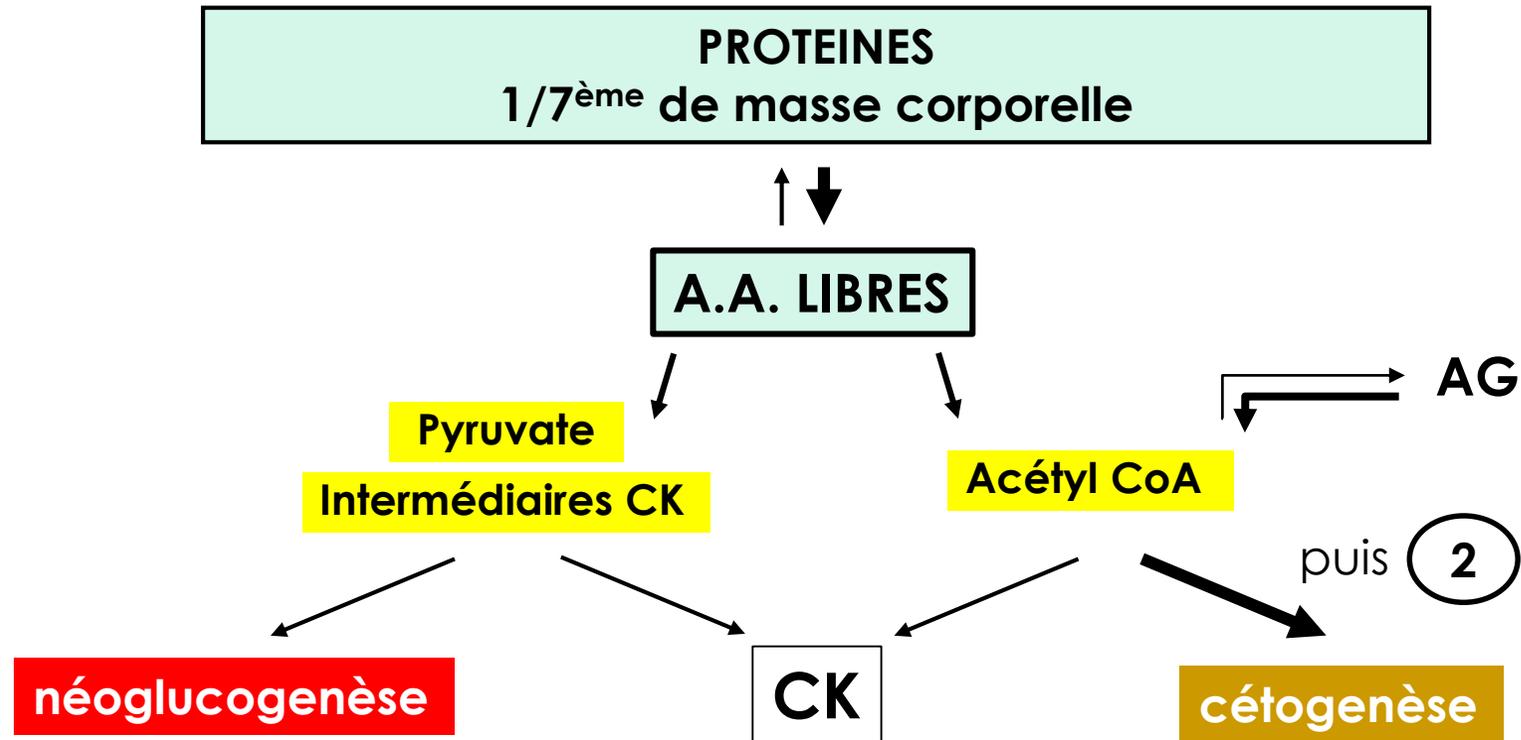
Après PRISE ALIMENTAIRE (POST PRANDIAL)  
INSULINE >> glucagon

# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES



En période de JEÛNE PROLONGE, de CARENCE  
d'APPORT EN GLUCOSE, de DIABETE SUCRE  
Insuline << GLUCAGON

# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES



En période de JEÛNE PROLONGE, de CARENCE  
d'APPORT EN GLUCOSE, de DIABETE SUCRE  
Insuline << GLUCAGON

# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

- **Acidocétose**

- Organes consommateurs de corps cétoniques : **cerveau, muscles**, myocarde, rein.
- L'acidocétose survient **lorsque la production de corps cétoniques est inadaptée (↗ ↗)** par rapport à leur consommation
  - Non-assimilation tissulaire du glucose : **diabète type 1**,  
= **acidocétoses diabétiques**
  - Carence d'apport en glucose : **régimes hyperprotéiques aglucidiques**
  - Ethylisme chronique associé à vomissement et jeûne  
= **acidocétoses non diabétiques**

# PLAN

- Rappel métabolisme des protéines
- Devenir de l'azote organique
  - Formation d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )
  - Uréogénèse
  - Notions physiopathologiques
- Devenir du squelette carboné
  - Décarboxylation
  - Formation de composés intermédiaires
  - Notions physiopathologiques
- **Take-Home Messages**

# TAKE-HOME MESSAGES

## Catabolisme des a.a. :

- **Azote** : voie de **détoxification hépatique** = **uréogenèse** ( $\text{NH}_3 \rightarrow$  **urée**, éliminé par les reins).

Réalisé entre la **mitochondrie** et le **cytosol**, en lien avec le cycle de Krebs.

Etape régulée : **CPS-1**

- **Squelette carboné** : forme du **CO<sub>2</sub>**, de l'Acétyl CoA ( $\rightarrow$  **corps cétoniques**), ou des intermédiaires du CK ou du pyruvate ( $\rightarrow$  **glucose**)

- Régulation globale à différentes étapes par la signalisation hormonale **insuline/glucagon**



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**



[clement.janot@chu-lyon.fr](mailto:clement.janot@chu-lyon.fr)