

Maladies héréditaires du métabolisme en réanimation : explorations, stratégies diagnostiques et principes thérapeutiques

Hereditary metabolic diseases in the intensive care unit: investigations, diagnostic and therapeutic approaches

F. Sedel

Reçu le 4 août 2012 ; accepté le 30 août 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont dues à des mutations de gènes codant pour des enzymes ou des protéines du métabolisme. De nombreuses maladies métaboliques répondent à des traitements spécifiques, d'où l'importance d'en faire le diagnostic avant la survenue de lésions neurologiques irréversibles. Une maladie métabolique héréditaire doit être évoquée devant tout épisode neurologique aigu inexplicé à n'importe quel âge, ce d'autant plus qu'il existe un facteur déclenchant (effort, infection, jeûne prolongé, chirurgie...). Les maladies par « intoxication endogène » et les troubles du métabolisme énergétique sont à évoquer en priorité en urgence. En plus de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale qui permet souvent de guider le diagnostic et le type d'investigations, les dosages à demander devant une suspicion d'encéphalopathie métabolique sont l'ammoniémie, la lactatémie, la pyruvatémie, l'homocystéinémie, la recherche de porphyrines et de porphobilinogène, ainsi que les chromatographies des acides aminés plasmatiques et des acides organiques urinaires. L'interprétation des résultats et les modalités des traitements à mettre en œuvre demandent une expertise particulière ; d'où la nécessité d'avoir recours à un centre de référence ou de compétence.

Mots clés Hyperammoniémie · Homocystéine · Syndrome de Leigh · Ornithine transcarbamylase

Abstract Inborn errors of metabolism (IEMs) are caused by deficiencies in enzymes and other proteins involved in cell metabolism. Numerous IEMs are curable and thus diagnosis is mandatory before the occurrence of any irreversible neurological injury. IEMs may be responsible for intensive care unit (ICU) admission of patients with unexplained coma or

encephalopathy, at any age from infancy to late adulthood. These acute late-onset presentations are often triggered by apparently non-specific external factors including benign fever episodes, prolonged exercise, prolonged fasting, and surgery. Disorders of energy metabolism and “endogenous intoxications” (syndromes leading to hyperammonemia, hyperhomocysteinemia, porphyria, aminoacidopathy, and organic aciduria) represent the two major categories of IEMs. In these settings, in addition to brain magnetic resonance imaging, the most useful metabolic investigations are measurements of blood concentrations of lactate, pyruvate, and ammonia, followed by plasma concentrations of aminoacids and homocystein as well as urine concentrations of organic acids, porphyrins, and porphobilinogen. Interpretation of these biochemical tests and the consequent treatments of assessed metabolic abnormalities require specific expertise found in reference centers.

Keywords Hyperammonemia · Homocysteine · Leigh syndrome · Ornithine transcarbamylase

Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) représentent un groupe d'affections génétiques ayant en commun la dysfonction d'enzymes ou d'autres protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire. Ces maladies sont individuellement très rares (fréquences de l'ordre de 1/5000 à 1/500 000). Elles sont néanmoins très nombreuses : environ 500 sont actuellement identifiées sur les 4000 à 6000 MHM potentielles estimées à partir du nombre de gènes codants pour des protéines enzymatiques et de transport (un tiers du génome). L'incidence des MHM connues est d'une naissance sur 500 à 1000. Souvent méconnues des médecins, les MHM peuvent affecter n'importe quel organe. Cependant, dans la très grande majorité des cas, elles touchent le système nerveux. Les

F. Sedel (✉)

Département de neurologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière,
47 boulevard de l'Hôpital, F-75651 Paris cedex 13, France
e-mail : frederic.sedel@psl.aphp.fr

MHM présentent des spécificités diagnostiques et de prise en charge qui les distinguent des autres maladies génétiques ou neurologiques : contrairement aux maladies génétiques identifiées directement par l'analyse moléculaire d'un gène, les MHM sont souvent diagnostiquées par des tests biochimiques spécifiques qui cherchent à mettre en évidence l'accumulation ou le défaut de synthèse d'un composé biochimique ou encore à mesurer l'activité d'une enzyme donnée. Le diagnostic moléculaire reste néanmoins central pour confirmer le diagnostic, orienter le conseil génétique ou avant d'envisager un diagnostic prénatal. L'analyse directe du gène est également indispensable dans certaines situations où un test enzymatique ou cellulaire n'est pas disponible (cas des déficits en transporteurs notamment).

De nombreuses MHM sont accessibles à des stratégies thérapeutiques spécifiques telles que la stimulation enzymatique à l'aide de cofacteurs, l'enzymothérapie substitutive ; certains régimes spécifiques, des traitements chélateurs ; le remplacement de certains métabolites indispensables [1]. Bien que longtemps considérées comme des spécificités pédiatriques, il est à présent établi que la plupart des MHM peuvent également débiter à l'âge adulte. Les modes de présentation de ces formes tardives sont variées avec cependant trois modes principaux : (1) les présentations aiguës (encéphalopathies, comas, rhabdomyolyses, ataxie aiguë, polyneuropathie aiguë, accidents vasculaires cérébraux (AVC) et troubles neurologiques focaux mimant des AVC appelés pseudo-AVC) ; (2) les troubles psychiatriques ; (3) les présentations neurologiques chroniques (paraparésie, ataxie cérébelleuse, leucodystrophies, polyneuropathie, démence, mouvements anormaux). Ces formes à début tardif étant souvent non diagnostiquées (car méconnues des médecins adultes et non vues par les pédiatres), leur prévalence exacte est inconnue.

Ce chapitre présente les MHM auxquelles le réanimateur non-pédiatre peut être confronté. Nous aborderons donc uniquement le problème des présentations tardives aiguës des MHM. Il faut néanmoins avoir à l'esprit que les progrès des traitements ont permis aux patients atteints de MHM diagnostiqués dans l'enfance de vivre jusqu'à des âges avancés. Ces formes de début précoces équilibrées grâce à un traitement spécifique sont susceptibles de se décompenser à l'âge adulte lors de l'arrêt intempestif d'un traitement ou d'un régime spécifiques. Ces décompensations tardives parfois catastrophiques posent le problème de la continuité des soins et démontrent la nécessité de créer des unités spécialisées dans la prise en charge de ce type de patients ayant dépassé l'âge pédiatrique.

Classification des maladies MHM à expression neurologique

Les MHM peuvent être classées de façon mécanistique en fonction des grandes voies métaboliques en cause. Cette

classification permet à la fois de cibler les outils nécessaires à la démarche diagnostique mais également d'élaborer des traitements. Ainsi, les désordres métaboliques affectant le système nerveux peuvent être séparés en cinq groupes qui possèdent chacun une sémiologie, une physiopathologie, une approche diagnostique et des principes thérapeutiques propres [2] : (1) Les maladies par intoxication endogène ; (2) les troubles du métabolisme énergétique ; (3) les troubles du métabolisme lipidique (neurolipidoses) ; (4) les troubles du métabolisme des neurotransmetteurs ; (5) les troubles du métabolisme des métaux. Deux types de maladies métaboliques sont responsables d'encéphalopathies aiguës : les « intoxications endogènes » et les troubles du métabolisme énergétique. Ce sont ces deux groupes que nous détaillerons.

Les intoxications endogènes

Ces « intoxications » (souvent appelées « troubles du métabolisme intermédiaire ») sont liées à l'accumulation d'un métabolite intermédiaire potentiellement toxique. L'enzyme déficiente est habituellement une enzyme hépatique et le déficit (ou bloc enzymatique) entraîne l'accumulation d'un intermédiaire métabolite neurotoxique. Chez l'adulte, ces maladies incluent les porphyries aiguës intermittentes, les troubles du cycle de l'urée et apparentés (syndrome triple H), les aciduries organiques (acidurie glutarique de type-1, L2OH glutarique, acidurie méthylmalonique, propionique, isovalérique, urocanique et déficits multiples en carboxylases) et les amino-acidopathies (hyperglycinémie sans cétose, homocystinurie, tyrosinémie, hyperornithinémie, intolérance aux protéines dibasiques). Pour la plupart de ces maladies, des décompensations aiguës peuvent survenir dans des circonstances favorisant, souvent un événement catabolique (infection intercurrente, fièvre, jeûne), parfois l'apport inhabituel de protéines ou la prise de certains médicaments (valproate, médicaments porphyrinogéniques, etc.). En outre, « l'intoxication » peut être responsable de troubles neurologiques chroniques présents en dehors des accès de décompensation (leucoencéphalopathie, troubles psychiatriques, paraparésie spastique, épilepsie, démence...). Le diagnostic de ces maladies repose sur un nombre relativement restreint d'analyses biologiques comme l'ammoniémie, la chromatographie des acides aminés plasmatiques, voire urinaires (pour rechercher une intolérance aux protéines dibasiques ou une maladie de Hartnup), la chromatographie des acides organiques urinaires, l'homocystéinémie totale et la recherche de précurseurs urinaires des porphyrines. Les traitements ont pour principes de tenter de diminuer l'accumulation du métabolite toxique grâce à la dialyse (hyperammoniémies) ; l'utilisation de médicaments épurateurs (benzoate et phénylacétate de sodium dans les troubles du cycle de l'urée) ; les inhibiteurs de synthèse (hème arginate au cours des crises aiguës de porphyrie) ; un régime sans protéines

(troubles du cycle de l'urée, aciduries organiques et aminoacidopathies) ; l'utilisation de cofacteurs (bétaine, folates, vitamine B12 dans les troubles de reméthylation de l'homocystéine ; vitamine B6 dans l'homocystinurie classique).

Troubles du métabolisme énergétique mitochondrial

Les troubles du métabolisme énergétique regroupent un ensemble de défauts métaboliques conduisant directement ou indirectement à un défaut de production d'adénosine triphosphate (ATP) par la mitochondrie, soit par défaut de fonctionnement de la chaîne respiratoire elle-même, soit par dysfonctionnement des voies métaboliques situées en amont (β -oxydation des acides gras, cycle de Krebs, pyruvate déshydrogénase) ou encore des voies métaboliques impliquées dans la synthèse, le recyclage ou le transport de certains cofacteurs (thiamine, biotine, riboflavine, coenzyme Q10 notamment). À l'inverse du muscle, le cerveau utilise essentiellement le glucose ou les corps cétoniques comme source énergétique. Cela explique que les troubles de la β -oxydation des acides gras épargnent habituellement le système nerveux central en dehors des accès d'hypoglycémie. Néanmoins, le déficit en *medium chain acylCoA dehydrogenase* (MCAD) peut se révéler par des épisodes d'encéphalopathie à l'âge adulte et les troubles du métabolisme des acides gras à longue chaîne (déficit en *long chain acylCoA dehydrogenase* [LCHAD] et protéine trifonctionnelle) peuvent entraîner une polyneuropathie axonale, ainsi qu'une atteinte rétinienne. On peut rapprocher des maladies du métabolisme énergétique les troubles de synthèse de la créatine ainsi que les déficits en vitamine E (AVED [ataxie avec déficit isolé en vitamine E] et abétalipoprotéïnémie), compte tenu du rôle de cette vitamine dans la détoxification des radicaux libres générés par la chaîne respiratoire. Comme pour les maladies par intoxication, la plupart des maladies du métabolisme énergétique sont susceptibles de se décompenser sur un mode aigu dans certaines circonstances favorisantes (infections notamment). Certaines atteintes neurologiques aiguës sont d'emblée évocatrices d'un trouble du métabolisme énergétique. C'est le cas des syndromes de Leigh (lésions nécrotiques des noyaux gris centraux bien visibles en imagerie par résonance magnétique [IRM] sous forme d'hypersignaux des putamens, noyaux caudés, thalami et tronc cérébral), de pseudo-AVC comme dans le syndrome MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes*) ou de la neuropathie optique (uni- ou bilatérale). Les présentations neurologiques chroniques sont également très fréquentes mais dans ce cas, on a le plus souvent la notion d'une aggravation par à-coups (par marches d'escaliers). Les régions du système nerveux souvent impliquées sont le cervelet (atrophie globale fréquente en IRM), les ganglions de la base (dystonie, syndrome parkinsonien) et le système nerveux périphérique

(polyneuropathie axonale ou ganglionopathie). Paradoxalement, la substance blanche est le plus souvent respectée chez l'adulte, de même que les faisceaux pyramidaux, si bien qu'une paraparésie spastique n'est pas un mode de présentation habituel des troubles du métabolisme énergétique.

L'exploration du métabolisme énergétique repose sur les dosages du lactate, du pyruvate, la chromatographie des acides aminés plasmatiques (recherche d'une hyperalaninémie témoignant d'une augmentation de la pyruvicémie), la chromatographie des acides organiques urinaires, le profil des acylcarnitines plasmatiques (étude des intermédiaires de la β -oxydation des acides gras), la biopsie musculaire, voire hépatique, pour étude des différents complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire.

Bien que les déficits de la chaîne respiratoire demeurent le plus souvent non traitables, certaines pathologies peuvent répondre efficacement à des cofacteurs (thiamine dans le déficit en pyruvate déshydrogénase, biotine dans le déficit en biotinidase, en holocarboxylase synthase ou dans la *biotin responsive basal ganglia disease*, riboflavine dans le déficit en *electron transport flavoprotein*, coenzyme Q10 dans les troubles de synthèse du coenzyme Q10) ou à des régimes spécifiques (régime cétogène dans le déficit en pyruvate déshydrogénase, régime pauvre en acides gras à chaînes longues dans les déficits en LCHAD ou en protéine trifonctionnelle).

Circonstances du diagnostic : quand penser à une maladie métabolique ?

Le fonctionnement de tous les organes étant dépendants du métabolisme cellulaire, on peut anticiper que les MHM peuvent affecter tous les organes et systèmes cellulaires dans tous les scénarios à n'importe quel âge et avec tous les modes de transmission. Mais bien entendu, cela ne signifie en rien que des investigations métaboliques soient requises chez tous les malades ! Deux écueils guettent le clinicien : ignorer les MHM et risquer de méconnaître un diagnostic et un traitement salvateur, ou bien à l'inverse, entreprendre des investigations inappropriées dans des circonstances cliniques mal analysées et non sélectionnées.

En réanimation, plusieurs situations cliniques peuvent être rencontrées : 1) l'encéphalopathie ou le coma « inexplicable » ; 2) la polyneuropathie aiguë mimant un syndrome de Guillain-Barré (essentiellement au cours des attaques de porphyries aiguës intermittentes) ; 3) rhabdomyolyses (cas des troubles du métabolisme énergétique musculaire) ; 4) AVC ou pseudo-AVC.

Dans toutes ces situations, les éléments suivants sont évocateurs d'une maladie métabolique et chacun d'eux justifie de rechercher une maladie métabolique héréditaire.

Facteur déclenchant

L'épisode de décompensation s'explique le plus souvent par l'existence d'un facteur déclenchant, souvent infectieux (voir plus haut). Le risque est d'interpréter à tort ce facteur déclenchant comme étant la cause unique de l'état du patient. Ainsi, au cours des comas métaboliques déclenchés par un épisode infectieux banal, le diagnostic le plus classiquement évoqué est celui de l'encéphalite septique.

IRM

La présence de lésions bilatérales des noyaux gris centraux (syndrome de Leigh radiologique) signe l'existence d'un trouble du métabolisme énergétique et nécessite de réaliser les investigations adéquates.

Histoire familiale

L'existence d'antécédents familiaux similaires suggère l'existence d'une maladie héréditaire, d'autant plus que le mode de transmission paraît récessif. Il faut cependant noter que dans les familles européennes peu nombreuses, la chance d'avoir deux enfants d'une fratrie atteints est faible et que les cas apparaissent donc le plus souvent de manière sporadique.

Histoire personnelle

L'existence d'épisodes de décompensation semblables depuis l'enfance est un élément très important lorsqu'il existe. L'existence d'une « maladie de l'enfance » suivie pendant des années dans un centre spécialisé, traitée par régime ou vitamines et dont le traitement a été ensuite interrompu du fait de l'arrêt du suivi suggère fortement l'existence d'une maladie métabolique en rupture de soins et susceptible de se décompenser à l'âge adulte.

Associations incongrues

L'association d'atteintes d'organes a priori indépendants (par exemple rétinite pigmentaire, diabète, anomalies cutanées, douleurs abdominales, etc.) est très évocatrice d'une MHM.

Orientation diagnostique

Plusieurs revues générales proposent des algorithmes cliniques pour orienter les investigations métaboliques chez l'adulte en fonction des signes cliniques prédominants [1-5].

La plupart des maladies métaboliques susceptibles d'être vues en réanimation adulte sont décrites dans le Tableau 1. En pratique clinique, les maladies répondant à des traitements salvateurs doivent être recherchées en priorité et devant une présentation clinique donnée, en cas de suspicion de MHM, le clinicien doit avoir son attention focalisée sur ces maladies traitables (Tableau 2).

Devant un coma ou une encéphalopathie inexplicée, l'IRM cérébrale oriente d'emblée sur l'un ou l'autre des deux groupes de maladies métaboliques en cause (intoxications versus troubles du métabolisme énergétique).

Une IRM normale, montrant un œdème cortical non spécifique ou une leucoencéphalopathie oriente d'emblée vers une intoxication, notamment un trouble du cycle de l'urée ou une homocystinurie par trouble de la reméthylation de l'homocystéine (déficit en MTHFR [5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase] ou déficit combiné en adénosylcobalamine et en méthylcobalamine [CblC]). Il faut noter que les patients atteints de troubles de la reméthylation de l'homocystéine ont en général des antécédents de troubles psychiatriques et d'épisodes thromboemboliques (parfois infracliniques tels un infarctus splénique de petite taille ou une embolie pulmonaire de découverte systématique). Par ailleurs, les troubles de la vigilance s'accompagnent le plus souvent de troubles moteurs à type de paraparésie ou paraplégie témoignant d'une sclérose combinée de la moelle.

À l'inverse, les troubles du métabolisme énergétique s'accompagnent en règle générale d'anomalies de signal des noyaux gris centraux (syndrome de Leigh, Figs. 1,2) et éventuellement du cortex avec aspect de pseudo-AVC, notamment au cours du syndrome MELAS. Les troubles de la β -oxydation des acides gras ont essentiellement une expression musculaire (rhabdomyolyses, myopathie ou intolérance musculaire d'effort) ou cardiaque mais sont en règle générale non pourvoyeurs d'encéphalopathies. Ceci est dû au fait qu'à l'inverse du muscle, le cerveau n'utilise pas les acides gras comme substrat énergétique.

Cas particulier des AVC et pseudo-AVC

Certaines maladies métaboliques peuvent être responsables d'authentiques AVC ischémiques chez l'adulte. C'est le cas des homocystinuries (troubles de la reméthylation de l'homocystéine et déficit en cystathionine β -synthase) et de la maladie de Fabry. Les AVC s'intègrent en général dans un tableau clinique plus complexe comprenant des signes systémiques qui permettent d'évoquer le diagnostic. Cependant, ces signes peuvent passer inaperçus, d'où la nécessité de réaliser certaines investigations métaboliques (dosage de l'homocystéine, recherche de protéinurie, dosage de l' α -galactosidase) devant un AVC inexplicé du sujet jeune. Par ailleurs, des pseudo-AVC peuvent s'observer au cours

Tableau 1 Principales caractéristiques des maladies héréditaires du métabolisme pouvant être rencontrées en réanimation chez l'adulte

Maladies	Transmission	Âge de début	Principaux signes cliniques et radiologiques	Principale(s) anomalie(s) biologique(s)	Traitement	Examens (en gras : indispensable)
Intoxications						
Troubles du cycle de l'urée	AR ou X (OTC)	Tous	Épisodes d'encéphalopathie (nausées, vomissements, syndrome confusionnel, troubles psychiatriques troubles digestifs, céphalées, coma). IRM : normal ou hypersignal cortical étendu (insulaire et frontal). TDM : normal ou œdème cérébral au cours des décompensations	Hyperammonémie, (autres anomalies fonction du bloc enzymatique)	Régime pauvre en protéines, phényl butyrate, benzoate de sodium, arginine	Ammonniémie, CAA, acide orotique
Déficit en MTHFR	AR	Tous	Troubles psychiatriques, confusion, coma, neuropathie, paraparésie, thromboses. IRM : normale ou leucocéphalopathie	Hyperhomocystéinémie, méthionine basse, folates intraérythrocytaires bas	Bétaïne acide folinique, riboflavine, B12	Homocystéinémie, CAA, folates sanguins
CblC	AR	Tous	Troubles psychiatriques, sclérose combinée de la moelle, psychose, neuropathie, rétinite pigmentaire, microangiopathie rénale, pâleur nerf optique, thromboses, macrocytose	Hyperhomocystéinémie, méthionine basse, acidurie méthylmalonique, macrocytose, B12 normale	Hydroxocobalamine, acide folique, bétaïne	Homocystéinémie, CAA, acide méthylmalonique
Porphyries aiguës	AD	Tous	Attaques : douleurs abdominales, constipation, vomissements, neuropathie sensitivomotrice aiguë, syndrome confusionnel, troubles psychiatriques, convulsions, dysautonomie, hyponatrémie, urines rouges/noires à la lumière. Signes cutanés (si coproporphyrine héréditaire ou porphyrie variegata)	Hyperexcrétion d'acide δ aminolevulinique + porphobilinogène urinaires	Perfusions d'hème (normosang), éviter les facteurs favorisant les crises (médicaments, alcool)	Acide δ-aminolevulinique et du porphobilinogène urinaires
Hyperglycémie sans cétose	AR	Tous	Signes aigus : confusion, mouvements choréiques, troubles oculomoteurs Signes chroniques : retard mental, troubles psychiatriques	Hyperglycémie, hyperglycinurie, rapport glycine LCR/sang > 0,04. Diminution de l'activité du complexe de clivage de la glycine (sang)	Benzoate de sodium, Dextrométhorphan	CAA sang et LCR

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)																
Maladies	Transmission	Âge de début	Principaux signes cliniques et radiologiques	Principale(s) anomalie(s) biologique(s)	Traitement	Examens (en gras : indispensables)										
Syndrome triple H	AR	Tous	Vomissements, nausées déclenchées par les apports de protéines ou le catabolisme, paraparésie spastique, retard mental, épilepsie	Élévation de l'ornithine, ammoniémie, homocitrulline, acide orotique	Restriction protéique, ornithine, arginine ou citrulline	Ammoniémie, CAA, acide orotique urinaire										
Déficit en arginase	AR	Tous	Vomissements, nausées déclenchées par les apports de protéines ou le catabolisme, paraparésie spastique voire paraplégie aiguë	Élévation de l'arginine, ammoniémie modérément augmentée, voire normale	Restriction protéique	CAA										
Leucinose	AR	Tous	Vomissements, encéphalopathie, coma déclenchés par les apports de protéines ou le catabolisme	Augmentation AA ramifiés (leucine, isoleucine, valine), acidocétose, 2-Oxo et 2-OH acides	Glucose, insuline, régime pauvre en AA ramifiés	CAA, CAO										
Acidurie propionique	AR	Tous	Chorée, démence, retard mental, antécédents de vomissements/léthargie dans l'enfance	Pic urinaire d'acide propionique, de glycine, de 3-hydroxy propionate et de propionyl glycine	Régime pauvre en AA ramifiés	CAO										
Acidurie méthylmalonique	AR	Tous	Épisodes de décompensation en cas d'arrêt du traitement. Coma, atrophie optique, lésions des noyaux gris (putamens)	Acidurie méthylmalonique	Régime pauvre en AA ramifiés, vitamine B12	CAO										
Métabolisme énergétique																
Déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale	Hérédité maternelle ou AR	Tous	Syndrome MELAS et apparentés : petite taille, diabète, surdité, céphalées, épisodes d'encéphalopathie avec pseudo-AVCs en IRM	Élévation du lactate dans le sang et le LCR avec rapport lactate/pyruvate élevé (>20)	Pseudo-AVCs du MELAS : arginine (10 gr/j) Sd De Leigh : riboflavine (60 mg/j)	Lactates, pyruvate à jeun et en postprandial (sang)										
Déficit en pyruvate déshydrogénase	AR	Tous	Signes aigus : ataxie épisodique, faiblesse musculaire, confusion déclenchés par la fièvre	Élévation des lactates et du pyruvate postprandial et dans le LCR avec rapport lactates/pyruvate < 20	Recherche mutations spécifiques	Lactates, pyruvate à jeun et en postprandial (sang)										
			Signes chroniques : polyneuropathie, atrophie optique, chorée, syndrome parkinsonien. IRM : normale ou nécrose des noyaux gris centraux		Régime cétogène, vitamine B1											<i>(Suite page suivante)</i>

Tableau 1 (suite)						
Maladies	Transmission	Âge de début cliniques et radiologiques	Principaux signes cliniques et radiologiques	Principale(s) anomalie(s) biologique(s)	Traitement	Examens (en gras : indispensables)
Encéphalopathie sensible à la biotine (BBGD)	AR	Tous	Crises tonico-cloniques, dysarthrie, dysphagie, coma, dystonie, rigidité, crises oculogyres, syndrome pyramidal. IRM : hypersignaux des têtes des noyaux caudés et putamen	Mutations gène SLC19A3	Biotine 10 mg/kj + Thiamine (250 mg/jour)	Test thérapeutique, étude du gène SLC19A3
Déficit en biotinidase	AR	E	Atrophie optique bilatérale, paraparésie, alopecie, surdité, troubles cutanés, épisodes d'acidose lactique	Élévation lactate, 3 OH isovalérate, 3 OH propionate, 3-méthylcrotonyl glycine, activité biotinidase basse (érythrocytes)	Biotine 5 à 20 mg/jour	Test thérapeutique , lactate, CAO, mesure activité biotinidase (sang)
Déficit en holocarboxylase synthase	AR	E	Épisodes de coma/acidose lactique (survenant chez l'adulte en cas d'interruption du traitement par biotine)	Élévation lactate, 3 OH isovalérate, 3 OH propionate, 3-méthylcrotonyl glycine	Biotine 5 à 20 mg/jour	Test thérapeutique , lactate, CAO, mesure activité biotinidase (sang)
Troubles de la bêta-oxydation des acides gras (déficit en LCHAD, VLCAD, protéine trifonctionnelle, ETF ou CPT2)	AR	Tous	Céphalées, vomissements, coma, troubles du rythme cardiaque, rhabdomyolyses	Anomalies du profil des acylcarnitines (fonction du type de déficit), hypoglycémie sans cétose	Éviter jeûne prolongé, carnitine, riboflavine	Acylcarnitines (plasma)

A : adulte, AR : autosomique récessif, AD : autosomique dominant, AVC : accident vasculaire cérébral, BBGD : *biotin responsive basal ganglia disease*, CAA : chromatographie des acides aminés, CAO : chromatographie des acides organiques, CblC : cobalamineC, CPT2 : carnitine palmitoyltransférase II, E : enfance ou adolescence, ETF : *electron transfer flavoprotein*, IRM : imagerie par résonance magnétique, LCHAD : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue, LCR : liquide céphalorachidien, MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase, OTC : ornithine transcarbamylase, VLCAD : acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue.

Tableau 2 Affections métaboliques traitables de révélation aiguë chez l'adulte : investigations biochimiques et traitements d'urgence			
Principales présentations neurologiques aiguës	Maladies métaboliques traitables	Tests biologiques de « dépistage »	Traitements de première ligne
Encéphalopathie aiguë/coma	Troubles du cycle de l'urée Troubles de la reméthylation de l'homocystéine Porphyries Aciduries organiques Troubles de la β -oxydation des acides gras Aminoacidopathies Encéphalopathie sensible à la biotine Déficit en pyruvate déshydrogénase	Ammoniémie Homocystéinémie Porphyrines urinaires CAO (urines) Acylcarnitines plasmatiques CAA (plasma) Test thérapeutique à la biotine Lactate/pyruvate (sang)	Epurateurs de l'ammoniaque ¹ , arrêt des protéines, arginine Acide folinique, B12, bétaïne Hème arginate, perfusion de soluté glucosé Carnitine, arrêt des apports protéiques Carnitine, perfusion de soluté glucosé Arrêt des protéines Fortes doses de biotine (10 mg/kg/j) Vitamine B1, régime cétogène
AVCs et pseudo-AVCs	Troubles du cycle de l'urée Déficit en cystathionine β -synthase Troubles de la reméthylation de l'homocystéine	Ammoniémie Homocystéinémie Homocystéinémie	Chélateurs de l'ammoniaque ¹ , arrêt des protéines, arginine Vitamine B6 Acide folinique, B12, bétaïne
Mouvements anormaux aigus	Hyperglycinémie sans cétose Encéphalopathie sensible à la biotine Maladie de Wilson	CAA (plasma) Test thérapeutique à la biotine Bilan du cuivre	Benzoate de sodium, dextrometorphan Fortes doses de biotine Chélateurs du cuivre
Polyneuropathie aiguë	Porphyries Déficit en pyruvate déshydrogénase	Porphyrines urinaires Lactate/pyruvate (sang)	Hème arginate, perfusion de soluté glucosé Vitamine B1, régime cétogène
Paraplégie aiguë (ou subaiguë)	Troubles de la reméthylation de l'homocystéine Déficit en arginase Déficit en biotinidase	Homocystéinémie CAA (plasma) Test thérapeutique à la biotine	Acide folinique, B 12, bétaïne Chélateurs de l'ammoniaque ² , arrêt des protéines Faibles doses de biotine (20 mg/jour)
Ataxie cérébelleuse aiguë	Déficit en pyruvate déshydrogénase Troubles du cycle de l'urée	Lactate/pyruvate (sang) Ammoniémie	Vitamine B 1, régime cétogène Épurateurs de l'ammoniaque ¹ , arrêt des protéines, arginine
Troubles psychiatriques aigus	Troubles du cycle de l'urée Déficit en Cystathionine β synthase Troubles de la reméthylation de l'homocystéine Porphyries Hyperglycinémie sans cétose	Ammoniémie Homocystéinémie Homocystéinémie Porphyrines urinaires CAA (plasma)	Épurateurs de l'ammoniaque ¹ , arrêt des protéines, arginine Vitamine B6 Acide folinique, B12, bétaïne Hème arginate, perfusion de soluté glucosé Benzoate de sodium, dextrometorphan
Rhabdomyolyse ou intolérance musculaire d'effort	Déficit en ETF (<i>electron transfer flavoprotein</i>)	Profil des acylcarnitines	Riboflavine

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral, CAA : chromatographie des acides aminés plasmatiques, CAO : chromatographie des acides organiques urinaires

¹Benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium. Dans les situations critiques, l'hémodialyse doit être envisagée

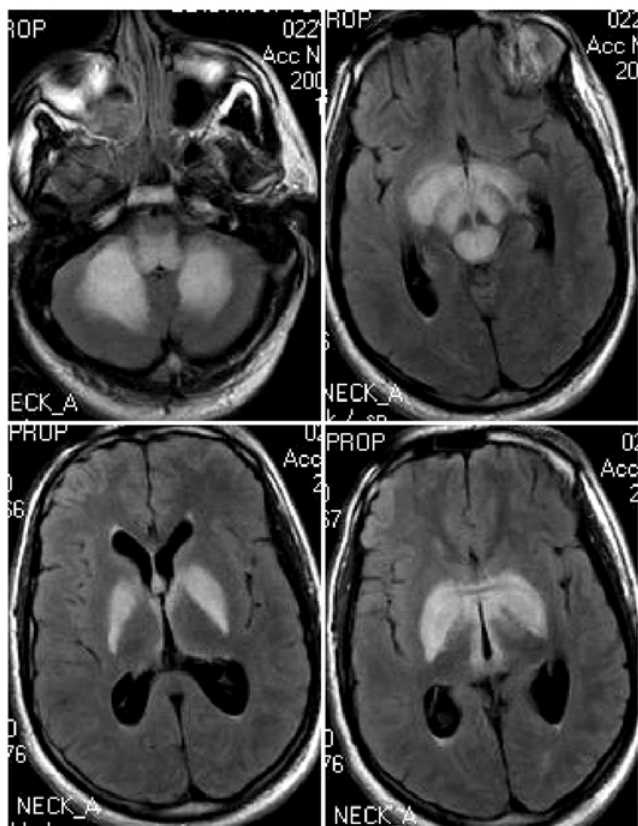


Fig. 1 Syndrome de Leigh (déficit en pyruvate déshydrogénase) chez un homme de 22 ans (observation personnelle)

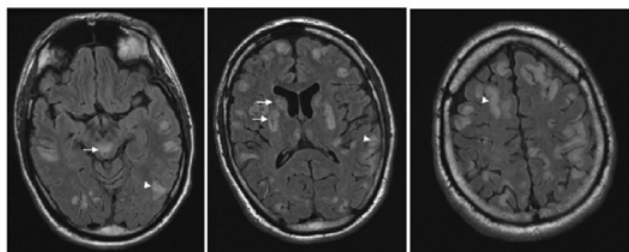


Fig. 2 Syndrome de Leigh sensible à la biotine (*biotin responsive basal ganglia disease*). Noter les hypersignaux cortico et sous-corticaux (pointes de flèches) associés aux hypersignaux des noyaux gris et du tronc cérébral [7]

des troubles du cycle de l'urée, de la maladie de Wilson ou de certaines cytopathies mitochondriales (syndrome MELAS en particulier).

Examens métaboliques : que demander, qu'en attendre ?

Dans les situations urgentes, le protocole d'investigation pour repérer les maladies métaboliques à révélation aiguë

comporte essentiellement la détermination simultanée, sur plasma et urines, d'un ensemble d'investigations qui doit être effectué en plein accès et, si possible, avant toute thérapeutique.

La biologie standard (ionogramme, urée, créatinémie) complétée par l'analyse des gaz du sang artériel, l'ammoniémie, la lactacidémie et la recherche de corps cétoniques urinaires doivent faire partie du bilan de toute encéphalopathie a fortiori si celle-ci est inexplicable par les causes classiques (toxiques, lésions focales, épilepsie, diabète, etc.).

En effet, la découverte d'une acidose métabolique avec trou anionique (cas des aciduries organiques ou de l'acidose lactique), d'une alcalose respiratoire (évoctrice d'une hyperammoniémie), d'une hyperlactacidémie, d'une hypoglycémie sans cétose (troubles de la β -oxydation des acides gras), d'une hyperammoniémie, d'une hyponatrémie (porphyries) peuvent déjà orienter le diagnostic. Cependant, dans de nombreuses situations, ces examens peuvent être normaux. Des examens plus poussés sont nécessaires. En urgence, des urines et du plasma doivent être conservés congelés en vue d'examens spécialisés, tels que le dosage de l'homocystéinémie, les chromatographies des acides aminés plasmatiques, des acides organiques urinaires, la recherche de précurseurs des porphyrines ou le profil des acylcarnitines plasmatiques. La réalisation de ces examens est fortement orientée par le contexte clinique (Tableaux 1 et 2). En règle générale, il est recommandé à ce stade de prendre contact avec un centre de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, tant l'interprétation des examens ainsi que la mise en route d'un traitement adapté nécessitent une expertise particulière.

L'hyperammoniémie $>100 \mu\text{mol/l}$ est très évocatrice d'un trouble du cycle de l'urée, mais peut aussi s'observer en cas de shunt porto-systémique (parfois avec bilan hépatique normal) ou de myélome. La chromatographie des acides aminés et la recherche d'acide orotique urinaire permettent de trancher entre ces situations : une glutaminémie élevée avec citrullinémie basse et acide orotique urinaire élevé orientent vers un déficit en ornithine transcarbamylase (OTC). Une hyperammoniémie avec glutamine et citrulline normales orientent vers un shunt porto-systémique.

Les mesures du lactate et du pyruvate ont surtout un intérêt en cas de syndrome de Leigh (Figs. 1 et 2) afin de différencier un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale d'un déficit en pyruvate déshydrogénase. Ces mesures doivent être répétées au cours de la journée (en général à jeun, une heure en post-prandial puis une troisième fois dans la journée). Une pyruvicémie élevée ($>150\text{-}200 \mu\text{mol/l}$) avec rapport lactate/pyruvate autour de 10 évoquent un déficit en pyruvate déshydrogénase (ou un déficit en thiamine) nécessitant un traitement par thiamine à fortes doses (500 mg/j) et l'introduction d'un régime cétogène. Au contraire, un lactate élevé avec pyruvate modérément élevé

(et donc avec augmentation du rapport lactate/pyruvate) évoquent un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire ou un problème d'acheminement du prélèvement au laboratoire (dans ce cas, le pyruvate se transforme en lactate « in vitro »). Il faut noter que l'interprétation du rapport lactate/pyruvate n'a aucune valeur diagnostique en l'absence d'hyperlactacidémie. En cas de doute, l'existence d'une hyperalaninémie est un bon élément d'orientation : en effet, le pyruvate est en équilibre lent avec l'alanine et l'augmentation de cet acide aminé signe l'existence d'une hyperpyruvicémie réelle.

Une hyperhomocystéinémie >100 µmol/l avec augmentation de l'homocystine sur la chromatographie des acides aminés avec hypométhioninémie signent l'existence d'un trouble de la reméthylation de l'homocystéine. Dans ce cas, une augmentation de l'acide méthylmalonique oriente vers une carence en B12 ou un trouble du métabolisme de la B12 (CblC notamment) alors qu'un acide méthylmalonique normal évoque une carence en folates ou un déficit en MTHFR. Dans tous les cas, le traitement est urgent et doit combiner vitamine B12 parentérale et fortes doses de folates per os.

Par ailleurs cas de suspicion de *biotin responsive basal ganglia disease*, tous les examens biologiques sont normaux et seule la réponse favorable à de très fortes doses de biotine (5 à 10 mg/kg/j) permet d'évoquer le diagnostic.

Prise en charge thérapeutique : les erreurs à ne pas commettre

Devant une suspicion d'encéphalopathie, certaines mesures thérapeutiques doivent être prises en urgence dès la réception des résultats des examens de première ligne. Dans tous les cas, il convient d'identifier et tenter de supprimer le facteur déclenchant (traitement d'une infection, arrêt d'un médicament introduit récemment, etc.). Certaines pratiques potentiellement délétères sont contre-indiquées de principe en cas de suspicion de MHM, comme la perfusion de corticoïdes, le traitement par valproate, et le maintien à jeun du patient (ce qui augmenterait le catabolisme potentiellement délétère en cas d'« intoxication » et aggraverait un déficit du métabolisme énergétique).

Là encore il faut distinguer deux situations :

- La suspicion d'une maladie par « intoxication » (trouble du cycle de l'urée, aminoacidopathie, acidurie organique, porphyrie) nécessite dans tous les cas l'arrêt des apports protidiques et la perfusion de soluté glucosé afin de maintenir un apport calorique suffisant, évitant ainsi le catabolisme protéique (pourvoyeur d'intermédiaires potentiellement toxiques tels l'ammoniaque, les acides aminés et les acides organiques). La conduite à tenir en cas de suspicion

Tableau 3 Principes du traitement d'urgence des décompensations aiguës des troubles du cycle de l'urée [6]

Interrompre les apports protidiques Augmenter les apports énergétiques (glucose++, oral ou IV) Benzoate de sodium jusqu'à 600 mg/kg/j par voie orale ou IV Phénylbutyrate de sodium jusqu'à 500 mg/kg/j par voie orale ou IV L-arginine* jusqu'à 700 mg/kg/j dans les déficits en ASL et ASS Jusqu'à 150 mg/kg/j dans les déficits en CPS et OTC Hémodialyse ou hémofiltration si l'hyperammoniémie n'est pas contrôlée Autres : traitement d'un sepsis, ventilation assistée...
--

* sauf pour les déficits en arginase. *Abréviations* : ASL : arginosuccinate lyase, ASS : arginosuccinate synthétase, CPS : carbamyl phosphate synthétase, OTC : ornithine transcarbamylase

de trouble du cycle de l'urée (ou de coma hyperammonémique) est résumée dans le Tableau 3.

Un traitement par vitamine B12 IM et folates (par exemple lederfoline 25 mg x3/j) s'impose sans délai en cas de suspicion de trouble de la reméthylation de l'homocystéine sans attendre les résultats de l'homocystéinémie. C'est notamment le cas s'il existe une paraparasie d'apparition récente et/ou une notion d'accidents thromboemboliques.

- En cas de suspicion de trouble du métabolisme énergétique (notamment s'il existe des lésions des noyaux gris évoquant un syndrome de Leigh), la perfusion de glucosé est potentiellement délétère, notamment en cas de déficit en pyruvate déshydrogénase. Un régime céto-gène comprenant essentiellement des lipides (80 % des apports caloriques) et des protéines (15 %) est indiqué dans ce cas. Les différents co-facteurs du métabolisme énergétique peuvent être essayés successivement ou en association : thiamine (500 mg/j), biotine (10 mg/kg/j nécessitant une préparation magistrale), riboflavine (60 mg/j) voire coenzyme Q10 (10 mg/kg/jour). Ce dernier traitement à forte dose peut cependant être délétère en cas de déficit en complexe 3 de la chaîne respiratoire (expérience personnelle).

Conflit d'intérêt : le Dr Sedel déclare avoir reçu des honoraires du laboratoire Actelion pour les travaux suivants : participation à des symposia en tant que speaker, participation à plusieurs « advisory boards » et travaux de consultance. Il a reçu des honoraires du laboratoire « Orphan Europe » pour des travaux d'expertise et pour sa participation à l'« Orphan Europe Academy ».

Cas cliniques illustratifs

Cas n°1 : Mlle N., âgée de 20 ans est hospitalisée en réanimation. Dans ses antécédents, on retient des céphalées récurrentes vers l'âge de huit ans et qui on récidivé depuis l'âge de 18 ans. Elle a été hospitalisée en 1990 pour des troubles de la marche et de la parole sans diagnostic retenu. En 1995, elle a présenté des douleurs abdominales intenses spontanément résolutive. Il s'agit d'une étudiante en première année de médecine. L'entourage signale un régime végétarien depuis l'enfance avec intolérance à la viande et au poisson. Sept jours avant son admission, elle présente une rhinopharyngite traitée par corticoïdes et macrolides. Dans les jours suivants, elle développe des troubles du comportement et du jugement : elle a des fausses reconnaissances, paraît désorientée. Elle est alors hospitalisée en psychiatrie. Rapidement, la situation se détériore : on note des difficultés d'élocution croissantes, des troubles de la vigilance avec asthénie et endormissements aboutissant à un coma. La patiente est rapidement transférée en réanimation devant une suspicion d'état de mal convulsif. On note alors un syndrome pyramidal des membres inférieurs et une mydriase bilatérale aréactive. Le scanner cérébral conclut à un œdème cérébral. Elle présente une fièvre à 38,9° C ainsi qu'une alcalose respiratoire. Le bilan initial incluant un dosage de l'ammoniémie permet de mettre en évidence une hyperammoniémie à 501 $\mu\text{mol/l}$ ($N < 45$). Une dialyse est débutée ainsi qu'un régime hypercalorique sans protéines (glucosé et lipides intraveineux). La situation s'améliore rapidement et la patiente sort de réanimation à J2. Les résultats des chromatographies des acides aminés et organiques ainsi que la recherche

d'acide orotique concluront à un déficit en ornithine transcarbamylase. Le diagnostic sera confirmé par biologie moléculaire.

Cas n°2 : Mme B., 45 ans, est hospitalisée en réanimation pour suspicion d'encéphalite infectieuse. On note des antécédents familiaux importants : sa mère est décédée à l'âge de 24 ans d'une pathologie neurologique non étiquetée et son frère est décédé à 19 ans d'une « tumeur cérébrale » atypique rapidement évolutive. Il présentait une surdité et des troubles du comportement. Mme B. présente aussi une surdité apparue progressivement depuis l'âge de 30 ans, associée à une petite ataxie cérébelleuse, une neuropathie sensitive axonale découverte sur un électromyogramme. Trois jours avant son admission, elle présente un syndrome grippal avec fièvre à 39,5°. Cette fièvre est accompagnée de céphalées importantes et de troubles visuels. La veille de l'admission, elle présente une première crise tonico-clonique généralisée pour laquelle elle est admise aux urgences. Les crises se répètent par la suite, conduisant à un état de mal épileptique motivant son hospitalisation en réanimation. L'IRM met en évidence un hypersignal occipito-pariétal gauche évoquant à première vue un processus encéphalitique. L'évolution est favorable sous traitement antiépileptique et antiviral. Aucun diagnostic infectieux n'est établi. Le diagnostic de pseudo-AVC dans le cadre d'un syndrome MELAS sera établi a posteriori, plusieurs mois plus tard, devant l'histoire personnelle et familiale, la découverte d'une hyperlactacidémie avec hyperlactatorachie (4,4 mmol/l pour $N < 2$) et la mise en évidence de la mutation mtA3243G présente en faible quantité dans le sang, mais de façon plus abondante dans le muscle (80 à 90 % d'hétéroplasmie).

Références

1. Sedel F, Lyon-Caen O, Saudubray JM (2007) Therapy insight: inborn errors of metabolism in adult neurology--a clinical approach focused on treatable diseases. *Nature Clin Pract Neurol* 3:279–90
2. Sedel F (2012) Inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach to neurological and psychiatric presentations. In: Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter J, eds. *Inborn Errors of Metabolism*. Berlin: Springer-Verlag p. 55-74
3. Saudubray JM, Sedel F (2009) Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte. *Ann Endocrinol* 70:14–24
4. Lee PJ, Lachmann RH (2008) Acute presentations of inherited metabolic disease in adulthood. *Clin Med* 8:621–4
5. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH (2006) Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. *J Inherit Metab Dis* 29:261–74
6. Maillot F, Crenn P (2007) Urea cycle disorders in adult patients. *Rev Neurol (Paris)* 163:897–903
7. Debs R, Depienne C, Rastetter A, et al (2010) Biotin-Responsive Basal Ganglia Disease (BBGD) in Europeans with novel SLC19A3 mutations. *Arch Neurol* 67:126–30