

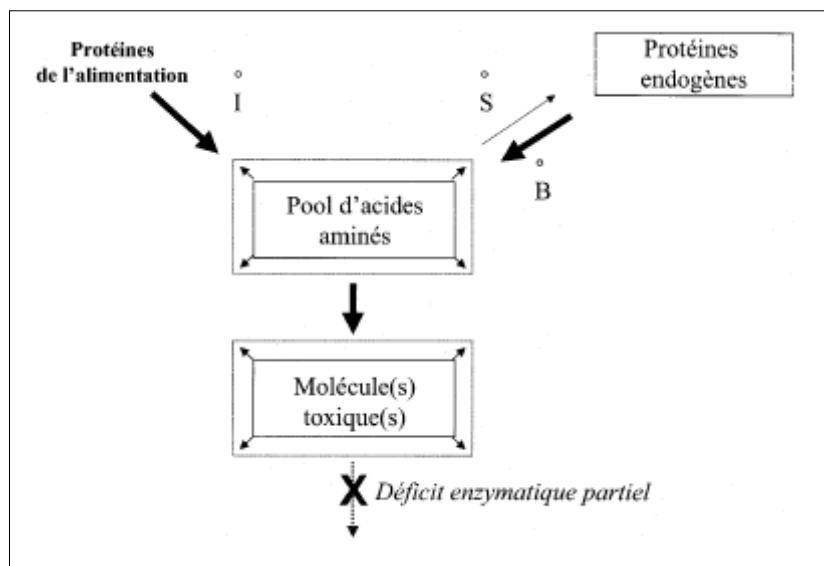
## CHAPITRE III : Maladies héréditaires du métabolisme

### III.1. LES MALADIES PAR INTOXICATION ENDOGNE

Elles regroupent essentiellement les déficits enzymatiques sur la voie de dégradation des acides aminés. Elles répondent à un schéma physiopathologique (*figure 1*) où l'état du métabolisme protéique est crucial. En effet, ces maladies décompensent lorsque le catabolisme des acides aminés est important et déborde les capacités d'épuration de l'enzyme déficitaire. Chez le sujet sain, il existe suffisamment d'activité enzymatique pour éviter tout risque d'accumulation de ces toxiques y compris lors de situation de catabolisme protéique majeur. Il en est tout autrement en cas de déficit partiel. Ainsi, dans des situations de catabolisme protéique diverses telles les situations de jeûne associées à une infection, une intervention chirurgicale, une anesthésie, en postpartum, lors d'une corticothérapie ou une chimiothérapie, les capacités enzymatiques sont débordées et l'accumulation du toxique se produit.

Tout retard à la prise en charge est responsable d'une majoration de l'intoxication qui devient potentiellement létale car il est rare que le patient soit en anabolisme protéique dans les jours suivant son admission en réanimation. Les actions thérapeutiques font appel à cinq principes :

- supprimer les apports protéiques exogènes afin de ne pas augmenter le pool d'acides aminés de l'organisme ;
- lutter contre les facteurs aggravants le catabolisme (infection, déshydratation notamment);
- relancer l'anabolisme protéique par un apport calorique glucido-lipidique ;
- utiliser les voies accessoires d'élimination du toxique lorsqu'il en existe et/ou stimuler le fonctionnement de l'enzyme déficiente lorsque cela est possible par l'administration de cofacteurs ;
- dans les atteintes les plus sévères, augmenter l'élimination du toxique par épuration extracorporelle (exemple des déficits du cycle de l'urée dans la *figure 2*).



**Figure 01.** Schéma physiopathologique des maladies héréditaires du métabolisme avec *intoxication endogène*. L'augmentation brutale des apports protéiques et/ou l'augmentation du catabolisme protéique par infection, jeûne, chirurgie provoque un déséquilibre métabolique avec augmentation de production du toxique responsable d'une détresse vitale. S : synthèse ; B : catabolisme ; I : apport alimentaire.

### III.1.1. Les déficits du cycle de l'urée (encephalopathie avec hyperammonémie)

L'uréogénèse, voie métabolique exclusivement hépatique, permet l'élimination de l'azote de l'ammoniaque sous forme d'urée et fait appel à six enzymes différentes. Le déficit le plus fréquent est le déficit en ornithinecarbonyl- transférase (OCT), maladie héréditaire liée à l'X, dont l'incidence de 1 pour 14 000 naissances.

Cette maladie peut se révéler à l'âge adulte chez l'homme lorsqu'il existe une activité résiduelle de l'enzyme ou chez la femme hétérozygote du fait de l'inactivation de l'X sain codant pour l'enzyme.

Chez l'adulte bien portant les manifestations aiguës vont toujours avoir un facteur déclenchant (infection, chirurgie, traumatisme...) qui ne doit pas être pris pour l'étiologie des symptômes. La symptomatologie est neurologique et/ou psychiatrique : nausées – vomissements.

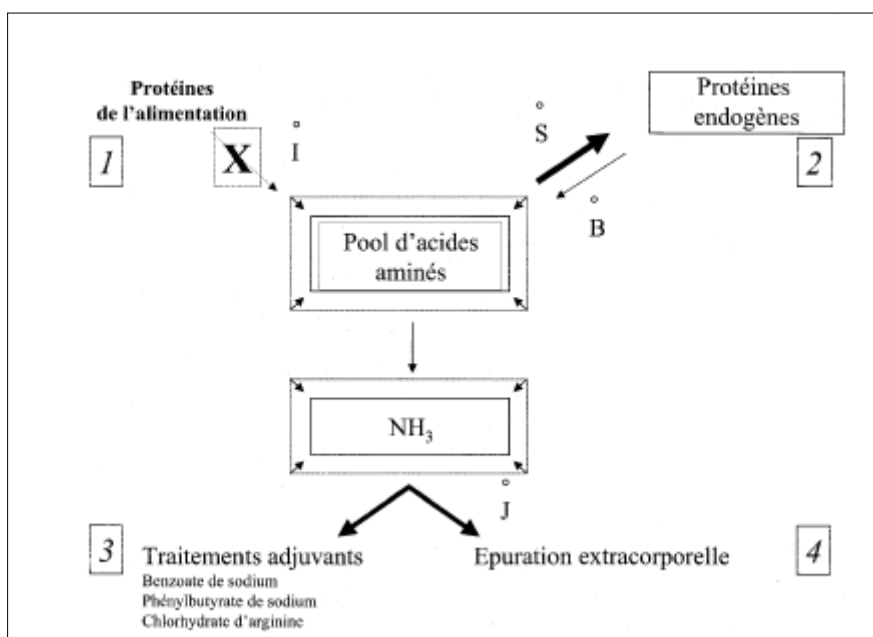
- céphalées signes d'un œdème cérébral, accès d'irritabilité, d'agitation, confusion, somnolence, crises ataxiques, crises convulsives, hémiparésie.

La négativité des premières investigations et l'élévation avérée de l'ammoniémie au dessus de 80-100  $\mu\text{mol/l}$  (normale < 40  $\mu\text{mol/l}$ ) avec ou sans anomalie des transaminases doit faire évoquer un déficit du cycle de l'urée. Le diagnostic de l'enzyme déficiente est orienté ensuite par l'étude de la chromatographie des acides aminés plasmatiques, le dosage de l'acide orotique urinaire et est confirmé par la

mesure de son activité enzymatique sur un fragment de biopsie hépatique (qui doit être immédiatement congelé dans l'azote liquide au lit du malade, puis à  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  en attendant de pouvoir réaliser le dosage enzymatique.

Le mécanisme du coma résiderait dans la synthèse excessive de glutamine, dont l'ammoniaque est l'un des précurseurs, au sein des astrocytes. Il en résulterait un effet osmotique de la glutamine à l'origine de l'œdème cérébral compromettant la perfusion encéphalique.

Dans l'expérience pédiatrique, rien ne permet de prévoir l'évolution d'un épisode de décompensation, de telle sorte que la survie du patient dépend de la rapidité et de l'intensité des mesures thérapeutiques. Ces dernières sont adaptées à l'évolution des troubles neurologiques et de l'ammoniémie et sont décrites dans la *figure 2*.



**Figure 02.** Actions thérapeutiques initiales dans le traitement d'un coma hyperammonémique par déficit héréditaire du cycle de l'urée. Les quatre actions correspondent à : 1 : arrêt de tout apport protéique entéral ou parentéral ; 2 : relance de l'anabolisme protéique par apport calorique glucido-lipidique ; 3 : facilitation de l'épuration de l'ammoniaque par des voies accessoires (benzoate de sodium ( $250\text{ mg kg}^{-1}$  en 3 h puis  $250\text{ mg kg}^{-1}\text{ j}^{-1}$  par voie IV continue), phénylbutyrate de sodium ( $300\text{ mg kg}^{-1}\text{ j}^{-1}$  en 8 prises) ; Chlorhydrate d'arginine ( $600\text{ mg kg}^{-1}\text{ j}^{-1}$ ) ; 4 : épuration extrarénale de l'ammoniaque. S : synthèse ; B : catabolisme ; I : apport alimentaire ; J : épuration extra-corporelle.

### III.1.2.L'homocystinurie

L'homocystinurie est une maladie autosomique récessive liée à un déficit en cystathionine synthétase sur la voie de dégradation de la méthionine. Son incidence est inférieure à 1 pour 65 000 naissances. La présentation clinique complète associe une atteinte osseuse avec cyphoscoliose et ostéoporose, une atteinte neurologique avec retard mental et épilepsie, une atteinte oculaire (myopie, luxation des cristallins) et des thromboses veineuses et artérielles. La variabilité de présentation clinique peut amener à évoquer le diagnostic chez un adulte lors d'une admission en réanimation en raison d'une thrombose veineuse avec embolie pulmonaire ou d'un accident vasculaire cérébral. Le diagnostic est évoqué sur les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires qui retrouvent une homocystinurie, hyperhomocystéinémie et hyperméthioninémie. Il est confirmé par l'élévation de l'homocystéine plasmatique totale  $> 100 \mu\text{moles/l}$  (normale  $< 20 \mu\text{moles/l}$ ) et par le dosage de l'activité enzymatique sur fibroblastes.

L'atteinte vasculaire est liée à l'accumulation dans l'organisme d'homocystéine ce qui nécessite de limiter la quantité de ce toxique dans l'organisme. Les formes se révélant chez l'adulte sont souvent sensibles à la vitamine B6, coenzyme de la cystathionine synthase. En cas de forme vitamino-résistante, le traitement consiste en un régime pauvre en méthionine, 500-1000 mg/24 h de vitamine B6 (cofacteur de l'enzyme déficiente), acide folique et bêtaïne (voie accessoire).

À côté de la maladie « homocystinurie classique », il existe de nombreuses causes d'hyperhomocystéinémie qui peuvent se révéler par un accident vasculaire isolé.

D'où la nécessité de doser l'homocystéine totale lors de tout accident de thrombose vasculaire inexpliquée.

### **III.1.3. les autres maladies métaboliques avec intoxication endogène**

Parmi les maladies métaboliques par intoxication endogène de l'adulte, certaines sont bien connues et peuvent nécessiter une admission en réanimation :

- la maladie de Wilson (défaut de transport hépatique du cuivre) ;
- les porphyries (défaut de synthèse de l'hème). Ces maladies ne répondent pas aux mêmes mesures thérapeutiques que développées précédemment.

## **III.2. LES MALADIES AVEC CARENCE ENERGETIQUE**

Dans ces affections, les symptômes sont dus à un défaut de production ou d'utilisation de l'énergie.

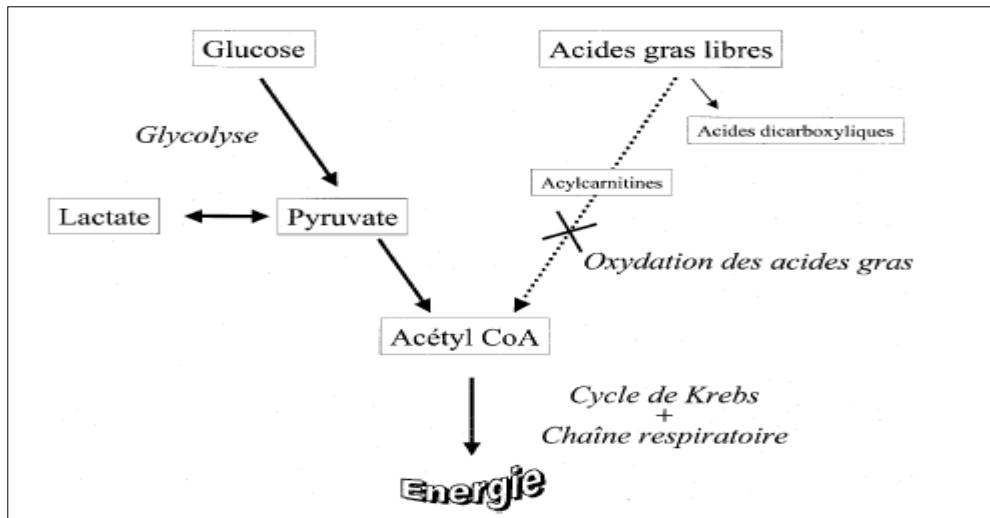
### **III.2.1. Les déficits de l'oxydation des acides gras**

Les acides gras par leur oxydation fournissent une source énergétique majeure pour le coeur, les muscles et pour la néoglucogénèse, particulièrement en situation de jeûne ou d'exercice physique intense. De nombreuses enzymes sont nécessaires à l'oxydation des acides gras, et une dizaine de déficits différents en ces enzymes ont été décrits en pathologie humaine. En cas de défaut d'oxydation de ces acides gras, l'incapacité à les utiliser peut conduire à l'accumulation de composés intermédiaires : les acyl-carnitines et éventuellement à un déficit secondaire en carnitine. Par ailleurs une voie accessoire peroxisomale peut transformer ces acides gras en acides dicarboxyliques éliminés dans les urines (*figure 3*). Le principe thérapeutique consiste à bloquer la lipolyse et à apporter de la carnitine.

Les déficits héréditaires de l'oxydation mitochondriale des acides gras s'expriment chez l'adulte par une décompensation brutale en cas de jeûne (infection...) ou d'exercice musculaire car il existe alors une inadéquation entre la demande énergétique du (ou des) organe(s) et la production. Ces affections donnent lieu à quatre types de manifestations clinico-biologiques différentes :

- atteinte cardio-vasculaire avec troubles du rythme ou de la conduction, vasoplégie et/ou myocardopathie hypokinétique brutale pouvant conduire à un collapsus brutal ou une mort subite ;
- une atteinte hépatique avec coma, cytolyse, hyperammoniémie voir hyperlactacidémie notamment au troisième trimestre de la grossesse (assimilée à une stéatose hépatique aiguë gravidique) et/ou hypoglycémie hypocétotique ;. Ces atteintes peuvent se succéder chez un même individu .

Le diagnostic repose sur l'étude, pendant la décompensation, de la chromatographie des acides organiques urinaires à la recherche d'une acidurie dicarboxylique, le dosage de la carnitine plasmatique totale et libre, et surtout sur l'étude du profil des acyl-carnitines plasmatiques effectués à partir d'un prélèvement sanguin sur papier buvard. Le traitement consiste à supprimer la lipolyse. Cet objectif est obtenu par une perfusion continue de glucose à un débit supérieur à 6 mg/kg/min chez l'adulte , en s'assurant de son efficacité par la baisse des acides gras libres plasmatiques. Ce traitement est associé à une perfusion continue de carnitine de 100 mg/kg/24 h et éventuellement à l'apport de riboflavine.



**Figure 03.** Schéma physiopathologique des déficits héréditaires de l'oxydation mitochondriale des acides gras où une décompensation brutale survient en cas de jeûne ou d'exercice musculaire, du fait d'une inadéquation entre la demande énergétique du (ou des) organe(s) et la production. Il en résulte une accumulation en amont du déficit d'acyl-carnitines, un déficit secondaire en carnitine et la production d'acides dicarboxyliques. Le traitement d'urgence repose sur la perfusion de glucose et l'administration de carnitine.

### III.2.2. Les autres maladies métaboliques avec carence énergétique

La glycogénose de type V (Mac Ardle) est une pathologie connue chez l'adulte, susceptible de provoquer une myoglobinurie avec insuffisance rénale aiguë après un exercice physique. Les déficits de la chaîne respiratoire ne sont pas développés car bien que susceptible de survenir à tout âge, ils ne bénéficient pas d'un traitement efficace actuellement.