

Nom – Prénom	WIEDEMANN Arnaud
Laboratoire de rattachement	INSERM u 1256 – N-GERE
Intitulé du diplôme HDR	Sciences de la vie et de la santé
Titre de l'HDR	Le métabolisme : des maladies rares à la prise en charge des patients en soins critiques

Abstract

Le métabolisme regroupe l'ensemble des transformations chimiques et biologiques qui s'accomplissent dans l'organisme. Au plus profond de nos cellules, ces réactions chimiques, de différentes voies métaboliques, convergent pour permettre la production d'énergie réutiliser ailleurs pour des réactions plus complexes. Les erreurs innées du métabolisme sont des pathologies rares, secondaires à une mutation génétique. Elles sont responsables d'une altération d'une ou plusieurs enzymes, impactant le bon fonctionnement d'une ou plusieurs voies métaboliques. Il en résulte une accumulation ou un déficit de différentes molécules à l'origine de diverses manifestations cliniques selon la voie métaboliques altérée. L'exemple d'un défaut du métabolisme intra-cellulaire de la vitamine B₁₂, dont la compréhension de la mécanistique physiopathologie jusqu'à l'analyse multiomique permet d'observer l'altération du fonctionnement mitochondrial, ouvrant des perspectives thérapeutiques novatrices. Ces maladies rares sont des modèles d'adaptation de notre organisme, repoussant les limites du métabolisme humain et permettant une appréhension de la physiologie au lit du patient, notamment en soins critiques.

Abstract (anglais)

Metabolism encompasses all chemical and biological transformations that occur within the body. Deep within our cells, these chemical reactions, involving various metabolic pathways, converge to enable the production of energy that can be reused elsewhere for more complex processes. Inborn errors of metabolism are rare disorders caused by genetic mutations. They result in the dysfunction of one or more enzymes, thereby impairing the proper functioning of one or several metabolic pathways. This leads to the accumulation or deficiency of various molecules, giving rise to a wide spectrum of clinical manifestations depending on the affected pathway. A relevant example is a defect in the intracellular metabolism of vitamin B₁₂. Understanding its pathophysiological mechanisms—from cellular dysfunction to multi-omics analysis—has revealed impaired mitochondrial function, opening the door to innovative therapeutic approaches. These rare diseases serve as models for studying the adaptability of the human body, pushing the boundaries of human metabolism and offering insights into physiology directly at the patient's bedside, particularly in critical care settings.