

5.1. L'ACIDÉMIE MÉTHYLMALONIQUE (MMA)

L'anomalie

L'acidémie/acidurie méthylmalonique isolée, de transmission autosomique récessive, est due à une déficience complète (mut0) ou partielle (mut- : répondant, le plus souvent, à la vitamine B12) de la méthylmalonyl-CoA-mutase (gène : MMUT), une enzyme mitochondriale qui métabolise le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, dans le catabolisme de la méthionine (M), de la thréonine (T), de la valine (V), de l'isoleucine (I), des acides gras impairs et du cholestérol. D'autres anomalies plus rares, dans le métabolisme de la synthèse de l'adénosylcobalamine (cofacteur de la mutase), peuvent aussi entraîner une acidémie méthylmalonique isolée (MMAA, MMAB, MMADHC). En cas de MMA, l'accumulation intramitochondriale de méthylmalonyl-CoA entraîne secondairement une élévation du méthylmalonate dans le sang et les urines, accompagnée de dérivés du propionyl-CoA dont la propionylcarnitine (C3).

L'incidence

Elle est de 1/75.000 nouveau-nés.

La maladie

La maladie s'exprime le plus souvent dans la période néonatale par une encéphalopathie acidocétosique après un intervalle libre (en général 1 à 3 jours) avec déshydratation, hypotonie, hyperammoniémie et parfois leucothrombopénie. Les symptômes peuvent toutefois survenir plus tard dans la vie, soit sous forme de décompensation acidocétosique soit de façon subaiguë (troubles digestifs et neurologiques). Les complications à long terme sont variables et peuvent comprendre une anorexie, un retard psychomoteur et de croissance, le développement d'une néphropathie tubulo-interstitielle, des troubles neurologiques (déficit intellectuel, atteinte des noyaux gris centraux avec syndromes extrapyramidaux, risque d'AVC, rétinite pigmentaire...), des pancréatites et des anomalies cutanées.

Le traitement

Le traitement aigu consiste en une réhydratation avec épuration des toxiques, un support nutritionnel entéral ou parentéral et un régime hypoprotidique. Ce dernier doit être poursuivi à vie (avec restriction particulière des acides aminés M-T-V-I précurseurs du méthylmalonyl-CoA), associé à la prise de carnitine, à l'administration de vitamine B12 et aux antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Les formes compliquées d'une insuffisance rénale doivent faire envisager la transplantation rénale isolée ou combinée à la transplantation hépatique.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS en mesurant l'élévation de la C3-carnitine et le ratio C3/C2.

5.2. L'ACIDÉMIE PROPIONIQUE (PA)

L'anomalie

L'acidémie/acidurie propionique est une acidurie organique liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase. La PA est due à des mutations des gènes *PCCA* (13q32.3) ou *PCCB* (3q22.3) qui codent pour les sous-unités α et β de la propionyl-CoA carboxylase. Cette enzyme mitochondriale est impliquée dans les mêmes voies métaboliques que la méthylmalonyl-CoA mutase, en amont de celle-ci. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif.

L'incidence

Elle est de 1/100.000 nouveau-nés.

La maladie

Cliniquement, la maladie, proche de l'acidurie méthylmalonique, débute le plus souvent en période néonatale par un coma acidocétosique avec hyperammoniémie, pancytopenie et convulsions (ces derniers symptômes sont associés à un stade d'intoxication sévère). Parfois, la maladie commence plus tard par des accès récurrents de coma ou une hypotonie, des troubles digestifs et un déficit intellectuel. Outre les décompensations métaboliques aiguës, les complications principales sont les atteintes du système nerveux (noyaux gris centraux), les cardiomyopathies et les pancréatites aiguës.

Le traitement

Le traitement, très difficile, repose sur un régime hypoprotidique très strict, la carnitine et des cures alternées d'antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Le bénéfice d'une transplantation hépatique et/ou rénale doit être discuté en équipe multidisciplinaire.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS en mesurant l'élévation de la C3-carnitine et le ratio C3/C2.

5.3. L'ACIDURIE GLUTARIQUE DE TYPE I (GA I)

L'anomalie

Le déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase est une maladie neurométabolique de transmission autosomique récessive, due à des mutations sur le gène *GCDH*, codant pour la glutaryl-CoA déshydrogénase. Il s'agit d'une enzyme mitochondriale qui intervient dans la voie catabolique du tryptophane et de la lysine. La maladie a un profil pathologique distinct à cause de l'accumulation d'acide glutarique (GA), d'acide 3-hydroxyglutarique (3-OH-GA), d'acide glutaconique et de glutarylcarnitine dans les fluides corporels. Ce déficit est souvent appelé acidurie glutarique de type I bien que tous les patients atteints par cette pathologie ne présentent pas une acidémie ou acidurie glutarique. En effet, certains individus atteints, appelés « excréteurs faibles », se présentent uniquement avec une acidurie 3-hydroxyglutarique, parfois même faible. Ces derniers ne sont malheureusement pas détectés par le dépistage néonatal car ils n'accumulent pas d'acylcarnitines en C5DC.

L'incidence

Elle est estimée à 1 sur 50.000 nouveau-nés.

— La maladie

Sur le plan clinique, la forme classique se présente par des crises d'encéphalopathie aiguë généralement déclenchées lors d'un état catabolique (dans le décours d'une infection) au cours d'une période de vulnérabilité pendant laquelle le cerveau se développe, généralement entre l'âge de 6 et 36 mois. La survenue de ces crises provoque des lésions striatales bilatérales irréversibles entraînant par la suite des mouvements anormaux athétoïdes graves, une dyskinésie et une dystonie malgré un bon contact. Les nouveau-nés sont généralement asymptomatiques, bien que 75% d'entre eux présentent une macrocéphalie et peuvent montrer une hypotonie et une irritabilité. L'imagerie montrera une hydrocéphalie externe avec élargissement des vallées sylviennes avec parfois des hématomes sous-duraux (diagnostic différentiel du bébé secoué) et plus tard éventuellement une atteinte des noyaux gris centraux après la survenue de crises encéphalopathiques.

— Le traitement

Après la détection pré-symptomatique, un traitement alimentaire adapté à vie (régime pauvre en protéines, dépourvu de lysine et appauvri en tryptophane) et un apport complémentaire en carnitine sera instauré de manière précoce. Les maladies intercurrentes seront traitées rapidement (régime d'urgence). La prise en charge pré-symptomatique grâce au dépistage néonatal permettra le plus souvent d'empêcher la survenue des crises encéphalopathiques aiguës et donc des lésions sévères des noyaux gris centraux.

— Le dépistage

Le dépistage se fait par MS/MS, basé sur une élévation de la C5-DC carnitine.

5.4. L'ACIDÉMIE ISOVALÉRIQUE (IVA)

— L'anomalie

L'acidémie isovalérique est due à un déficit en isovalérylCoA déshydrogénase affectant le métabolisme de la leucine. La maladie est due à des mutations dans le gène IVD et se transmet sur le mode autosomique récessif.

— L'incidence

La prévalence estimée en Europe est de 1/100.000.

— La maladie

La forme néonatale, ressemble à la MMA et à la PA, avec une notion d'intervalle libre un petit plus long (3 à 6 jours), se présentant par des vomissements, une déshydratation, un coma et des mouvements anormaux. Les patients présentent une odeur désagréable caractéristique liée à l'acide isovalérique (« odeur de pieds en sueur ») pendant les crises aiguës. La maladie peut aussi se présenter de façon retardée au cours de l'enfance avec des manifestations telles que des convulsions, une pancréatite aiguë, une acidose métabolique (provoquée par un jeûne de longue durée, une consommation accrue d'aliments riches en protéines, ou une infection) et un retard de développement modéré à sévère. Les examens biologiques montrent une acidose métabolique avec cétose et hyperammoniémie. Si la prise en charge n'est pas rapide s'ajoutent alors leuconeutropénie, thrombopénie et hypocalcémie.

— Le traitement

Le traitement au long terme est fondé sur une restriction modérée des protéines (restriction particulière en leucine) et l'administration par voie orale de glycine et de carnitine qui assure une épuration efficace de l'isovaléryl CoA.

Le dépistage

La MS/MS est la seule méthode permettant de dépister l'acidémie isovalérique en mesurant l'élévation de la C5-carnitine et le ratio C5/C2.

La Technologie MS-MS

La Technologie MS-MS permet de dépister des **aminoacidopathies** (via la mesure d'un profil d'acides aminés) mais aussi des **troubles de la β -oxydation des acides gras et des aciduries organiques** au travers du profil des acylcarnitines. Le tableau suivant résume les acylcarnitines quantifiées dans le cadre du dépistage néonatal.

5.5. DÉFICIT EN HMG-COA-LYASE OU ACIDURIE 3-HYDROXY-3-MÉTHYLGLUTARIQUE

L'anomalie

Il s'agit d'une acidurie organique rare due à des mutations du gène HMGCL qui provoquent un déficit en 3-hydroxy-méthylglutaryl-CoA-lyase. Cet enzyme intervient dans la dégradation des protéines et des acides gras.

L'incidence

L'Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (3HMG) touche tous les groupes ethniques. La maladie est extrêmement rare aux États-Unis, à Taïwan et en Chine continentale, où l'incidence est estimée à moins de 1/1 000 000 ; en revanche, elle est plus souvent observée en Arabie saoudite, au Portugal et en Espagne. Au Portugal, la prévalence à la naissance est estimée à **1/125 000** naissances vivantes.

La maladie

La présentation clinique est hétérogène, allant d'une forme sévère apparaissant en période néonatale et dont l'issue est potentiellement fatale, à une révélation à l'âge adulte. La plupart des patients deviennent symptomatiques au cours de la première année de vie (50 % en période néonatale) et présentent des épisodes de décompensation métabolique déclenchés par des périodes de jeûne ou des infections, qui, en l'absence de traitement, peuvent entraîner des séquelles neurologiques. Les nouveau-nés ou les nourrissons présentent une acidose et une hypoglycémie, accompagnées de vomissements, de déshydratation, d'hypotonie et de léthargie. La décompensation aiguë est déclenchée par les infections, les vaccinations et les changements de régime alimentaire. La santé des enfants est généralement bonne entre les épisodes aigus.

Le traitement

Le traitement consiste en l'injection intraveineuse de glucose à 10 %, ainsi qu'un traitement de soutien pendant les crises métaboliques aiguës. Au quotidien, le patient doit adopter un régime pauvre en protéines/leucine avec un mélange d'acides aminés sans leucine, un apport limité en graisses et une alimentation régulière (toutes les 3 à 6 heures). Une supplémentation en carnitine est souvent prescrite.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS/MS : augmentation de C5OH et de C6DC.

5.6. DÉFICIT EN ACETOACETYL-COA THIOLASE AUSSI APPELÉ DÉFICIT EN B-CÉTO THIOLASE

L'anomalie

Le déficit en bêta-cétothiolase est une acidurie organique rare due à des mutations dans le gène ACAT1 (dont plus de 100 décrites). Ce gène code pour l'enzyme acétyl-CoA acétyltransférase qui, lorsque son activité est réduite, voire nulle, entrave la dégradation de l'isoleucine et de l'acétoacétyl-CoA, réduisant l'utilisation des corps cétoniques et conduisant à des accumulations toxiques d'esters acyl-CoA dérivés de l'isoleucine dans le corps. C'est une maladie autosomique récessive.

L'incidence

L'incidence à la naissance varie entre 1/100.000 et 1/230.000.

La maladie

La maladie touche le métabolisme des corps cétoniques et le catabolisme de l'isoleucine, elle se caractérise par des épisodes acidocétosiques accompagnés de vomissements, de dyspnée, de tachypnée, d'hypotonie, de léthargie et de coma, apparaissant pendant la petite enfance. Les épisodes acidocétosiques sont le plus souvent provoqués par le stress, le jeûne, une maladie aiguë et/ou des infections (c'est-à-dire une gastro-entérite), et rarement par un apport accru de protéines alimentaires. Les séquelles neurologiques laissées par des épisodes sévères (telles qu'un retard de développement), sont courantes. Dans des rares cas, les patients présentent des signes d'encéphalopathie métabolique (hypotonie, dysarthrie, chorée, retard de développement). Un retard de développement ou des manifestations neurologiques apparaissent rarement avant une première crise acidocétosique. Avec l'âge, les épisodes sont de moins en moins fréquents et finissent par s'arrêter avant l'adolescence. Entre deux épisodes, les patients sont souvent asymptomatiques.

Le traitement

Le principe du traitement est de prévenir les crises d'acidocétose. Pour ce faire, il est indispensable d'éviter le jeûne et, chez les enfants, limiter légèrement l'apport protéique, éviter un régime riche en graisses (cétogène) et recourir au traitement à la L-carnitine chez les sujets présentant un faible taux de carnitine. En cas de fièvre ou de vomissement, on peut recourir à l'administration de glucose intraveineux.

En cas de crise acidocétosique, le traitement combine l'administration de glucose et électrolytes intraveineux, ainsi que du bicarbonate pour traiter l'acidose. On peut y ajouter une supplémentation en carnitine et une dialyse si nécessaire.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS/MS (profil des acylcarnitines) : ↑ C5-OH ; ↑ C5:1 ↑ C4-OH.

	Anomalie	Acylcarnitines quantifiés
4.1	MCAD	C6, C8 , C10, C10:1 ; ratios C8/C2 et C8/C10
4.2	MAD/GAII	C4, C5, C5DC, C6, C8, C12, C14:1, C16, C18, C18:1
4.3	VLCAD	C12, C14:1 , C14:2, C16, C16:1, C18 et C18:1; ratio C14:1/C12:1
4.4	LCHAD	C16OH , C16:1OH, C14OH, C18OH, C18:1OH
4.5	CUD	C0 (abaissé)
4.6	CPT1	↑ C0 et ↑ C0/C16+C18; diminution C16 et C18
5.1	MMA	C3 ; ratio C3/C2
5.2	PA	C3 ; ratio C3/C2
5.3	GAI	C5-DC ; ratio C5-DC/C8
5.4	IVA	C5 ; ratio C5/C2
5.5	HMG CoA-lyase	C5OH et de C6DC
5.6	β Cétothiolase	↑ C5-OH ; ↑ C5:1 ↑ C4-OH

A l'analyse du tableau ci-joint, il convient d'admettre que l'analyse des résultats est multifactorielle et que c'est plus le profil qu'un chiffre individuel qui va orienter la conclusion du dépistage. Néanmoins, sur base du marqueur le plus parlant, en gras dans les tableaux, il est possible d'établir un canevas d'arbre décisionnel identique en fonction de la valeur seuil.

Arbre décisionnel pour les dépistages des anomalies de l'oxydation des acides gras et des acidémies organiques (à l'exception de la CUD).

