

# Abréviations

ACTH : adreno cortico trophic hormone.

AGL : acides gras libres.

CAOU : chromatographie des acides organiques urinaires.

CC : corps cétoniques.

CPK : créatine phosphokinase.

DHMG-CL : déficit en 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase.

DS : déviation standard.

ECG : électrocardiogramme.

EEG : électro-encéphalogramme.

EIM : erreur innée du métabolisme.

HMG-CL : 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase

IMC : indice de masse corporelle.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

NAA : N-Acetyl-Aspartate.

ppm : particule par minute.

SA : semaines d'aménorrhée.

TE : temps d'écho.

# Plan

## Article

Abstract

Introduction

Cas clinique

Discussion

Conclusion

Références bibliographiques

Figures

Tableaux

Liste des figures

Liste des tableaux

Table des matières

Annexes

**Le déficit en 3-Hydroxy-3-  
Méthylglutaryl-CoA lyase, une cause  
rare d'hypoglycémie de jeûne à évoquer  
chez l'adulte**

## Résumé

Le bilan étiologique d'une hypoglycémie de jeûne du sujet non diabétique n'est pas toujours concluant après l'exclusion des causes endocriniennes et organiques les plus fréquentes. Les erreurs innées du métabolisme (EIM) dont le déficit en 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase (DHMG-CL) ne sont que très rarement évoqués dans ce contexte du fait du caractère pédiatrique de la maladie. Le DHMG-CL est une affection génétique rare de transmission autosomique récessive en rapport avec une déficience de l'HMG-CL, une enzyme mitochondriale impliquée dans le catabolisme de la L-Leucine et dans la céto-genèse à partir de la  $\beta$ -oxydation des acides gras libres. Nous rapportons le cas d'une adulte chez qui le diagnostic a été porté tardivement. L'anomalie clinique révélatrice était des malaises hypoglycémiques à répétition restés longtemps inexplicés. Le diagnostic a été orienté par l'identification d'une carence en corps cétoniques et a reposé essentiellement sur les résultats de la chromatographie des acides organiques urinaires (CAOU) associés aux données de la spectroscopie par résonance magnétique. Le dosage de l'activité enzymatique fibroblastique était normal, probablement en rapport avec une atteinte intermittente. L'analyse moléculaire du gène HMGCL n'a pas été concluante. La prise en charge a permis de diminuer significativement la fréquence et l'intensité des manifestations cliniques.

Il est donc important de considérer les EIM, tels que le DHMG-CL, dans le diagnostic différentiel des hypoglycémies de jeûne inexplicées y compris chez l'adulte. L'élément orientateur est la carence en corps cétoniques appréciable lors d'une épreuve de jeûne.

**Mots clés :** hypoglycémies hypocétosiques, déficit en HMG-CoA Lyase, erreurs innées du métabolisme, aciduries organiques.

## **Introduction :**

Le bilan étiologique d'une hypoglycémie de jeûne du sujet non diabétique n'est pas toujours concluant, après l'exclusion des causes endocriniennes et organiques les plus fréquemment rencontrées par le praticien. Cependant une hypoglycémie peut être le mode de révélation de troubles métaboliques chez l'adulte (1). Le déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase (DHMG-CL) est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive, classée parmi les aciduries organiques, formes d'erreur innée du métabolisme (EIM). L'HMG-CL, enzyme mitochondriale codée par le gène HMGCL, est impliquée dans la dernière étape du catabolisme de la L-Leucine et dans la cétogenèse à partir de la  $\beta$ -oxydation des acides gras à longue chaîne (2). Les patients atteints de ce déficit ont une moindre capacité de synthèse des corps cétoniques (CC), qui restent l'unique substrat énergétique cérébral en période de jeûne (3). Les manifestations cliniques à l'origine de cette affection essentiellement néonatale et de la petite enfance sont hétérogènes et résultent à la fois du déficit énergétique et de l'accumulation de métabolites (4), (5). Jusqu'à présent une centaine de cas ont été décrits avec une plus forte prévalence en Arabie saoudite et au sein de la Péninsule ibérique (6), (7). La chromatographie des acides organiques urinaires (CAOU) permet de poser le diagnostic, lequel sera conforté par la mesure de l'activité enzymatique sur fibroblastes, lymphocytes ou hépatocytes puis confirmé par l'analyse moléculaire (8). Le traitement repose essentiellement sur des mesures préventives (9). Nous rapportons un probable cas de DHMG-CL chez une adulte jeune souffrant d'hypoglycémies récidivantes restées longtemps inexplicables.

## Cas clinique :

Une jeune femme âgée de 27 ans, interne en médecine, est venue consulter pour des malaises inexpliqués. Elle était de mère Syrienne et de père Français. Elle n'avait pas d'antécédent de maladie auto-immune. Ces malaises en partie d'origine hypoglycémique évoluaient depuis l'âge de 13 ans avec des accès survenant électivement en périodes de jeûne prolongé et de surmenage. Lorsqu'elles étaient documentées, les hypoglycémies survenaient pour des seuils compris entre 0.3 g/l et 0.55 g/l, pouvaient être associées à des signes neuroglycopéniques, et s'amendaient après le resucrage oral. Il n'y avait pas eu d'explorations. Une rémission spontanée avait été notée de l'âge de 18 à 21 ans, période pendant laquelle elle avait adopté un régime végétarien. La fréquence de ces malaises s'était à nouveau majorée à partir de l'âge de 21 ans (un malaise par semaine), période correspondant au début de son activité professionnelle occasionnant de longues périodes de jeûne (visite des patients le matin, nuits de garde). Ces malaises avaient également été explorés en neurologie; le bilan (plusieurs EEG) était en faveur d'une épilepsie temporale partielle nécessitant l'instauration d'un traitement antiépileptique au long cours à partir de l'âge de 23 ans (Lévétiracétam 1250 mg/j). A l'âge de 26 ans elle a mené une première grossesse marquée par une perte pondérale d'un kilo le dernier mois de gestation associée à une nette recrudescence de la fréquence des malaises hypoglycémiques et des crises d'épilepsie. L'accouchement a eu lieu à 36 semaines d'aménorrhée (SA) donnant naissance à une petite fille présentant un retard de croissance intra utérin sévère évalué à - 3 DS, inexpliqué. L'allaitement maternel mené pendant 11 mois était également associé à une majoration de la fréquence des malaises et des crises partielles. Lorsque nous avons été sollicités pour avis, il persistait une asthénie chronique, le poids était stable à 62 kg (IMC 22,5 kg/m<sup>2</sup>) et l'état nutritionnel était satisfaisant, et l'allaitement était en cours. Il n'y avait pas d'hépatomégalie, l'examen somatique était sans particularité. La glycémie à jeun était de 0.76 g/L. L'ensemble du bilan biochimique était normal (la réserve alcaline, les lactates, le bilan hépatique, l'ammoniémie, les CPK, la créatinine, et la lipasémie). Devant l'histoire clinique, la normalité du bilan initial, et la constatation d'une faible production de CC (cf Tableau I), une erreur innée du métabolisme a été évoquée. La CAOU retrouvait une nette augmentation des dérivés de la L-Leucine (cf Figure 1 et Tableau II) alors même que le taux de L-Leucine sur

chromatographie des acides aminés plasmatiques était à 110  $\mu\text{mol/l}$  (N 96-150). Il n'y avait pas eu de dosage de carnitines concomitant, les prélèvements à distance retrouvaient des taux de carnitine sérique libre et totale normaux. La prise en charge a été initiée d'emblée avec une éducation à fractionner les repas et à adopter un régime riche en sucres lents et pauvre en aliments précurseurs (lipides et protides) pour limiter l'accumulation des métabolites toxiques dans l'organisme. Nous avons instauré une supplémentation par L-Carnitine 2g/jour. Un aménagement du temps de travail a été mis en place pour pallier aux longues périodes de jeûne. Un ensemble de mesures préventives a été mis en place (remise à jour du calendrier vaccinal, éducation à consulter si épisode infectieux sévère occasionnant un stress catabolique, programmation des grossesses avec un encadrement étroit dès le premier trimestre). Les explorations ont été poursuivies en parallèle. Le bilan endocrinien retrouvant une cortisolémie à 8 h à 116  $\mu\text{g/l}$  (normale 100-250), ACTH 26 ng/l (normale 5-49), un taux d'IGF1 à 269 ng/ml (normale 232-385), TSH 1 mUI/l (normale 0,35-4,9). Durant l'épreuve de jeûne réalisée après arrêt de la L-Carnitine et menée pendant seulement 24 h (non prolongée en raison de prodromes de crise d'épilepsie) aucun incident hypoglycémique n'a été documenté. L'insulinémie et les taux de peptide C étaient adaptés aux glycémies (cf figure 1). L'échographie abdominale ne retrouvait pas d'hépatomégalie de lésion pancréatique ou de masse abdominale. L'ECG et l'échographie cardiaque étaient normaux. Pour confirmer le déficit enzymatique une biopsie cutanée avec dosage de l'activité de l'HMG-CL au sein de fibroblastes a révélé un taux normal de 7,8 nmol/min/mg de protéine versus 8,8 nmol/min/mg de protéine chez un témoin sain. Au vu de l'histoire neurologique, la patiente a bénéficié d'une IRM cérébrale avec des séquences en spectroscopie mettant en évidence des anomalies évocatrices de DHMG-CL (cf Figures 3 et 4). Les deux séquençages génétiques des 9 exons et des jonctions intron-exon du gène HMGCL n'ont pas retrouvé de mutation pathogène. L'évolution à 6 mois a été marquée par une nette diminution de la fréquence des malaises hypoglycémiques (1 épisode tous les 2 mois) et des crises comitiales. Le traitement antiépileptique est pour le moment maintenu à la posologie de 1000 mg/j de Lévétiracétam. La patiente n'a présenté aucune décompensation sévère. Une nouvelle CAOU est revenue normale. Curieusement des taux non négligeables de CC ont été détectés (cf Tableau I).

## Discussion :

Il s'agit à notre connaissance de la première observation clinique complète d'un très probable cas de DHMG-CL chez une adulte. Deux autres cas ont été décrits. Le premier concernait une jeune femme de 36 ans avec un tableau clinique d'hypoglycémies associées à une épilepsie mais chez qui l'analyse moléculaire n'a jamais été réalisée (10). La seconde observation, concernant un patient de 29 ans, différait par le mode de révélation d'emblée gravissime en rapport avec un coma métabolique dans un contexte infectieux. Ce patient est malheureusement décédé dans les suites immédiates de l'épisode aigu avant qu'une mesure de l'activité enzymatique ou qu'une analyse moléculaire n'aient pu être effectuées (11).

Le signe clinique le plus fréquemment rencontré pendant les épisodes de décompensation aiguë est l'hypoglycémie typiquement hypocétosique, dans 80 à 90% des cas.

Ce fut le premier point d'appel chez notre patiente. Chez les sujets normaux, le premier événement déclenché par une baisse de la glycémie est l'inhibition de la sécrétion d'insuline à partir du seuil de 0,8g/l, laquelle entraîne une diminution de la consommation périphérique du glucose et une désinhibition de la néoglucogenèse hépatique. Il s'y associe une augmentation de la sécrétion des hormones de contre-régulation, principalement le glucagon pour un seuil glycémique de 0,65 g/l, qui favorise la glycogénolyse et la néoglucogenèse. La sécrétion d'adrénaline commence pour un seuil glycémique de 0,6 g/l. Sous l'action conjointe de l'hypo-insulinémie et de l'hyper-adrénalinémie, les acides gras libres (AGL) sont mobilisés à partir du tissu adipeux (lipolyse). En cas de diminution du rapport insuline/glucagon, ces AGL sont utilisés pour la cétogenèse hépatique en présence d'HMG-CL ( $\beta$ -oxydation). Les CC synthétisés représenteront le principal substrat énergétique cérébral de secours en période de jeûne prolongée (12).

Chez les patients déficitaires en HMG-CL, l'hypoglycémie résulte à la fois d'une majoration de la consommation périphérique du glucose en l'absence de CC (13) et d'une insuffisance de sa production. Ce dernier paramètre est en rapport avec une inhibition de la néoglucogenèse suite à la déplétion en acétyl-CoA d'une part, et à l'inhibition de la pyruvate carboxylase par les HMG-CoA accumulés d'autre part (14). Certains auteurs ne valident pas cette dernière hypothèse suite à l'observation chez des patients d'une élévation normale de la glycémie après une charge en alanine, ce qui suggérerait que la néoglucogenèse resterait intacte (15).

La carence en corps cétoniques résulte quant à elle du déficit en HMG-CL mais est aussi aggravée par l'épuisement du stock d'acétyl-CoA (14).

Notre patiente présente une épilepsie traitée, de cause indéterminée. La comitialité est retrouvée chez 17 à 67% des patients atteints de DHMG-CL. Dès un seuil glycémique de 0,36g/l les concentrations cérébrales en glucose deviennent quasi nulles. Les répercussions neuronales sont corrélées à la sévérité, à la durée ainsi qu'à la fréquence de ces hypoglycémies, qui occasionnent un stress oxydatif. Les CC assurent alors un rôle de protection neuronale contre ce stress (16). Bien qu'il existe une controverse relative au caractère indispensable des CC comme substrat énergétique cérébral chez l'adulte (17), ces CC restent importants en raison de cette fonction protectrice.

Les autres signes relevés dans les trois plus grandes séries décrites (15), (18), (19) n'étaient pas présents chez notre patiente. Il s'agissait des vomissements pendant les décompensations aiguës (40 à 72% des cas), d'une hépatomégalie (33 à 55% des cas), et d'un retard du développement psychomoteur. Lors des décompensations sévères, une hypotonie, une détresse respiratoire, un coma métabolique puis le décès ne sont pas exceptionnels. Ces signes étaient retrouvés au sein de cohortes majoritairement pédiatriques.

Deux cas avec cardiomyopathie dilatée ont également été décrits (20), (21).

Notre patiente a mené une grossesse compliquée. Dans leur revue de 4 grossesses menées chez des jeunes femmes porteuses d'un DHMG-CL, Langendonk et al (22) ont rapporté de plus fréquentes et de plus sévères décompensations métaboliques. Une seule femme a pu mener sa grossesse à terme sous L-Carnitine avec naissance d'un nouveau-né hypotrophique (poids de naissance à -1 DS). Deux de ces grossesses étaient compliquées (une fausse couche spontanée à 10 SA, un décès materno-fœtal au terme de 9 SA). La seule patiente n'ayant pas présenté de complications avait opté pour une interruption volontaire de grossesse à 6 SA. La gestion de cette période particulière reste problématique au regard de la faible expérience que nous en avons. Peu de femmes arrivent à l'âge de procréer, et pour celles qui y parviennent nous disposons de peu de données. La grossesse est associée physiologiquement à une accélération de la production de CC à jeun, susceptible d'expliquer la vulnérabilité des patientes présentant un DHMG-CL (22) (23).

Dans cette observation les différents bilans biologiques ont été réalisés en dehors des épisodes de décompensation aiguë, expliquant probablement en partie l'absence de certains stigmates biologiques caractéristiques. L'acidose métabolique est classiquement retrouvée

chez 60 à 100% des patients ; l'hyperlactatémie, la cytolyse hépatique et l'hyperammoniémie chez 20 à 50 % d'entre eux. La coexistence d'un effondrement du taux sérique de la carnitine libre et d'une augmentation de la carnitine totale est quasi-constante (15), (18), (19).

Le dosage de 3-OH-isovalérate et de 3-CH<sub>3</sub>-Crotonyl-Glycine en CAOU, étaient respectivement modérément élevé et subnormal, ce qui selon certains auteurs (24) n'est pas en faveur d'une atteinte sévère. Le profil de la CAOU est considéré comme quasi pathognomonique (24). Seuls les patients porteurs d'un déficit en carbamyl-phosphate synthase et de pseudo-syndrome de Leigh peuvent avoir le même profil organique urinaire (8). A noter que la centaine de patients rapportés jusqu'à présent avaient tous une chromatographie évocatrice et que Hammoud J et al, ainsi que Truscott et al (25), (26) ont publié les 2 seuls cas de CAOU faussement positive pour le DHMG-CL. Ce sont les seules données dont nous disposons dans la littérature pour interpréter la sensibilité et spécificité de ce dosage. Nous manquons également de données sur les profils chromatographiques en période de rémission versus en poussée chez les patients atteints de DHMG-CL, ce qui limite notre interprétation.

Il reste donc essentiel de confirmer le déficit par la mesure de l'activité enzymatique. Chez notre patiente cette mesure était normale. Il faut savoir que tous les cas diagnostiqués n'ont pas fait l'objet de dosages enzymatiques concluants (seulement 7/15 patients dans la série de Vargas et al (17), et 7/11 dans la série d'Ozand et al (18)), néanmoins le diagnostic porté n'était pas remis en question par les auteurs. Plusieurs éléments peuvent expliquer la normalité de ce dosage. Premièrement, nous ne savons pas si l'activité enzymatique fibroblastique est toujours représentative de l'activité enzymatique hépatique vu que le taux d'expression de l'HMG-CL diffère selon l'origine tissulaire (protéine exprimée dans 100 % des hépatocytes mais seulement dans 2% des cardiomyocytes, qu'en est-il au niveau cutané ?) (27). Deuxièmement, il a déjà été rapporté que dans certaines familles porteuses de la mutation HMG-CL à l'état hétérozygote, l'activité enzymatique n'était pas toujours significativement diminuée comparativement aux sujets normaux (24). Nous savons aussi qu'une des principales caractéristiques des enzymes, et notamment des lyases, est la modulabilité de leur action. Nous ne disposons que de très peu de données sur la régulation de l'HMG-CL, néanmoins nous savons depuis peu que les catéchines, polyphénols présents dans le thé vert, peuvent réduire jusqu'à  $87 \pm 6$  % l'activité de l'HMG-CL tel que le démontrent les travaux de S.Nakagawa réalisés sur des cellules HepG2. Ces polyphénols

séquestreraient les cations  $Mg^{++}$  indispensables au fonctionnement de l'enzyme (32). L'anomalie IRM objectivée, bien que n'expliquant pas la comitialité, était conforme aux descriptions lésionnelles les plus fréquemment rapportées dans cette pathologie. D'après la littérature, les lésions touchent la substance blanche et parfois les noyaux gris centraux. Elles peuvent être focales ou diffuses, et apparaissent en hypersignal T2 Flair. Il n'existe pas de corrélation entre la sévérité des lésions radiologiques et la symptomatologie clinique (28), (29). Une seule publication fait état de la réversibilité de ces atteintes après prise en charge thérapeutique (30). Les rares analyses histologiques de biopsies cérébrales de patients atteints, montraient des plages de gliose et de spongieuse (31). Dans notre observation l'analyse de l'imagerie spectroscopique n'a pas mis en évidence de pics anormaux pouvant correspondre aux métabolites décrits dans la littérature, cependant la spécificité de ces pics n'est pas complètement établie. Nous n'avons pas retrouvé de diminution du rapport NAA/Créatine mais seulement 3 autres rapports étaient en faveur du DHMG-CL comme déjà décrit (28), (29), (8) (cf Figure 3). A noter que la diminution du NAA est un marqueur de perte neuronale (29) et que notre patiente n'a pas d'atteinte aussi sévère.

Les origines ethniques de notre cas étaient évocatrices. Sa mère est Syrienne, son père originaire du centre de la France. Il est intéressant de signaler que parmi les cas décrits de DHMG-CL, cinq étaient d'origine acadienne (leurs ancêtres proviennent de l'ouest de la France et des provinces limitrophes). Chez notre patiente les deux séquençages génétiques n'étaient pas concluants. Ces séquençages n'ont intéressé que les 9 exons et les jonctions intron-exon du gène HMG-CL (20 paires de nucléotides de part et d'autre), or des mutations intéressant les régions introniques ont déjà été décrites (8). La majorité des cas rapportés dans le monde n'ont pas fait l'objet d'une analyse moléculaire concluante (0/18 et 4/15 patients dans les séries de Vargas et al (18), et Gibson et al (15) respectivement).

En dehors de celles décrites chez les patients originaires d'Arabie Saoudite et de la Péninsule Ibérique, la plupart des mutations sont privées. A ce jour une trentaine de mutations ont été rapportées, pour la plus part de type faux-sens (des mutations non-sens, des délétions frameshift, de plus larges délétions ainsi que des insertions ont été décrites) (8).

Il est clair que nous ne pouvons à ce jour poser avec certitude le diagnostic de DHMG-CL chez notre patiente en l'absence d'une baisse de l'activité enzymatique et d'une documentation moléculaire, même s'il existe de multiples raisons pouvant l'expliquer comme précisé précédemment. L'hypothèse d'une EIM nous semble néanmoins plausible

pour diverses raisons. Premièrement, l'histoire clinique avec la séquence d'évènements rythmés par le niveau de dépense énergétique et le type de régime: aggravation pendant les gardes, la grossesse et l'allaitement, et au contraire rémission en période de repos et avec le régime végétarien ainsi qu'après le début de la prise en charge. Deuxièmement, les résultats de la CAOUC ne peuvent être contestés. De plus, au terme d'explorations exhaustives aucun diagnostic alternatif n'est envisagé.

A notre sens, seule une EIM, et en particulier un DHMG-CL, permettrait d'expliquer des symptômes (malaises hypoglycémique, épilepsie partielle) étiquetés idiopathiques chez cette patiente. Le retard diagnostic s'explique probablement par l'expression ici d'une forme intermittente ou atténuée de la maladie, à l'origine d'une incapacité de synthèse des corps cétoniques survenant de façon transitoire et dans des conditions de carence énergétique. La constatation d'une restauration de la fonction de synthèse de CC à distance de l'allaitement maternel puis à 6 mois du début de la prise en charge va en ce sens. Nous savons que les EIM se manifestent en général selon un spectre continu de manifestations cliniques, allant des formes sévères de début précoce à des formes pauci-symptomatiques dont les manifestations apparaissent souvent plus tard au cours de la vie, voire de façon intermittente (32). Chez notre patiente, la maladie s'est manifestée relativement tard (à l'âge de 13 ans). Il n'y a pas eu d'antécédent de coma métabolique et le bilan des complications les plus fréquemment décrites était normal.

Le mode d'entrée dans un DHMG-CL est polymorphe, et il n'existe pas de symptôme spécifique. Néanmoins l'hypoglycémie hypocétosique reste au premier plan.

Les consensus français et américain relatifs à l'exploration d'une hypoglycémie par la réalisation d'une épreuve de jeûne (gold standard) recommandent le dosage des CC ( $\beta$ -OH-butyrates) essentiellement pour deux objectifs : s'assurer de la compliance à l'épreuve de jeûne et l'utilisation des résultats de ce dosage comme paramètre indirect indicatif d'une sécrétion inappropriée d'insuline, notamment pour des seuils glycémiques  $> 0,5$  g/l et  $< 0,6$  g/l (inhibition de la cétonogenèse par un hyperinsulinisme). Les recommandations américaines prennent aussi en compte un dosage de  $\beta$ -OH-butyrates  $> 270$   $\mu$ mol/l pour décider d'interrompre une épreuve de jeûne, notamment en cas de mauvaise tolérance digestive de l'hyper-cétonémie (33). Des taux bas de  $\beta$ -OH-butyrates en l'absence d'hyperinsulinisme ne sont pas considérés pour évoquer une EIM ; or nous pensons qu'il est primordial de sensibiliser les praticiens concernés à ce diagnostic alternatif pour diverses

raisons. D'une part, ce type de pathologie d'expression clinique atypique peut engendrer une errance diagnostique avec de longues périodes d'investigations onéreuses au terme desquelles aucun diagnostic ne sera posé. Dans ce cas la prise en charge reste souvent symptomatique, les complications ne peuvent être ni dépistées ni prévenues et aucun conseil génétique ne peut être donné. D'autre part, ces patients ne sont pas à l'abri de complications graves en cas de facteur précipitant (sepsis, grossesse), ou de séquelles irréversibles (épilepsie) susceptibles d'être prévenues en cas de diagnostic avéré. Certains auteurs (34) insistent à juste titre sur la nécessité de former les Endocrinologues et Internistes adultes en prévision du nombre croissant de patients porteurs d'une EIM qui parviendront à l'âge adulte dans les années à venir. En effet, outre les formes à révélation tardive, le nombre de patients diagnostiqués par les pédiatres et survivant à l'âge adulte ne cessera d'augmenter en raison d'une meilleure connaissance de ces pathologies et de meilleures prises en charges, à l'origine d'une amélioration globale de la survie. Cette épidémiologie est également amenée à se modifier grâce à l'amélioration continue des outils diagnostics et à l'éventuelle mise en place d'un dépistage néonatal systématique des EIM (35).

## **Conclusion :**

Le DHMG-CL reste un trouble métabolique exceptionnellement évoqué chez l'adulte.

Cette observation clinique relate un cas adulte chez qui le diagnostic a été porté tardivement sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques et dont la prise en charge a permis de réduire la fréquence et l'intensité des manifestations cliniques.

Il est important à notre sens de considérer les EIM, tels que le DHMG-CL, dans le diagnostic différentiel des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne inexplicées. L'élément orientateur est la carence en corps cétoniques constatée lors d'un jeûne prolongé, ce qui rend nécessaire l'intégration systématique de ce dosage dans le bilan d'une hypoglycémie.

## References bibliographiques

1. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau J-L, Saudubray J-M, Vantyghem M-C. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:26.
2. Ashmarina LI, Pshezhetsky AV, Branda SS, Isaya G, Mitchell GA. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase: targeting and processing in peroxisomes and mitochondria. *J Lipid Res.* 1999 Jan;40(1):70–5.
3. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jan;35(1):23–8.
4. Wysocki SJ, Hähnel R. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a lyase deficiency: a review. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(3):225–33.
5. Gibson KM, Breuer J, Kaiser K, Nyhan WL, McCoy EE, Ferreira P, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: report of five new patients. *J Inherit Metab Dis.* 1988;11(1):76–87.
6. Ozand PT, Devol EB, Gascon GG. Neurometabolic diseases at a national referral center: five years experience at the King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *J Child Neurol.* 1992 Apr;7 Suppl:S4–11.
7. Cardoso ML, Rodrigues MR, Leão E, Martins E, Diogo L, Rodrigues E, et al. The E37X is a common HMGCL mutation in Portuguese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric CoA lyase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2004 Aug;82(4):334–8.
8. Pié J, López-Viñas E, Puisac B, Menao S, Pié A, Casale C, et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2007 Nov;92(3):198–209.
9. Dasouki M, Buchanan D, Mercer N, Gibson KM, Thoene J. 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria: response to carnitine therapy and fat and leucine restriction. *J Inherit Metab Dis.* 1987;10(2):142–6.
10. Bischof F, Nägele T, Wanders RJA, Trefz FK, Melms A. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2004 Nov;56(5):727–30.
11. Reimão S, Morgado C, Almeida IT, Silva M, Corte Real H, Campos J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: initial presentation in a young adult. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Dec;32 Suppl 1:S49–52.
12. Chansson P, Young J, Hartemann A. Hypoglycémies chez l'adulte non diabétique. *Traité d'endocrinologie.* 2007. p. 1106–13.

13. Scriver C, Grant A M, Toshiyuki F. Inborn errors of ketone body metabolism. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. Mc Graw Hill; 2001. p. 1665–3368.
14. Robinson BH, Oei J, Sherwood WG, Slyper AH, Heininger J, Mamer OA. Hydroxymethylglutaryl CoA lyase deficiency: features resembling Reye syndrome. *Neurology*. 1980 Jul;30(7 Pt 1):714–8.
15. Gibson KM, Breuer J, Nyhan WL. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: review of 18 reported patients. *Eur J Pediatr*. 1988 Dec;148(3):180–6.
16. Haces ML, Hernández-Fonseca K, Medina-Campos ON, Montiel T, Pedraza-Chaverri J, Massieu L. Antioxidant capacity contributes to protection of ketone bodies against oxidative damage induced during hypoglycemic conditions. *Exp Neurol*. 2008 May;211(1):85–96.
17. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Jul;37(4):541–51.
18. Vargas CR, Sitta A, Schmitt G, Ferreira GC, Cardoso ML, Coelho D, et al. Incidence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase (HL) deficiency in Brazil, South America. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Dec 17;
19. Ozand PT, al Aqeel A, Gascon G, Brismar J, Thomas E, Gleispach H. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) lyase deficiency in Saudi Arabia. *J Inherit Metab Dis*. 1991;14(2):174–88.
20. Gibson KM, Cassidy SB, Seaver LH, Wanders RJ, Kennaway NG, Mitchell GA, et al. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1994;17(3):291–4.
21. Leung AAC, Chan AK, Ezekowitz JA, Leung AKC. A Case of Dilated Cardiomyopathy Associated with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A (HMG CoA) Lyase Deficiency. *Case Rep Med*. 2009;2009:183125.
22. Langendonk JG, Roos JCP, Angus L, Williams M, Karstens FPJ, de Klerk JBC, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis*. 2012 May;35(3):419–24.
23. Paterson P, Sheath J, Taft P, Wood C. Maternal and foetal ketone concentrations in plasma and urine. *Lancet*. 1967 Apr 22;1(7495):862–5.
24. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valls D. The metabolic basis of inherited diseases. 1989.
25. Hammond J, Wilcken B. 3-hydroxy-3-methylglutaric, 3-methylglutaconic and 3-methylglutaric acids can be non-specific indicators of metabolic disease. *J Inherit Metab Dis*. 1984;7 Suppl 2:117–8.

26. Truscott RJ, Halpern B, Wysocki SJ, Hähnel R, Wilcken B. Studies on a child suspected of having a deficiency in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co A lyase. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 1979 Jul 2;95(1):11–6.
27. Puisac B, Arnedo M, Casale CH, Ribate MP, Castiella T, Ramos FJ, et al. Differential HMG-CoA lyase expression in human tissues provides clues about 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *J Inher Metab Dis.* 2010 Aug;33(4):405–10.
28. Van der Knaap MS, Bakker HD, Valk J. MR imaging and proton spectroscopy in 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Feb;19(2):378–82.
29. Yalçinkaya C, Dinçer A, Gündüz E, Fiçicioğlu C, Koçer N, Aydın A. MRI and MRS in HMG-CoA lyase deficiency. *Pediatr Neurol.* 1999 May;20(5):375–80.
30. Zafeiriou DI, Vargiami E, Mayapetek E, Augoustidou-Savvopoulou P, Mitchell GA. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a lyase deficiency with reversible white matter changes after treatment. *Pediatr Neurol.* 2007 Jul;37(1):47–50.
31. Yılmaz Y, Ozdemir N, Ekinci G, Baykal T, Kocaman C. Corticospinal tract involvement in a patient with 3-HMG coenzyme A lyase deficiency. *Pediatr Neurol.* 2006 Aug;35(2):139–41.
32. Saudubray J-M, Sedel F. [Inborn errors of metabolism in adults]. *Ann Endocrinol.* 2009 Mar;70(1):14–24.
33. Agin A, Charrie A, Chikh K, Tabarin A, Vezzosi D, French Endocrine Society. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol.* 2013 Jul;74(3):174–84.
34. Vantyghem M-C, Mention C, Dobbelaere D, Douillard C. [Hypoglycemia and endocrine effects of adults' inborn errors of metabolism]. *Ann Endocrinol.* 2009 Mar;70(1):25–42.
35. HAS. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. 2011.
36. Morris A a. M. Cerebral ketone body metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(2):109–21.



Acides organiques Urinaires	Avant traitement	Après traitement	Normes
3-CH3-Glutarate	48	normal	0 µmol/mmol de Cr
3-CH3-Glutaconate	395	normal	< 2 µmol/mmol de Cr
3-OH-Isovalérate	131	normal	< 7 µmol/mmol de Cr
3-OH-3-CH3-Glutarate	599	normal	0 µmol/mmol de Cr
	Créatinine Urinaire 9 mmol/l	Créatinine Urinaire 17,6 mmol/l	

**Tableau I.** Profil des acides organiques urinaires avant et après prise en charge.

Le profil caractéristique de DHMG-CL à la CAOOU comprend une élévation du 3-CH3-Glutaconate, du 3-OH-3-CH3-Glutarate, du 3-OH-isovalérate et du 3-CH3-Glutarate. L'excrétion de l'un ou l'autre des trois premiers métabolites peut être prépondérante au cours d'un épisode de décompensation aigu.

En raison de la réversibilité d'action des diverses enzymes qui catalysent les réactions chimiques menant d'un métabolite à l'autre, différents taux ont été établis pour caractériser des équivalences entre chaque acide organique urinaire. Il a également été identifié des équivalences en faveur d'atteintes sévère ou non de DHMG-CL (13).

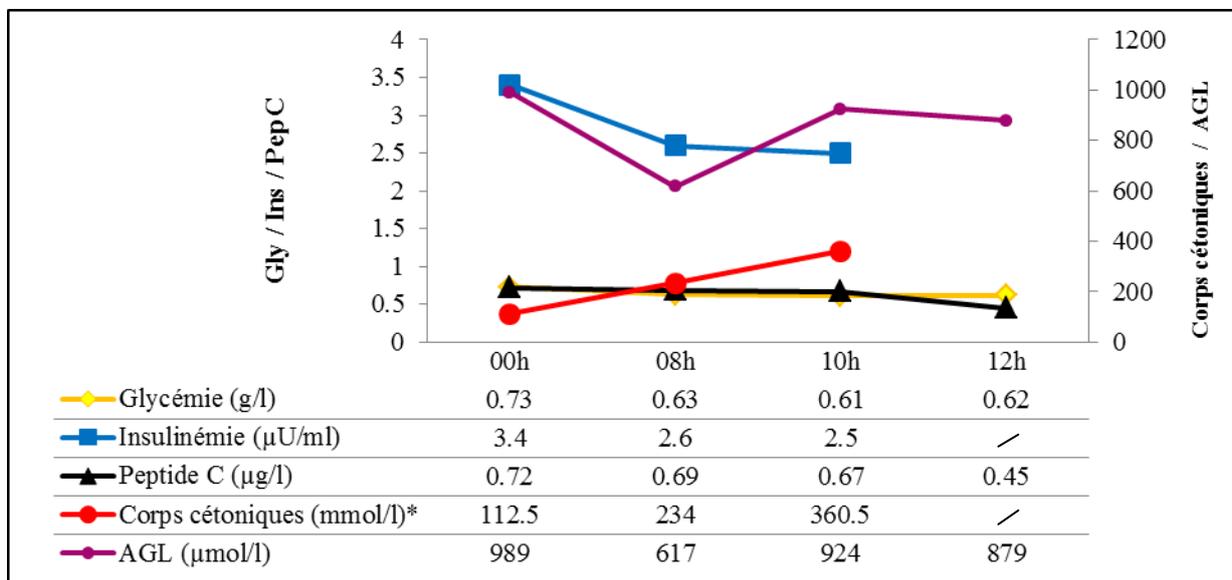
Les taux de 3-OH-Isovalérate représentent classiquement 30 à 50 % des taux de 3-OH-3-CH3-glutarate et d'avantage en cas d'atteinte sévère (24).

Dans le cas de notre patiente, un taux de 22% est en faveur d'une atteinte modérée.

	<i>Avant traitement A jeun/Après petit Déj</i>	<i>Normes</i>
Glycémie (g/l)	0,8/1	0,78/1,01
3 OH-Butyrate (µmol/l)*	<25/<25	26-212/10-80
Acétoacétate (µmol/l) *	61/92	40-80/15-63

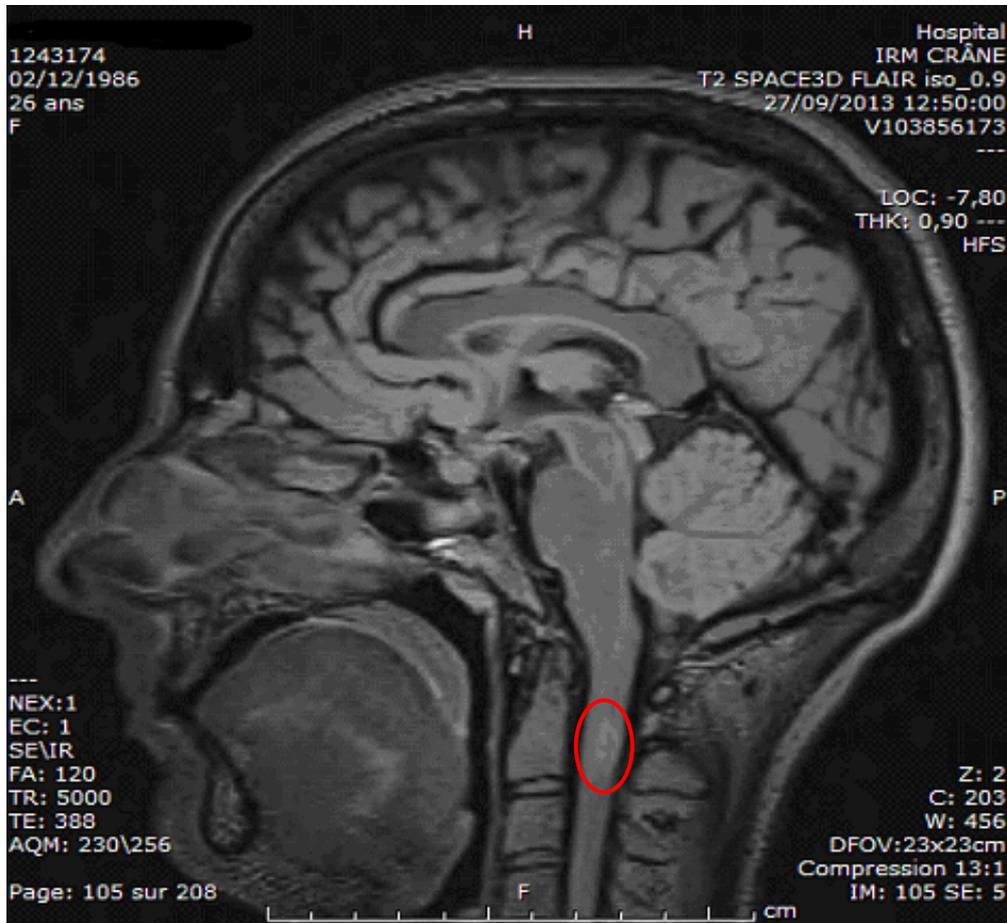
**Tableau II.** Les taux de corps cétoniques (CC) à jeun et en phase post-prandiale, au moment du diagnostic.

\* Technique de dosage des CC: colorimétrie enzymatique.



**Figure 2.** Les taux de glycémie, d'insulinémie, de peptide C, d'AGL et de corps cétoniques durant l'épreuve de jeûne.

\* Corps cétoniques = 3-OH-Butyrate et acétoacétate.

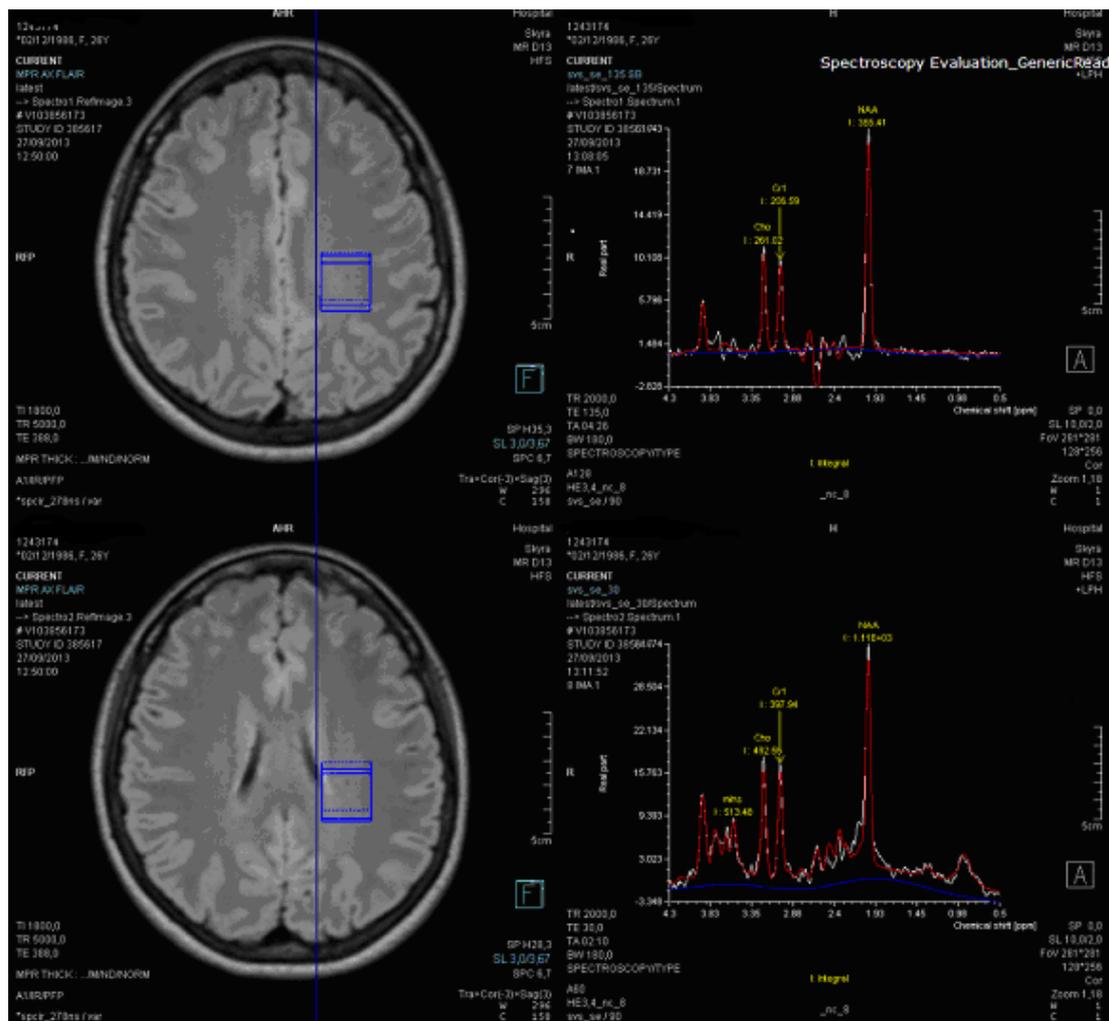


*Figure 3. IRM cérébrale et cervicale en coupe sagittale, pondération T2 Flair.*

Présence d'une lésion de 11 mm, siégeant au niveau de la moelle cervicale en regard de C2, apparaissant en hypersignal spontané en pondération T2 Flair.

Les anomalies de la substance blanche peuvent être en rapport avec l'incapacité de synthèse des lipides de la myéline en l'absence de corps cétoniques, ou peuvent être en rapport avec des séquelles d'hypoglycémies répétées (36).

Les diagnostics différentiels radiologiques sont une sclérose en plaque, une encéphalomyélite ou une neuromyéélite optique de Devic. Notre patiente n'a pas de tableau compatible avec ces diagnostics.



**Figure 4.** IRM cérébrale, coupe axiale en séquences FLAIR, et écho de spin pondérée T1 avec des séquences de spectroscopie monovoxel à TE long et TE court. (TE=temps d'écho).

L'étude en spectroscopie monovoxel permet d'obtenir une cartographie métabolique.

En cas de déficit en HMG-CL, certains pics ont été décrits, à savoir : 3-OH-3-CH3-Glutarate correspondant à des pics de 1.33 et 2.47-2.55 ppm, 3-OH-isovalérate correspondant à des pics de 1.28 et 2.38 ppm (28), (29), (8).

Chez notre patiente, absence de ces pics dits caractéristiques du DHMG-CL en spectroscopie, en revanche présence de trois rapports en faveur de cette atteinte:

- . Augmentation des rapports myoinositol/créatine et choline/créatine mesurés à 1.3 et 1.24 respectivement au TE court.
- . Augmentation du rapport choline/créatine à 1.27 au TE long.

Absence de diminution du pic de N-Acetylaspartate (NAA).

# Liste des figures

**Figure 1.** Chromatographie des acides organiques urinaires (CAOU).....p.27.

**Figure 2.** Les taux de glycémie, d'insulinémie, de peptide C, d'AGL et de 3-OH Butyrate durant l'épreuve de jeûne.....p.29.

**Figure 3.** IRM cérébrale et cervicale en coupe sagittale, pondération T2 Flair.....p.30.

**Figure 4.** IRM cérébrale, coupe axiale en séquences FLAIR, et écho de spin pondérée T1 avec les séquences de spectroscopie monovoxel à TE long et TE court.....p.31.

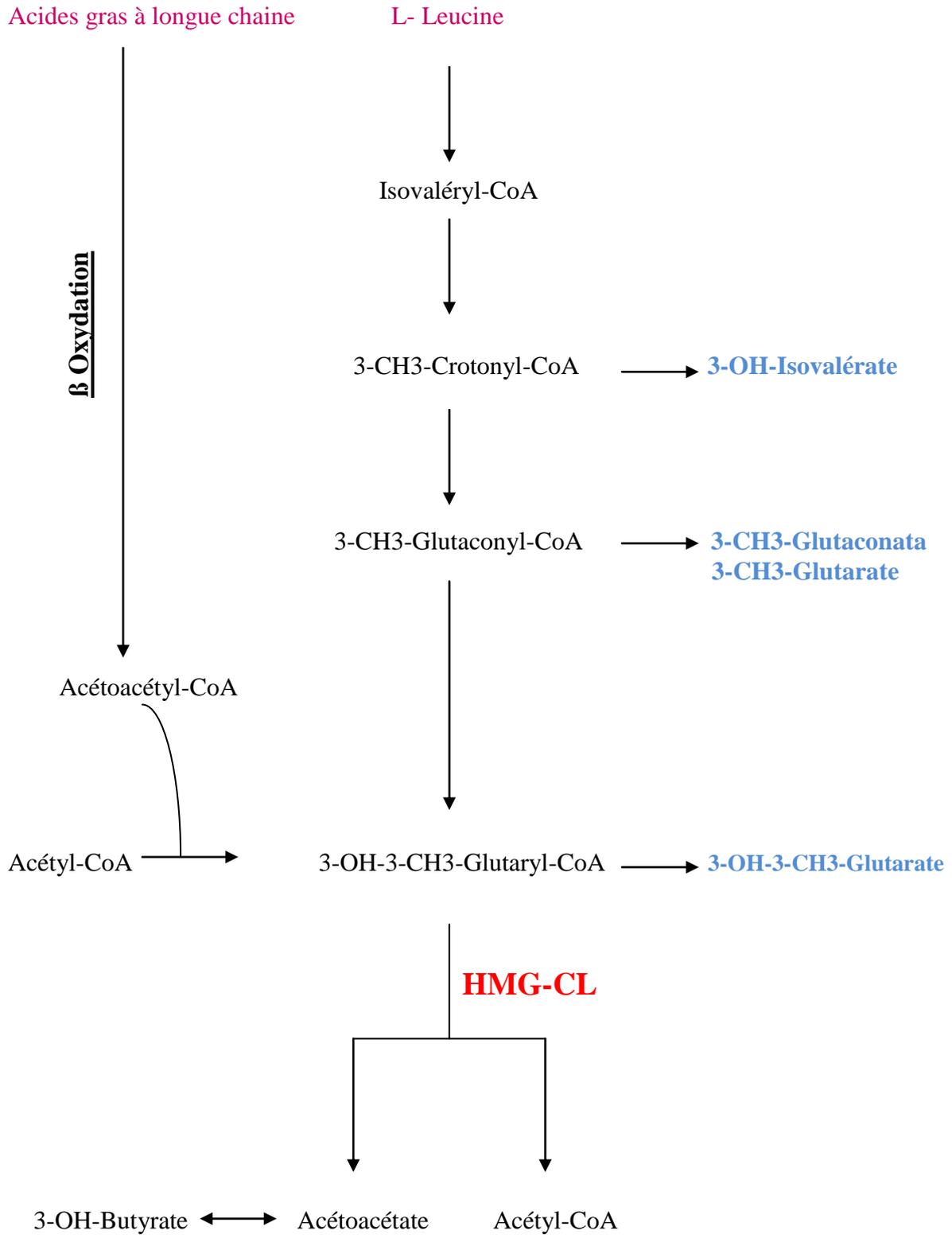
## Liste des tableaux

**Tableau I.** Profil des acides organiques urinaires avant et après prise en charge....p.28.

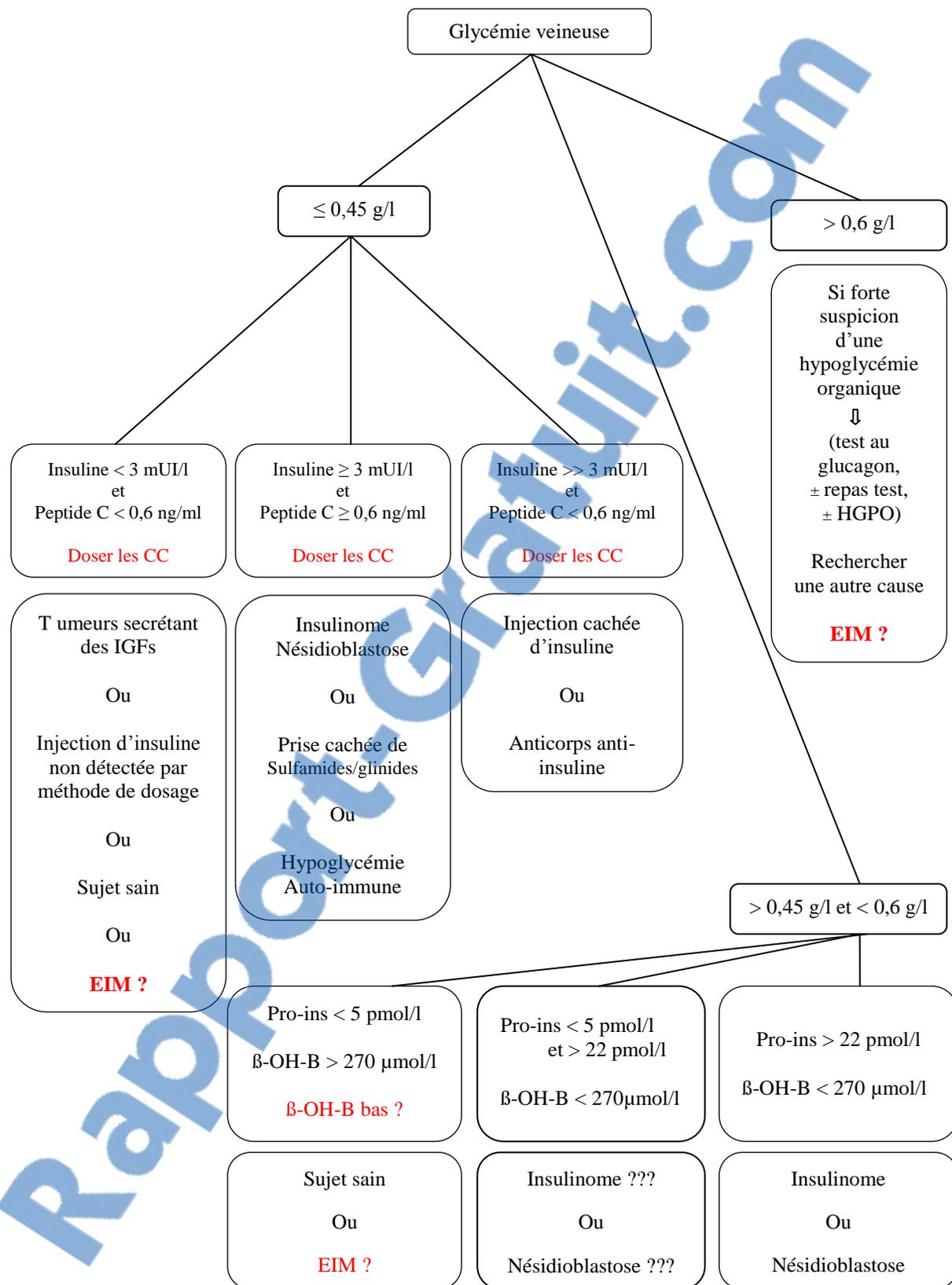
**Tableau II.** Les taux de CC à jeun et en phase post-prandiale, au moment du diagnostic.....p.29.

# Table des matières

Abréviations.....	p.8.
Plan .....	p.9.
Résumé.....	p.13.
Introduction.....	p.14.
Cas clinique.....	p.15.
Discussion.....	p.17.
Conclusion.....	p.23.
Références bibliographiques.....	p.24.
Tableaux & figures.....	p.27.
Liste des figures.....	p.32.
Liste des tableaux.....	p.33.
Table des matières.....	p.34.
Annexes.....	p.35.



*Annexe 1. β-oxydation des AGL et catabolisme de la L-Leucine au niveau mitochondrial Hépatique (13) .*



**Annexe 2.** Arbre décisionnel proposé par le consensus de 2013 de la société Française d'Endocrinologie (SFE), relatif à la réalisation pratique et à l'interprétation d'une épreuve de jeûne (33).

Pro-ins : Proinsuline, β-OH-B : β-OH-Butyrate