

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 1991

Thèse n° 193

LA LEUCINOSE INTERMITTENTE

à propos d' un cas



106 011366 3

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 12 Décembre 1991

PAR

Marie Josette FOURNIER

née le 15 Septembre 1962 à LIMOGES (HAUTE VIENNE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER, _____ Président

Monsieur le Professeur BOULESTEIX, _____
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR, _____
Monsieur le Professeur VANDROUX, _____ } Juges

Monsieur le Docteur RONAYETTE, _____ Membre invité

Sirip: 346 108



Ex 1

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1991

Thèse n°193

LA LEUCINOSE INTERMITTENTE

à propos d' un cas

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 12 Décembre 1991

PAR

Marie Josette FOURNIER

née le 15 Septembre 1962 à LIMOGES (HAUTE VIENNE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER, _____ Président

Monsieur le Professeur BOULESTEIX, _____
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR, _____ } Juges
Monsieur le Professeur VANDROUX, _____

Monsieur le Docteur RONAYETTE, _____ Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes

LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur BOUQUIER,
Professeur des Universités de Clinique de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de service,

En remerciement du grand honneur que vous
nous faites d'accepter la présidence de cette
thèse,
et en témoignage de notre profond respect.

A NOTRE JURY

Monsieur le Professeur BOULESTEIX,
Professeur des Universités de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de service,

Vous avez accepté de siéger à notre thèse.
Veuillez trouver ici l'assurance de notre
respectueuse considération.

Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR,
Professeur des Universités de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux,

Soyez remercié d'avoir accepté de juger
ce travail.
Veuillez trouver l'expression de notre
profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur VANDROUX,
Professeur des Universités de Biophysique,
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de service,

Avec nos remerciements pour avoir accepté
de siéger à notre thèse.

A Monsieur le Docteur RONAYETTE,
Médecin des Hôpitaux,

Avec nos remerciements pour avoir accepté
de siéger à notre thèse.

PLAN

====

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

CHAPITRE 2 : HISTORIQUE

CHAPITRE 3 : METABOLISME DES ACIDES AMINES RAMIFIES

I - RAPPEL SUR LES ACIDES AMINES :

- A - Acides aminés indispensables dans l' alimentation
- B - Acides aminés non indispensables dans l' alimentation
- C - Evaluation des besoins et des apports en protéines et en acides aminés

II - CLASSIFICATION DES ACIDES AMINES :

- A - Les acides aminés aliphatiques
- B - Les acides aminés cycliques

III - LES VOIES METABOLIQUES CONDUISANT A LA FORMATION DE LA LEUCINE, DE LA VALINE ET DE L' ISOLEUCINE

IV - METABOLISME DES ACIDES AMINES RAMIFIES

- A - Définition
- B - Métabolisme normal des acides aminés à chaîne ramifiée
 - 1) Désamination et formation des acides cétoniques
 - 2) Décarboxylation oxydative des acides alpha cétoniques
 - 3) Dégradation des acides gras
 - 4) Les étapes ultérieures

V - METABOLISME ANORMAL DE LA L ISOLEUCINE

CHAPITRE 4 : CAS CLINIQUE

I - ANTECEDENTS PERSONNELS

II - ANTECEDENTS FAMILIAUX

III - HISTOIRE DE LA MALADIE

IV - EXAMENS A L'ENTREE DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE , A 19 HEURES

V - EVOLUTION DANS LE SERVICE

A - 15 mai 1991 à 22 heures

B - 16 mai 1991

C - Transfert vers 18 heures en réanimation infantile

D - 17 mai 1991 à 8 heures

E - 17 mai 1991 à 23 heures

VI - EN RESUME

CHAPITRE 5 : SEMIOLOGIE CLINIQUE

I - LA FORME AIGUE CLASSIQUE NEONATALE

A - L'âge de début

B - Les troubles digestifs

C - Les troubles respiratoires

D - Les troubles neurologiques

E - Autres signes cliniques

F - L'odeur

G - Evolution

II - LA FORME INTERMITTENTE

- A - Le début est constamment retardé
- B - Les accès
- C - L'absence d'atteinte mentale
- D - Remarque

III - LA FORME INTERMEDIAIRE

IV - LA FORME THIAMINO DEPENDANTE

V - DEFICIT EN DIHYDROLIPOYL DESHYDROGENASE

CHAPITRE 6 : EXAMENS PARACLINIQUES ET DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES

I - SIGNES BIOLOGIQUES DE LA MALADIE

- A - Signes d'orientation
- B - Signes de certitudes
- C - Signes secondaires
- D - Examens biologiques standards non spécifiques

II - EXAMENS PARA CLINIQUES SPECIALISES

CHAPITRE 7 : ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - LESIONS DES ORGANES

- A - Le système nerveux
- B - Lésions des autres organes

II - ETUDE HISTOCHIMIQUE

CHAPITRE 8 : SEMIOLOGIE BIOCHIMIQUE

I - INTRODUCTION

II- LES DONNEES BIOLOGIQUES

A - Le déficit enzymatique

- 1) Preuves indirectes
- 2) Preuves directes
- 3) Dosages enzymatiques
- 4) Progrès dans la compréhension de la décarboxylation oxydative
- 5) Effet de l'insuline sur la cinétique de la leucine dans la leucinose

B - Les anomalies secondaires

- 1) La présence d'allo l isoleucine
- 2) Elevation des dérivés indoliques urinaires
- 3) L' hypoglycémie
- 4) Augmentation de l' acide alpha céto glutarique
- 5) Hyperuricémie

III - LES SYMPTOMES

IV - CAS PARTICULIER DE LA FORME THIAMINO DEPENDANTE

CHAPITRE 9 : ETUDE GENETIQUE

I - LE DEPISTAGE DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME : PRINCIPES GENERAUX

- 1) Les maladies en cause
- 2) Les sources d'erreurs du diagnostic
- 3) Les principes généraux de l'exploration

II - FREQUENCE, TRANSMISSION ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA LEUCINOSE

III - LE DEPISTAGE NEONATAL OU METHODE DE "SCREENING"

- 1) L' intérêt de faire un dépistage systématique biologique chez le nouveau- né
- 2) Y' a- t- il ou non intérêt à faire un dépistage systématique de masse de la leucinose ?
- 3) Méthode de dépistage néonatal de la leucinose
- 4) Remarques

IV - METHODES D' ETUDES DES HETEROZYGOTES

- 1) Les épreuves de charge en acides aminés ramifiés
- 2) Mesure de l' activité décarboxylasique
- 3) Etude enzymatique des cultures de fibroblastes cutanés
- 4) Utilisation de cellules lymphoblastiques transformées par un virus

V - DIAGNOSTIC ANTENATAL

- 1) Généralités sur le diagnostic prénatal des maladies héréditaires du métabolisme
- 2) Dépistage de la leucinose par méthode enzymatique

VI - LE CONSEIL GENETIQUE

- 1) Aux parents d' abord
- 2) Aux frères et soeurs des parents
- 3) Aux autres enfants : frères et soeurs du malade

VII - HETEROGENEITE GENETIQUE DE LA LEUCINOSE

VIII - GENIE GENETIQUE

- 1) Le clonage des gènes humains
- 2) Le diagnostic biologique par sondes moléculaires
- 3) La thérapie génique

CHAPITRE 10 : DISCUSSION ENTRE NOTRE OBSERVATION ET LA LITTERATURE

I - UN BREF RAPPEL DE NOTRE OBSERVATION

II - RAPPEL DES DIFFERENTS CAS DE LEUCINOSE INTERMITTENTE DE LA LITTERATURE

III - ELEMENTS CLINIQUES ORIENTANT VERS UNE LEUCINOSE INTERMITTENTE

- 1) Circonstances de découverte
- 2) Les manifestations neurologiques
- 3) La cétonurie
- 4) L' acidose métabolique
- 5) L' hypoglycémie
- 6) Développement psychomoteur
- 7) L' évolution des troubles biochimiques
- 8) L' étude de l' activité décarboxylasique
- 9) Discussion génétique
- 10) Remarque

IV - EN RESUME

CHAPITRE 11 : DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

I - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC CERTAINES PATHOLOGIES AUTRES QUE CELLES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC DEUX DEFICITS ENZYMATIQUES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES QUI MERITENT UNE ATTENTION PARTICULIERE

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC LES AUTRES PATHOLOGIES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES AVEC LA LEUCINOSE, EN FONCTION DES SIGNES CLINIQUES PRINCIPAUX

V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES AVEC LA LEUCINOSE, EN FONCTION DES SIGNES BIOLOGIQUES PRINCIPAUX

CHAPITRE 12 : TRAITEMENT

I - LES METHODES D'EPURATION A LA PHASE AIGUE

- A - L' exsanguino- transfusion
- B - La dialyse péritonéale
- C - L' hémodialyse et l' hémofiltration
- D - La diurèse osmotique
- E - La reprise alimentaire
- F - Remarques

II - BUT ET PRINCIPE DU REGIME PAUVRE EN ACIDES AMINES RAMIFIES

- 1) Besoins minimums et tolérance en leucine, isoleucine et valine
- 2) La composition des aliments
- 3) Evaluation des besoins

III - MODALITES PRATIQUES

- 1) Quelques règles à respecter
- 2) Le régime comporte deux parties

IV - SURVEILLANCE DU REGIME

- 1) Surveillance clinique
- 2) Les contrôles biologiques

3) Contrôle électro-encéphalographique

V - RESULTAT DU TRAITEMENT DANS LA LEUCINOSE AIGUE NEONATALE

VI - LA LEUCINOSE INTERMITTENTE

- 1) Le traitement des accès
- 2) Le traitement au long cours
- 3) Résultat du traitement

VII - LA FORME INTERMEDIAIRE

VIII - LA FORME THIAMINE DEPENDANTE

CHAPITRE 13 : CONCLUSION

CHAPITRE 14 : BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

La leucinose, également appelée maladie des urines à odeur de sirop d'érable (maple syrup urine disease) ou cétoacidurie à chaîne ramifiée, est une affection métabolique héréditaire à transmission autosomique récessive, concernant les trois acides aminés ramifiés : la leucine, l'isoleucine et la valine.

Cette affection a été individualisée sur le plan clinique par MENKES et coll. en 1954, et sur le plan biochimique par WESTALL et coll en 1957. Elle a été localisée au niveau de la décarboxylation oxydative des acides alpha cétoniques ramifiée en 1959, simultanément par DANCIS, WESTALL et coll., MENKES, MACKENZIE et WOOLF.

Depuis la description initiale, il y a à notre connaissance dans la littérature mondiale, une centaine d'observations publiées.

Les nombreux travaux récents effectués en biochimie et en génétique, que nous verrons ultérieurement, permettent de mieux comprendre ce déficit enzymatique.

La leucinose, dans sa forme aiguë à révélation néonatale, est une maladie rare, qui se traduit, après un intervalle libre de quelques jours après la naissance, par des troubles digestifs, neurologiques, respiratoires, engendrant un tableau de détresse "néonatale" grave, mettant en jeu le pronostic vital immédiat..

A côté de cette forme dite classique, il a été individualisé quatre autres "variantes" de la leucinose : intermédiaire, intermittente, thiamino-dépendante, déficit en dihydrolipoyl déshydrogénase.

La leucinose, dans sa forme intermittente, va être étudiée ici, à partir de l'observation d'un enfant hospitalisé au CHU de LIMOGES.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel historique de la maladie suivi d'un rappel biochimique du métabolisme normal des acides aminés ramifiés. Nous présenterons ensuite notre observation personnelle. Puis nous décrirons le tableau clinique, biologique, anatomo-pathologique et physiopathologique de la leucinose. Nous poursuivrons par son étude génétique, avec l'importance du diagnostic prénatal. Puis nous comparerons notre observation avec les différents cas de leucinose intermittente publiés jusqu'à ce jour. Nous terminerons ce travail sur l'analyse des diagnostics différentiels et sur les possibilités thérapeutiques actuelles.

CHAPITRE 2

HISTORIQUE

En 1954, MENKES et Coll. (16), (29), (70), (102), (154), (190), (221), décrivent la maladie des "urines à odeur de sirop d'érable" chez quatre nourrissons d'une fratrie de six enfants qui souffrent d'une encéphalopathie sévère, d'évolution rapidement mortelle et dont l'urine dégage une odeur forte rappelant celle du sirop d'érable.

En 1957, WESTALL et DANCIS (16), étudient le cas d'un nourrisson de 20 mois présentant une oligophrénie avec hypertonie musculaire associée à une odeur particulière des urines. L'analyse des urines montre une élévation importante de la leucine.

En 1959, MENKES, DANCIS, LEWITZ et WESTALL travaillant aux Etats-Unis et en Angleterre sur les urines congelées du même malade, aboutissent aux mêmes conclusions : il existe une augmentation importante des acides aminés à chaîne ramifiée (Leucine, Valine, Isoleucine), ainsi que de la Méthionine et des acides alpha cétoniques correspondants. Ces résultats sont confirmés à Oxford, la même année par MACKENZIE ET WOOLF (16). Ces auteurs pensent qu'il existe un "bloquage métabolique". Ils le localisent par des études biochimiques au niveau de la décarboxylation oxydative des acides alpha cétoniques ramifiés. Il reste cependant à expliquer l'élévation du pic de Méthionine. WOOLF propose d'appeler cette maladie : "Leucinose".

En 1960, en Angleterre DENT et WESTALL, puis aux U.S.A., SNYDERMANN et NORTON mettent au point un essai de régime entièrement synthétique à base de gélatine ou d'hydrolysats de caséine ou une mixture d'acides aminés.

En 1962, NORTON et Coll., grâce à l'amélioration des techniques de chromatographie sur résines échangeuses d'ions des acides aminés, identifient l'allo-isoleucine comme responsable du faux pic de Méthionine. L'allo-isoleucine est un dérivé par enolisation de l'isoleucine.

En 1962 également, MORRIS décrit une variante "intermittente et tardive" de la leucinose dans une famille californienne (où un second cas fut identifié ultérieurement).

En 1963, DANCIS, HUTZLER et LEWITZ mettent au point, à partir de leucine marquée au ^{14}C , une technique permettant de déceler le déficit enzymatique incriminé dans la leucinose, sur les leucocytes périphériques et les fibroblastes des malades. En Allemagne, LINNEWEH et GOEDDE, ainsi que DANCIS aux Etats-Unis appliquent cette technique au dépistage des hétérozygotes.

En 1964, REY et Coll. utilisent les techniques de dialyse péritonéale pour traiter les phases aiguës.

En 1970, SCHULMANN (69) décrit une nouvelle variante de la leucinose : la forme intermédiaire, chez un garçon de 19 mois présentant un léger retard des acquisitions psychomotrices.

En 1971, SCRIVER et Coll. (69) découvrent une forme de leucinose thiamino-dépendante.

En 1972, RUDIGER et LANGENBECK localisent le trouble au niveau de la première étape de la décarboxylation.

En 1976, HAWARTH et coll. (132) décrivent le déficit en déshydrogénase du dihydrolipoyl (E_3) comme une variante de la leucinose.

En 1978, PETIT et Coll. (173) ont purifié le complexe enzymatique, intervenant dans la décarboxylation oxydative des acides alpha-céto-ramifiés : Le complexe déshydrogénase.

En 1981, CHUANG et Coll. (33), (35), (97), (194), ont étudié l'activité des trois enzymes de ce complexe (E_1 - E_2 et E_3) et ont démontré le déficit de E_1 comme responsable de la leucinose.

En 1985, REED (104), (118), (179), montre que l'unité E_1 de ce complexe multi-enzymatique est divisé en deux sous-unités :

. $E_{1\alpha}$

. $E_{1\beta}$

De 1985 à 1991, de nombreux auteurs ont découvert des mutations affectant le complexe déshydrogénase (58), (74), (142), (153), (238), (239).

En 1988, HU et coll. (114) isolent le cDNA codant pour le précurseur $E_{1\alpha}$ décarboxylase du complexe déshydrogénase chez les bovins.

En 1989, OTULAKOWSKI et TUI (143) mettent en évidence les gènes codant pour les sous-unités humaines $E_{1\beta}$ - E_3 .

En 1989 également, LITWER (140), a fait une démonstration de restauration de l'activité déshydrogénase par thérapie génique.

CHAPITRE 3

METABOLISME DES ACIDES AMINES RAMIFIES

I - RAPPEL SUR LES ACIDES AMINES (5), (151), (222), (223) :

On retrouve 20 acides aminés dans les protéines des mammifères.

Si, lors de la synthèse protéique, il manque un seul de ces acides aminés, celle-ci s'arrête (172).

Les humains et les animaux ne peuvent synthétiser que la moitié des acides aminés requis.

On appelle donc :

* acides aminés indispensables dans l'alimentation : ceux qui doivent être fournis par les aliments. Ils sont au nombre de 8 chez l'homme.

* acides aminés non indispensables dans l'alimentation : ceux qui peuvent être synthétisés par l'homme.

A - Acides aminés indispensables dans l'alimentation :

La biosynthèse de ces acides aminés se fait à partir :

- * de glutamate,
- * de l'aspartate,
- * d'intermédiaires amphiboliques.

1 - Biosynthèse des acides aminés indispensables dans l'alimentation à partir du glutamate :

- * Arginine : acide aminé indispensable dans l'alimentation des humains en croissance.

2 - Biosynthèse des acides aminés indispensables dans l'alimentation, à partir de l'Aspartate :

- * Méthionine,
- * Thréonine,
- * Lysine,
- * Isoleucine,

3 - Biosynthèse des acides aminés indispensables dans l'alimentation à partir d'intermédiaires amphiboboliques :

- * Lysine,
- * Leucine,
- * Valine,
- * Isoleucine,
- * Histidine.

Pour la leucine, Valine et Isoleucine, les tissus des mammifères renferment les transaminases qui catalysent de façon réversible, l'interconversion de ces 3 acides aminés en leurs acides alpha cétoniques correspondants.

Ceci explique la capacité des acides cétoniques appropriés, de remplacer leurs acides aminés dans la ration alimentaire.

B - Acides aminés non indispensables dans l'alimentation

Ces acides aminés sont formés :

- * à partir d'intermédiaires amphiboliques,
- * ou à partir d'autres acides aminés.

- 1 - formés à partir d'intermédiaires amphiboliques :
 - * Alanine,
 - * Aspartate,
 - * Glutamine,
 - * Glutamate,
 - * Asparagine,
 - * Sérine,
 - * Glycine.

- 2 - formés à partir d'autres acides aminés non indispensables dans l'alimentation :
 - * Proline,
 - * Hydroxyproline.

- 3 - formés à partir d'acides aminés indispensables dans l'alimentation :
 - * Cystéine,
 - * Tyrosine,
 - * Hydroxyline.

C - Evaluation des besoins et des apports en protéines et en acides aminés (151) :

Cette évaluation est regroupée dans le tableau ci-contre.

EVALUATION DES BESOINS ET DES APPORTS EN PROTEINES ET EN ACIDES AMINES *

	BESOIN (mg/kg Poids corporel/jour)			APPORT (g/jour)	
	Nourrisson (4-6 mois)	Enfant (10-12 ans)	Adulte	Adulte (70 kg) Ration alimentaire*	Apport évalué chez l'adulte américain#
Protéines	2000	1400	800	56	101
animales
végétales
Acides aminés essentiels					
Histidine	33	?	?	?	?
Isoleucine	93	28	12	0,84	5,3
Leucine	135	42	16	1,12	8,2
Lysine	99	44	12	0,84	6,7
Méthionine (et cystéine)	49	22	10	0,70	2,1
Phénylalanine (et tyrosine)	141	22	16	1,12	4,7
Thréonine	68	28	8	0,56	4,1
Tryptophane	21	4	3	0,21	1,2
Valine	92	25	14	0,98	5,7

* Données d'après Recommended Dietary Allowances, 9^e éd. Food and Nutritional Board, National Research Council-National Academy of Sciences, 1980.

Données provenant de Munro H.N. et Crim, M. The Proteins and amino acids. Dans: Goodhart, R.S. et Shils, M.E. Modern Nutrition in Health and Disease, 6^e éd. Lea & Febiger, 1980.

II - CLASSIFICATION DES ACIDES AMINES (18), (20), (21), (22),
(223) :

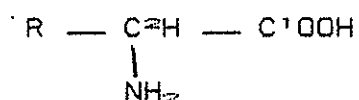
- Les acides aminés sont des acides carboxyliques porteurs de fonctions amines. .

- Le carbone carboxylique porte le numéro 1, le suivant est appelé, selon les nomenclatures : carbone 2 ou carbone α .

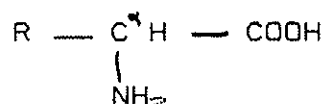
- La plupart des acides aminés naturels et en particulier ceux qui existent dans les protéines, portent leurs fonctions amines sur le carbone α .

- C'est pour cette raison que ces acides sont appelés : acides α aminés.

- La formule générale des acides aminés est :



ou



- Ils diffèrent entre eux par la nature chimique du radical R.

- Il existe quelques autres acides aminés, dont certains ne portent pas leur fonction amine sur le carbone α .

A - Les acides aminés aliphatiques :

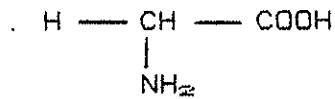
1 - Les acides aminés à chaîne hydrocarbonnée :

---> la glycine (G) :

ou glycocolle

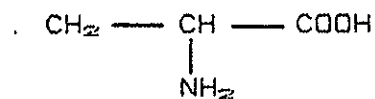
ou acide α -amino-acétique

. R = H



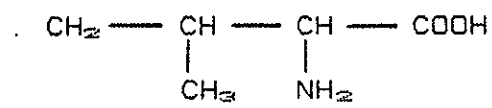
---> l'alanine (Ala) :

ou acide α -amino-propionique



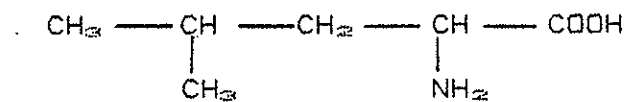
---> la valine (Val) :

ou acide α -amino-isovalérique



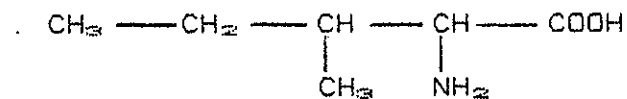
---> la leucine (Leu) :

ou acide α -amino-isocaproïque



---> l'Isoleucine (Ile)

ou acide α -amino- β méthyl-valérique



- La valine, la leucine, et l'isoleucine sont trois acides aminés à chaîne hydrocarbonée, apolaire.

- L'homme et la plupart des animaux sont incapables d'en faire la synthèse. Ils doivent donc être apportés par

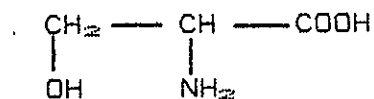
l'alimentation : ils sont indispensables ou essentiels.

Ces 3 acides aminés sont ramifiés et ce sont eux qui sont concernés dans la maladie métabolique héréditaire que nous allons étudier : la leucinose ou maladie des urines à sirop d'érable (maple syrup urine disease) ou ceto-acidurie à chaîne ramifiée.

2 - Les acides aminés hydroxylés :

---> la sérine (Ser) :

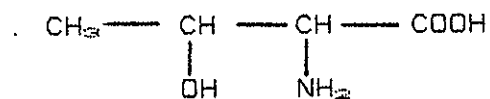
ou acide α -amino- β -hydroxypropionique



---> la thréonine (Thr) :

ou acide α -amino- β -hydroxybutyrique

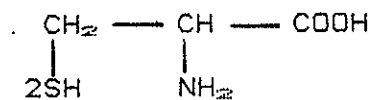
. C'est un acide aminé indispensable pour l'homme.



3 - Les acides aminés sulfurés :

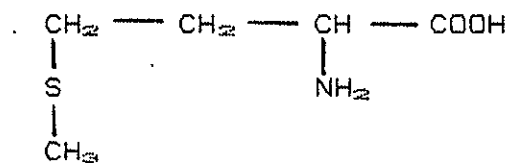
---> la cystéine (Cys) :

ou acide α -amino- β -mercapto-propionique



---> la méthionine (Met) :

ou acide α -amino- γ -méthyl mercapto-butyrrique

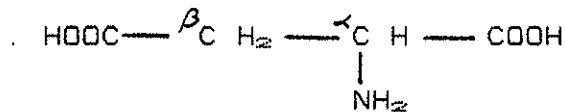


. Acide aminé indispensable à l'homme, présent dans de nombreuses protéines en faible quantité.

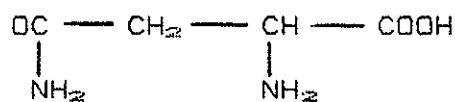
4 - Les acides aminés décarboxyliques et leurs amides

---> l'acide aspartique (Asp) :

ou acide amino succinique

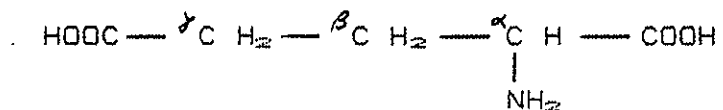


. On rattache toujours à l'acide aspartique son dérivé amidé : l'asparagine :

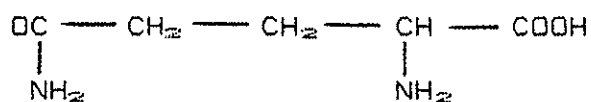


---> l'acide glutamique (Glu) :

ou acide- α -amino-glutarique



. Le carboxyl γ peut être transformé en amide : la glutamine :

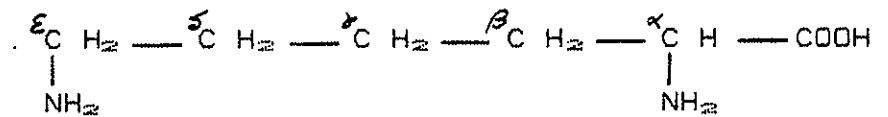


Les acides aspartique et glutamique sont très répandus dans les protéines. Ils jouent un rôle important dans les processus de transamination.

5 - Les acides aminés basiques :

---> la lysine (Lys) :

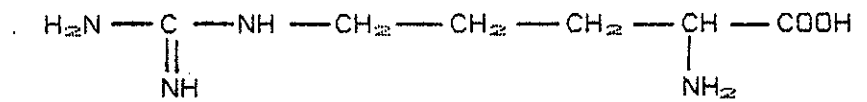
ou acide α - ϵ -diamino-caproïque



. acide aminé indispensable à l'homme.

---> l'arginine (Arg) :

ou acide α -amino- δ - guanidino-valérique



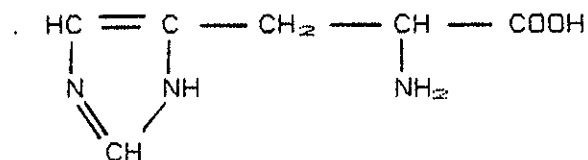
groupement

guanidique

---> l'histidine (His) :

ou acide α -amino- β -imidazole-propionique

ou imidazolyl-alanine.

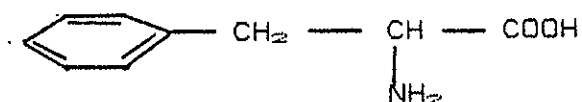


B - Les acides aminés cycliques

1 - Les acides aminés aromatiques :

---> la phénylalanine (Phe) :

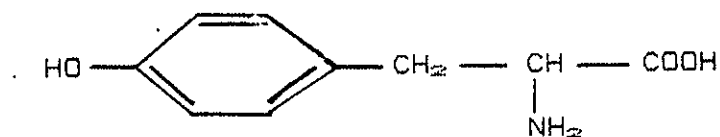
ou acide α -amino- β -phénylpropionique



.. indispensable à l'homme.

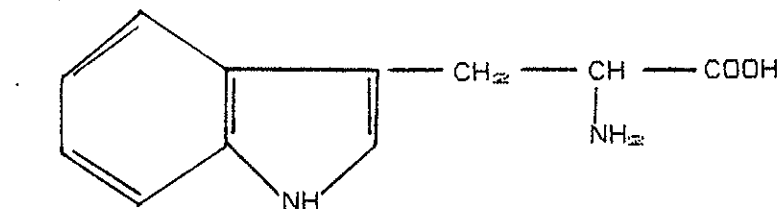
---> la tyrosine (Tyr) :

ou acide α -amino- β -(para-hydroxy-phényl) propionique



---> le tryptophane (Trp) :

ou acide α -amino- β -indole-propionique
ou β -indolyl-alanine

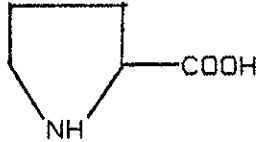


.. indispensable à l'homme.

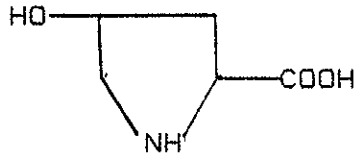
2 - Les acides aminés hétérocycliques :

----> la proline (Pro) :

ou acide pyrrolidine-2-carboxylique



----> l'hydroxyproline :



III - LES VOIES METABOLIQUES CONDUISANT A LA FORMATION DE LA
LEUCINE, DE LA VALINE, DE L'ISOLEUCINE (145) :

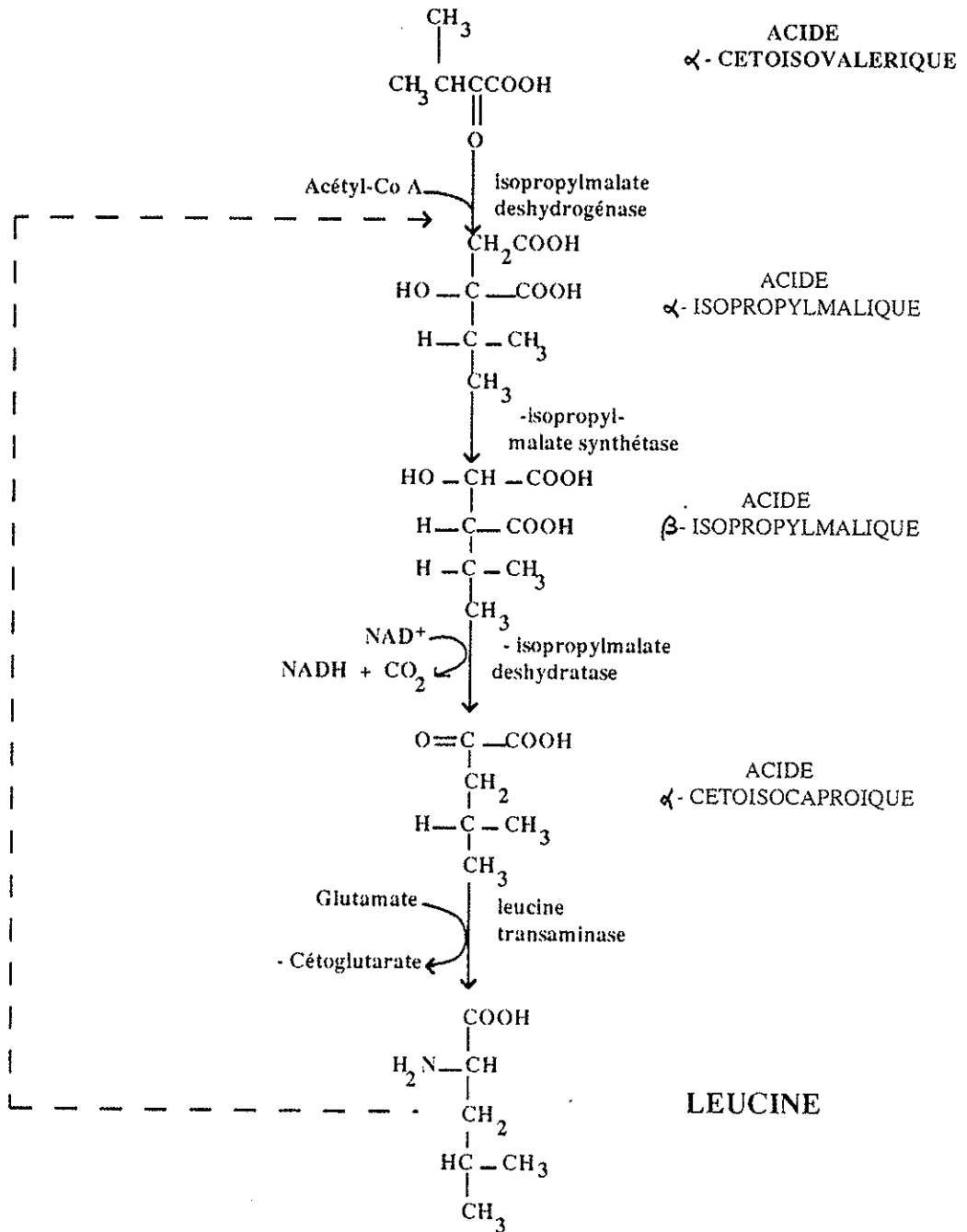
Ces 3 acides aminés aliphatiques, à chaîne hydrocarbonée, ont des voies de synthèse très semblables.

1 - La leucine :

- La formation de la leucine (schéma ci-contre), débute par la condensation de l'acide alpha-céto-iso-valérique, avec l'acétyl coenzyme A dérivé du pyruvate. On obtient l'alpha-isopropylmalique.

- puis, formation de l'acide beta-iso-propylmalique et de l'acide alpha-cétoisocaproïque, dans le cycle de Krebs.

VOIE CONDUISANT A LA LEUCINE (145)



2 - La valine et l'isoleucine :

- Les voies conduisant à la valine et à l'isoleucine (schémas ci-contre), qui sont catalysées par le même ensemble d'enzymes, commencent par la formation d'alpha-céto-acides :

* l'acide pyruvique,

* l'acide cétobutyrique.

- Sur l'acide cétobutyrique, se greffe un groupement acétaldehyde actif, issu de pyruvate, sous la forme d'alpha-hydroxy-éthyl-thiamine pyrophosphate.

- Ces produits sont les **alpha-acéto-alpha-hydroxy-acides correspondants**.

- Ces acides subissent une réduction avec migration simultanée d'un groupement éthyl ou méthyl : cette réaction est analogue au ré-arrangement céto-lique.

- Les produits sont ensuite **déshydratés** en analogues alpha cétoniques de l'isoleucine et de la valine, puis **aminés** par les transaminases.

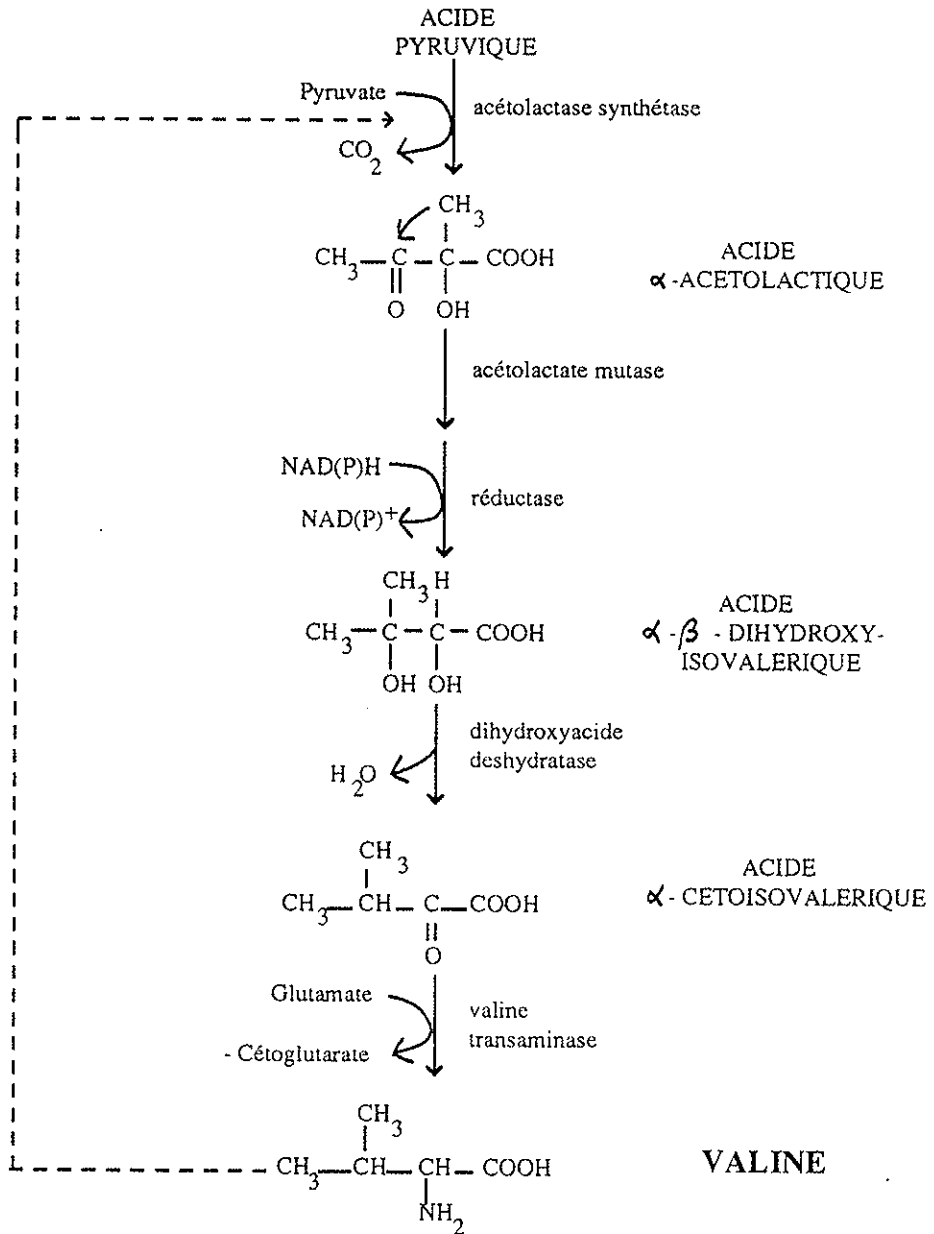
IV - METABOLISME DES ACIDES AMINES RAMIFIES (16), (18), (20), (21), (22), (69), (137) :

A - Définition :

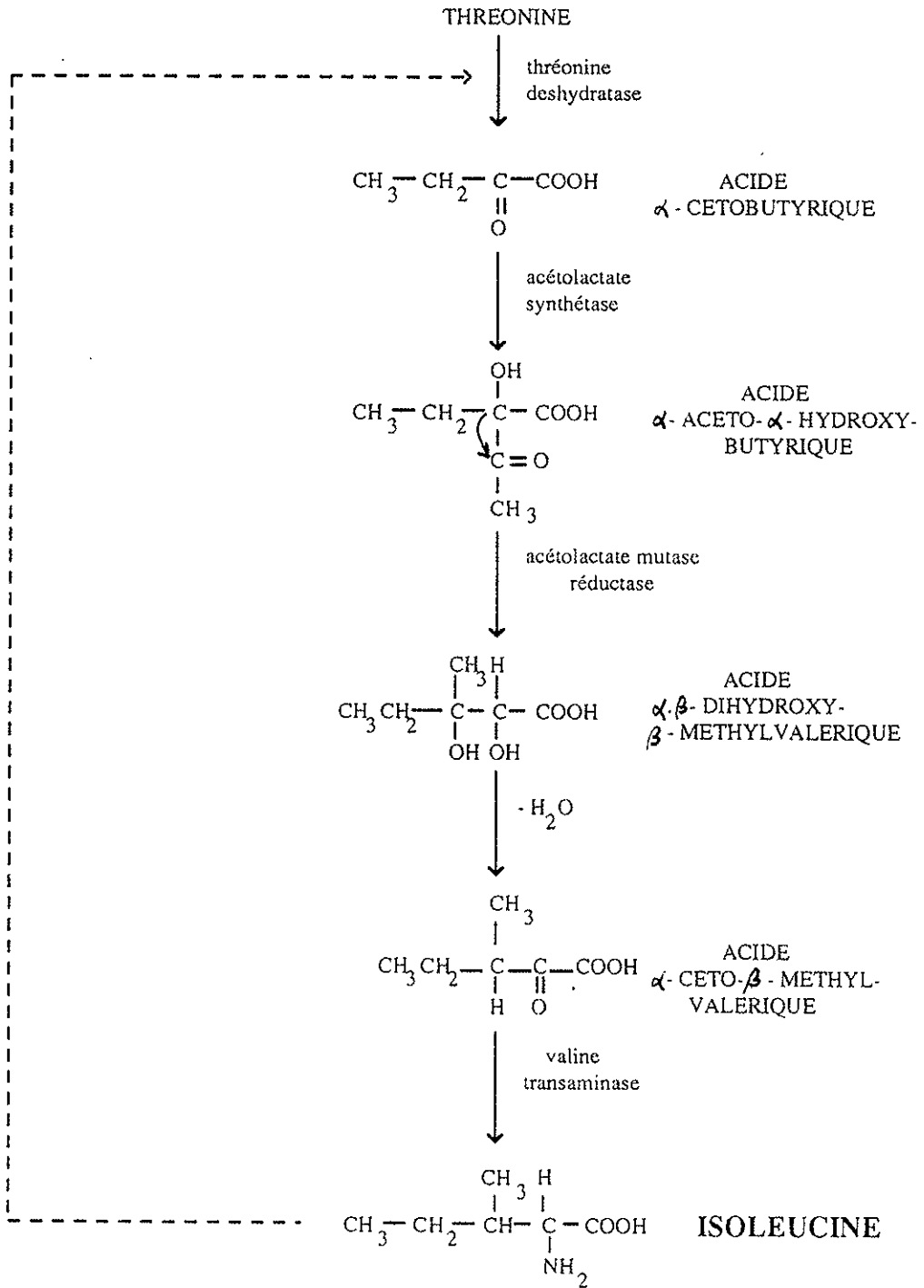
La leucine, l'isoleucine et la valine sont des acides alpha aminés, **aliphatiques ramifiés**.

Chacun possède un groupement méthyl branché sur une chaîne linéaire à quatre atomes de carbone pour la valine et à cinq atomes de carbone pour la leucine et l'isoleucine.

VOIE CONDUISANT A LA VALINE



VOIE CONDUISANT A L' ISOLEUCINE



1 - Besoins minimums :

Ce sont des acides aminés indispensables chez l'homme.

Les besoins minimums ont été évalués à :

---> chez le nourrisson :

* 150 mg/kg/j pour la leucine,

* 126 mg/kg/j pour la valine,

* 105 mg/kg/j pour l'isoleucine.

---> chez l'adulte :

* 10 mg/kg/j.

Un équilibre d'apport de ces 3 acides aminés est un facteur nutritionnel important.

2 - Concentrations physiologiques :

a) dans le sérum et le plasma (16), (69) :

* pour la leucine :

---> chez le nourrisson :

10,2 +/- 2,8 mg/l (= 77 +/- 21 $\mu\text{mol/l}$).

---> chez l'enfant :

11,9 +/- 1,7 mg/l (= 90 +/- 13 $\mu\text{mol/l}$).

* Pour l'isoleucine :

---> chez le nourrisson :

5,2 +/- 1,1 mg/l (= 39 +/- 8 $\mu\text{mol/l}$).

---> chez l'enfant :

5,8 +/- 0,8 mg/l (= 44 +/- 6 $\mu\text{mol/l}$).

* Pour la valine :

----> chez le nourrisson :

18,9 +/- 4,5 mg/l (= 161 +/- 38 μ mol/l).

----> chez l'enfant :

31,2 +/- 2,4 mg/l (= 181 +/- 2 μ mol/l).

* Les valeurs sont variables avec l'âge, avec une augmentation des concentrations pendant la première année de vie, puis le taux se stabilise par la suite.

* L'équivalence μ mol/mg se fait selon les formules

. 1 μ mol de valine = 0,117 mg.

. 1 μ mol de leucine = 0,131 mg.

. 1 μ mol d'isoleucine = 0,131 mg.

b) dans le liquide céphalo-rachidien(16), (69) :

* Pour la leucine :

1,16 +/- 0,24 μ mol/100 ml

(= 0,15 +/- 0,03 mg/100 ml).

* Pour l'isoleucine :

0,50 +/- 0,09 μ mol/100 ml

(= 0,06 +/- 0,01 mg/100 ml).

* Pour la valine :

1,43 +/- 0,40 μ mol/100 ml

(= 0,16 +/- 0,04 mg/100 ml).

c) dans les urines (16), (69) :

L'excrétion est faible, correspondant à des taux de réabsorption de 99,5 %.

Elle est globalement inférieure à 30 mg/24 heures.

B - Métabolisme normal des acides aminés à chaîne ramifiée (18), (20), (21), (22), (69), (223) :

Les premiers processus de dégradation de ces acides aminés sont identiques et comportent deux étapes :

- * une **désamination** aboutissant à la formation des **acides alpha cétoniques** correspondants,
- * une **décarboxylation oxydative** de ces derniers composés, conduisant à des **acides gras**.

1 - Désamination et formation des acides cétoniques :

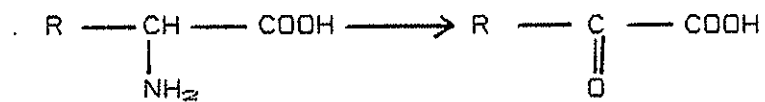
La désamination peut être réalisée de 2 façons, par :

- * oxydation enzymatique,
- * transamination.

a) oxydation enzymatique :

- . Réaction **irréversible**,
- . Nécessite l'intervention d'une enzyme : la **L-amino-acide oxydase**, qui catalyse la libération d'ammoniac,

. Processus **négligeable** en raison de la faible activité de l'enzyme et de sa distribution limitée.



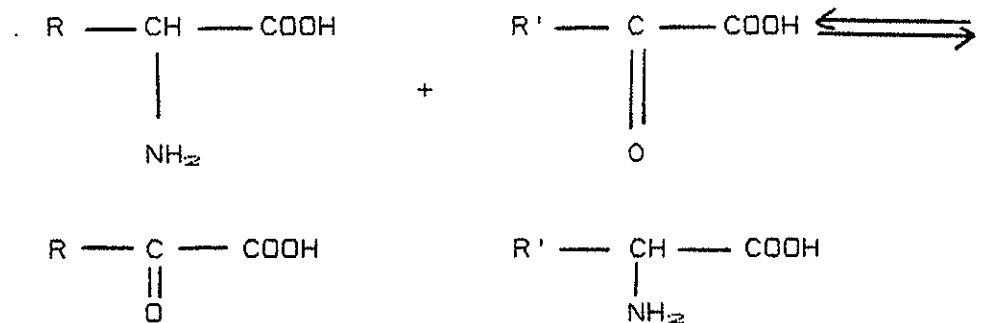
b) **transamination** :

. Réaction consistant en un transfert du groupe NH_2 sur un accepteur, en général l'acide α -cytoglutarique.

. Réaction **réversible** assurée par des transaminases dont le coenzyme est le phosphate de pyridexal (Vit B6).

. Ici, il n'y a pas de libération d'ammoniac.

. C'est une **voie de dégradation fondamentale** dans le cadre des acides aminés à chaîne ramifiée.



Par cette voie, les **acides α cétoniques** formés sont :

- * l'acide α -céto-isocaproïque (C.I.C) ou céto-leucine ;
- * l'acide α -céto-béta-méthyl-valérique (CBMV) ou céto-isoleucine ;

* l'acide alpha-céto-isovalérique (CIV) ou céto-valine.

Des études génétiques récentes (123), (162), ont confirmé l'existence de **plusieurs transaminases**. Ces études ont permis de mettre en évidence l'existence d'au moins deux loci :

* l'un au niveau du chromosome 12 ;

* l'autre au niveau du chromosome 19, codant pour des transaminases,

chacune des transaminases étant capable de catalyser la transamination des trois acides aminés ramifiés (164).

2 - Décarboxylation oxydative des acides alpha-cétoniques :

La deuxième étape de dégradation consiste en une décarboxylation oxydative des acides alpha cétoniques, à travers une séquence de réactions complexes.

Réaction irréversible.

C'est à ce niveau que siège l'anomalie de la leucinose. C'est pourquoi cette étape mérite une attention particulière.

Cette réaction aboutit à la formation :

* d'une molécule d'anhydride carbonique ;

* d'un acide gras dont la chaîne est à (n-1) atomes de carbone.

Cette décarboxylation est réalisée par un **complexe multienzymatique** de haut poids moléculaire. Ce complexe est semblable à celui catalysant la conversion du pyruvate en acétyl-COA.

Etant donné que l'acide alpha-céto-isocaproïque, l'acide alpha-céto-béta-méthyl-valérique, s'accumulent dans l'urine des patients atteints de leucinose, nous avons supposé que ces trois acides étaient décarboxylés par un complexe enzymatique unique (97), (132), (134).

Ce complexe a pu être purifié en 1978, à partir de mitochondries de rein de boeuf par PETIT et col.

* il est localisé au niveau de la membrane interne mitochondriale (57), (124), (168) ;

* il se compose de 3 enzymes :

---> la pyruvate décarboxylase : E_{1P} ,

---> la dihydrolipoyl transacétylase : E_{2P} ,

---> la dihydrolipoyl déshydrogénase : E_3 .

* De plus, ces auteurs ont démontré l'existence de 3 sous-unités :

---> les deux premières correspondent à la décarboxylase E_{1P} ;

---> la troisième correspond à la dihydrolipoyl transacétylase E_{2P} .

* Le composé E_1 est de nouveau constitué de deux sous-unités (REED EN 1985) :

---> sous unité $E_{1\alpha}$;

---> sous unité $E_{1\beta}$.

La sous-unité $E_{1\alpha}$ de ce complexe participe à la décarboxylation thiamine dépendante des acides alpha cétoniques ramifiés (240).

Contrairement au complexe réalisant la décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique, le compo-

sant E_3 est facilement dissocié du reste du complexe (35), (152).

L'activité de ce complexe est élevée dans le foie et le rein et il semble être plus faible au niveau du coeur et du muscle squelettique.

Cette distribution de l'activité est en opposition avec celle des transaminases intervenant dans la première partie du catabolisme des acides ramifiés.

Cette opposition entre les distributions tissulaires des deux premières enzymes de cette voie, a amené à supposer que les acides alpha cétoniques produits dans les tissus extra-hépatiques sont ensuite transportés vers le foie pour y être oxydés.

Nous allons maintenant envisager les différentes étapes de la décarboxylation oxydative des acides alpha-cétoniques ramifiés (schéma ci-contre) :

---> dans un premier temps :

* le diphosphate de thiamine intervient comme un médiateur dans l'élimination du dioxyde de carbone.

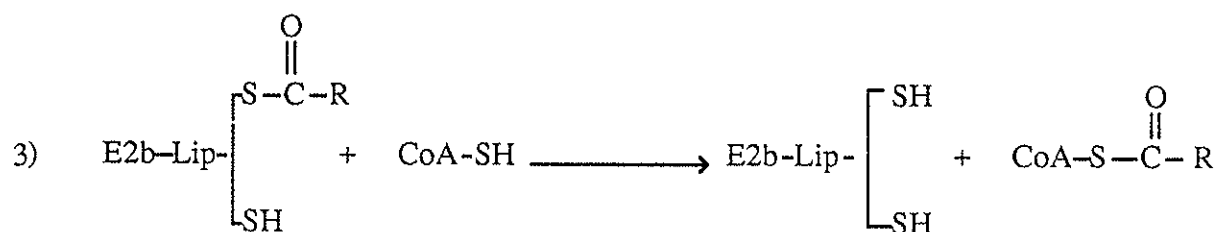
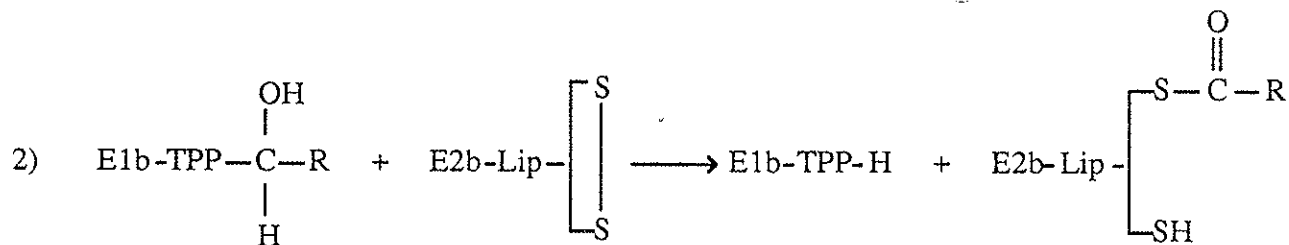
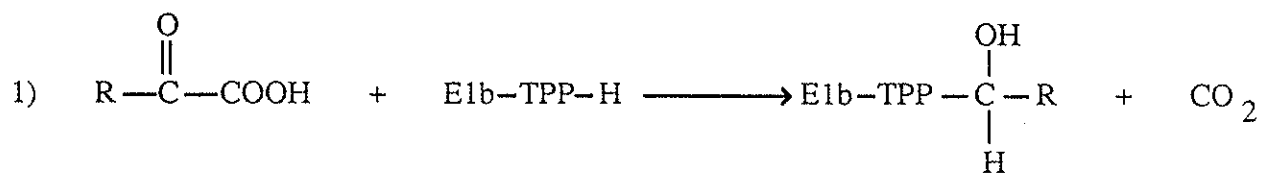
* il se lie de façon covalente au fragment décarboxylé.

* c'est une réaction réversible.

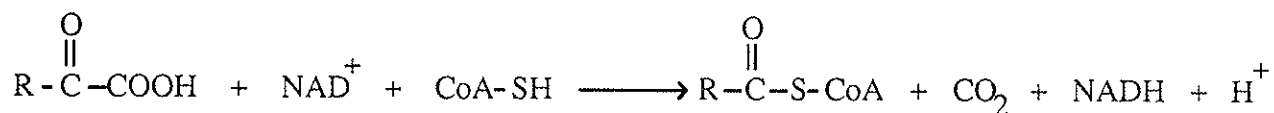
---> dans un deuxième temps :

* oxydation du complexe formé avec le diphosphate de thiamine par l'acide lipoïque catalysée par le composant E_{2B} du système multienzymatique.

DIFFERENTES ETAPES DE LA DECARBOXYLATION OXYDATIVE DES ACIDES ALPHA CETONIQUES RAMIFIES



Reaction globale:



* l'acide lipoïque est lié alors de façon covalente à l'acide décarboxylé et le diphosphate de thiamine est libéré.

* ceci complète l'oxydation de l'acide cétonique.

---> dans un troisième temps :

* régénération de l'acide lipoïque,

* le coenzyme A déplace l'acide lipoïque réduit, formant ainsi le dérivé coenzyme A de l'acide alpha cétonique décarboxylé.

---> dans un quatrième et cinquième temps :

* intervention de deux cofacteurs supplémentaires :

. le N.A.D. (Nicotinamide Adénine Dinucléotide),

. le F.A.D. (Flavine Adénine Dinucléotide).

* Cette décarboxylation oxydative conduit à la formation des trois acyl-coenzymes A suivants :

. l'isovaleryl-co A pour la leucine,

. l'alpha-méthyl-butyryl-co A pour l'isoleucine,

. l'isobutyryl-co A pour la valine.

3 - Dégradation des acides gras (22) :

Les acides gras ainsi formés vont subir une déshydrogénation réversible aboutissant à la formation d'acides gras insaturés toujours unis au coenzyme A.

On obtient donc :

* le bêta-méthyl-crotonyl-co A pour la leucine.

* le cinglyl-co A pour l'isoleucine.

* l'alpha-méthyl acrylyl-co A pour la valine.

4 - Les étapes ultérieures :

Elles sont différentes pour les 3 substrats.

La leucine est transformée en 3 molécules d'acétyl-co A par l'intermédiaire du béta-hydroxy-béta-glutaryl-co A.

L'isoleucine est finalement transformée en une molécule d'acétyl-co A et en une molécule de propionyl-co A, par l'intermédiaire de l'alpha-méthyl acéto-acétyl-co A. Ceci représente la voie principale du catabolisme de l'isoleucine.

Une seconde voie a été proposée par TANAKA en 1983, (schéma ci-contre) (215), aboutissant à la formation de n-butyryl-co A, qui subit ensuite une béta oxydation.

La valine est finalement transformée en méthyl-malonyl-co A par l'intermédiaire du semi aldéhyde-méthyl-malonique.

Les molécules d'acétyl-co A rejoignent le métabolisme des corps cétoniques.

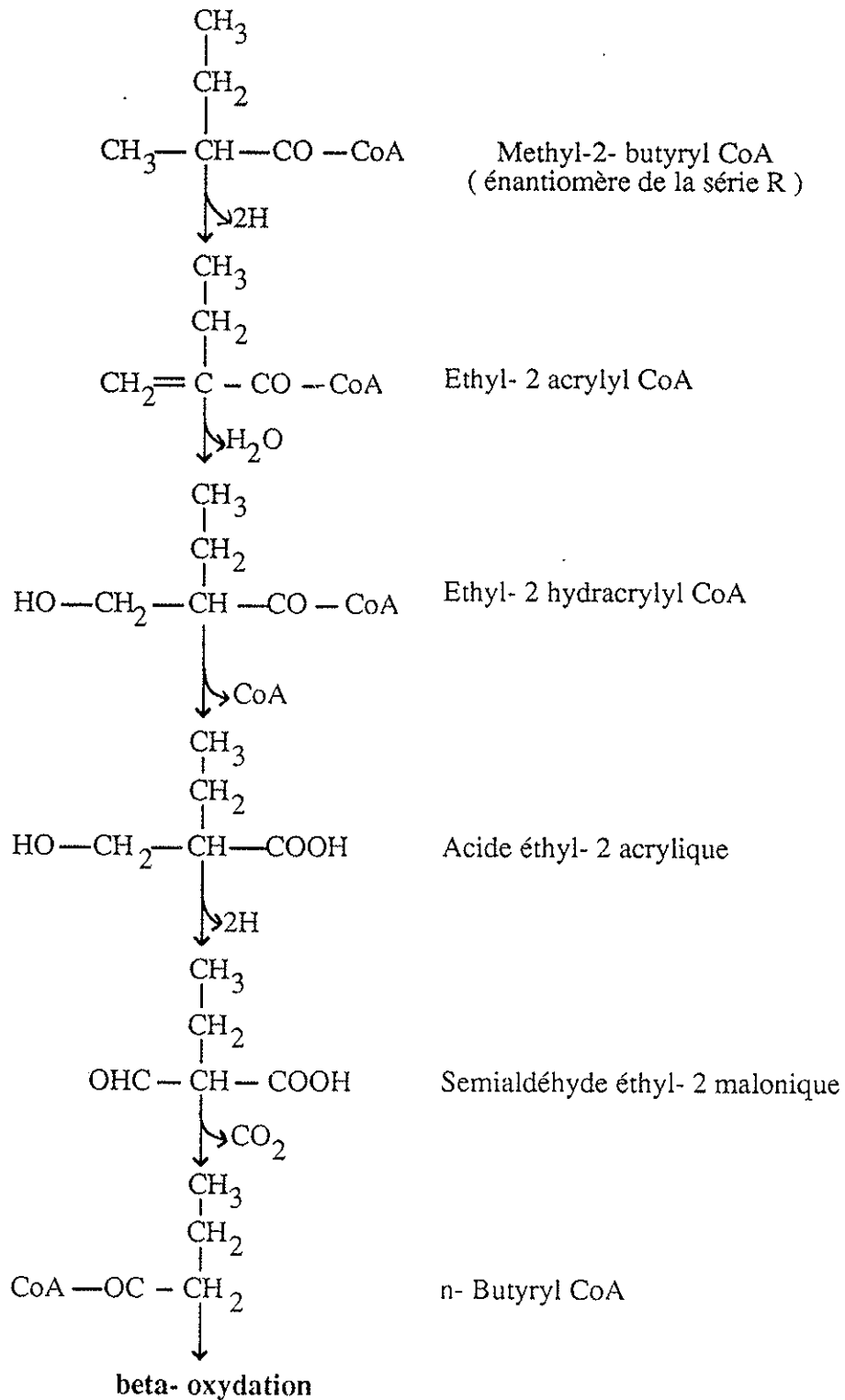
Le propionyl-co A et le méthyl-malonyl-co A rejoignent le cycle de Krebs par l'intermédiaire du succinyl-co A.

V - METABOLISME ANORMAL DE LA L-ISOLEUCINE (98)

C'est ce métabolisme anormal qui a donné le nom à la maladie : la leucinose.

La L-isoleucine possède un carbone asymétrique. L'acide alpha cétonique, dérivé de l'isoleucine, est l'acide

SECONDE VOIE PROPOSEE POUR LE CATABOLISME DE L' ISOLEUCINE (215).



alpha-céto-béta-méthyl-valérique ; celui-ci est énohisable.

Sous la forme énoI, l'asymétrie du carbone est abolie par la double liaison.

Lorsque l'énoI se retransforme en cétone, la migration de l'hydrogène sur le carbone peut réaliser indifféremment une des deux configurations possibles de ce carbone.

La configuration spatiale peut donc être renversée.

La stagnation métabolique de l'acide alpha-céto- béta-méthyl-valérique accentue la réanimation de ses deux formes d'équilibres et donne naissance à la L-isoleucine d'une part et à l'allo-L-isoleucine d'autre part (schéma ci-contre) (232).

MATTHEWS et coll. (152), ont montré en 1980 que sur les quatre stéréoisomères possibles de l'isoleucine, seule la L-alloisoleucine et la L-isoleucine pouvaient être détectées par la chromatographie en phase gazeuse avec des colonnes capillaires.

La présence dans le plasma et les urines d'allo-isoleucine est pathognomonique de la leucinose dans ses différentes formes.

Les différentes formes de la maladie sont dues à (65) :

---> un déficit total en enzymes :

* aucune activité décarboxylasique,

* c'est la leucinose aiguë de révélation néonatale.

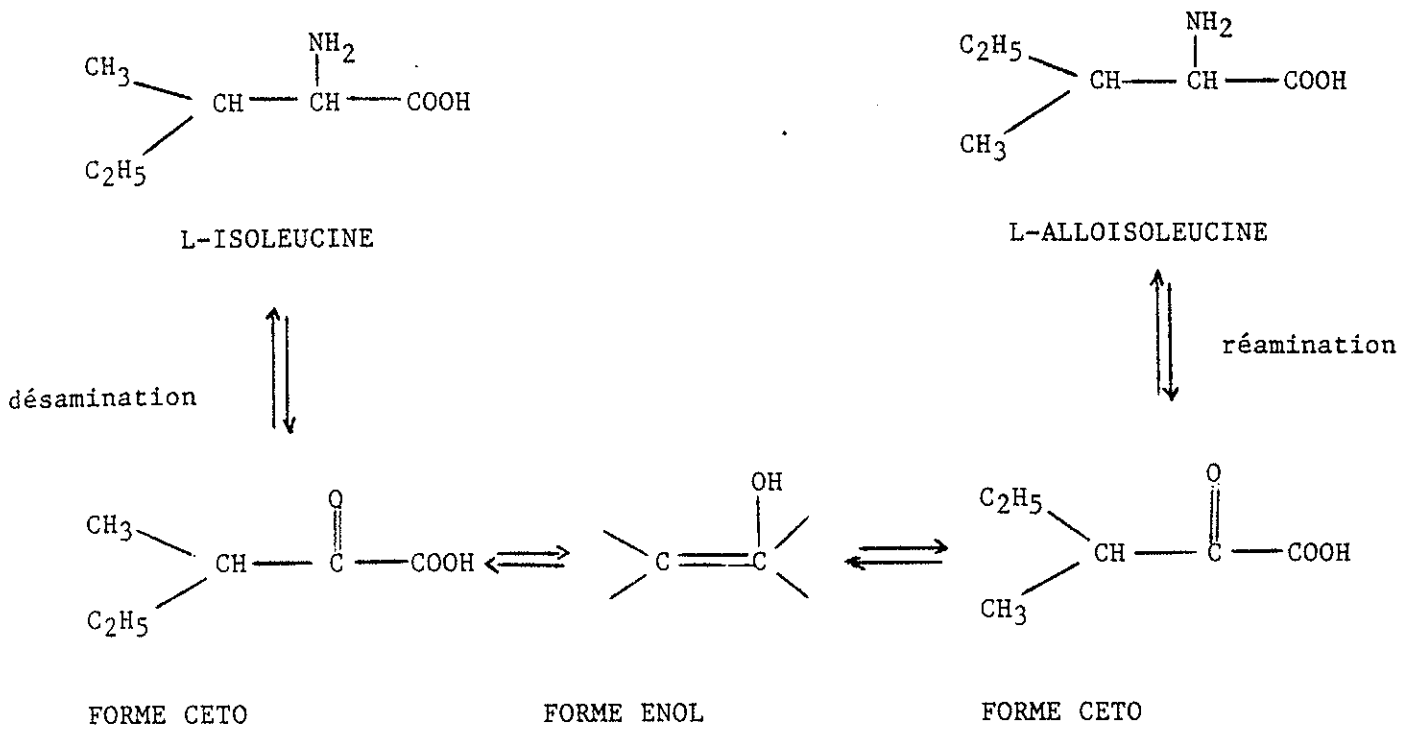
---> un déficit partiel en enzymes (139) :

* activité décarboxylasique résiduelle,

* il existe différentes formes :

. thiamine dépendante,

FORMATION D' ALLO- ISOLEUCINE PAR ENOLISATION
DE L' ACIDE ALPHA- CETO- BETA- METHYL- VALERIQUE
(CBMV) DANS LA LEUCINOSE, (69).



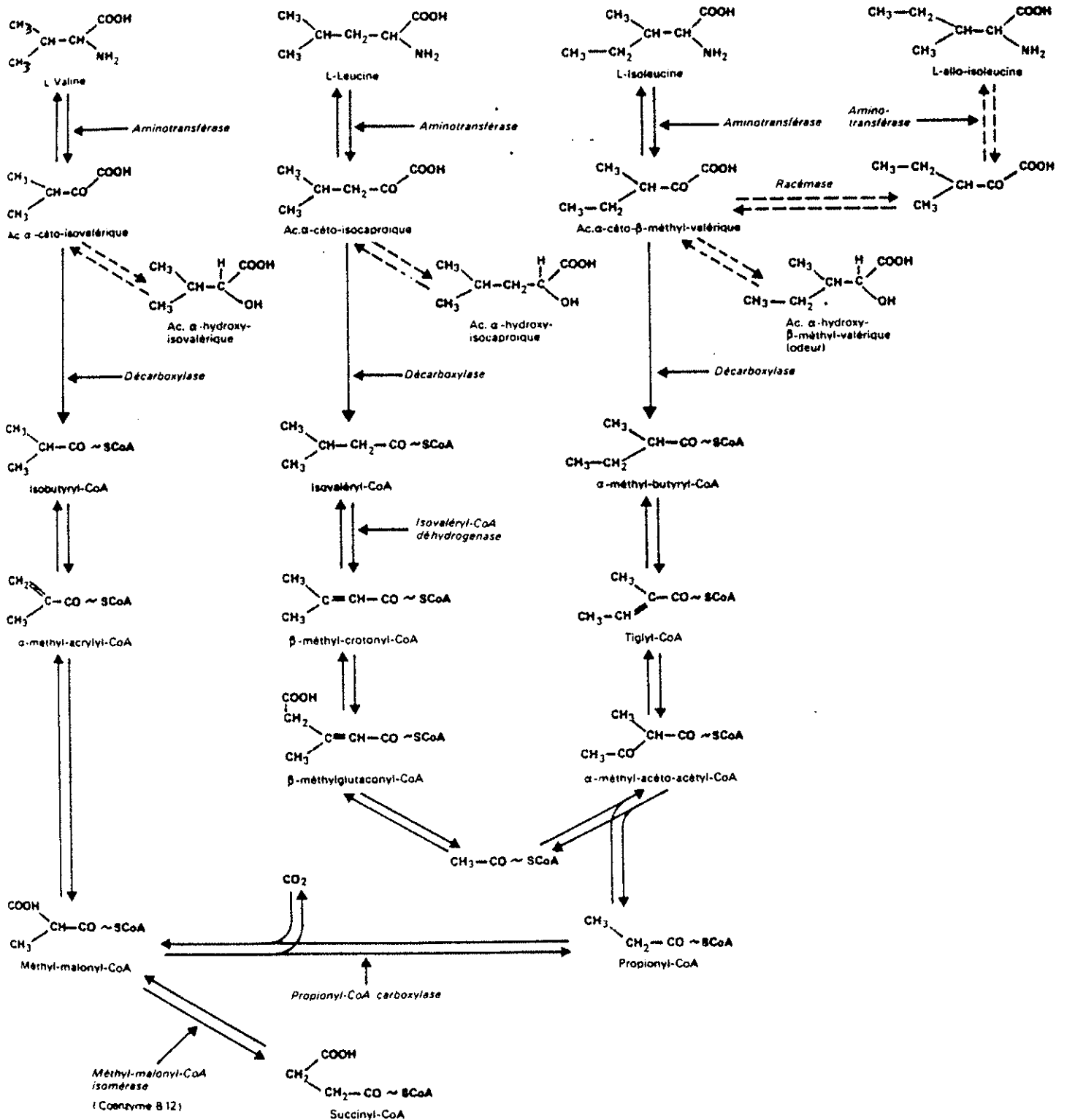
- . intermittente,
- . intermédiaire,
- . déficit en déshydrolipoyl déshydrogénase
(132).

Les différentes explications de l'enzymopénie évoquée, peuvent être :

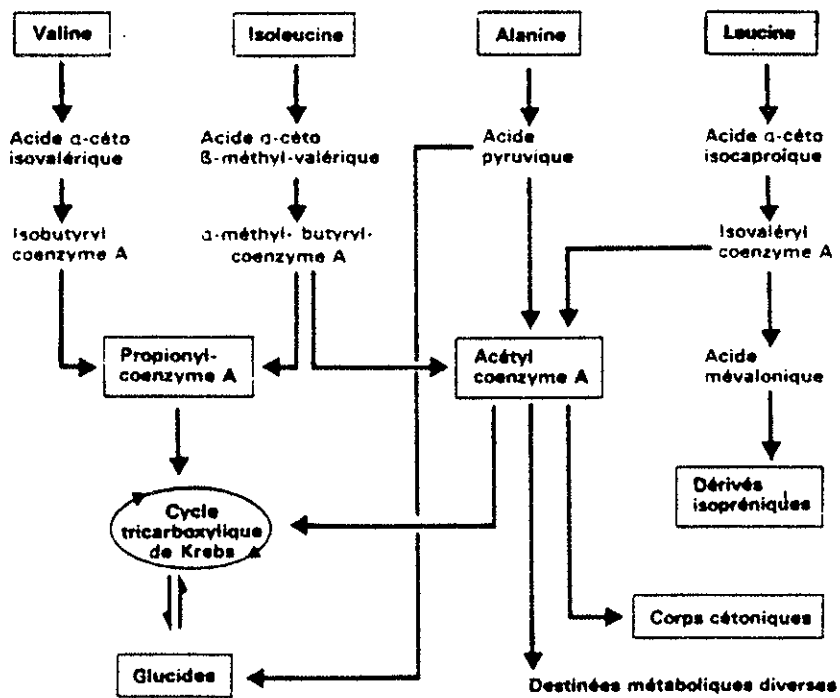
- > une anomalie du site de liaison enzymes-substrat.
- > une anomalie relationnelle entre le système de décarboxylation et le système de transfert d'électrons.
- > une mutation du gène de structure (sous-unité commune aux trois systèmes enzymatiques).
- > une mutation du gène régulateur commun.

METABOLISME DES ACIDES AMINES A CHAINE RAMIFIEE

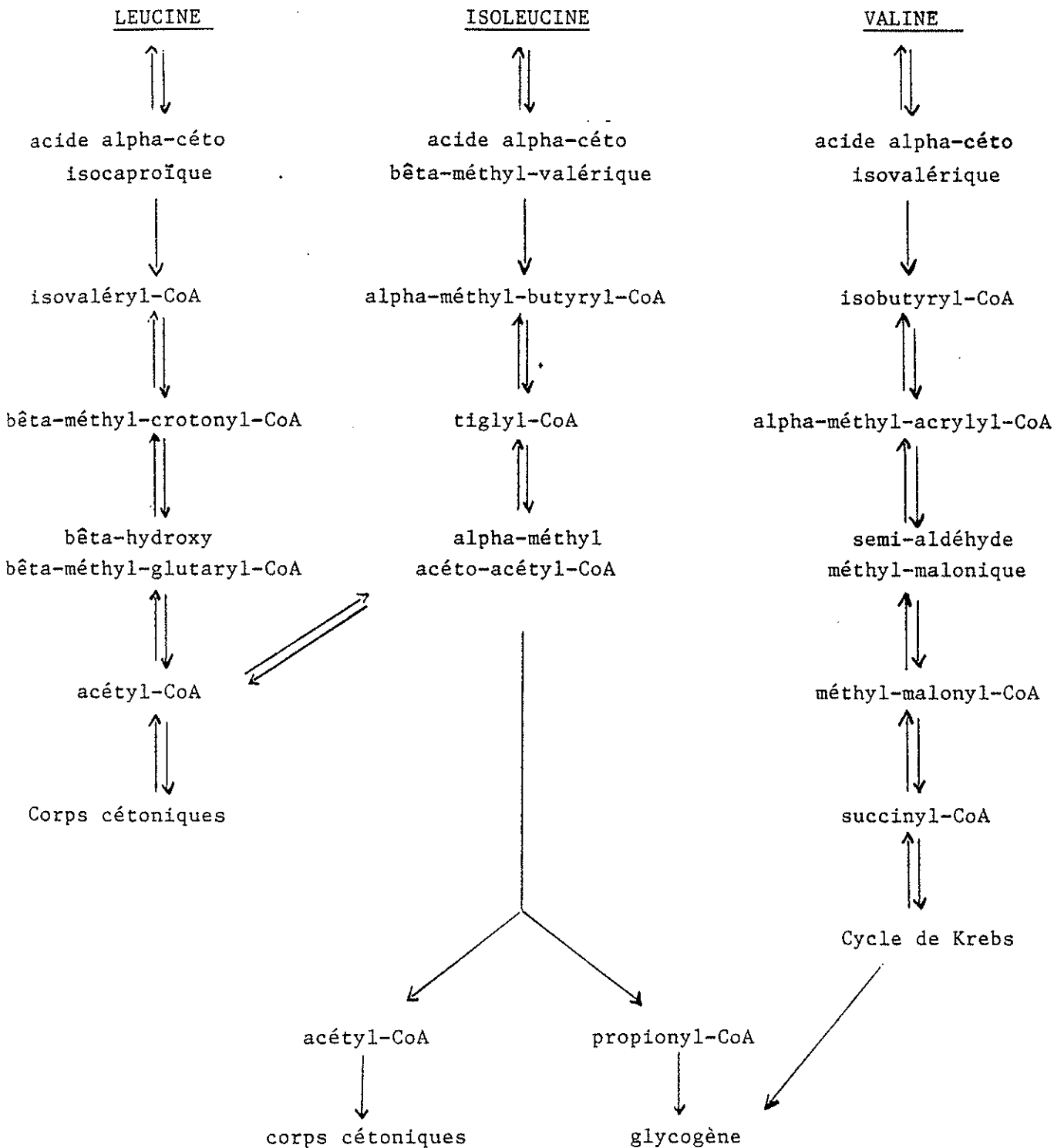
(21), (22).



SCHEMA GENERAL SIMPLIFIE DU CATABOLISME DES ACIDES AMINES ALIPHATIQUES A CHAINE RAMIFIEE



**TABLÉAU RECAPITULATIF SIMPLIFIÉ DU MÉTABOLISME
NORMAL DES TROIS ACIDES AMINÉS RAMIFIÉS :
LEUCINE, ISOLEUCINE ET VALINE.**



CHAPITRE 4

CAS CLINIQUE

Nous allons maintenant détailler le cas de l'enfant
Louis-Marie TRE... :

- né le 31 Octobre 1979,
- au terme d'une grossesse normale,
- accouchement par voie basse, sans problème,
- apgar à 10 à 1 et 3 minutes,
- poids de naissance : 3 700 g,
- taille : 51 cm,
- périmètre crânien : 35 cm,
- c'est le 5ème enfant d'une fratrie de 9.

I - ANTECEDENTS PERSONNELS :

- 8 Janvier 1980, à l'âge de 2 mois :
 - . sondage du canal lacrymal droit : examen normal.
- 7 Mai 1981, à l'âge de 18 mois :
 - . troubles de l'équilibre avec chute "en arrière",
survenus à 4 reprises,
 - . fond d'oeil normal,
 - . l'EEG réalisé montre un tracé sans anomalie.
- 22 Juin 1981, à l'âge de 19 mois :
 - . un nouvel EEG de contrôle note quelques bouffées
d'éléments lents ou irritatifs mais aucune alté-
ration véritablement franche.
 - . radiographie du bassin et des genoux : sans
anomalie.

- . bilan biochimique urinaire :
 - * absence de phénylcétonurie,
 - * absence de cystine,
 - * absence d'hémocystine,
 - * nette diminution globale de tous les acides aminés urinaires.
- En Novembre 1982 : consultation du 24ème mois :
 - . poids : 12,120 kg.
 - . taille : 84 cm.
 - . périmètre crânien : 49,5 cm.
 - . marche sans appui.
 - . retard de langage (n'associe pas 2 syllabes).
- D'Août 1984 à Août 1986 (3 - 4 ans) :
 - . maladies éruptives infantiles : coqueluche, varicelle, scarlatine, n'entraînant pas de problèmes particuliers.
 - . durant cette période, pas d'autres troubles de l'équilibre.
- 10 Septembre 1986, à l'âge de 6 ans 10 mois :
 - . après des otites à répétition, mise en place de 2 aérateurs transtympaniques et adénoïdectomie.
 - . Pas de complication en post-opératoire.
- 18 Janvier 1988 , à l'âge de 8 ans :
 - . en CE1, retard scolaire de 2 ans,
 - . retard de langage ("début de la parole à 4 ans")
 - . persistance d'une énurésie.

. EEG : rythme de fond ample, un peu aigu, mais bien réactif.

Présence à l'hyperpnée d'absences typiques électriques et cliniques, avec à l'EEG, des décharges bilatérales synchrones de pointes-ondes à 3 cycles/seconde, dont l'une d'une durée assez longue : 40 secondes.

Ces absences s'accompagnent d'une petite version de la tête vers la droite.

Durant l'enregistrement, il a été constaté une absence spontanée et cinq absences au cours de l'hyperpnée.

. le diagnostic de crises convulsives, type petit mal est alors posé.

. un traitement par DEPAKINE (®) est proposé.

- En Janvier 1989, à l'âge de 9 ans :

. vaccinations à jour, sans aucun problème.

. persistance de l'énurésie, se plaint de cystalgie : échographie rénale normale.

II - ANTECEDENTS FAMILIAUX :

- Pas de consanguinité.

- Il ne semble pas qu'il y ait eu une pathologie particulière chez les 8 autres enfants.

III - HISTOIRE DE LA MALADIE :

- 12 Mai 1991 :

. une selle diarrhémique, traitée par IMODIUM (®).

- 14 Mai 1991 :

. vomissements dans la matinée.

. température : 38°C.

. douleur du flanc gauche à la palpation.

. traitement : PRIMPERAN (®), qui reste sans effet.

- 15 Mai 1991 :

. persistance de l'intolérance digestive.

. altération de l'état général et de la conscience : somnolence.

. l'enfant est hospitalisé le jour même.

IV - EXAMENS A L'ENTREE DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE, à
19 heures :

A - Clinique :

- poids : 24 kg (amaigrissement de 4 kg en 3 mois).

- pouls : 140 pulsations/minute.

- tension artérielle : 13/10.

- apyrexie.

- sphère ORL normale.

- hydratation limite (lèvres sèches, pli cutané paresseux).

- enfant somnolent, sans déficit moteur.

- aréflexie tendineuse aux membres inférieurs.

B - Examens complémentaires :

---> Biologiques (voir tableaux ci-joints)

- . hyponatrémie.
- . hémococoncentration.
- . présence de corps cétoniques urinaires +++.
- . culot urinaire normal.

---> Radiographie thoracique normale.

C - Traitement :

- perfusion de glucosé 5 % équilibré.

V - EVOLUTION DANS LE SERVICE :

A - 15 Mai 1991 à 22 heures :

1 - Examen clinique :

- . tension artérielle : 11/5.
- . pouls : 140 pulsations/minute.
- . température : 37°C.
- . répond aux ordres simples, toujours somnolent.
- . respiration ample.

2 - Examens complémentaires :

- . tableaux ci-joints.
- . hyperleucocytose.
- . hyponatrémie avec hémococoncentration.
- . acidose métabolique sévère.
- . corps cétoniques urinaires +++

3 - Traitement :

- . poursuite de la perfusion de glucosé à 5 % équilibré et alcalinisation par 250 ml de bicarbonate à 42 pour mille.

B - 16 Mai 1991 :

1 - Examen clinique :

- . tension artérielle : 13/8.
- . température : 37°7C.
- . aggravation sur le plan neurologique (ne répond plus aux ordres simples).
- . pupilles normales réactives.

2 - Examens complémentaires :

- > Biologiques (voir tableaux et bilans ci-joints).
 - . hyponatrémie.
 - . acidose métabolique partiellement compensée.
 - . acides lactique et pyruvique normaux.
 - . ammoniémie normale.
 - . sérologie virale : TAB négatif.
 - . recherche d'antigènes solubles :
 - * pneumocoque : négatif,
 - * haemophilus : négatif,
 - * méningocoque A et C : négatifs.
 - . urines concentrées avec acétonurie +++.

. L.C.R. :

- * aspect clair,
- * glucose : 9 mmol/l,
- * protéines : 0,17 g/l,
- * chlorures : 126 mmol/l,
- * 98 hématies/mm³
- * 2 éléments/mm³.
- * cultures négatives en 72 heures.

---> EEG :

- . tracé évoquant une souffrance diffuse, importante, un peu plus marquée à droite, pouvant faire évoquer une encéphalopathie, mais pouvant être également compatible avec un tracé de type encéphalique.

---> Scanner cérébral avec injection intra-veineuse :

- . ventricules-fentes traduisant un oedème cérébral.
- . pas d'autres anomalies notables.

---> Echopulsographie transcérébrale :

- . écho médian en place.
- . le profil pulsométrique montre un très important abaissement de tous les complexes pulsatiles à maximum relatif sur les régions profondes de l'hémisphère droit.

C - Transfert, vers 18 heures en réanimation infantile :

1 - Examen clinique :

- . tension artérielle : 13,7/7,9.

- . pouls : 134 pulsations/mn.
- . température : 37°9 C.
- . poursuite de l'aggravation neurologique, pupilles aréactives en mydriases.

2 - Examens complémentaires :

---> Biologiques (tableaux et bilans ci-joints).

3 - Traitement :

- . pose d'une sonde gastrique en aspiration.
- . apport d'oxygène par sonde nasale à 3 l/mn.
- . restriction hydro-sodée.
- . absence d'apport protidique, car la possibilité d'une maladie de type amino acidopathie est évoquée.
- . injection intra-veineuse de ZOVIRAX (®) car l'hypothèse d'une méningo-encéphalite virale est évoquée.

D - 17 Mai 1991 à 8 heures :

1 - Examen clinique :

- . tension artérielle : 14,9 / 9,4
- . pouls : 84 pulsations/minute.
- . température : 37°3 C.
- . pression veineuse centrale : 5.
- . poursuite de l'aggravation neurologique, pupilles dilatées réactives.

2 - Examens complémentaires :

---> Biologiques (voir tableaux et bilan ci-joints).

. corps cétoniques urinaires +++.

. L.C.R. :

* aspect clair,

* glucose : 3,4 mmol/l,

* protéines : 0,26 g/l,

* chlorures : 136 mmol/l,

* leucocytes : 1/mm³,

* hématies : 1/mm³,

* les cultures restent négatives en 72heures.

---> EEG :

. le tracé reste très lent de façon diffuse et permanente, traduisant encore une grosse souffrance cérébrale, mais l'aspect est un peu peu moins lent que précédemment. Le tracé n'est pas réactif aux stimuli nociceptifs.

3 - Traitement :

. poursuite du même traitement.

. nécessité d'une ventilation artificielle à partir de 14 heures.

E - 17 Mai 1991 à 23 heures :

1 - Examen clinique :

. tension artérielle : 7,9/4,0.

. pouls : 98 pulsations/minute.

. température : 34°2 C.

- . pression veineuse centrale : - 1.
- . pupilles en mydriases aréactives.
- . apparition d'un tableau de coma dépassé et décès quelques heures plus tard.

2 - Examens complémentaires :

---> Biologiques (tableaux et bilans ci-joints).

- . chromatographie des acides aminés urinaires compatible avec la leucinose.
- . 15 jours plus tard : résultat de la chromatographie des acides aminés sanguins, montrant une augmentation très importante de la leucine, de l'isoleucine, de la valine et de l'allo-isoleucine qui est pathognomonique de la leucinose.

---> EEG du 18 Mai 1991 :

- . 0 h 30 : tracé sans activité électrique cérébrale décelable.
- . 10 h 30 : tracé nul.

3 - Remarques :

- . La famille a refusé :
 - * l'autopsie,
 - * les prélèvements en post-mortem.
 - * l'enquête génétique familiale.

VI - EN RESUME :

Il s'agit d'un enfant de 11 ans, de sexe masculin :

- . sans aucun antécédent familial,
- . issu d'une famille de 9 enfants,
- . qui a présenté brutalement, sans cause déclenchante évidente la séquence pathologique suivante :

- * une selle diarrhémique, suivie 48 heures plus tard,
- * d'une intolérance digestive totale pendant 24 heures,
- * et l'apparition concomitante d'une somnolence.

Les troubles neurologiques vont régulièrement, pendant 4 jours, s'aggraver, jusqu'à l'apparition d'un tableau de coma dépassé et décès 2 heures plus tard, malgré le traitement symptomatique en réanimation pédiatrique, d'une suspicion de maladie métabolique.

Cet enfant a comme antécédents personnels :

- . des troubles de l'équilibre à l'âge de 18 mois.
- . des crises convulsives de type petit mal, à l'âge de 8 ans, traitées par DEPAKINE (®).
- . un retard scolaire de 2 ans.
- . persistance d'une énurésie à 11 ans.
- . il n'a présenté aucune complication à la suite des vaccinations et d'une intervention chirurgicale.

La chromatographie montre :

* des acides aminés urinaires compatibles avec la leucinose.

* et au niveau sanguin, une augmentation importante de la leucine, la valine, l'isoleucine, et présence d'allo-isoleucine, venant confirmer le diagnostic d'une forme de leucinose.

L'examen par bandelette urinaire à la recherche de corps cétoniques urinaires a toujours été à +++ pendant toute l'hospitalisation.

			Date... Heure...	15/05/1991 20 h 10	16/05/1991 8 h 30	18/05/1991 0 h 30
Examens	norm.	unité				
CYTOLOGIE						
Globules blancs		x 10 ⁹ /l		23,9	17,4	5,4
Globules rouges		x 10 ¹² /l		6,21	5,36	3,79
Hémoglobine		g/100 ml		17,6	15,1	10,9
Hématocrite		%		51,2	43,4	31,3
V.M.G.		μ ²		82,4	81	82,7
T.G.M.		pg		28,3	28,1	28,8
C.G.Hb		%		34,4	34,7	34,8
Granulocytes		%		93		
Neutrophiles		%				
Eosinophiles		%			0,20	
Basophiles		%			1,20	
Lymphocytes		%		5,90	6,70	
Monocytes		%		1,10	4,10	
<hr/>						
plaquettes		x 1000/mm ³		558	463	181
<hr/>						
COAGULATION PLASMATIQUE						
TCK	23 - 35	secondes			31,5	
M/T	0,7 - 1,20				1,12	
TPS Quick	10 - 13	secondes			11,9	
TP	70 - 150	%			89	
INR	0,50 - 1,3				1,1	

Tableau n° 1 : HEMATOLOGIE

			Date... Heure..	15/05/91 20 h 10	15/05/91 23 h	16/05/91 8 h 30	17/05/91 12 h 00	18/05/91 8 h 30
Examens	norm.	Unité						
CHIMIE DU SANG								
Glucose	3,3 - 5,5	mmol/l		7,3	10,1	14,5	6,6	5,1
Urée	2,5 - 7	mmol/l		11,8	11,2	7,1	5,5	
Créatinine	30 - 75	µmol/l		98	73	67	54	80
Sodium	135 - 145	mmol/l		126	128	127	135	148
Potassium	3,2 - 5,1	mmol/l		4,3	3,6	3,9	3,3	2,3
Chlore	95 - 110	mmol/l		93	89	94	93	105
Calcium	2,1 - 2,7	mmol/l		2,62		2,2	2,25	2,94
Phosphore	1,1 - 1,6	mmol/l		1,67		0,51		
ENZYMES								
TGO	9 - 40	UI/l		50			49	
TGP	7 - 43	UI/l		52			60	
BILAN PROTEIQUE								
Protides totaux	60 - 83	g/l		87		68	61	71
CRP	< 5	mg/l		< 2,6				
DIVERS SANG								
Osmolarité	278 - 298	mOsm/kg		271	277	276	282	
A. pyruvique	41 - 67	µmol/l				46		
A. lactique	0,5 - 1,70	mmol/l					1,80	
Ammoniémie	11 - 55	µmol/l				39		
Acéto acétique	20 - 160	µmol/l				30		30

Tableau n° 2 : CHIMIE BIOLOGIQUE

	Date... Heure..	15/05/91 20 h 10	15/05/91 23 h	16/05/91 8 h 30	17/05/91 12 h 00
Examens					
Urée		378	376	528	478
Créatinine		5 047	4 117	7 973	
Sodium		31	57	27	44
Potassium		56	61	49	86
Osmolarité			862	1 028	

Tableau n° 3 : CHIMIE BIOLOGIQUE URINAIRE

	Date... Heure...	15/05/91 20 h	16/05/91 8 h	16/05/91 18 h	17/05/91 20 h	18/05/91 8 h
Examens	Unité					
Type de sang		artériel	veineux	artériel	artériel	artériel
Température	* C	37	37	37,9	34,2	
pH		7,21	7,40	7,49	7,54	7,41
PCO2	mm Hg	19	27,6	34,7	26	39,9
PO2	mm Hg	67	36	39	34	39
Bicarbonates	mmol/l	7,6	17	26	22,4	25
CO ₂ total	mmol/l		17,9	27	23,2	26,2
Base	mmol/l		- 6,7	+ 2,7	+ 0,0	+ 0,9
Saturation O2	%		68,9	75,2	71,7	72,4

Tableau n° 4 : EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RENALES

NOM...: TRE... LOUIS MARIE
 Nom J.F. :
 Date de demande : 16.05.1991

Né (e) le : 31.10.1979
 Sexe : M
 N° DOSSIER : 696180

U.F. : 1016 PED I SI

ACIDES AMINES SERIQUES

LES RESULTATS ET LES VALEURS USUELLES SONT EXPRIMES EN MICROMOLES/1.

RESULTATS	V.USUELLES	RESULTATS	V.USUELLES
ALANINE..... 190	(< à 480)	CYSTEINE..... 0	(Absence)
GLYCOCOLLE..... 261	(< à 410)	3ME-HISTIDINE.. 0	(Absence)
A AABUTYRIQUE.. 43	(< à 60)	A GLUTAMIQUE... 52	(< à 110)
VALINE.....1373	(< à 270)	ORNITHINE..... 92	(< à 140)
LEUCINE.....3072	(< à 150)	ASPARAGINE..... 112	(< à 100)
ISOLEUCINE..... 908	(< à 90)	1ME-HISTIDINE.. 0	(Absence)
PROLINE..... 221	(< à 300)	LYSINE..... 144	(< à 200)
METHIONINE..... 47	(< à 40)	GLUTAMINE..... 589	(< à 720)
SERINE..... 144	(< à 160)	HISTIDINE..... 36	(< à 110)
THREONINE..... 160	(< à 190)	TYROSINE..... 54	(< à 90)
PHENYLALANINE.. 95	(< à 110)	TRYPTOPHANE.... 20	(< à 50)
A ASPARTIQUE... 16	(< à 40)	CYSTINE..... 3	(< à 90)
HO-PROLINE..... 0	(< à 50)	HOMOCYSTINE.... 0	(Absence)

Commentaires : Allo isoleucine : 252 μ mol/1

NOM...: TRE... LOUIS MARIE
Nom J.F. :
Date de demande : 17.05.1991

Né (e) le : 31.10.1979
Sexe : M
N° DOSSIER : 697993

U.F. : 1021 PED II RNN

ACIDES AMINES URINAIRES

Volume : 1000 ml Temps : h Creat.ur. : 6894 umoles/tps

LES RESULTATS ET LES VALEURS USUELLES SONT EXPRIMES EN MICROMOLES/TPS

RESULTATS	V.USUELLES	RESULTATS	V.USUELLES
ALANINE..... 114	(< à 550)	CYSTEINE..... 0	(Absence)
GLYCOCOLLE..... 812	(< à 2500)	3ME-HISTIDINE.. 0	(< à 430)
A AABUTYRIQUE.. 24	(< à 60)	A GLUTAMIQUE... 15	(< à 130)
VALINE..... 299	(< à 110)	ORNITHINE..... 59	(< à 50)
LEUCINE..... 510	(< à 170)	ASPARAGINE..... 401	(< à 250)
ISOLEUCINE..... 162	(< à 190)	1ME-HISTIDINE.. 0	(< à 950)
PROLINE..... 55	(< à 30)	LYSINE..... 0	(< à 250)
METHIONINE..... 30	(< à 80)	GLUTAMINE..... 74	(< à 580)
SERINE.....1128	(< à 650)	HISTIDINE..... 90	(< à 1200)
THREONINE..... 721	(< à 460)	TYROSINE..... 48	(< à 170)
PHENYLALANINE.. 39	(< à 170)	TRYPTOPHANE.... 0	(< à 5)
A ASPARTIQUE... 0	(< à 140)	CYSTINE..... 10	(< à 100)
HO-PROLINE..... 92	(< à 5)	HOMOCYSTINE.... 0	(Absence)

Commentaires :

NOM...: TRE... LOUIS MARIE
Nom J.F. :
Date de demande : 18.05.1991

Né (e) le : 31.10.1979
Sexe : M
N° DOSSIER : 698951

U.F. : 1021 PED II RNN

=====

ACIDES AMINES URINAIRES

Volume : 900 ml Temps : 13 h Creat.ur. : 1606 umoles/tps

LES RESULTATS ET LES VALEURS USUELLES SONT EXPRIMES EN MICROMOLES/TPS

RESULTATS	V.USUELLES	RESULTATS	V.USUELLES
ALANINE..... 17	(< à 550)	CYSTEINE..... 0	(Absence)
GLYCOCOLLE..... 41	(< à 2500)	3ME-HISTIDINE.. 0	(< à 430)
A AABUTYRIQUE.. 11	(< à 60)	A GLUTAMIQUE... 3	(< à 130)
VALINE..... 20	(< à 110)	ORNITHINE..... 35	(< à 50)
LEUCINE..... 39	(< à 170)	ASPARAGINE..... 21	(< à 250)
ISOLEUCINE..... 20	(< à 190)	1ME-HISTIDINE.. 0	(< à 950)
PROLINE..... 23	(< à 30)	LYSINE..... 0	(< à 250)
METHIONINE..... 2	(< à 80)	GLUTAMINE..... 0	(< à 580)
SERINE..... 20	(< à 650)	HISTIDINE..... 0	(< à 1200)
THREONINE..... 3	(< à 460)	TYROSINE..... 4	(< à 170)
PHENYLALANINE.. 7	(< à 170)	TRYPTOPHANE.... 0	(< à 5)
A ASPARTIQUE... 0	(< à 140)	CYSTINE..... 0	(< à 100)
HO-PROLINE..... 23	(< à 5)	HOMOCYSTINE.... 0	(Absence)

=====
Commentaires :

Hôpital Necker-Enfants Malades. 149 Rue de Sèvres. 75743 PARIS Cedex 15

Secteur ACIDES AMINES - ACIDES ORGANIQUES. RESPONSABLE : D.RABIER
Téléphone : 42-73-88-11 et 42-73-88-12 P.PARVY - J.BARDET

NOM : TRE...

PRENOM : LOUIS MARIE

NE LE : 31/10/1979

Date du Prélèvement : 18/05/1991

NO : 6541 - 6542

Demandé par : CHRU LIMOGES

DOSAGE DES ACIDES ORGANIQUES

(Chromatographie en phase gazeuse/Spectrométrie de masse)

Urine

Augmentation très importante des acides : lactique, 2-hydroxybutyrique, 3-hydroxybutyrique, 3-hydroxyisovalérique, 2-hydroxyisocaproïque, 2-hydroxy-3-méthyl-valérique, acétoacétique, 2-cétoisocaproïque, 2-méthyl-3-cétobutyrique, 2-méthyl-3-cétobutyrique et 4-hydroxyphényllactique.

Profil évoquant une leucinose à confirmer par la chromatographie des acides aminés sanguins

CHAPITRE 5

SEMIOLOGIE CLINIQUE

La leucinoze peut se présenter sous plusieurs aspects (16), (45), (69), (79), (80), (86), (97), (102), (139), (196), (210), (221) :

I - LA FORME AIGUE CLASSIQUE NEONATALE (12), (30), (59), (61), (70), (100), (169), (197), (237) :

A - L'âge du début :

- Les troubles apparaissent **précocément**, en général après une grossesse normale, et un accouchement sans problème.

- Il existe un **intervalle libre**, en moyenne de 3 à 5 jours entre la naissance et les premiers symptômes de la maladie.

- Le tableau clinique est stéréotypé : il associe en quelques heures :

- * des troubles digestifs,
- * des troubles respiratoires,
- * des troubles neurologiques.

B - Les troubles digestifs :

Ce sont les premiers à apparaître.

1 - Le refus de la tétée (biberon ou sein) :

- Les nouveau-nés qui, jusqu'au 3ème ou 5ème jour étaient normalement, doivent progressivement être **stimulés** à plusieurs reprises.

- La prise du biberon devient de plus en plus longue.

- Ils boivent moins.

- Des auteurs parlent même de "répugnance" pour la nourriture.

2 - Diminution puis abolition du réflexe de succion,
puis,

3 - Troubles de la déglutition :

- Il y a accumulation de salive dans la bouche et de mucosités dans le carrefour aéro-digestif.

- Les fausses-routes sont alors très fréquentes, ainsi que les complications de broncho-pneumopathies de déglutition.

- Ils sont probablement dûs à une parésie pharyngée.

4 - Les vomissements :

- Ils sont rares à cette phase de la maladie.

- Il n'y a pas ou peu de troubles du transit intestinal.

C - Les troubles respiratoires :

Ils sont concomitants à l'apparition des troubles digestifs.

1 - Il s'agit d'irrégularités respiratoires :

pendant lesquelles la respiration s'accélère et devient anarchique.

- Ces crises sont brèves, mais se reproduisent souvent.

2 - puis des apnées :

de courte durée apparaissent.

3 - Les crises de cyanose :

sont courantes et intermittentes.

- Elles peuvent survenir soit pendant les périodes de respiration irrégulière, soit en dehors d'elles.

- Il faut donc différencier :

* les crises de cyanose dues aux troubles respiratoires d'origine centrale,

* et celles dues à l'accumulation de sécrétions dans le carrefour aéro-digestif.

- Au cours de l'évolution, les crises deviennent de plus en plus fréquentes et de longue durée.

4 - L'enfant peut également faire :

une grande insuffisance cardio-respiratoire, comme par exemple à la suite de crises convulsives ou d'une broncho-pneumonie de déglutition.

D - Les troubles neurologiques :

- Ils apparaissent dans la première semaine de vie du nouveau-né, qui jusque-là était normal.

- Ils ne peuvent être expliqués :

* ni par une foetopathie,

* ni par un traumatisme obstétrical,

* ni par un ictère,

* ni par une infection.

- Ils associent :

1 - Des modifications de la conscience :

- Le nouveau-né est d'abord "paresseux" : la gesticulation est atténuée, puis il présente une léthargie, une inertie.

- Le cri plaintif et aigu va se transformer en une sorte de gémissement ou, parfois de "gloussement" inspiratoire intermittent.

- La phase terminale est un coma.

2 - Des perturbations du tonus :

- Parfois, il y a une hypertonie franche et permanente, qui peut être qualifiée de "spasticité" pour les uns, de "rigidité de décérébration" pour d'autres auteurs.

- D'autres fois, on retrouve une hypotonie du tronc et du cou, associée à une hypertonie importante des membres.

- Mais le plus souvent, il y a une alternance de phases hypotoniques et hypertoniques. Ces dernières surviennent spontanément, ou lors de stimuli douloureux ou auditifs.

- Ces crises d'hypertonie peuvent également réaliser des crises toniques en opisthotonos :

* membres en hyperextension,

* mains en hyperpronation,

* tête rejetée en arrière.

L'attitude est maintenue pendant plus de 10 secondes, puis retour à son inertie antérieure et à son attitude antérieure :

Elles sont suivies d'une phase d'inexcitabilité.

Leur fréquence et leur intensité augmentent progressivement.

3 - Des crises convulsives cloniques ou tonico-cloniques :

sans aucun signe de focalisation.

- Elles surviennent souvent un peu plus tard : chez le nourrisson de quelques mois.

4 - Des mouvements anormaux :

qui apparaissent lors des crises d'opisthotonos ou d'isolement :

---> avec une position anormale des bras :

. Le nouveau-né étend brutalement ses bras,

* soit verticalement au-dessus de sa tête,

* soit un peu obliquement : "en croix",

* tout en gardant une flexion des doigts sur le pouce,

et cela pendant 15 à 60 secondes.

---> ou il peut s'agir de mouvements lents d'extension ou de flexion, alternés, des membres supérieurs et inférieurs, se répétant régulièrement une dizaine de fois et évoquant un mouvement "de pédalage" ou un mouvement de "boxe".

---> des mouvements pendulaires des yeux dans le sens vertical ont également été décrits.

5 - Des troubles des réflexes archaïques :

- Le réflexe de moro est le premier perturbé.
- Les autres réflexes sont soit absents, soit irrégulièrement présents, mais dans tous les cas, de mauvaise qualité.

E - Autres signes cliniques :

1 - L'atteinte oculaire (31), (237) :

- Les anomalies ophtalmiques sont rares dans la leucinose.

- Des auteurs ont décrit l'existence :

- * d'épisodes de nystagmus horizontal,
- * de strabisme divergent intermittent,
- * de mouvements incoordonnés des yeux,
- * des tremblements des paupières,
- * de deux cas d'ophtalmoplégie (31),
- * d'un ptosis bilatéral,
- * d'inégalité pupillaire.

- On note parfois au fond d'oeil :

- * une hyper-vascularisation de la rétine,
- * un aspect albinoïde de la rétine.

- FONTAINE (79) a rapporté le cas d'un enfant atteint de leucinose et présentant un déficit visuel, avec, à l'examen ophtalmologique et de façon transitoire, une papille de coloration grise évoquant la possibilité d'une dysgénésie myélinique. Cet aspect évoque pour l'auteur, un retard de myélinisation du nerf optique.

- 2 - Signes d'hypertension intracrânienne (146), (149),
(156),

avec dilatation ventriculaire, secondaire à des anomalies métaboliques évoquant parfois des pseudo-tumeurs.

- 3 - L'atteinte cutanée (63) :

- Le cas d'un enfant atteint de leucinose et présentant un état ichtyosiforme généralisé et des dépôts lipidiques dans le derme superficiel, a été décrit.

- 4 - L'atteinte ORL (86) :

- Une importante inflammation gingivale accompagnée de caries dentaires, dont la description est compatible avec une ostéomyélite.

Dans le seul cas décrit, il existe également des atteintes inflammatoires de la langue et des lèvres.

- 5 - L'atteinte musculaire (73) :

- CLARA et LOWENTHAL en 1966, puis HURWITZ et coll en 1969, ont décrit les cas de 2 enfants atteints de myopathie et porteurs d'une leucinose.

F - L'odeur :

. Elle a été comparée :

- à celle du sirop d'érable,
- au sucre caramélisé,

- au curry,
- au bouillon "Kub",
- au tabac blond,
- au malt.

. Elle apparaît de façon très variable :

- soit dès le début de la symptomatologie,
- ou au décours de la maladie,
- où en phase terminale.

. Elle peut être absente.

. Sa présence est pathognomonique de la leucinoïse.

. On la retrouve surtout dans les urines ; mais elle a aussi été décrite au niveau de la peau, du liquide amniotique, d'une ascite.

G - Evolution :

. En l'absence de traitement spécifique, l'évolution se fait vers la mort en quelques semaines.

. Cependant, sous traitement diététique, certains cas ont évolué favorablement, mais le risque de récurrence est constant.

Le régime diététique doit débuter le plus tôt possible pour éviter les atteintes neurologiques.

Mais le décès survient quasi-obligatoirement dans la première enfance (162).

II - LA FORME INTERMITTENTE (15), (16), (59), (112), (176),
(241) :

- . Elle a été décrite par MORRIS en 1961.
- . Elle diffère de la leucinoïse aiguë par :
 - * un début retardé,
 - * l'évolution par accès, séparés par des intervalles libres de toute symptomatologie,
 - * l'absence d'atteinte mentale.

A - Le début est constamment retardé :

. Il n'est pas toujours facile de situer les premiers symptômes.

. Ils apparaissent entre 3 mois et 8 ans chez un enfant qui, jusque-là, ne présente aucun problème particulier.

B - Les accès :

- 1 - sont le plus souvent déclenchés par :
 - un excès d'apport protéique,
 - une infection intercurrente,
 - ou plus généralement, lors de stress ou à toute occasion de catabolisme endogène, comme par exemple, une intervention chirurgicale, un traumatisme...

2 - débutent fréquemment par :

- des vomissements, une anorexie, des douleurs abdominales, qui résistent souvent au traitement.

- une ataxie qui est aussi d'apparition précoce.

- des troubles de l'équilibre isolés et transitoires.

- des troubles de la conscience : une somnolence, qui peut aller souvent et rapidement de l'obnubilation au coma profond, voire même au stade terminal.

Ils apparaissent 48 à 72 heures après les signes digestifs, mais ils peuvent être isolés, ou accompagnés de troubles du tonus :

* hypertonie généralisée alternant avec des phases d'hypotonie,

* des paroxysmes en opisthotonos,

* des crises convulsives.

* par contre, les mouvements anormaux d'élévation ou d'hyperextension des bras n'ont jamais été observés.

- l'odeur des urines qui est pathognomonique de la leucinoïse, lorsqu'elle existe. Son apparition et son intensité suivent d'assez près l'évolution de la gravité des poussées.

3 - L'évolution :

- En l'absence de tout traitement spécifique, ces accidents peuvent évoluer favorablement, mais aussi se répéter.

- Entre les accès, dans les intervalles libres, il n'y a aucune manifestation clinique.

- Certains accès peuvent se limiter :

* à des troubles de l'équilibre,

* à une irritabilité,

* voire à des vomissements avec une cétonurie trompeuse.

- Parfois le sujet ne fait qu'un accès unique.
- Mais l'accès peut être aussi terminal.

L'enfant peut décéder rapidement, soit lors du premier accès, soit lors des suivants.

C - L'absence d'atteinte mentale (59) :

est la caractéristique de la majorité des observations; mais il ne semble pas que ce soit un caractère absolument obligatoire. Certaines observations de cas typiques, comme le cas de BOISSE (15) présentent un retard mental modéré et stable entre les crises.

D - Remarque :

- L'acidose métabolique n'est présente que pendant les périodes critiques. Dans les intervalles qui séparent les différentes poussées, il n'y a aucune anomalie de l'excrétion urinaire des acides aminés ramifiés et de leurs céto-acides.

- L'étude de l'activité décarboxylasique est diminuée (14 à 17 % de la normale dans le cas décrit par BOISSE) dans une période où l'enfant est cliniquement et biologiquement normal. Cette activité décarboxylasique est diminuée, mais non absente, comme dans la forme typique néonatale de la leucinose.

Donc la variante intermittente de la leucinoase peut être considérée comme une forme partielle de la leucinoase néonatale, où une activité enzymatique résiduelle permet d'assurer un métabolisme normal ou sub-normal dans les conditions habituelles de vie.

III - FORME INTERMEDIAIRE (91), (130) (220)

- Les premiers signes peuvent être retardés de 3 semaines, un mois, parfois plus.

- Les deux premiers cas ont été décrits par :

* SCHULMANN en 1970, chez une fillette de 20 mois,

* FISCHER en 1971, chez une fille de 19 ans.

Ils ont été tous les deux de découverte fortuite, lors d'examens à la recherche d'une étiologie d'arriération mentale.

Dans les deux cas, on n'avait observé aucun trouble clinique comparable à ceux de la leucinoase intermittente : ni troubles digestifs, ni signes neurologiques, ni ataxie, ni troubles de la conscience.

L'odeur caractéristique des urines à "sirop d'érable" est uniquement retrouvé dans le cas décrit par SCHULMANN.

- HAGBERG et HAMBRAEUS rapportent l'observation d'un garçon de 15 ans, microcéphale, ayant un retard psychomoteur sévère et une cataracte congénitale.

Cet enfant est né 3 semaines avant terme avec un poids de naissance de 1860 g.

En période néonatale, il a présenté de nombreuses crises convulsives. A plusieurs occasions, ce garçon a présenté des épisodes de vomissement, un état semi-comateux et parfois des convulsions.

L'exploration biologique a permis de découvrir une leucinose intermédiaire.

- Les atteintes neurologiques sont plus atténuées, on peut cependant voir dans cette forme, une manifestation aiguë typique de la leucinose néonatale.

- On trouve toujours dans cette forme un taux élevé d'acides aminés ramifiés et d'acides cétoniques dans le sérum, (à l'opposé de la forme intermittente où un taux élevé n'est rencontré que pendant les périodes critiques).

- L'absence de manifestations cycliques d'acido-cétose la différencie de la forme intermittente.

- Il semble que l'administration de thiamine soit efficace dans certaines limites et que l'importance de la réponse soit proportionnelle au degré de l'activité enzymatique résiduelle de décarboxylation dans le foie.

- L'intensité du déficit enzymatique dans cette forme est équivalente ou inférieure à celle de la forme intermittente.

- L'évolution spontanée est plus longue que dans la forme néonatale, le décès survenant généralement dans les premières années de la vie, mais ce n'est pas obligatoire.

IV - LA FORME THIAMINO-DEPENDANTE (64), (72), (129).

- La description initiale de cette forme a été faite par SCRIVER et coll. en 1971 (16).

- Depuis, une dizaine de cas ont été publiés.

- Elle se présente cliniquement comme la forme intermédiaire.

- En l'absence de traitement, l'évolution clinique est beaucoup plus sévère que dans la forme intermédiaire, notamment en ce qui concerne le retard mental et les atteintes neurologiques.

- On retrouve l'excès d'acides aminés ramifiés dans le plasma, mais la réaction à la dinitro 2,4 -phénylhydrazine est négative dans les urines.

- L'hyper amino acidémie est entièrement corrigée par l'administration de chlorydrate de thiamine à raison de 10 mg/jour.

- Cette forme semble représenter une autre altération congénitale du métabolisme des acides aminés ramifiés, l'apport de thiamine en excès par rapport au besoin quotidien normal étant nécessaire pour maintenir un phénotype normal.

V - Déficit en dihydrolipoyl-déshydrogénase (132), (159) :

- En 1978, ROBINSON et coll. ont décrit les premiers cas d'un malade présentant un déficit en dihydrolipoyl-déshydrogénase.

- Les premiers signes apparus chez un nourrisson, à la fin de la première semaine de vie sont :

- * des vomissements,
- * une constipation,
- * puis un retard de développement psychomoteur.

A 8 mois, brutalement il présente :

- * des troubles de la conscience,
- * une détresse respiratoire;
- * une acido-cétose,
- * une hyperlactacidémie.

après plusieurs attaques d'acido-cétose, l'enfant décède.

- Précédemment, PETIT et coll. ont démontré que lors du processus de purification du complexe réalisant la décarboxylation oxydative des acides alpha-cétoniques à partir des mitochondries de rein de porc, ce complexe possède le même composant "E₂" que celui de la pyruvate déshydrogénase.

On peut donc s'attendre à ce que le déficit en dihydrolipoyl déshydrogénase conduise à une accumulation d'acides alpha cétoniques ramifiés et d'acides aminés ramifiés en plus d'une acidose lactique.

- Dans le cas décrit par ROBINSON, l'activité globale du complexe de décarboxylation des acides alpha cétoniques ramifiés dans les tissus de ce malade est très réduite ; tandis que l'activité de la fraction "E_{1B}" est normale. Durant les 8 mois de vie de ce malade, les concentrations en acides alpha cétoniques ramifiés sont régulièrement élevées.

- On peut donc considérer le déficit en dihydrolipoyl-déshydrogénase comme une variante de la leucinose.

- Deux autres cas de déficit en dihydrolipoyl-déshydrogénase ont été rapportés depuis 1978 (159).

CHAPITRE 6

EXAMENS PARACLINIQUES ET DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES

I - SIGNES BIOLOGIQUES DE LA MALADIE

A - Signes d'orientation (4)

1 - Odeur des urines (77)

- Elle est spécifique de la maladie.
- Elle est comparée :
 - * au "sirop d'érable",
 - * au "sucre roux",
 - * au "sucre caramélisé",
 - * au "bouillon kub",
 - * à l'odeur de "curry",
 - * au bouillon "Magy" (SCHMIDT en 1965).
- Cette odeur imprègne :
 - * les cheveux,
 - * la peau,
 - * le linge,
 - * les couches.
- Elle existe dès les premiers jours de la vie (4ème - 5ème jour) et persiste avec des variations notables :
- Elle se majore lors :
 - * d'épisodes fébriles,
 - * d'accidents neurologiques,
 - * d'un séjour au réfrigérateur.
- Elle diminue lors :
 - * d'une amélioration,
 - * sous l'influence de la diététique.
- Elle peut être absente.

- De nombreux auteurs rapportent cette odeur particulière des urines à l'augmentation de l'isoleucine. Elle apparaît en effet après surcharge en isoleucine et disparaît lorsque le taux de cétoleucine est très diminué (WOODY, SNYDERMAN, GROSSI, BIANCHI sont concordants sur ce point).

2 - Réactions chimiques non spécifiques des urines et du sang :

a) Recherche d'acides alpha cétoniques ramifiés en excès :

---> réaction au perchlorure de fer (69), (77), (79).

- . Le perchlorure de fer en solution alcoolique à 10 % donne, en présence des urines d'un enfant atteint de leucinose, une coloration bleu-sombre, persistant pendant plusieurs heures.
- . Elle semble due à la présence dans les urines de l'acide alpha-céto-isocaproïque.
- . Cette réaction n'est pas spécifique de la leucinose.
- . Il existe un certain nombre de substances qui interfèrent, réagissant avec le perchlorure de fer. Ce sont en particulier :
 - * l'acide phényl-pyruvique dont l'excrétion urinaire est augmentée dans la phénylcétonurie.

* l'acide imidazole pyruvique, dont l'excrétion urinaire est considérablement accrue dans l'histidinémie congénitale.

* ainsi que de nombreux médicaments.

. Cette réaction est plus nette qu'avec le Phénistix.

. Elle a un intérêt actuellement plutôt historique.

---> Réaction à la Dinitro 2,4 phényl hydrazine (15), (69), (77).

. La dinitro 2,4 phényl hydrazine (DNPH) forme avec les corps à fonction cétone libre des dinitrophényl-hydrazones (une forme cis et trans qui sont en équilibre).

. La réaction est obtenue par un mélange de :

* 1 ml d'urine,

* 4 ml d'une solution à 0,1 g % de DNPH de l'acide chlorydrique 2 N.

On obtient immédiatement un fort précipité jaune-orangé, signalant la présence d'acides alpha cétoniques.

. La lecture est faite après 30 minutes de repos dans l'obscurité.

. Cette réaction indique la présence de dérivés cétoniques.

. Elle est très sensible dans la leucinose, mais non spécifique (elle est plus fidèle que la réaction au perchlorure de fer).

On obtient la même réaction avec les urines d'un nourrisson normal chauffées à 80° pendant 30 minutes.

Le précipité obtenu est alors minime.

Ce sont les **alpha céto-acides** qui donnent les réactions les plus franches.

Les cétones à chaînes classiques et à longues chaînes donnent des réactions habituellement plus faibles, mais dont l'intensité peut être variable avec leur concentration.

Les **fausses réactions** sont peu nombreuses. Il peut s'agir de melliturie ou de métabolites de certains médicaments contenant une fonction cétone libre.

---> **Recherche des corps cétoniques :**

Par les procédés usuels et par la réaction à la DNPH sont souvent simultanément positives. Elles peuvent être, cependant, parfois dissociées et une réaction à la DNPH seule positive, devient pratiquement caractéristique d'une céto-acidurie (69).

b) **Recherche d'acides aminés ramifiés en excès**

---> **Test à la ninhydrine :**

On utilise dans ce test, le réactif à la ninhydrine composé d'éthanol à 95°, dans lequel on a ajouté 1 g de ninhydrine pour 500 ml.

- . Lorsque 1 ml de ce réactif est mélangé avec 3 gouttes d'urine, il apparaît en 2 minutes une coloration violette en présence d'un excès d'acides aminés.

---> **Test de Guthrie (46) :**

- . L'inhibition à l'aide de la méthyl-2-leucine ou azoleucine peut être employée pour la leucine.

- . Une méthode analogue peut également être utilisée pour la valine.

- . GUTHRIE a mis au point, plus récemment, un test triple par la méthode "d'inhibition multiple"

- . Ce test permet de détecter une :

- * hyperleucinémie,
- * hyperméthioninémie,
- * hyperphénylalaninémie.

- . Le mode de prélèvement est simple : il suffit de déposer une goutte de sang du malade sur chacun des disques imprimés sur un papier filtre spécial.

---> **Chromatographie unidimensionnelle sur papier :**

(15), (18)

... du plasma :

- . La méthode employée est similaire à celle de SCRIVER.

- . Cette méthode consiste à recueillir du sang par piqûre, au talon ou au doigt, dans des microtubes en polyéthylène héparinés.
- . Le plasma est séparé par **centrifugation**.
- . 20 µl de plasma sont disposés sur la ligne de dépôt d'une feuille de chromatographie :
54 x 45.
- . Le solvant employé pour la migration est le mélange butanol/acide acétique/eau.
- . La migration dure 12 heures.
- . Les feuilles sont séchées à l'étuve à 60°.
- . La révélation est faite par **pulvérisation de ninhydrine**.
- . La lecture est faite après nouveau séchage de 10 minutes à l'étude à 60°C.
- . Une carte témoin permet de préciser la zone de migration des différents acides aminés.
- ... **urinaire** :
- . Prélèvement d'urine de 12 heures.
- . Mêmes conditions que les échantillons sanguins pour le dépôt.
- . La lecture est plus délicate qu'au niveau plasmatique.
- ... **Résultat** :
- . La présence d'une tâche anormalement dense peut correspondre à plusieurs acides aminés migrant à ce niveau.

. Pour la leucinose, on objective 2 tâches intenses :

* l'une correspondant à la valine,

* l'autre à l'ensemble leucine - isoleucine - alloisoleucine.

. Méthode simple, au prix de revient faible et d'exécution rapide.

. La sensibilité de cette méthode permet de détecter une augmentation de 2 à 5 mg/100 ml.

. La présence de deux tâches anormales :

* l'une au niveau de la valine,

* l'autre au niveau de la leucine - isoleucine - alloisoleucine

permet d'affirmer le diagnostic.

B - Signes de certitudes :

- Biologiquement, la maladie s'exprime par un blocage de la décarboxylation oxydative des 3 acides alpha cétoniques ramifiés.

- Les 3 acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine et valine) sont retrouvés à des taux importants dans le plasma et les urines (77).

Leurs clairances rénales sont normales.

Il s'agit d'une amino acidurie pré-rénale.

- Les dérivés alpha cétoniques et leurs dérivés hydroxylés sont très nettement augmentés dans le sang et les urines.

- Par contre, on ne retrouve pas les acides simples qui découlent du métabolisme normal des acides aminés à chaîne ramifiée.

1 - Augmentation urinaire et plasmatique des 3 acides aminés ramifiés :

a) Méthode semi-quantitative (1), (18), (109) :

- Les méthodes de chromatographie sur papier et en couche mince sont rarement quantitatives et se prêtent mal à la préparation des substances. Par contre, elles permettent de caractériser la présence de substances en quantité très faible (de la micro à la picomole) à condition de disposer de témoins ; c'est-à-dire de substances purifiées correspondant aux molécules cherchées, et que l'on dispose à côté des substances inconnues.

- L'identité des substances parcourues par la substance inconnue et par le témoin, est une présomption d'identité et de structure.

- Il faut constater l'identité de migration dans 3 systèmes solvants différents, pour pouvoir affirmer l'identité en deux substances.

---> Chromatographie unidimensionnelle sur couche mince ou sur papier (9), (109) :

. Méthode mi-quantitative de dosage des acides aminés ramifiés.

. Il est utilisé comme solvant : un mélange alcoolomylique/méthyl-éthyl-cétone/eau dans les rapports : 60/20/21 colorant

- réactif composé d'un mélange nihydrine-cadmium.
- . la séparation entre leucine, isoleucine est alors possible.
 - . Cette méthode ne permet pas d'isoler l'allo-isoleucine qui migre au même niveau que l'isoleucine.
 - . Les résultats sont obtenus par comparaison de l'intensité des tâches avec celles d'une graduation étalon.
 - . Toutefois, par cette méthode, une augmentation en isoleucine, allo-isoleucine ne peut pas être dissociée, avec certitude absolue d'une augmentation de la phénylalanine.

---> **Chromatographie bidimensionnelle sur papier**

- . **MENKES** en 1959, (155), utilise le système tampon :
 - * butanol-acide acétique-eau dans une première dimension.
 - * pyridine-alcool méthylique-eau dans une deuxième dimension, (234).
- . **WOODY** utilise la même méthode dans deux systèmes différents de solvants :
 - * phénol-eau dans une première dimension
 - * collidine-lutidine-eau dans une seconde dimension.

Les tâches apparaissent nettement sur le chromatogramme du plasma mais sont négligeables sur celui de l'urine.

b - Méthode quantitative :

---> Chromatographie sur colonne de résines échangeuses d'ions (18), (120), (125), (131), (173), (223) :

. Méthode de choix.

. Elle est basée sur la formation de liaisons ioniques :

* le support est constitué de volumineuses molécules insolubles hérissées de charges électriques, toutes de même signe.

* il existe donc des supports (appelés échangeurs d'ions) chargés positivement et qui échangent les anions ; et d'autres chargés négativement qui échangent les cations.

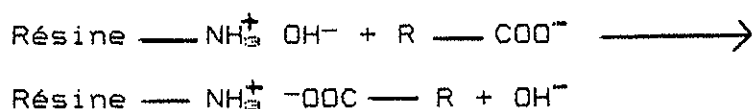
* suivant la masse ionique et la nature de l'ion, ils sont fixés avec plus ou moins de force.

* en faisant varier les conditions, on peut séparer ces supports les uns des autres.

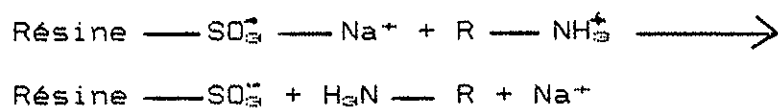
. Cette méthode permet l'identification et le dosage (par réaction à la ninhydrine sur acides aminés séparés et lecture colorimétrique) des constituants du mélange.

. Cette méthode permet de séparer les aminoacides en 3 groupes :

* les aminoacides acides, retenues par les résines échangeuses d'anions, qui sont souvent polyaminées :



* les aminoacides basiques, retenus par les échangeurs de cations, qui sont souvent des résines polysulfonées ou polycarboxyliques :



* les aminoacides neutres, qui ne sont en principe retenus par aucune des deux catégories de résine ci-dessus.

. Après avoir fixé les acides aminés sur une colonne de résine, on les déplace par une solution tampon appropriée, dont on peut faire varier le pH, la température et le débit. Les acides aminés sont élués de la colonne dans un ordre inverse à celui de leur affinité pour la résine.

. De nombreuses techniques d'analyse rapide des acides aminés ramifiés sur des colonnes de résines échangeuses d'ions, ont été décrites.

La technique de REY en particulier (173), permet une séparation parfaite des acides aminés ramifiés en moins de 3 heures, avec la possibilité d'enregistrer plusieurs chromatogrammes à la suite sans régénération de la colonne.

La chromatographie est réalisée avec un tampon à pH 3,8 pour les acides aminés ramifiés.

Cette technique évite le problème de superposition des pics aux fortes concentrations et de manque de précision aux faibles concentrations.

Le délai entre la prise de sang et le résultat de l'analyse est suffisamment court pour que des modifications éventuelles du régime puissent être faites en temps voulu. La qualité des séparations et la précision des mesures sont bien supérieures.

Cette technique a été très employée pour la surveillance des malades traités.

c - Résultats :

- Ces différentes techniques mettent en évidence une augmentation des acides aminés ramifiés (77) :
 - . dans l'urine,
 - . dans le sang.

- Cette augmentation est retrouvée au niveau :

- . des globules rouges,
- . du liquide céphalo-rachidien,
- . des selles,
- . de la salive (9), (79), (207).

- Les valeurs retrouvées sont au moins 10 fois supérieures à la normale :

- . l'augmentation de la leucine est très franche,
- . l'augmentation de la valine et de l'isoleucine est plus modérée.

- L'amino-acidurie caractéristique peut manquer : ceci est une possibilité connue et valable dans toutes les amino-acidopathies prérénales.

L'accumulation des amino acides est secondaire à celle des céto acides, et dépend de l'intensité de celle-ci.

- Il faut noter la présence pathognomonique d'allo-isoleucine.

L'allo-isoleucine est caractéristique de la leucinose et est indispensable à son diagnostic.

L'allo-isoleucine est retrouvée :

- . dans le sang,
- . dans les urines,
- . dans les selles,
- . dans le L.C.R.

- De nombreux auteurs ont signalé d'autres modifications de l'aminogramme plasmatique :

. **taux faible de :**

- * cystine,
- * cystéine,
- * alanine,
- * sérine,
- * thréonine.

. **élévation modérée de :**

- * glycine,
- * thyrosine,
- * ornithine,
- * lysine,
- * histidine.

2 - Augmentation nette des acides alpha cétoniques sanguins et urinaires dérivés des acides aminés à chaîne ramifiée :

a) Méthode :

---> **Méthode de séparation et d'identification**

(109)

- . Valable dans le sang et les urines après déprotéinisation tungstique.
- . Utilisation de la propriété de la dinitro-2,4-phénylhydrazine pour réagir avec les céto-acides.

. On fait une chromatographie bidimensionnelle sur gel de silice avec indicateur de fluorescence.

. On utilise le système de solvants suivants:

* acide propionique - orthoformiate d'éthyl-éther de pétrole dans une première dimension,

* acide isoamylique ammoniac dans une seconde dimension.

---> **Méthode de dosage :**

. La chromatographie en phase gazeuse (69), (109), (135), (177), (223) :

* méthode de choix,

* susceptible de donner les meilleurs résultats.

* **Technique :**

. Méthode plus récente de séparation complète des acides aminés.

. Ces acides aminés sont rendus volatiles par modification chimique de leurs fonctions polaires.

. Puis ils sont séparés par passage à travers une colonne capillaire (2 m de long et 0,1 mm de diamètre), dont l'intérieur est recouvert d'un film liquide.

. Cette colonne est chauffée à des températures de 100 à 200°C environ.

- . Dans cette phase liquide, les acides aminés sont partiellement solubles.
- . Ils sont alors entraînés, par un gaz vecteur, à des vitesses différentes qui dépendent de leurs solubilités respectives dans le film liquide stationnaire.

*** Résultats :**

- . Les acides alpha cétoniques doivent être transformés au niveau de leur groupement carboxyle et de leur groupe cétonique.
- . Le groupement carboxyle est habituellement converti en ester-triméthylsibylé.
- . Le groupement cétonique est converti, soit en oxime-triméthylsibylé, soit en quinoxalinol (134), (214).
- . On dispose d'une liste des indices de rétention des différents acides organiques, comprenant les acides alpha cétoniques branchés, de sorte que l'identification de ces derniers peut être réalisée par chromatographie en phase gazeuse.
- . L'un des défauts de la méthode utilisant la conversion en oxime triméthylsibyle est que les deux isomères de l'acide alpha-céto-beta-méthyl-valérique (CBMV) peuvent être séparés, mais l'un d'eux chevauche en partie le pic correspon-

dant à l'acide alpha céto isocaproïque (CIC).

. Au contraire, dans la méthode utilisant la conversion en quinoxalinol, les 2 isomères de l'acide CBMV ne sont pas séparables, mais ils sont bien séparés à l'acide CIC.

. Cette dernière méthode est donc préférée à la première décrite.

. La chromatographie d'adsorption ou chromatographie liquide à haute performance (CLHP), (18), (177), (223).

* Définition :

. Elle utilise un type de support appelé adsorbant.

. Les amino-acides sont transformés en dérivés aromatiques par réaction avec un réactif chimique.

. Ils sont ensuite adsorbés sur une colonne de silice microgranulaire dont les groupements OH sont substitués par de longues chaînes hydrocarbonées à 18C.

. Cette phase, très hydrophobe, retient les dérivés d'acide amino en fonction de l'hydrophobicité du radical R.

. L'élution de la colonne est faite par gradients de solvants à base d'eau et

d'acétonitrile et le dosage s'effectue par simple spectrophométrie dans l'UV. On peut ainsi déceler des quantités de l'ordre de la picomole.

* BRUCE et HEMMING (109), ont développé une méthode utilisant la chromatographie liquide à haute performance :

- . Cette méthode facilite la détection, séparation des alpha céto-acides.
- . Elle représente, selon ces auteurs, un progrès considérable dans l'analyse des acides alpha cétoniques ramifiés.
- . Elle est essentiellement orientée vers la résolution des 3 acides alpha-cétoniques ramifiés impliqués dans la leucine.
- . Ces acides alpha cétoniques ramifiés sont transformés en dinitro 2,4-phényl-hydrazones, ceci augmentant leur stabilité et permettant une sensibilité de détection égale ou supérieure à celle des autres méthodes chromatographiques.
- . De plus, il est intéressant de noter, que, tandis que l'acide alpha-céto-isocaproïque (CIC) et l'acide alpha-céto-béta-méthyl valérique (CBMV) sont essentiellement excrétés tels quels, la plus grande partie de l'acide alpha-céto isovalérique (CIV) est

excrétée sous forme de son dérivé hydroxylé : l'acide hydroxy-2-valérique.

Ce dernier serait le seul composé anormal détectable dans les urines d'un enfant atteint de leucinose, si les groupements cétoniques n'étaient pas protégés.

b) Résultats :

---> On observe une augmentation très nette des acides alpha cétoniques sanguins et urinaires, dérivés des acides aminés à chaîne ramifiée :

- * acide CIC, provenant de la leucine,
- * acide CBMV, provenant de l'isoleucine,
- * acide CIV, provenant de la valine.

---> On observe également une augmentation des hydroxyacides dérivés des mêmes acides aminés à chaîne ramifiée :

- * hydroxy-leucine,
- * hydroxy-isoleucine,
- * hydroxy-2-valérique.

Il est à noter que l'acide hydroxy-2-valérique, principal métabolite de la valine, est retrouvé en quantité beaucoup plus importante que l'acide CIV, alors que les dérivés hydroxylés de l'acide CIV et de l'acide CBMV sont retrouvés en quantité beaucoup plus faible.

---> Les acides simples qui proviennent de la décarboxylation des acides alpha cétoniques, ne sont pas augmentés, ni dans le sang, ni dans les urines.

---> Il existe une **corrélation linéaire étroite** entre le taux des acides aminés ramifiés et celui des apha-céto-acides correspondants (135).

Le taux de ces derniers peut être **déduit** avec un intervalle de confiance raisonnable de celui des acides aminés ramifiés et réciproquement.

---> **Durant les épisodes cliniques**, les patients présentent, en plus de l'augmentation des :

- * alpha-céto-acides,
- * alpha-hydroxy-acides,
- * lactate,
- * pyruvate,

une excrétion augmentée de :

- * hydroxy-2-butyrate,
- * hydroxy-2-isobutyrate,
- * hydroxy-3-isovalérate,
- * hydroxy-3-isobutyrate,
- * méthyl-2-hydroxy-3-butyrate (121).

La plupart de ces composés semble accompagner l'acido-cétose et l'acidose lactique.

---> L'utilisation de colonnes capillaires a permis de séparer les formes D et L de l'acide CBMV et de montrer que les deux isomères étaient présents chez les patients atteints de leucinose.

C - Signes secondaires :

- Présence en quantités accrues des dérivés indoliques dans les urines (233), (234) :

* acide indol lactique,

* acide indol acétique.

Ceci suggère une anomalie du métabolisme du tryptophane pouvant aboutir à une diminution des taux sanguins et cérébraux de sérotonine (16), (53), (207).

Un cas a montré un taux augmenté d'acide hydroxy-5-indol acétique dans les urines, tandis que dans un autre cas, la sérotoninémie est normale (106).

- Augmentation des taux urinaires de l'acide alpha-cétoglutarique, notée dans plusieurs observations (80) par de nombreux auteurs (PATRICK, LANE, WOODY, FONTAINE...)(16).

D - Examens biologiques standards non spécifiques :

1 - pH - réserve alcaline :

- Une acidose métabolique peut être présente.

- Elle est fréquemment signalée lors d'épisodes aigus, et se traduit par une baisse du pH accompagnée d'une diminution de la réserve alcaline.

- Cette acidose est due à l'excès d'acides alpha cétoniques (56).

2 - Glycémie (16), (79) :

- Il a été signalé dans de nombreuses observations, une hypoglycémie.

- La glycémie peut être inférieure à 0,50 g/l.

- Plusieurs mécanismes ont été envisagés pour l'expliquer :

---> hyperinsulinisme par sensibilité à la leucine (16), action des L leucines et de l'acide alpha-céto-isocaproïque sur la sécrétion pancréatique.

---> trouble de l'absorption intestinale du glucose : épreuve de tolérance au glucose : plate normalisée sous traitement (DONNEL en 1967) (16).

---> Un troisième mécanisme possible concerne le rôle de la leucine dans l'inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.

---> Des études du métabolisme du glucose et des acides aminés chez plusieurs enfants atteints de leucinoase, semblent indiquer en fait, que cette hypoglycémie est due à une néoglucogenèse défectueuse ; à partir des acides aminés et non à une hyperinsulinémie ou à une inhibition des enzymes de la néoglucogenèse (107).

Une disponibilité réduite des substrats glucogéniques, au niveau du foie, serait responsable de cette néoglucogenèse défectueuse.

---> Certaines études ont montré que l'hypoglycémie rencontrée dans la leucinoase est associée à une

profonde **hypoalaninémie** (211).

L'introduction d'un régime dépourvu en acides aminés ramifiés conduit à une normalisation du taux de ces derniers, accompagnée d'une augmentation du taux sanguin d'alanine jusqu'à son niveau normal.

HAYMOND et coll. (108) ont montré que le catabolisme des acides aminés ramifiés est une étape limitante importante de la production in vivo d'alanine.

3 - Numération de la formule sanguine (NFS) :

On note une **anémie constante** (3 à 4 millions de globules rouges).

Le dosage de l'acide folique montre une carence vitaminique dont l'origine est discutée.

Elle est retrouvée notamment après le traitement diététique.

4 - Bilan phospho-calcique :

Il se révèle normal.

5 - Ionogramme :

On ne relève pas de perturbation de celui-ci.

6 - Le dosage de :

* porphyrines,

* coproporphyrines,
est normal.

7 - Divers :

* Le test à la prostigmine, à la recherche d'une myasthénie, est normal.

II - EXAMENS PARACLINIQUES SPECIALISES (79)

1 - Signes oculaires (79) :

- Globe oculaire normal.
- Pas de trouble de la pigmentation de l'iris.
- Certains auteurs ont signalé une inégalité pupillaire, ainsi qu'un nystagmus.
- Au fond de l'oeil, il a été noté :
 - * un aspect ophtalmologique, avec soit :
 - . une décoloration des papilles,
 - . une hypervascularisation.
 - * un aspect albuminoïde de la rétine.
- Il a été décrit une cécité corticale.

2 - Liquide céphalo-rachidien (221) :

- Sa composition cytochimique est normale.
- On constate parfois une discrète albuminorachie.
- On retrouve les mêmes perturbations biochimiques que dans le plasma : augmentation importante (10 fois la normale) des acides aminés à chaîne ramifiée.

3 - Ponction sous-durale et ponction ventriculaire

(79) :

- Elles sont blanches.

4 - Electroencéphalogramme (79) (119), (221) :

- Il est **typique** : dysrythmie généralisée sans signe de focalisation.

- Parfois, le tracé est identique à un enregistrement de sommeil.

- Le rythme est lent, le type delta de 3 à 6 cycles par seconde. Sur ce fond, on constate parfois des bouffées irritatives.

5 - Encéphalographie gazeuse (79) :

- On ne retrouve pas d'anomalies des citernes ou des ventricules.

- Il a été signalé dans un cas décrit par **MENKES** en 1954, une atrophie corticale avec dilatation ventriculaire.

6 - Scanner (25), (146), (149), (212), (219) :

On note plusieurs signes au niveau cérébral :

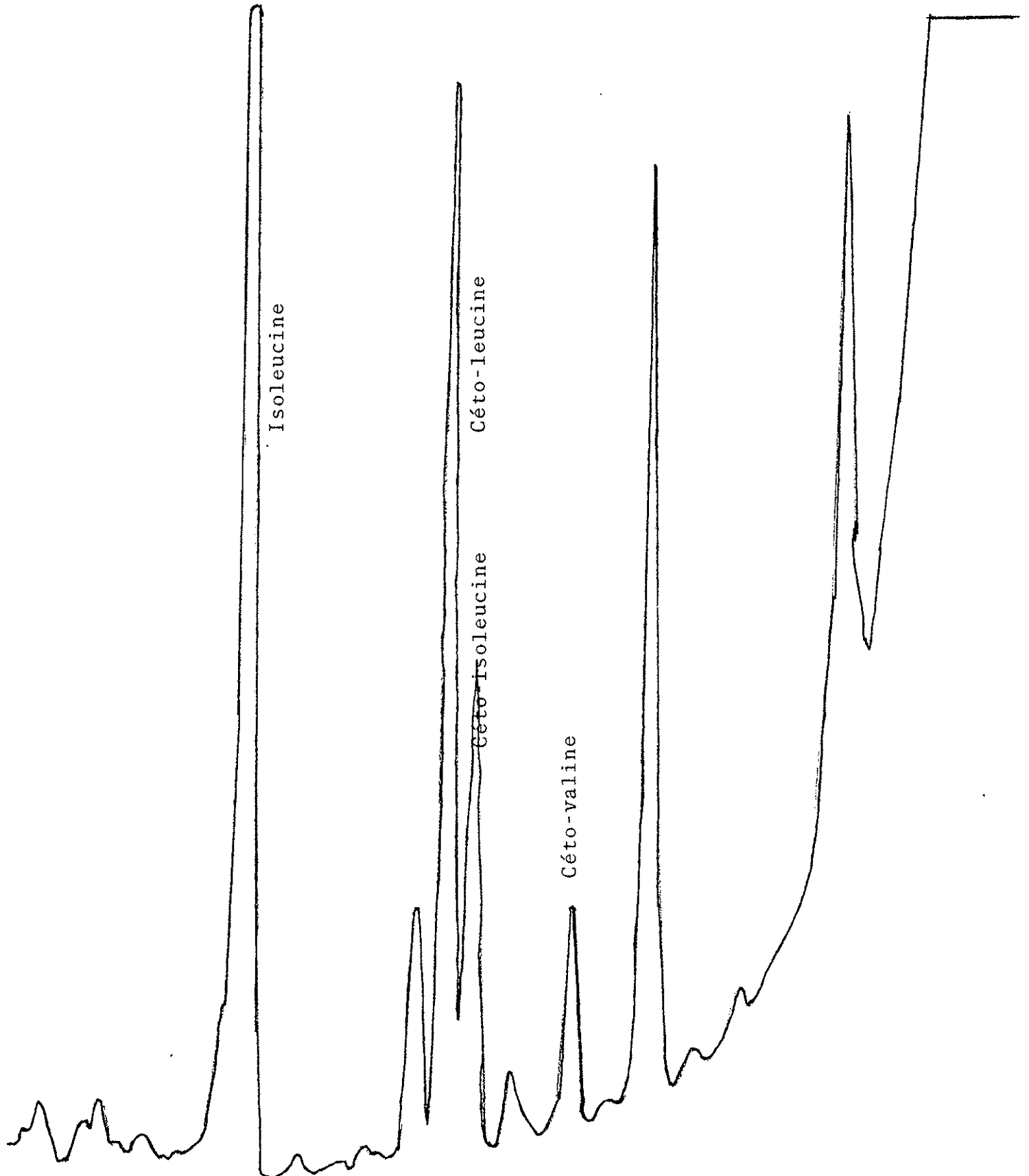
- une atteinte de la substance blanche diffuse ;

- parfois, une atteinte de la substance grise, notamment au niveau du pallidum ;

- la substance blanche apparaît claire, avec parfois un rétrécissement marqué de la taille des cornes frontales des ventricules latéraux ;

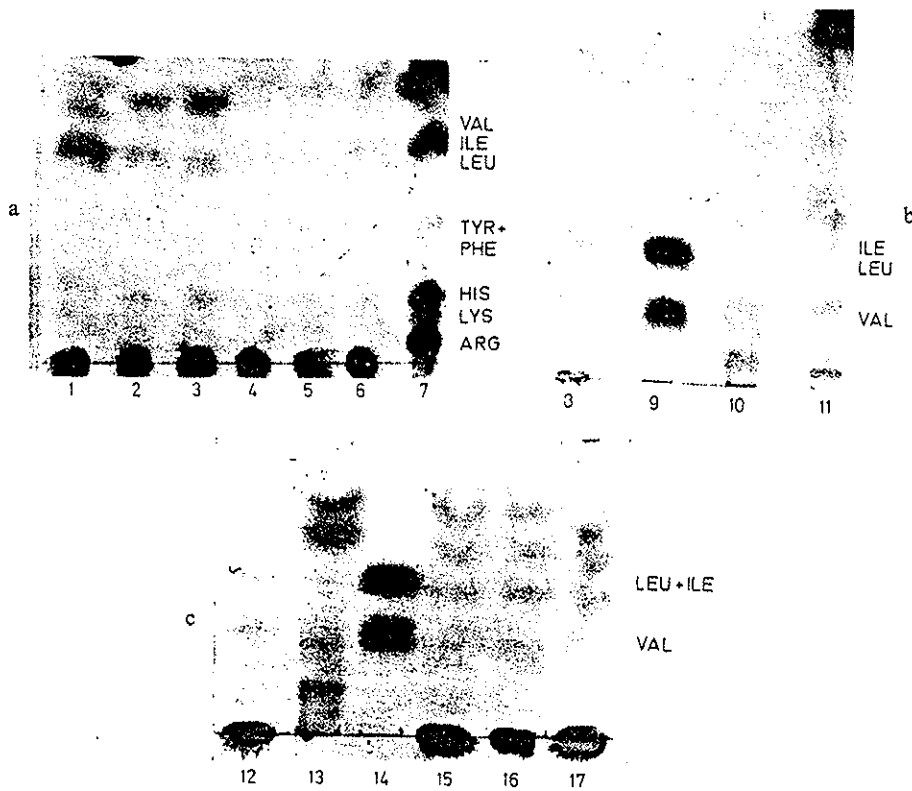
- un état spongieux avec signes de démyélinisation ;
 - et surtout, un oedème cérébral diffus qui disparaît sous traitement adapté, laissant la place à de petites pertes de substance blanche.
 - la description par BRISMAR en 1990 (25) d'un oedème plus localisé au niveau :
 - . de la substance blanche,
 - . de la partie dorsale de la cervelet,
 - . des pédoncules cérébraux,
 - . de la partie dorsale de la capsule interne,semble être assez pathognomonique de la leucinose. Cet oedème étant appelé : "oedème de la maladie des urines à sirop d'érable".
- 7 - I.R.M. (25), (219) :
Les images apparaissent identiques à celles observées au scanner.
- 8 - Mesure de la pression intra-crânienne (146) :
Elle se fait à travers la fontanelle antérieure chez le nouveau-né.
La pression intra-crânienne augmente lors des poussées de la leucinose.

SEPARATION DES ACIDES ALPHA CETONIQUES RAMIFIES
PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE SUR UN
ECHANTILLON PLASMATIQUE D' UN MALADE ATTEINT
DE LEUCINOSE.



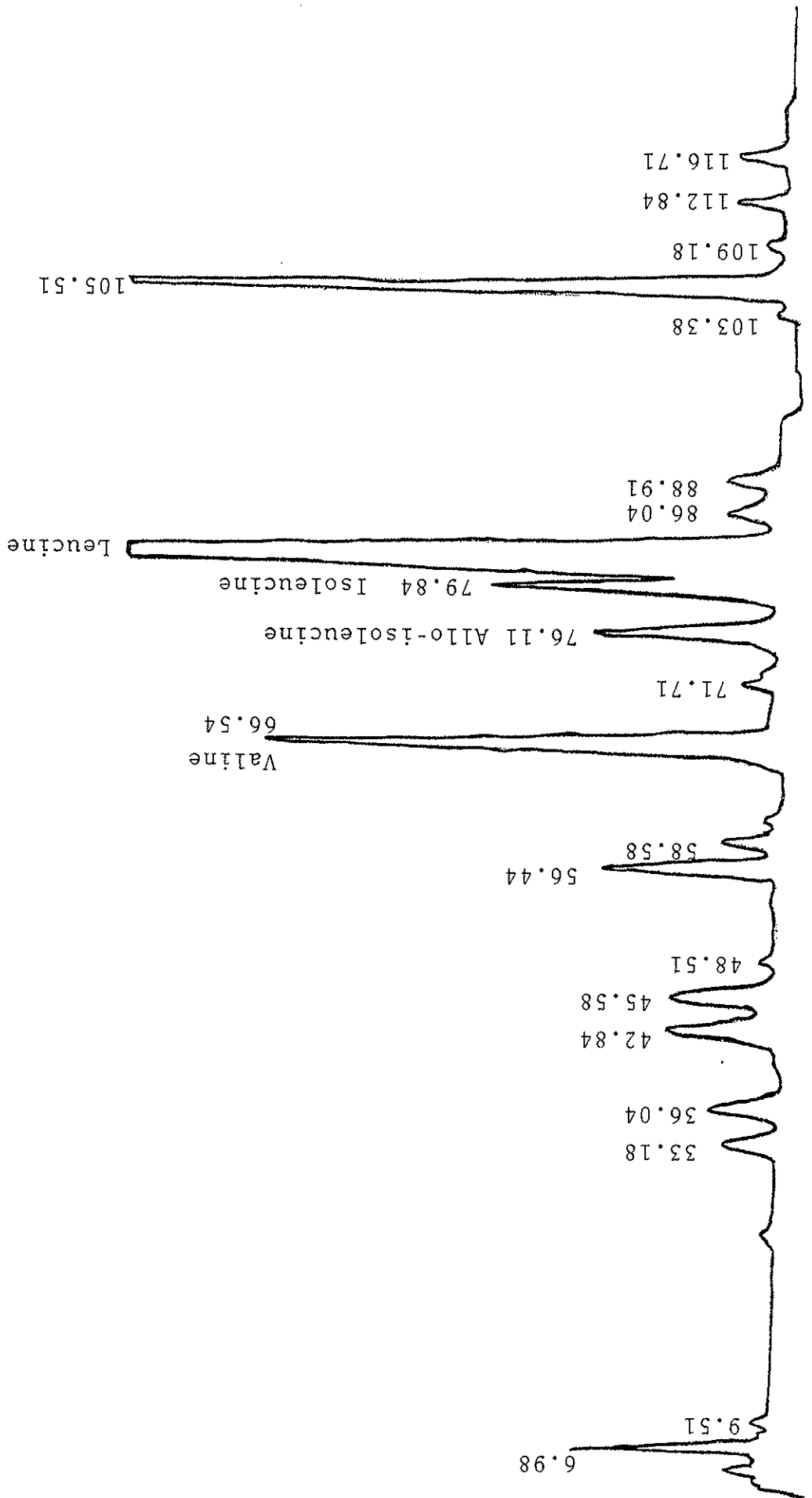
CHROMATOGRAPHIE SUR COLONNES ECHANGEUSES D' IONS A PARTIR D' ECHANTILLONS DE SANG ET D' URINE.

Kovács: Maple Syrup Urine Disease

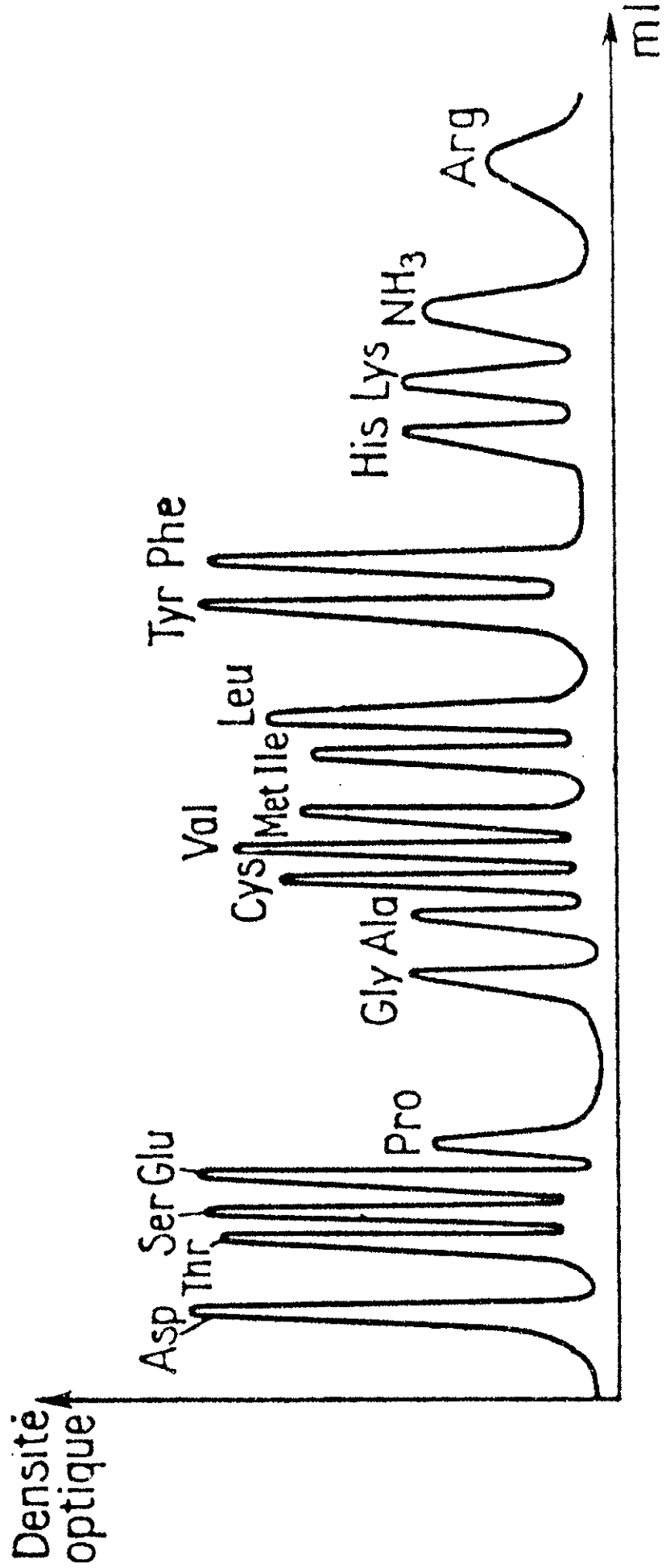


Thin-layer ion-exchange chromatography of blood and urine samples on strongly acidic resin-coated chromatoshets. a: Blood-samples: 1 = patient with recognized MSUD, 2, 3 and 4 = family members investigated on genetic disorder, 5 and 6 = normal sera, 7 = control amino acid mixture. Eluting buffer: sodium citrate pH 5.2; b: Blood-samples: 8 = Blood-sample from patient with MSUD *after* dietary restriction of branched-chain amino acids, 9 = control mixture of valine, isoleucine and leucine, 10 = urine sample from the same patient, 11 = normal urine. Eluting buffer: sodium citrate pH 3.3; c: Blood-samples: 12 = as 8 in Fig. 1/b, 13 = as 10 in Fig. 1/b, 14 = control amino acid mixture of valine, isoleucine and leucine, 15, 16 and 17 = blood samples of the family members investigated on suspicion of MSUD. Eluting buffer: sodium citrate pH 3.3

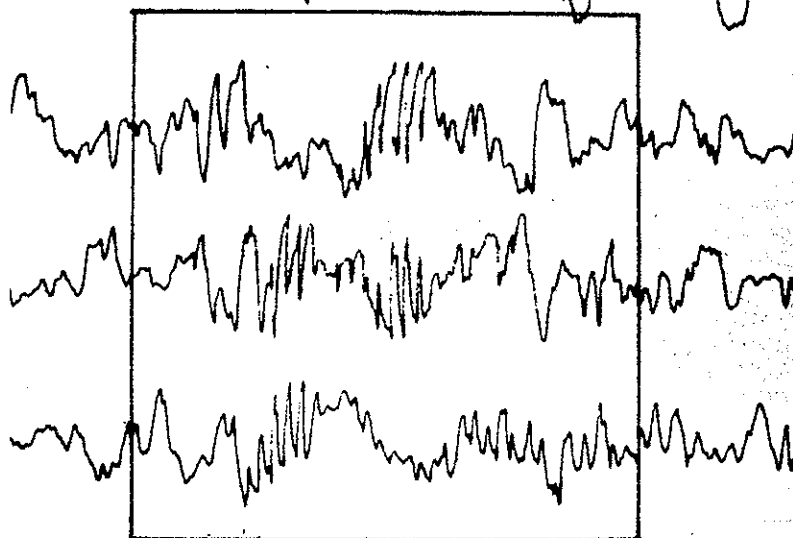
EXEMPLE DE CHROMATOGRAPHIE DES ACIDES AMINES PLASMATIQUES SUR COLONNE ECHANGEUSE D'IONS CHEZ UN PATIENT PRESENTANT UNE LEUCINOSE.



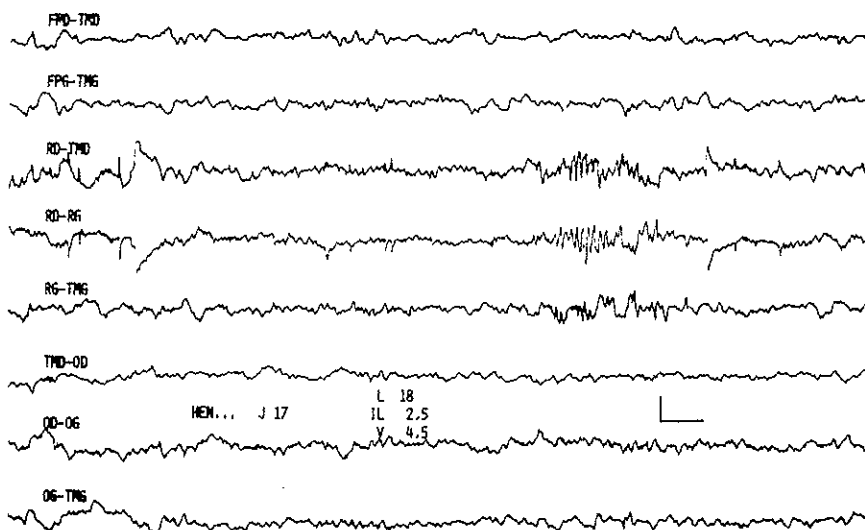
PROFIL OBTENU APRES FRACTIONNEMENT CHROMATOGRAPHIQUE D' UN MELANGE D' AMINO ACIDES SUR COLONNE DE POLYSTYRENE SULFONE ET DOSAGE CALORIMETRIQUE A LA NINHYDRINE. L' ELUTION EST REALISEE EN UTILISANT SUCCESSIVEMENT LES TAMPONS SUIVANTS : pH 3,25- Na⁺0,2 N; pH 4,25- Na⁺0,2 N; pH 5,9- Na⁺1,4 N.



ASPECTS ELECTRO ENCEPHALOGRAPHIQUES DANS LA LEUCINOSE (221).

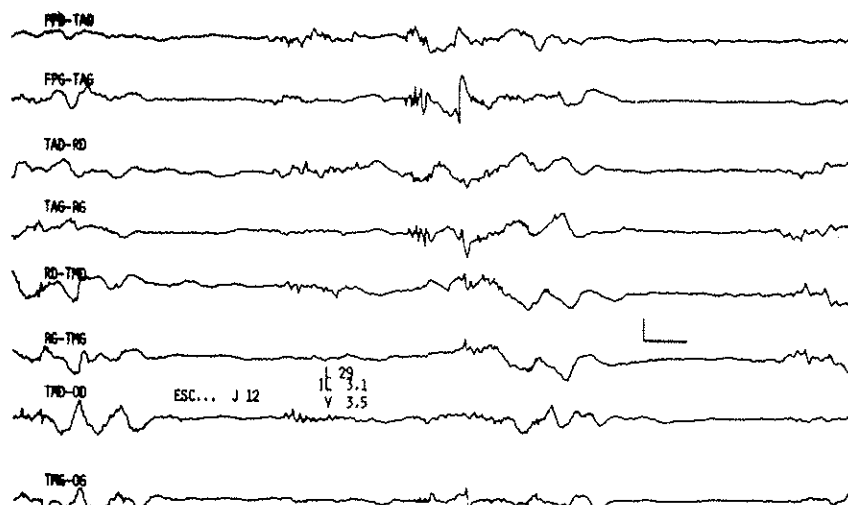


Aspect des figures rolandiques.
Appearance of rolandic figures.



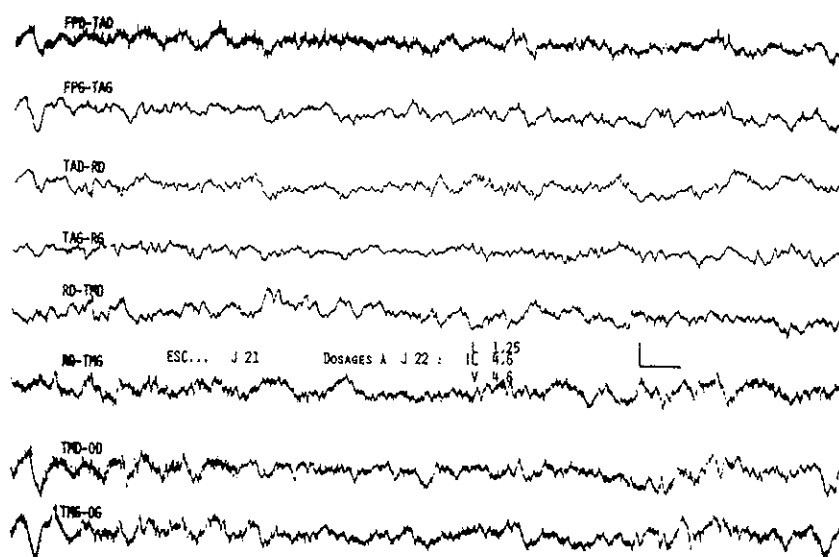
Enfant Hen..., 17 jours.
Évolution sous traitement : rythmes rapides rolandiques évoquant des fuseaux, de durée brève. Les taux sanguins restent élevés (leucine : 18 mg/100 ml).
Calibrage : 50 μ V - 1 sec.

ASPECTS ELECTRO ENCEPHALOGRAPHIQUES DANS LA LEUCINOSE (221).



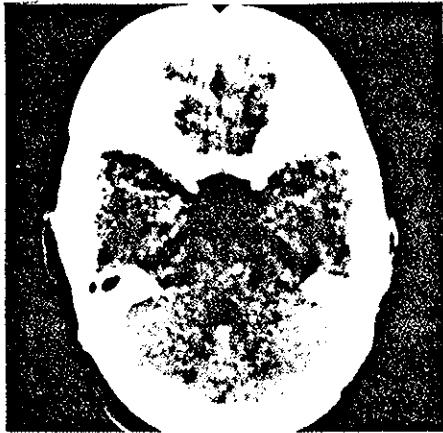
Enfant Esc..., 12 jours.

Phase aiguë : aspect « périodique » représenté par des bouffées amples et pointues séparées par des séquences infravoitées. Taux des acides aminés ramifiés très élevés (leucine : 29 mg/100 ml).
Calibrage : 50 μ V - 1 sec.

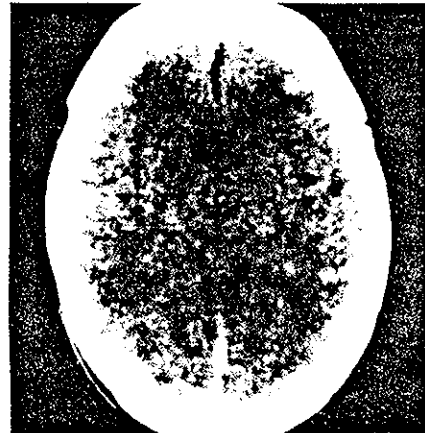


Évolution rapidement favorable. Tracés peu perturbés. Taux sanguins normaux. Calibrage :
50 μ V - 1 sec.

IMAGES AU SCANNER DANS LA LEUCINOSE. (25).



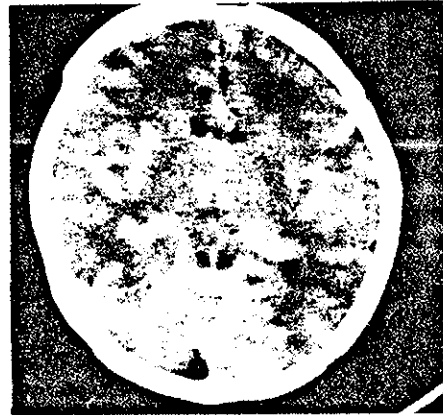
A



B



C

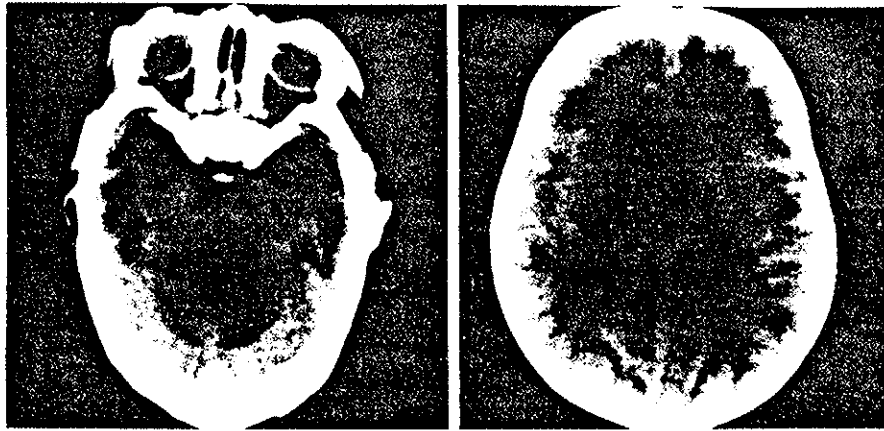


D

Infant boy with hereditary maple syrup urine disease (MSUD). A and B, CT scans at age 3 days, before any symptoms had developed, are normal for age.

C and D, Repeat CT scans 6 days later, when the infant had developed severe convulsions and myoclonus, show severe generalized edema and severe MSUD edema.

IMAGES AU SCANNER DANS LA LEUCINOSE. (25).



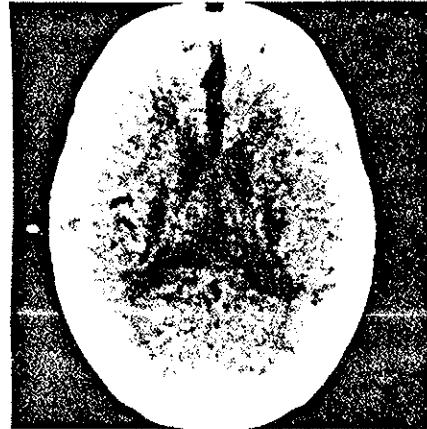
A

B

27-day-old boy, already severely damaged at diagnosis.
A and B, Selected CT slices at age 27 days.



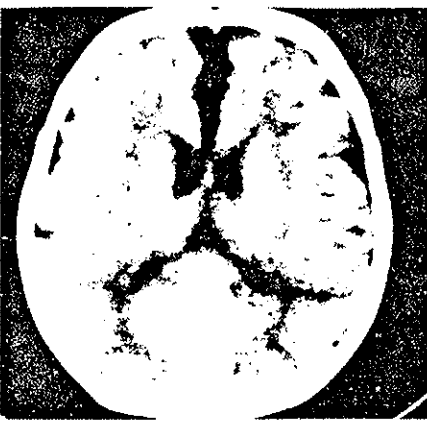
J



K



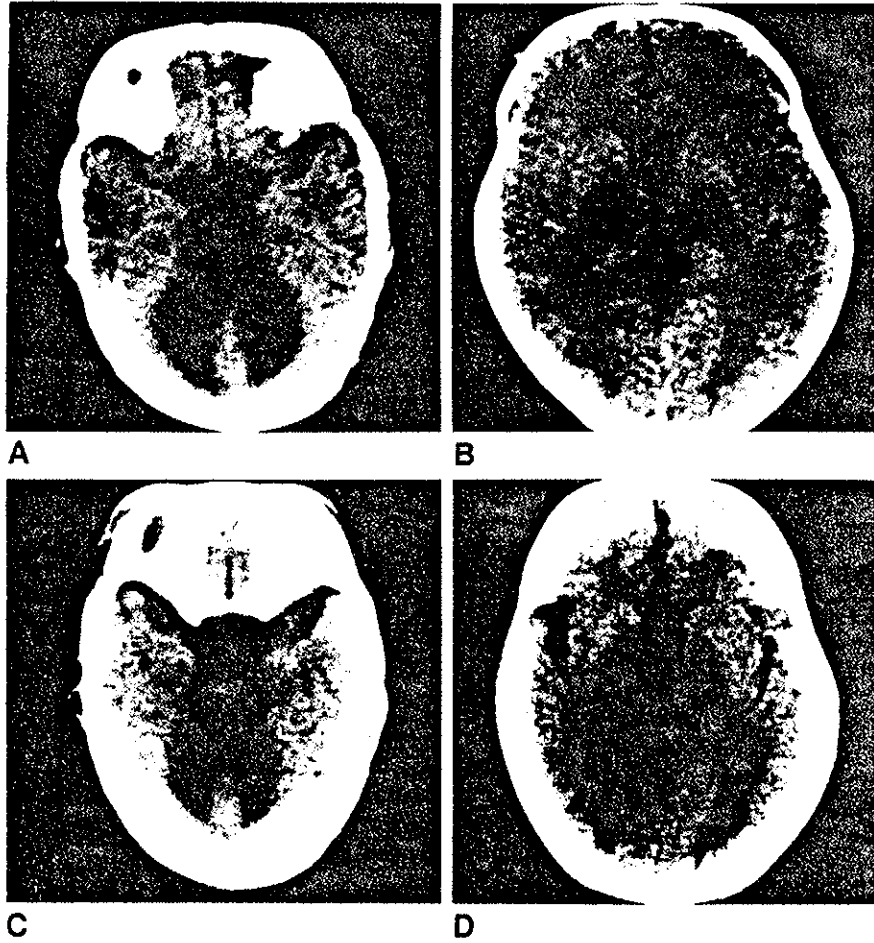
L



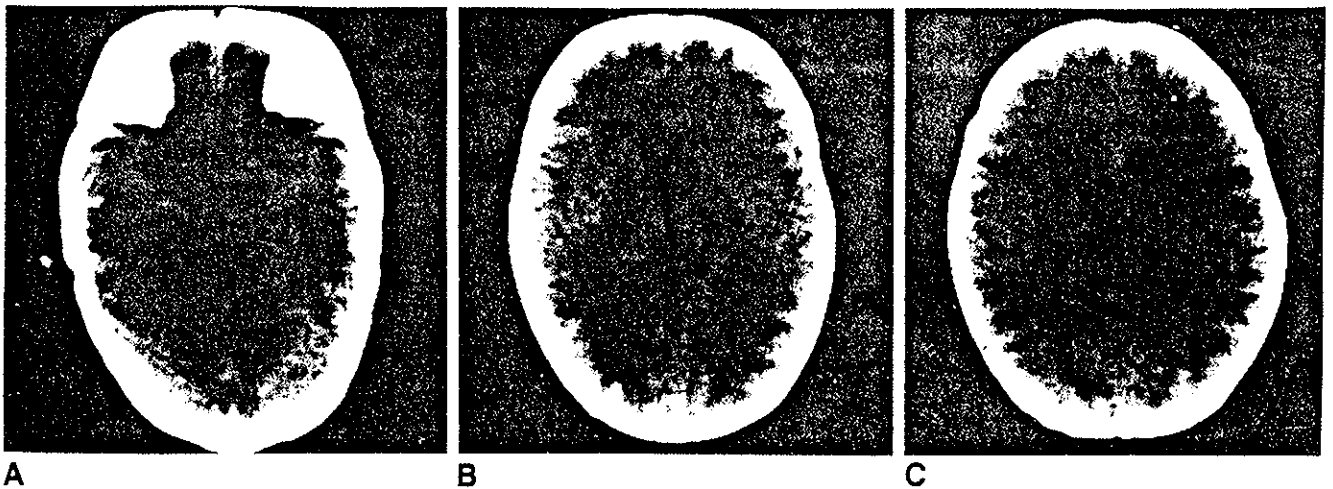
M

J and K, At age 7 weeks, after 6 weeks of therapy, CT scans show decrease of MSUD edema and disappearance of generalized edema; some loss of brain tissue is already obvious.
L and M. At 4½ months, CT scans show quite pronounced atrophic changes in spite of early diagnosis and therapy.

IMAGES AU SCANNER DANS LA LEUCINOSE. (25).



infant boy with seizures, lethargy, poor feeding, and bouts of sepsis.
A and B, CT scans at age 34 days show moderate generalized edema and severe MSUD edema.
C and D, Repeat CT scans at age 2 months, before diagnosis and therapy, show edema changes to be better defined; they also demonstrate loss of brain tissue.

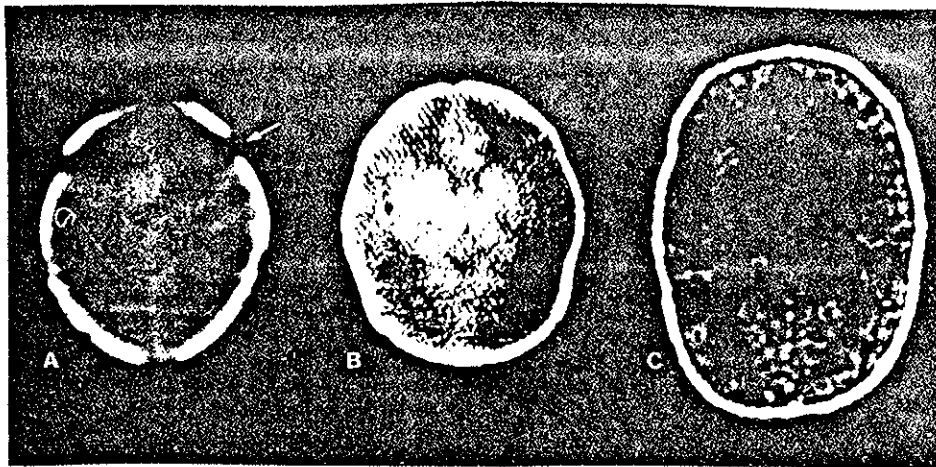


6-week-old boy who is blind and quadriplegic.
A-C, CT scans, selected slices, show severe generalized edema and severe MSUD edema.

IMAGES AU SCANNER DANS LA LEUCINOSE. (150).

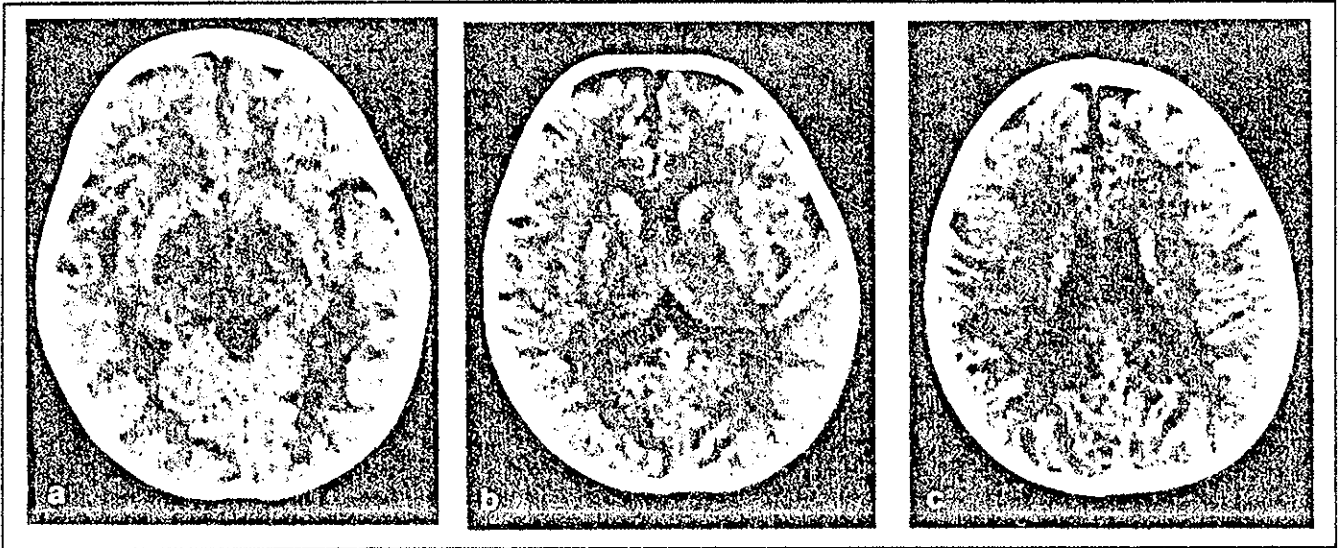


Patient 2. *A.* CT scan at 24 days of age (six days after initiation of dietary treatment) shows abnormal lucency of the white matter of the frontal lobes (▲), occipital lobes (†), and posterior limbs of the internal capsule (‡). The white matter of the cerebellum, pons, and temporal lobes also appeared lucent on other sections of this scan. There is no evidence of increased intracranial pressure. *B.* CT scan at 48 days of age (30 days after initiation of dietary treatment) shows normal white matter density except for residual lucency in the frontal lobes. Enlargement of the anterior interhemispheric fissure (and enlargement of the basal cisterns and Sylvian fissures seen on other sections) is consistent with evolving cerebral atrophy.



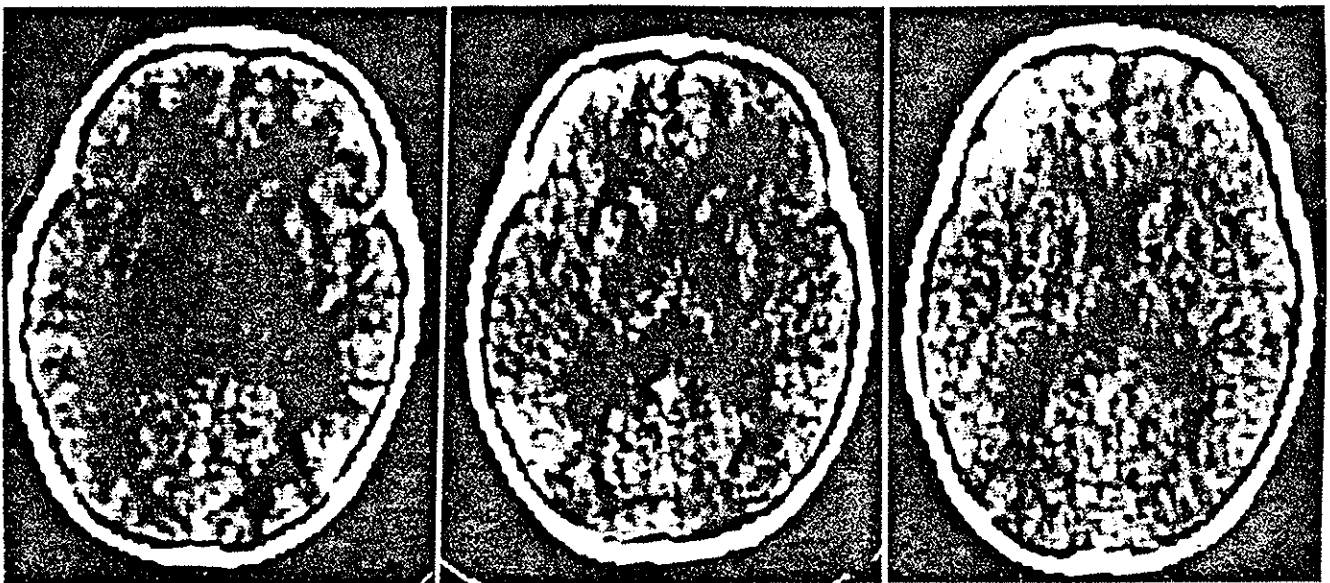
Patient 1. *A.* CT scan at 18 days of age shows widened sagittal and coronal (†) sutures, imperceptible lateral ventricles, and a barely discernible subarachnoid space, compatible with cerebral edema. *B.* CT scan at 35 days of age (17 days after initiation of dietary treatment) shows reduced size of the sutures and an interval increase in ventricular size. The white matter of the frontal, temporal, and occipital lobes is abnormally lucent. *C.* CT scan at 168 days of age with patient receiving continued dietary treatment shows nearly normal white matter density. Enlargement of the left Sylvian fissure (▶) and of the anterior interhemispheric fissure (→) are compatible with mild cerebral atrophy. The basal cisterns and right Sylvian fissure also appeared large on other sections of this scan.

IMAGES AU SCANNER DANS LA LEUCINOSE. (219).



Axial CT without contrast. Low density is present in the white matter of the cerebellum, brainstem (not shown), and cerebral hemispheres, but it also involves the pallida and large parts of the thalami.

IMAGES AU SCANNER DANS LA LEUCINOSE. (212)

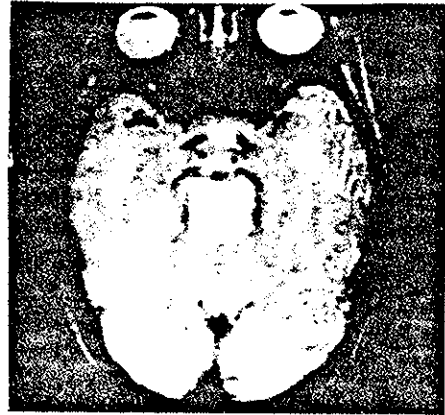


CT findings
a) before treatment
b) 17 days after the start of dietary treatment
c) after the hyperaminoacidemic crisis

IMAGES EN RESONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE
DANS LA LEUCINOSE (25).



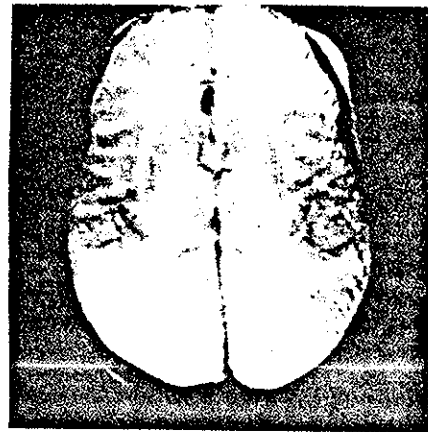
E



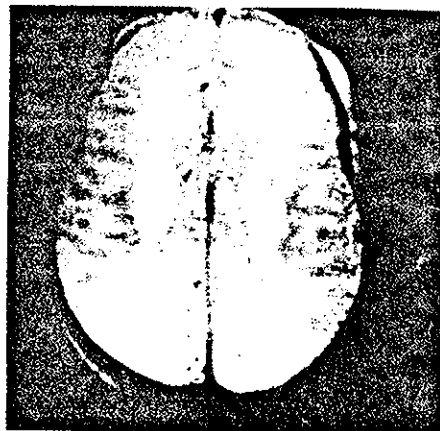
F



G



H



I

E-I, T2-weighted axial MR images (2000/90) at age 22 days clearly show detailed distribution of MSUD edema.

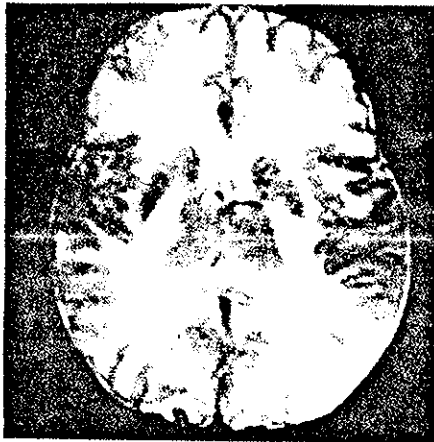
IMAGES EN RESSONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE
DANS LA LEUCINOSE (25).



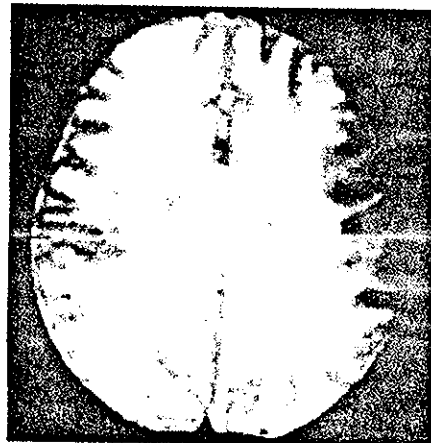
C



D



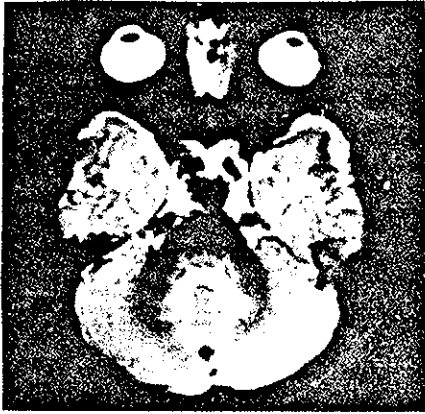
E



F

C-F, T2-weighted MR images (2500/80) 6 days later show detailed distribution of severe MSUD edema.

IMAGES EN RESONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE
DANS LA LEUCINOSE (25).



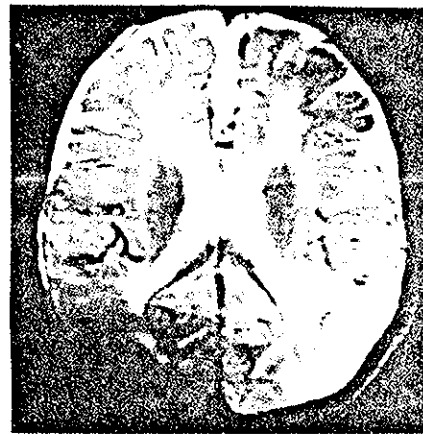
N



O



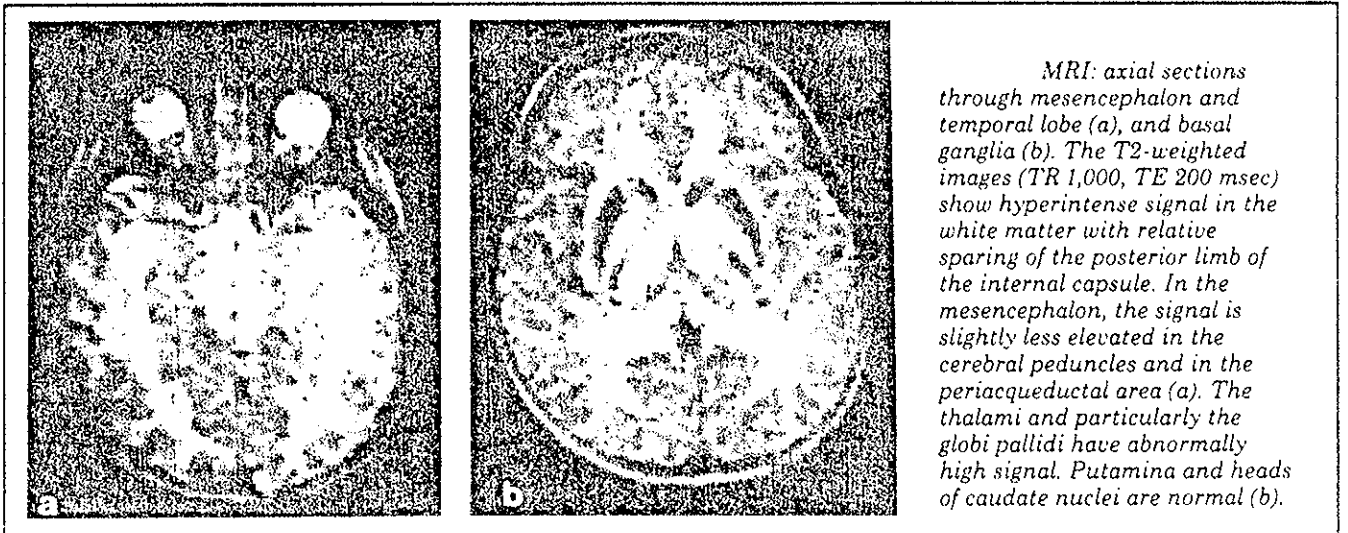
P



Q

N-Q, T2-weighted MR images (2000/90) at age 14 months show myelination within deep white matter of posterior fossa, brainstem, and internal capsule up to the centrum semiovale; otherwise there is delayed myelination. Note higher intensity within globus pallidus. Quite pronounced atrophic changes are present.

IMAGES EN RESONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE
DANS LA LEUCINOSE (219).



MRI: axial sections through mesencephalon and temporal lobe (a), and basal ganglia (b). The T2-weighted images (TR 1,000, TE 200 msec) show hyperintense signal in the white matter with relative sparing of the posterior limb of the internal capsule. In the mesencephalon, the signal is slightly less elevated in the cerebral peduncles and in the periacqueductal area (a). The thalami and particularly the globi pallidi have abnormally high signal. Putamina and heads of caudate nuclei are normal (b).

CHAPITRE 7

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Etant donné l'importante mortalité des enfants atteints de leucinose, de nombreuses études anatomo-pathologiques ont pu être pratiquées.

Parmi la littérature mondiale, les meilleurs comptes rendus sont sans doute ceux de LINNEWEH, SILBERMAN, DIEZEL et MARTIN (16), (59), (69).

L'étiologie la plus fréquente du décès est l'asystolie, complication d'une insuffisance respiratoire ; parfois, un état septico-pyohémique peut être responsable de la mort de l'enfant.

Les altérations sont assez constantes, bien que d'intensité et d'étendue variables.

Les principales anomalies structurales sont retrouvées au niveau du système nerveux central.

I - LESIONS DES ORGANES (16), (79), (80)

A - Le système nerveux (59), (69) :

1 - Le cerveau :

a) Etude macroscopique :

---> A l'inspection :

Le cerveau est :

* oedématié,

* **augmenté** de volume et de poids,
et cela d'autant plus que le nourrisson est
mort plus jeune.

MENKES et coll. décrivent un cas où le poids du
cerveau, à l'autopsie d'un nourrisson de 11 jours, est de 650 g,
alors qu'il n'aurait pas dû dépasser 412 g chez un enfant normal.

Il n'existe pas :

- * d'anomalie de l'embryogénèse,
- * de signe d'hypertension intra-crânienne,
- * de signe d'engagement.

Les méninges sont :

- * le plus souvent **fibreuse** ou **purulente**,
- * ou au stade terminal de la septicopyohémie,
- * parfois hémorragie,
- * sans malformation vasculaire.

Les circonvolutions sont :

- * le plus souvent **aplaties**,
- * **larges**.

Les sillons sont peu profonds.

Les impressions cérébrales n'existent pas toujours
aux endroits caractéristiques.

---> Coupe frontale :

Pas d'anomalie au niveau :

- * des ventricules latéraux,
- * du troisième ventricule,
- * de l'aqueduc de Sylvius.

Les auteurs ont été frappés par la pâleur de la substance blanche hémisphérique +++.

La séparation entre la substance blanche et la substance grise n'est pas toujours nette. Ceci est dû à l'oedème qui dissocie les cellules.

b) Etude microscopique :

Les lésions siègent surtout au niveau de la névroglie.

La névroglie présente trois types de cellules :

* la macroglie :

- . contenant les astrocytes,
- . siégeant au niveau de la substance blanche et grise.

* l'oligodendroglie :

- . abondante au niveau de la substance blanche,
- . située autour des neurones ou le long des fibres,
- . joue un rôle dans le processus de la myélogénèse.

* la microglie :

- . d'origine mésenchymateuse,

. dont les éléments satellites des capillaires sanguins sont dispersés dans la substance grise et blanche.

---> La substance grise :

- * est en général normale,
- * sauf dans 3 cas (LINNEWEH, MARTIN), où l'on signale un trouble de la migration des cellules. Des cellules grises sont incluses dans la substance blanche,
- * le tissu de soutien montre une hypertrophie des astrocytes,
- * l'état spongieux de la substance blanche est parfois étendu à la substance grise.

---> La substance blanche (16) :

- * est pâle et oedématiée,
- * présente par endroits, des altérations sous forme d'un état spongieux, qui dissocient les fibres d'association et les fibres de projection (ces fibres sont d'ailleurs pâles et transparentes).
- * Un certain nombre d'anomalies siège au niveau de la névroglie :
 - . une hypertrophie et une hyperplasie des astrocytes,
 - . une oligodendroglie diminuée en nombre, directement en rapport avec

les troubles de la myélinisation. Les cellules restantes de l'oligodendrogliose sont gonflées et le cytoplasme est éosinophile,

la microglie est normale.

* Il n'y a aucune production anormale du tissu, ni de dégénérescence gliale sauf une gliose réticulaire au niveau des zones touchées par l'état spongieux.

* Les espaces péri-vasculaires sont dilatés et possèdent du tissu fibreux et des phagocytes chargés de vacuoles qui contiennent des corps biréfringents, probablement de nature amino-acide, retrouvés au niveau de nombreux organes.

2 - Les noyaux gris et le cervelet :

Ils présentent également :

- * un état spongieux,
- * des anomalies variables selon les observations.

SILBERMANN a constaté à plusieurs reprises un trouble ou une absence de myéline autour du noyau dentelé.

CROME, en 1967, décrit l'existence

- * d'une dégénérescence spongiforme,
- * d'une gliose fibreuse irrégulière de la

substance blanche des hémisphères cérébraux
sans démyélinisation,

* et de lésions identiques au niveau de la
substance blanche du tronc cérébral et du
cervelet.

3 - Le système nerveux périphérique (16) :

Les axones sont normaux :

* en nombre et en topographie,
* sauf dans une observation de SILBERMAN où
il existe un gonflement.

Il est important de retenir :

* que les troubles de la myélogénèse sont
constants, portent sur les parties les plus
récentes de la phylogénèse,
* que la plupart des faisceaux de conduction
présentent un retard de myélinisation,
* qu'il a été décrit 2 cas où le faisceau
pyramidal croisé n'est pas du tout
myélinisé.

On peut dire que les modifications les plus constantes
et les plus caractéristiques sont :

* le retard de myélinisation (102),
* l'état spongieux de la substance blanche.

B - Lésions des autres organes :

1 - Les poumons :

On observe des lésions secondaires à des bronchopneumopathies d'inhalation, plus ou moins infectées.

Dans un nombre important d'observations, les lobes pulmonaires présentent, outre un emphysème localisé, des zones d'atelectasie et des foyers de bronchopneumonies purulentes.

2 - Le foie :

* son volume est augmenté, ainsi que son poids,

* il est le siège de stase aiguë ou de stéatose,

* les lésions sont de :

. topographie centro-lobulaire,

. formées de grosses inclusions cytoplasmiques,

* il présente une surcharge en glycogène et en matériel eosinophile.

3 - Le coeur :

* son poids et son volume sont aussi augmentés,

* il est infiltré par un oedème interstitiel.

4 - Les reins :

* ils sont également augmentés en poids et en

volume, oedématiés,

* dans un cas, il a été noté :

. des lésions de pyélonéphrite aiguë,
complication d'une septicopyohémie,

* on ne retrouve pas de lésions

glomérulaires, mais on note :

. une dilatation des tubes proximaux,

. les cellules tubulaires, siège de
stéatose, sont surchargées d'un
précipité eosinophile.

5 - La médullo-surrénale :

On note :

* un **état spongieux**,

* la présence de vacuoles.

6 - Des foyers hémorragiques disséminés :

Ils sont signalés au niveau :

* du tube digestif : ulcération de l'oesopha-
ge, de l'estomac, du duodénum,

* de la plèvre,

* de la capsule de Glisson,

* de la médullo-surrénale,

* des gencives.

7 - Remarque :

Des anomalies des fibres musculaires ont été
décrites à 3 reprises (73).

Il y a :

- * une importante variation du diamètre des fibres,
- * une destruction focale ou diffuse des myofibrilles,

Cependant, il n'y a pas d'invasion des zones de nécrose par les macrophages.

II - ETUDE HISTOCHIMIQUE (79)

1 - L'état spongieux :

Le contenu des vacuoles ou de cet état spongieux, fixé par le formol, est optiquement vide.

Après fixation à l'alcool et examen en lumière polarisée, ces vacuoles présentent des cristaux biréfringents qui siègent au niveau de tous les tissus.

DIEZEL et HOOFT ont observé ces vacuoles au niveau de la thyroïde, la moëlle osseuse, les ovaires, les reins, les surrénales, la rate, le foie, l'intestin grêle, les leucocytes, le myocarde et les cellules gliales du système nerveux.

Cet état spongieux ou hydropique a été retrouvé dans un grand nombre de maladies métaboliques.

2 - Etude de la Myéline et des retentissements de la diététique (149) :

Les lipides cérébraux ont été étudiés dans quelques observations avec des résultats variables.

---> MENKES, en 1965,

- * chez un enfant décédé au 12ème jour,
- * découvre que les principaux constituants de la myéline, (phospholipides, cérébrosides, sulfatides, cholestérol) sont normaux.

---> WOOLF rapporte un cas de leucinosse présentant

- * une diminution du cholestérol,
 - * une diminution des cérébrosides,
- de la substance blanche.

---> LINNEWEH rapporte deux cas où les résultats sont différents. La chromatographie en couche mince révèle de profondes différences :

* dans le premier cas :

- . enfant non traité, décédé à 4 mois,
- . les glycolipides sont déficitaires (les cérébrosides et les sulfatides sont absents).

* dans le deuxième cas :

- . enfant traité, décédé à 5 mois,
- . le cérébrosides et les sulfatides sont très diminués.

* dans les deux cas :

- . les céramides sont augmentés,
- . la composition et la structure des lipides sont normales.

---> MENKES et SOLCHER, en 1967, ont fait des constatations analogues en étudiant la myélogénèse et la composition de la myéline :

* chez un enfant :

- . traité depuis la 2ème semaine,
- . décédé à 5 mois,
- . la myélinisation est normale,
- . la structure glycolipidique est normale.

* chez un autre enfant :

- . non traité,
- . décédé à 4 mois,
- . la myélinisation est incomplète,
- . il y a une diminution des sulfatides, cérebrosides et de la sphingomyéline.

----> PRENSKY rapporte :

* une diminution importante de la teneur cérébrale en

- . acide γ -amino butyrique,
- . glutamine,
- . acide glutamique.

* une augmentation des acides aminés libres.

----> SILDEBERG, en 1969 a montré que, sur culture de cellules cérébelleuses du rat, seul l'acide α céto-isocaproïque est capable de provoquer un retard ou une absence de myélinisation.

EN RESUME : (16), (213)

Le défaut ou le retard de myélinisation suggère un trouble probable de la composition de la myéline.

On peut actuellement admettre l'hypothèse d'un trouble de la synthèse de la protéine des lipides myéliniques, qui est responsable du défaut de production des glycolipides et donc de la myélinisation.

On peut envisager la succession de deux stades :

* l'un :

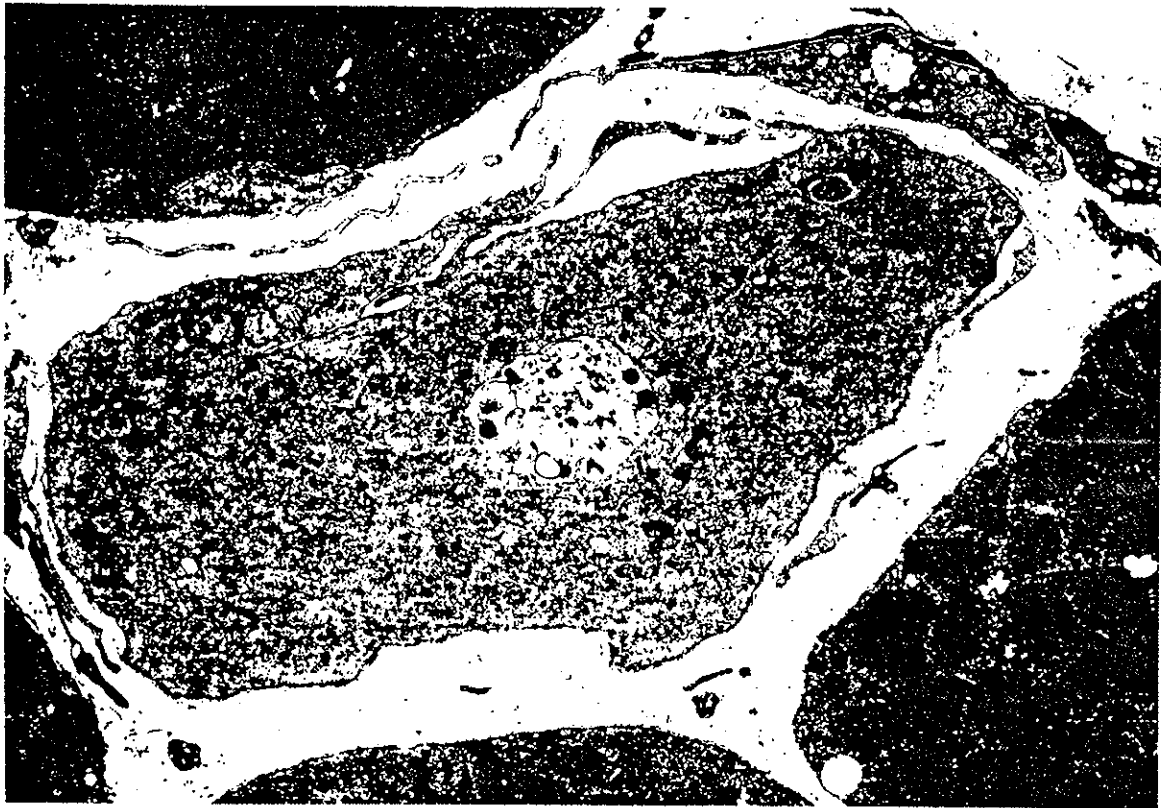
- . initial, aigu,
- . encore réversible,
- . où les symptômes neurologiques sont liés aux perturbations du métabolisme cérébral proprement dit, alors que la myéline est normale.

* l'autre :

- . chronique,
- . irréversible,
- . par altération définitive de la myélinisation,
- . il peut être prévenu par un traitement diététique.

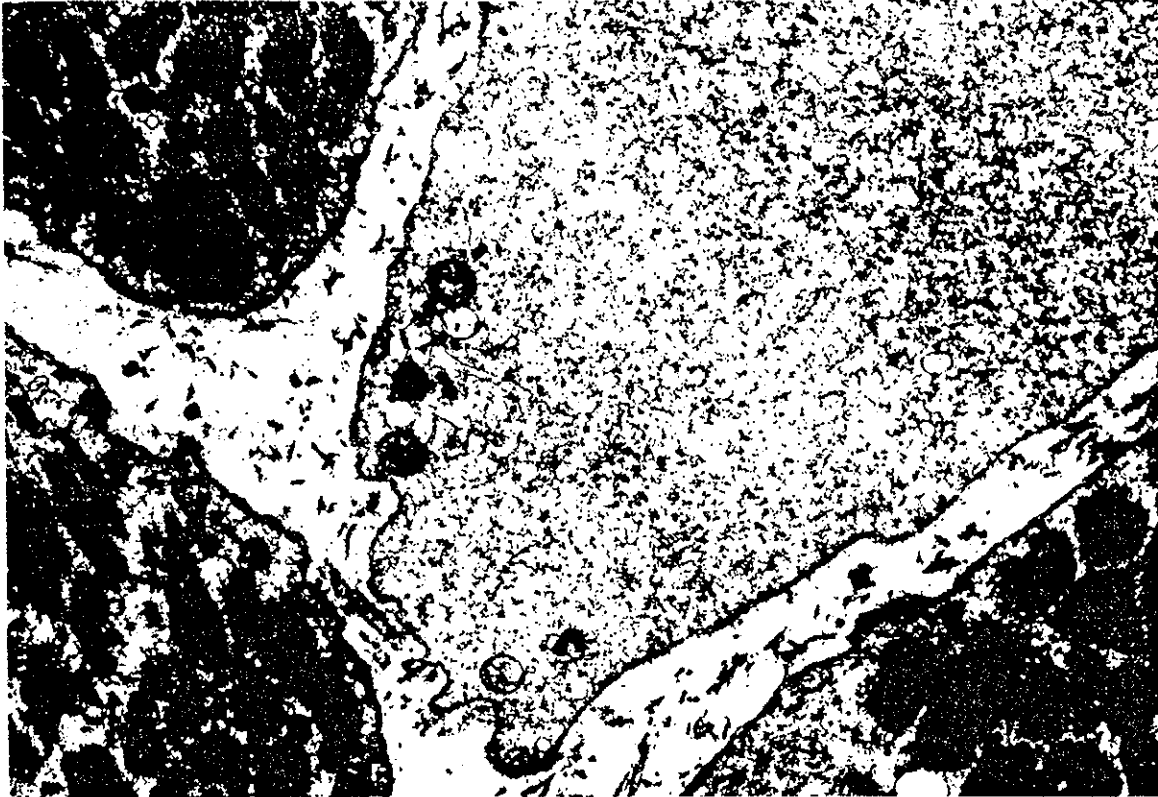
COUPES HISTOPATHOLOGIQUES

G. Ferrière et al.: Maple Syrup Urine Disease

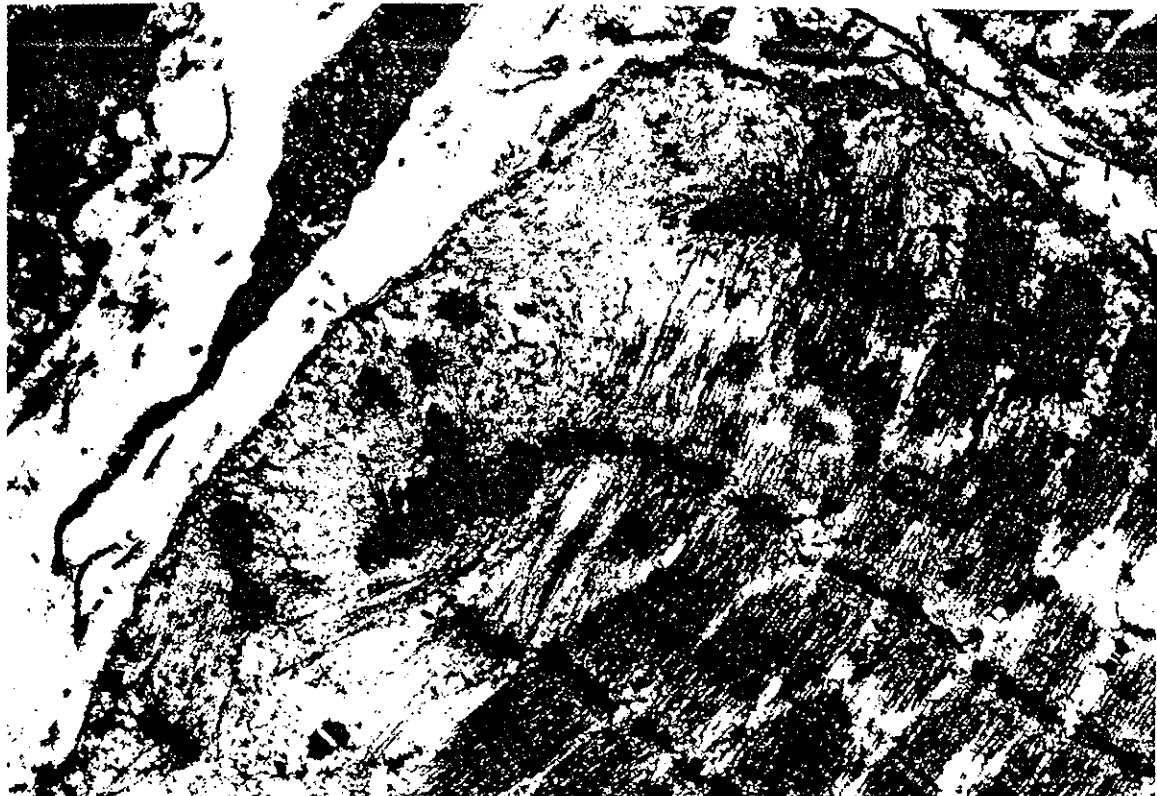


Electron micrograph, transverse section . original magnification $\times 3,450$: small necrotic fiber with central autophagic vacuole, floating and duplicated basal membrane

COUPES HISTOPATHOLOGIQUES



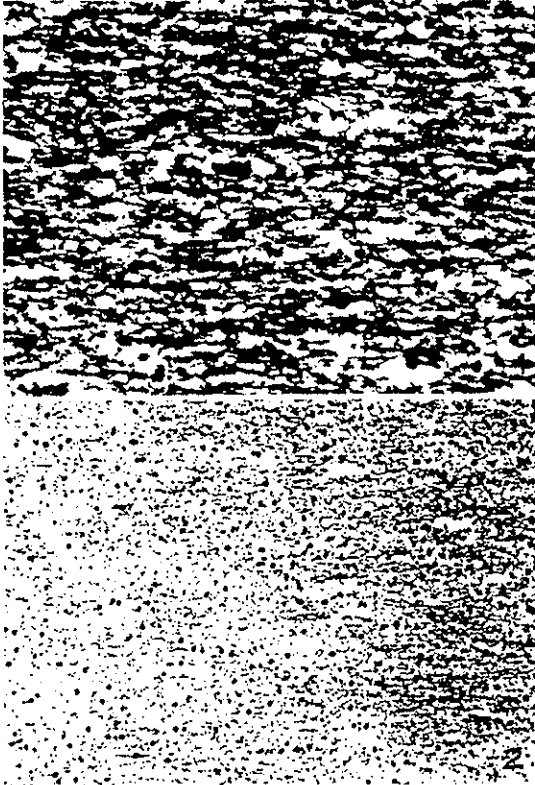
Electron micrograph, transverse section (ghost fiber) , original magnification $\times 4,140$: empty fiber bounded by plasma and basal membrane



Electron micrograph, longitudinal section of Z line and disoriented myofilaments , original magnification $\times 6,100$: subsarcolemmic extensive myofibrillar lysis, streaming

COUPES HISTOPATHOLOGIQUES

Histological examination.



- 1: Dysmyelination and loss of oligodendroglia in the cerebral white matter of patient with MSUD
Klüva-Barrera staining $\times 1320$
- 2: Malformation of axon in the cerebral white matter of patient with MSUD
Bodian staining $\times 660$

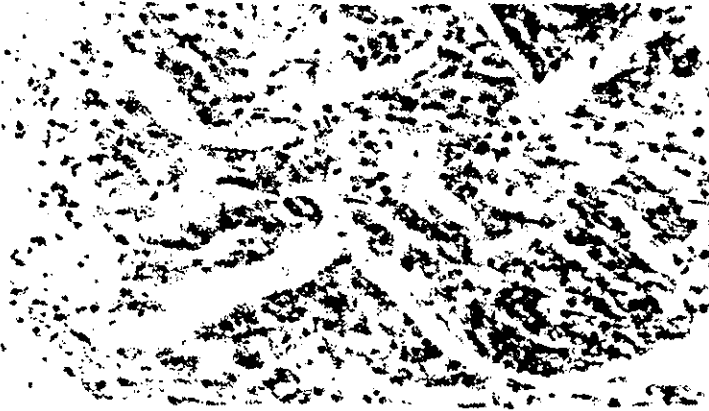


White matter of the cerebellum of an MSUD-affected calf, illustrating myelin edema, with splitting of the myelin sheath at the intraperiod line ($\times 7560$).



White matter of the cerebellum from an MSUD-affected Poll Hereford calf, demonstrating severe status spongiosus due to vacuolation of the myelin sheath (H & E, $\times 100$).

ICONOGRAPHIE EMPRUNTEE AU PROFESSEUR DIEZEL.



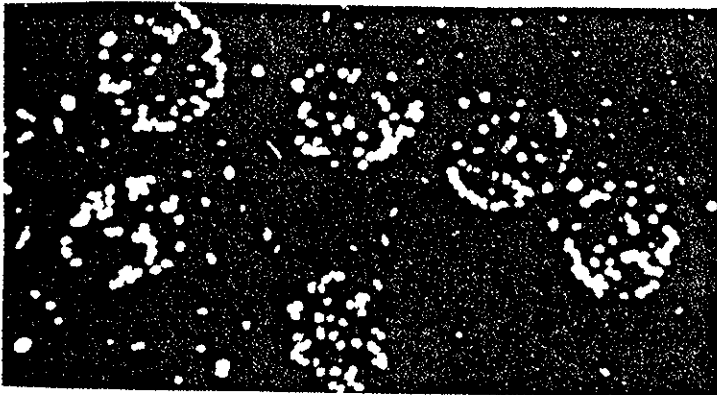
Coupe de Coeur

Inclusion à la paraffine - Etude en lumière
1/2 polarisée.
Présence de cristaux à proximité du noyau
au niveau des fibres musculaires cardiaques.



Coupe de Rein

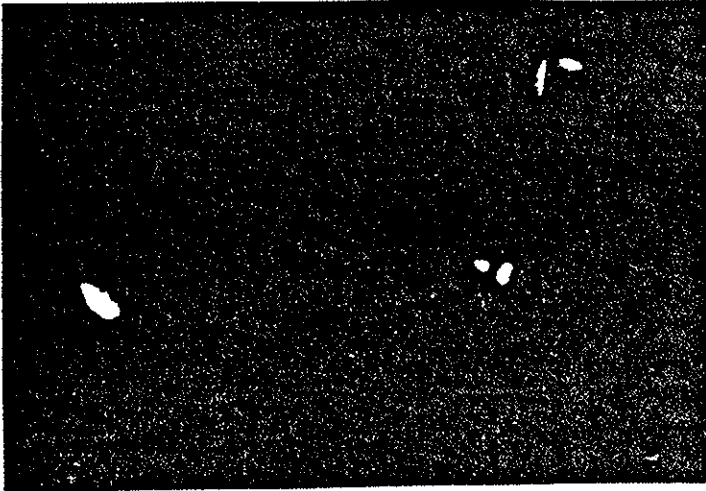
Fixation à l'alcool coloration héma-
toxyline - Eosine x 280
Photographie en lumière polarisée.
La capsule de BOWMANN ainsi que
les tubes sont épaissis et remplis de
cristaux.



Coupe de Rein

Fixation à l'alcool x 150
Les contours des glomérules sont visibles.

ICONOGRAPHIE EMPRUNTEE AU PROFESSEUR DIEZEL.



Coupe de Foie

. Sans coloration après congélation
Etude en lumière polarisée - x 300

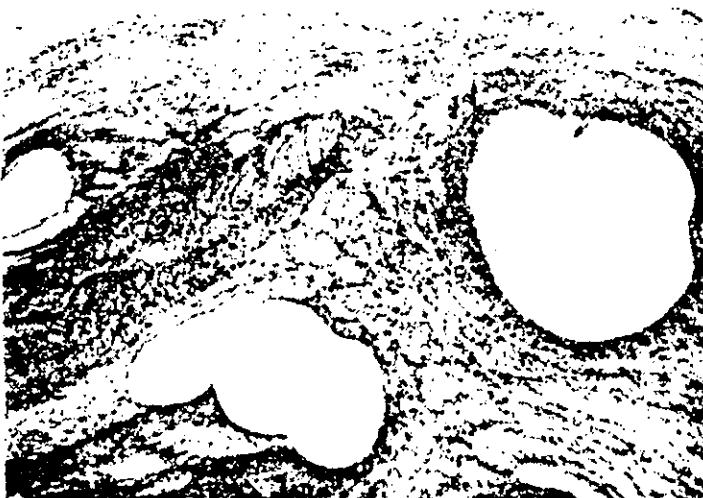
Au niveau de ces vacuoles apparaissent
des cristaux en touffes.



Coupe de Cervelet

A noter la pâleur de la substance blanche
hémisphérique.

Le retard de myélinisation au niveau de la
capsule interne, est nettement plus marqué
au niveau de l'olive cérébelleuse.



Coupe du Tronc Cérébral

Inclusion à la paraffine - fixation par le
formol - hématoxylène - Eosine -

Cet état spongieux est représenté par des
vacuoles optiquement vides qui dissocient
les fibres nerveuses.

CHAPITRE 8

SEMIOLOGIE BIOCHIMIQUE

Les acides aminés n'ont plus aujourd'hui l'exclusivité des anomalies héréditaires du métabolisme, dont ARCHIBALD GARROD avait établi le concept dès 1902 (68).

Ils représentent cependant un groupe pathologique important (plus de 40 entités connues) (68).

Dans ce chapitre, nous allons étudier la physiopathologie d'une des amino acidopathies : la maladie des urines à sirop d'érable, ou leucinose.

I - INTRODUCTION (105)

- Un important système de contrôle du catabolisme des acides aminés ramifiés est présent afin de prévenir les effets toxiques de l'accumulation des acides aminés ramifiés et de leurs métabolites.

- Mais ce contrôle peut être atteint à différents niveaux.

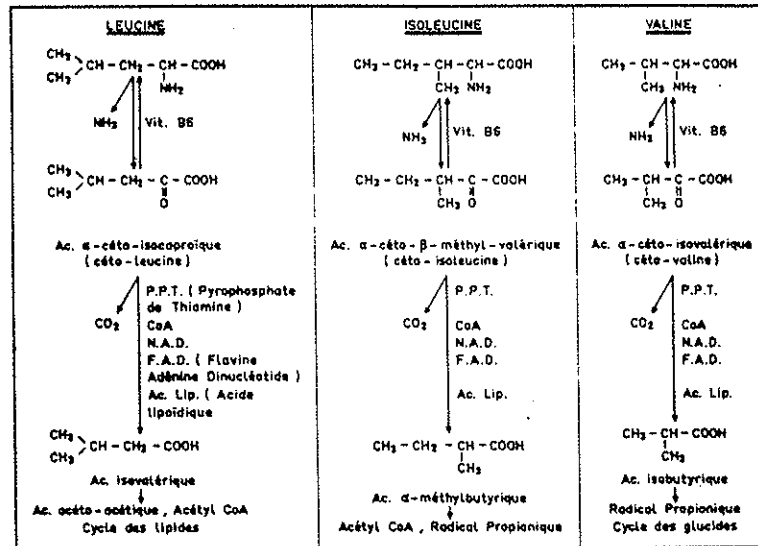
Pour la leucinose, l'anomalie siège sur l'étape de la décarboxylation oxydative de ces acides aminés ramifiés.

II - LES DONNEES BIOLOGIQUES

A - Le déficit enzymatique (9), (16), (79), (88), (101), (217)

- La leucinose est due à un défaut enzymatique au niveau de la décarboxylation oxydative des acides aminés ramifiés : la leucine, l'isoleucine et la valine.

- Un rappel de leur métabolisme a été mis sous forme de tableau.



1 - Preuves indirectes (79) :

- Les acides aminés ramifiés et leurs acides alpha cétoniques sont augmentés (139) dans le plasma et dans l'urine (97), (216). Leurs clearances rénales sont normales. Il s'agit donc d'une amino acidurie pré-rénale (13).

- L'absence d'élévation des acides gras provenant des acides à chaîne ramifiée ou l'absence des acides simples provenant de leur métabolisme dans les urines, suggère un défaut de décarboxylation.

- La décarboxylation étant bloquée, il y a rétention des métabolites en amont.

2 - Preuves directes (69), (79) :

- Seul le dosage enzymatique constitue une preuve directe du blocage.

- Selon la forme clinique envisagée, la décarboxylation oxydative peut être réduite ou bien totalement absente.

- Le déficit de la décarboxylation oxydative a été mis en évidence par DANCIS et coll. en 1960 - 1963 (16).

Ces auteurs avaient tout d'abord entrepris des études dans ce sens par l'examen de tissus post-mortem congelés à moins de 30° C, mais ces études se sont révélées infructueuses par suite de la labilité des enzymes. Il a donc fallu recourir à des études sur tissus frais, riches en enzymes.

- DANCIS a dosé le degré de l'activité enzymatique décarboxylasique sur différents tissus frais.

- Le déficit enzymatique a été mis en évidence, dans un premier temps, sur les leucocytes périphériques, en 1960 (51). Ce déficit a ensuite été retrouvé au niveau des fibroblastes cutanés en 1963 (50), (54).

3 - Dosages enzymatiques (79), (206), (221) :

a) Techniques : (69) :

---> Examen des leucocytes (35), (51), (52), (55), (197) :

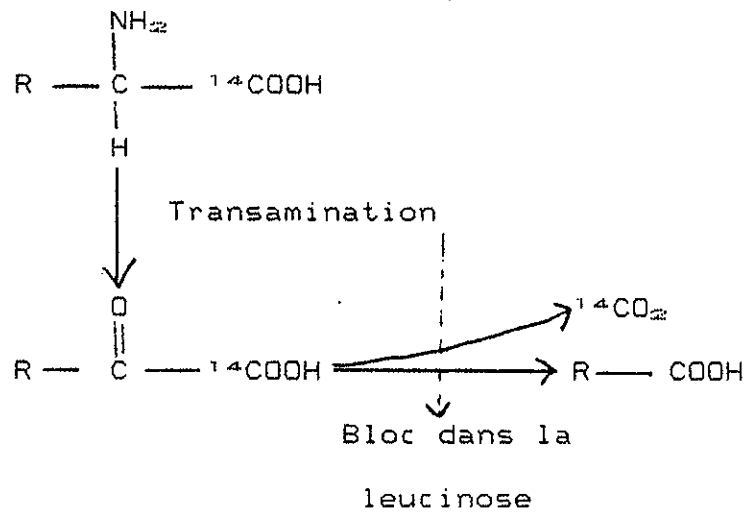
DANCIS (16) prouve le premier que le leucocyte normal peut transaminer et décarboxyler les 3 acides aminés à chaîne ramifiée. Ces fonctions peuvent être mises en évidence dès la naissance. Pour lui, il s'agissait donc d'un moyen précoce et spécifique de diagnostic.

L'école allemande, par les travaux de GOEDDE, en 1963, confirmera les expériences de DANCIS.

L'examen des leucocytes se fait selon ce schéma :

* le sang veineux périphérique est recueilli, sur héparine, transféré ensuite dans un tube contenant 1,25 cm³ de fibrinogène pour 10 cm³ de sang ;

- * on **sédimente** pendant une heure, puis on centrifuge ;
- * les leucocytes surnageant sont **incubés** avec une quantité donnée de leucine, d'isoleucine et de valine marquées au ^{14}C ;
- * cette incubation se fait à 37°C , sous oxygène, pendant 75 minutes ;
- * la réaction peut s'écrire ainsi :



- * les alpha-céto-acides formés mettent en évidence la transamination alors que le $^{14}\text{CO}_2$ apprécie la **décarboxylation**.
 - * les résultats sont exprimés en coups/minute (cpm) au compteur Geiger et non plus en nanomoles métabolisées.
 - * chez les témoins, il existe un **parallélisme** entre la **décarboxylation** ($^{14}\text{CO}_2$) et l'**anabolisme protidique** correspondant aux protéines marquées.
- L'anabolisme protidique est identique chez les témoins et chez les malades.

----> Dosage enzymatique sur les fibroblastes cutanés en culture (55), (69), (79), (133); (192), (193), (195), (197), (221), (231), (236) :

* l'étude est d'abord faite pour la leucine puis, ensuite, pour les 3 acides aminés ramifiés.

* Technique de prélèvement :

. on pratique une biopsie de la peau au niveau du deltoïde.

. le niveau de culture est le milieu de Weymouth contenant 10 % de sérum foetal de veau additionné d'antibiotiques.

* Technique de dosage :

. on incube $1,8 \times 10^6$ cellules (= 1 à 2 mg de protéines) avec 0,5 moles d'acide aminé ramifié marqué.

. chez les témoins, il existe un parallélisme entre la décarboxylation de l'acide aminé ($^{14}\text{CO}_2$) et l'anabolisme protidique correspondant aux protéines marquées.

L'anabolisme protidique est là aussi, identique chez les témoins et chez les malades.

b) Résultats (115), (122), (192), (230) :

----> Forme aiguë ou classique :

L'activité décarboxylasique spécifique des leucocytes périphériques et des fibroblastes

cutanés est effondrée, voire nulle, ceci par rapport aux témoins.

---> **Autres formes :**

L'activité décarboxylasique spécifique est ici modérée.

Cette activité permet encore un catabolisme suffisant des acides aminés ramifiés, sauf si survient un catabolisme protidique accru, quelle qu'en soit la cause (fièvre, infection intercurrente...).

---> La radioactivité retrouvée au niveau de la fraction des acides alpha cétoniques, qui est le reflet de la transamination, est identique dans les fibroblastes de la peau d'un sujet normal et dans ceux d'un sujet atteint de leucinose.

---> Une classification des leucinoses, en fonction de l'importance du déficit enzymatique a été établie (schéma ci-contre) (183) :

c) Valeur respective des deux techniques :

- . examen des leucocytes,
- . dosage enzymatique sur les fibroblastes cutanés en culture.

---> la méthode utilisant des leucocytes périphériques présente des inconvénients.

- . les résultats sont faussés par la présence de plaquettes qui ont un niveau enzymatique différent.

CLASSIFICATION DES DIFFERENTES FORMES DE LEUCINOSES.

Différentes formes	Principales caractéristiques cliniques	Accumulation des acides aminés ramifiés dans le plasma	Oxydation des substrats par des cellules intactes en % de la valeur normale
Classique	Survenue d'une acido-cétose sévère peu de temps après la naissance ; coma et décès chez un certain nombre de patients ; forte probabilité de retard mental chez les survivants.	permanente	0 à 2
Intermittente	Épisodes d'acidocétose déclenchés par des infections, des vaccinations, des surcharges protéiques, dont l'issue est parfois fatale ; état satisfaisant entre les épisodes aigus ; développement psychomoteur en général normal.	intermittente (uniquement durant les épisodes aigus)	2 à 40
Intermédiaire	Retard mental ; pas d'épisodes évidents d'acido-cétose.	permanente	5 à 25
Thiamino-dépendante	Semblables à celles de la forme intermédiaire.	permanente	40
Déficit en dihydro-lipoyl-déshydrogénase	Hypotonie et léthargie accompagnées d'acido-cétose ; issue fatale au bout de sept mois environ.	permanente	10

D'après Dancis J., Hutzler J., Snyderman S.E., Cox R.P.

- . les dosages doivent être réalisés rapidement après le prélèvement, et la quantité de sang demandé n'est pas négligeable (10 ml).
- . les leucocytes des malades atteints, dégradent mieux les amino acides que les fibroblastes de ces mêmes malades. Ceci indique, soit une plus grande activité, soit l'existence de voies de dégradation secondaires, n'existant pas pour les fibroblastes cutanés.

---> la méthode par dosage enzymatique sur les fibroblastes cutanés en culture, présente des avantages :

- . une population homogène des cellules,
- . une possibilité de réaliser des biopsies cutanées répétées,
- . une meilleure reproductibilité, ainsi qu'une plus grande précision.

---> Il existe cependant un problème majeur à ces deux méthodes : leur longue durée, un délai de 4 à 6 semaines étant nécessaire pour obtenir les résultats.

Leur intérêt réside donc dans le dépistage des sujets hétérozygotes permettant ainsi un conseil génétique et le diagnostic anté-natal à partir du liquide amniotique.

4 - Progrès dans la compréhension de la décarboxylation oxydative

- La question première est de savoir si la décarboxylation oxydative des 3 acides aminés alpha cétoniques, est réalisée par une enzyme commune ou par 3 systèmes enzymatiques distincts. Cette question a donné lieu à de nombreuses réponses contradictoires et est restée pendant longtemps une énigme.

- Il a tout d'abord été supposé que ces 3 céto-acides ramifiés étaient décarboxylés par une enzyme unique (16). Cette supposition est confirmée par diverses observations expérimentales.

- Les premières tentatives de purification pour caractériser cette enzyme, se sont heurtées à de grandes difficultés.

- Certaines observations ont alors semblé confirmer l'hypothèse de plusieurs enzymes.

- SNYDERMAN (79), (207), soutient en particulier que l'élévation plus importante de la concentration plasmatique de la leucine par rapport aux concentrations d'isoleucine et de valine, chez les malades atteints de leucinose, est incompatible avec l'hypothèse d'une enzyme commune unique.

- En 1978, BOWDEN et coll. ont isolé un complexe enzymatique capable de catalyser à la fois la décarboxylation oxydative de l'acide alpha céto isocaproïque (CIC) et de l'acide alpha-céto-béta-méthyl valérique (CBMV). L'enzyme est inactive vis-à-vis de l'acide alpha-céto-isovalérique (CIV).

- En 1978, ce sont finalement PETIT et coll. (173), qui

ont purifié ce complexe à partir de mitochondries de rein de boeuf et qui ont démontré l'existence de 3 sous-unités constituant ce complexe.

- La régulation du catabolisme des acides aminés ramifiés est donc assurée, en grande partie par le complexe déshydrogénase des acides alpha-céto-ramifiés (103), (178), (193)

- L'enzyme déshydrogénase, responsable de la décarboxylation oxydative des acides alpha-céto-ramifiés, provient de la transamination des acides aminés (104).

- Ce complexe enzymatique est donc composé de trois sous-unités enzymatiques :

* la pyruvate décarboxylase : E₁

ou déshydrogénase des 2-oxo-acides ramifiés

ou E.C.1.2.4.4,

* La dihydrolipoyl transacétylase : E₂

(E.C. pas de nombre),

* La dihydrolipoyl déshydrogénase : E₃

ou E.C.1.8.1.4 (104),

La sous unité enzymatique E₃ étant facilement dissociable du reste du complexe.

- A partir de ce résultat, il est nécessaire de connaître l'enzyme qui est déficiente au niveau du multicomplexe, dans le cadre de la leucinoase.

- La déshydrogénase des acides alpha-céto-ramifiés humains est un complexe d'hétéro-protéines trouvées dans les mitochondries de toutes les cellules. (DANNER et ELSAS en 1989).

- En 1981, CHUANG et coll. (33), (35), ont étudié les activités des trois enzymes E₁, E₂, E₃, dans des préparations

obtenues à partir de fibroblastes cutanés en culture, ceci chez des malades présentant une forme classique de leucinose.

Dans les 2 cas, les activités E_2 et E_3 des cellules, sont normales, alors que l'activité E_1 est déficiente dans la forme classique de la leucinose (35). L'activité de cette enzyme est nulle ou diminuée, en fonction de la forme de la leucinose (97), (194).

On obtient alors une accumulation plus ou moins importante des acides L-aminés ramifiés dans les tissus et les liquides du corps humain (193).

- REED, en 1985, montre que l'unité E_1 de ce complexe multienzymatique est divisé en deux sous-unités (104), (118), (179) :

* $E_{1\alpha}$,

* $E_{1\beta}$.

- Des études récentes ont permis de mettre en évidence l'action d'une kinase qui phosphorylase la sous-unité $E_{1\alpha}$ du complexe, inactivant ainsi la décarboxylation oxydative.

Ceci rend compte de l'association étroite de cette kinase avec la décarboxylation oxydative des acides aminés ramifiés (58), (104), (157), (238).

De plus, la phosphorylation se fait sur deux résidus de sérine de la sous-unité $E_{1\alpha}$ avec un rôle sans doute plus important du site 1 (Ser 293) que du site 2 (Ser 303), sur la modification de l'activité enzymatique de ce complexe (104).

L'action de cette kinase est inhibée par les alpha-céto-acides ramifiés.

- En 1991, MITSUBUCHI montre que le complexe déshydrogénase est régulé par 2 enzymes :

- * une kinase spécifique qui possède un phosphate,
- * une phosphatase spécifique.

Cette phosphatase supprime le phosphate qui réactive le complexe.

Ceci régularise l'activité enzymatique par phosphorylation-déphosphorylation (58), (157).

Des anomalies dans les protéines kinases ou phosphatases peuvent aboutir à l'expression variée de l'activité du complexe déshydrogénase des acides alpha céto ramifiés et se présenter ainsi, par exemple, comme une forme intermédiaire de leucine (58).

- On obtient une régulation de l'activité déshydrogénase des acides alpha-céto-ramifiés (104) :

- > si l'alimentation est pauvre en protéines :
 - . l'enzyme hépatique déshydrogénase est converti en un stade de phosphorylation inactive au niveau de son complexe $E_{1\alpha}$, et ceci par l'intermédiaire d'une kinase déshydrogénase.
 - . il y a ainsi conservation des acides aminés ramifiés pour la synthèse protéique, car la décarboxylation oxydative ne se fait pas.
- > si l'alimentation protéique augmente :
 - . l'enzyme hépatique déshydrogénase est converti en un stade de déphosphorylation active au niveau de sa sous-unité $E_{1\alpha}$.

on note ainsi une dégradation des acides alpha-aminés en excès, car la kinase est inhibée, permettant ainsi la décarboxylation oxydative des acides aminés.

5 - Effet de l'Insuline sur la cinétique de la leucine dans la leucinose (42), (190), (228)

- En 1982, WENDEL montre que l'utilisation élevée de glucose et d'insuline a un effet plus net sur l'abaissement des taux plasmatiques de leucine et d'acide alpha-céto-isocaproate que le régime seul.

- En 1987, COLLINS et coll. montrent que l'augmentation de la production du taux d'Insuline et l'augmentation d'incorporation de leucine dans les protéines, est insensible à l'insuline.

B - Les anomalies secondaires

1 - La présence d'allo-L-isoleucine

- Jusqu'en 1962, tous les auteurs signalent une "élévation" constante de la "méthionine".

- En 1962, NORTEN, utilisant la chromatographie par échange d'ions, montre que ce que l'on pensait être de la méthionine, est en fait de l'allo-L-isoleucine, la confusion provenant de la méthode de dosage. Le pic d'allo-L-isoleucine étant situé au même endroit que celui de la méthionine.

- En 1980, MATTHEUS et coll. (152) ont démontré la formation de l'allo-isoleucine par la voie de la tautomérisation du céto-énol. L'équilibre rapide plasmatique de l'isoleucine et

de l'alloisoleucine se fait à travers la tautomérisation céto-enol de l'alpha-céto-béta-méthyl valérate.

- En 1988, les auteurs ont montré que le rapport du taux plasmatique de L-allo-isoleucine sur la L-isoleucine est inversement proportionnel à l'activité résiduelle de l'enzyme déshydrogénase.

Ceci constitue donc un paramètre montrant, in vivo, la sévérité du déficit métabolique lors de la leucinose (195), (232).

2 - Élévation des dérivés indoliques urinaires :

Cette élévation traduit une anomalie du métabolisme du tryptophane qui pourrait faire envisager un déficit en sérotonine (79).

3 - L'hypoglycémie (107), (221) :

Une hypoglycémie plus ou moins sévère est observée aussi bien dans la forme classique que dans les variantes de la leucinose.

Elle semble due à une néoglucogenèse défectueuse à partir des acides aminés.

4 - Augmentation de l'acide alpha-céto-glutarique
dans les urines (79), (221) :

5 - Hyperuricémie : par inhibition de l'excrétion rénale de l'urée par accumulation des acides alpha céto ramifiés (197).

III - LES SYMPTOMES

1 - L'odeur des urines :

- La substance responsable de l'odeur caractéristique des urines est actuellement inconnue.

- Il semble que cette odeur ne soit pas due aux acides alpha cétonique ramifiés.

- WOODY a noté que l'odeur des urines disparaît quand le taux de céto-isoleucine est bas.

La surcharge de 5 g d'isoleucine entraînant l'apparition de l'odeur caractéristique fait penser aux auteurs que l'isoleucine est en cause (WOODY, SNYDERMAN, GROSSI, BIANCHI...).

2 - Les signes cliniques de la maladie (79) :

- La physiopathologie est en rapport avec le bloc métabolique de la décarboxylation oxydative des acides aminés à chaîne ramifiée :

* les phases d'aggravation coïncident avec un taux élevé des 3 acides aminés ramifiés et des acides alpha cétoniques correspondants.

Il en est de même au cours d'infections intercurrentes, de poussées fébriles par hypercatabolisme endogène (207).

* Les phases de rémission, sous diététique, correspondent à une baisse de leurs taux plasmatiques respectifs.

- WAISMAN, en 1962 et SNYDERMAN, en 1964, ont par ailleurs établi un rapport avec chaque acide aminé ; en effet,

ils ont constaté au cours d'épisodes de charge ou de restriction que :

- * la valine n'entraîne aucun symptôme,
- * l'isoleucine est simplement responsable de l'odeur des urines,
- * la leucine déclenche, au bout de 3 heures, un tableau fait d'instabilité, d'ataxie et de convulsions.

- Des constatations analogues ont été faites par HOOLT, en ce qui concerne la leucine et l'isoleucine.

- WOODY a noté, dans un cas traité, la disparition successive dans les urines, de la céto-valine, puis de la céto-isoleucine et enfin de façon tardive, de la céto-leucine.

- Selon DENT, lorsqu'un malade est traité, si les taux de base sont ramenés à la normale, la réintroduction de la valine ou de l'isoleucine n'augmente que la concentration de l'acide aminé ingéré. Seule la réintroduction de la leucine augmente la céto-acidémie et c'est elle qui fait ré-apparaître l'odeur.

- La plupart des auteurs sont d'accord pour penser que la leucine serait responsable des signes cliniques, alors que la valine n'entraînerait aucun trouble (216) (sauf une observation rapportée par ZIPF qui contredit l'hypothèse au sujet de la valine).

- Les mécanismes, selon lesquels la leucine et/ou ses dérivés agissent sur le système nerveux central sont encore hypothétiques (79) :

- * DANCIS évoque la possibilité d'une toxicité directe des acides aminés ou de leurs acides cé-

toniques, sur la cellule nerveuse ;

* une diminution de l'utilisation d'oxygène par la cellule cérébrale ;

* un déficit plus général de la décarboxylation touchant le cycle de Krebs (évoqué par TANAKA et coll. en 1966) ;

* expérimentalement, la **sérotonine cérébrale** est très abaissée chez le rat recevant une alimentation riche en leucine. Un régime contenant 8 % de leucine provoque une diminution de 22 % de la sérotonine cérébrale chez ce rongeur.

Donc l'un des mécanismes possibles de l'atteinte du système nerveux central serait un déficit en sérotonine cérébrale ;

DANCIS et **SNYDERMAN** sont d'accord sur ce point.

* un autre mécanisme envisagé serait la diminution de la teneur cérébrale en acide gamma-aminobutyrique : les acides aminés ramifiés et les acides alpha cétoniques ramifiés inhibent en effet la glutamate décarboxylase dans l'homogénat de cerveau du rat.

* selon **WOODY**, les acides aminés ramifiés entreraient en **compétition** avec la glutamate décarboxylase, diminuant ainsi la production de l'acide gamma-aminobutyrique. Il s'ensuit une diminution du pH entraînant des manifestations cliniques à type de convulsions.

- * De plus, il est nécessaire d'envisager le rôle de l'acide alpha-céto-isocaproïque (CIC) :
 - . en présence de CIC, on assiste à une diminution de la consommation d'oxygène chez le rat.
 - . le CIC provoque aussi une inhibition de l'oxydation de l'acide pyruvique et de l'acide hydroxy-3-butyrique, en inhibant le transport de ces composés dans les mitochondries.
 - . le CIC provoque une inhibition de la myélinisation dans les cultures de cervelet de rat.
- * Le problème de démyélinisation avec formation anormale d'axone dans la substance blanche peut être dû à une composition anormale en lipides et en protéines de la myéline (213).
- * Certains auteurs ont également noté une hyperammoniémie lors de leucinose, entraînant des troubles neurologiques avec coma (184).
- * En 1986, DWIVEDI et coll. (65) ont étudié l'effet de l'accumulation anormale de métabolites dans la leucinose au niveau des liaisons des récepteurs des neuro-transmetteurs. Les acides aminés entraînent une diminution de la liaison des récepteurs alpha adrénergique et bêta adrénergique.

- Donc de nombreux facteurs contribuent à l'apparition des signes cliniques et des symptômes lors de la leucinose. Un de ces mécanismes est peut-être responsable, en particulier, des troubles neurologiques rencontrés dans cette maladie ?

IV - CAS PARTICULIER DE LA FORME THIAMINO-DEPENDANTE (16)

- La thiamine administrée à forte dose et de façon répétée stimule l'activité, ceci probablement grâce à une augmentation de la demi-vie du complexe (69).

- SCRIVER en 1971, et DURAND en 1978, décrivent 2 cas où des doses de thiamine très élevées, 20 à 30 fois supérieures à la couverture posologique nécessaire aux besoins quotidiens, font disparaître les signes biochimiques et cliniques de la maladie, et ce sous un régime non carencé en protides (64), (67).

- La leucinose réagissant à la thiamine semblerait donc être une autre erreur congénitale du métabolisme et le malade serait soumis à l'absorption de Vitamine B1 pour maintenir un phénotype normal (67), (72).

- En 1982, CHUANG, puis en 1985, DURAND, ont noté que :

* après absorption intestinale, la thiamine est phosphorylée rapidement en pyrophosphate de thiamine.

* ce dernier composé semble intervenir comme un cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques, comme la décarboxylation oxydative des alpha céto-ramifiés (34), (64).

* mais ces formes thiamino-dépendantes semblent équivoques, car l'efficacité de la Thiamine s'épuise avec le temps et exige une augmentation des doses (jusqu'à 1 g/jour) ; il est probable que l'action de la Thiamine soit secondaire à une augmentation de la durée de vie de l'enzyme mutée (68).

CHAPITRE 9

ETUDE GENETIQUE

I - LE DEPISTAGE DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME :
PRINCIPES GENERAUX (166)

- Les maladies héréditaires du métabolisme sont nombreuses. On en compte plus de 500.

Chacune prise individuellement a une fréquence faible (1/100000), à l'exception de 3, dont la phénylcétonurie.

Beaucoup ont un **début néonatal** rapide et une évolution létale rapide.

- Les tests de dépistage sont inadaptés (trop lents, coût élevé, non fiables).

Le dépistage néo-natal systématique est inadapté ou impossible. C'est le cas de la leucinose.

- On comprend donc la nécessité d'une sélection clinique orientant vers des investigations biochimiques plus sophistiquées.

1 - Les maladies en cause :

On distingue deux groupes :

a) un premier groupe constitué par les intoxications :

. Elles sont secondaires à l'accumulation de composés normaux ou anormaux exerçant une toxicité aiguë perturbant le milieu cellulaire.

. Elles peuvent être d'évolution rapide ou lente et chronique.

. Ce sont :

* les aminoacidopathies, dont la leucinose,

- * les aminoaciduries organiques,
- * les hyperammoniémies congénitales.

Elles ont en commun des **symptômes néo-nataux**,
avec :

- * un **intervalle libre** toujours présent après la naissance, de 24 à 48 heures ou plus long comme dans la leucinose,
- * une **symptomatologie** aiguë se traduisant par des signes cliniques d'intoxication, tels que :

- > coma,
- > vomissements,
- > convulsions.

- * une **perturbation** du milieu intérieur :

- > acidose,
- > cétose,
- > ammoniémie.

Le **traitement** consiste en :

- * une épuration du toxique,
- * une épuration endogène par l'anabolisme,
- * une épuration exogène par :
 - > dialyse péritonéale,
 - > exsanguino-transfusion,(comme nous le verrons ultérieurement pour la leucinose).

b) un deuxième groupe constitué par les déficits énergétiques :

. On distingue les déficits énergétiques de production, tels que :

- * hypoglycémie enzymatique (G6PD),
- * déficits d'oxydation des acides gras.

. On distingue, d'autre part, les déficits d'utilisation, au niveau :

- * de la pyruvate déshydrogénase,
- * du cycle de Krebs,
- * de la chaîne respiratoire,
- * des peroxysomes.

Il n'existe pas d'intervalle libre. On assiste à un début anté-natal d'expression néo-natale.

Ces maladies affectent :

- * le coeur,
- * les muscles (hypotonie, myopathie),
- * le système nerveux.

2 - Sources d'erreurs du diagnostic :

- Ce sont les affections héréditaires.
- Le diagnostic se fera donc sur les symptômes.
- Ce sont des affections génétiques, souvent non congénitales, avec une fréquence de cas à début tardif.

- Parfois, les premières manifestations de la maladie sont peu spécifiques :

- * retard mental,
- * convulsions.

- On conçoit alors la nécessité d'isoler des symptômes sélectifs qui permettront un diagnostic précoce de l'affection.

- La diversité des signes d'appel est grande :

On peut avoir :

---> une symptomatologie aiguë :

* détresse néo-natale,

* coma.

---> une symptomatologie chronique :

* retard de croissance,

* myopathie.

---> une symptomatologie spécifique :

* rétinite,

* kératose,

* leucopénie,

* anémie.

- On se souviendra de la fausse sécurité et de la faible rentabilité de certains examens.

3 - Les principes généraux de l'exploration :

- La sélection des malades se fera sur des signes cliniques d'appel : "clés", constitués par :

---> une détresse néo-natale,

---> une symptomatologie intermittente aiguë telle qu'un coma, une ataxie, une acidocétose, une hypoglycémie...

Au moment de l'accès, on recueillera les urines et le plasma, en vue d'analyses biologiques et de décision d'examens spécialisés.

---> une symptomatologie chronique :

la permanence des symptômes permettra d'adapter les examens qui conduiront au diagnostic.

Ces symptômes peuvent être :

* digestifs :

- . vomissements,
- . anorexie,
- . retard staturo-pondéral.

* musculaires : myopathie.

* cardiaques : myocardiopathie.

* détérioration neurologique ou retard mental.

* signes spécifiques cutanés, sanguins, oculaires, hépatiques...

- Les examens d'urgence sont :

- * étude de l'équilibre acido-basique : gaz du sang,
- * ionogramme sanguin,
- * acide lactique,
- * ammoniémie,
- * glycémie,
- * acétonurie,
- * réaction au D.N.P.H.

- Les examens spécifiques sont :

- * dosage des acides aminés
 - * dosage des acides organiques
 - * épreuve fonctionnelle
 - * biopsie pour étude enzymatique.
- } dans le sang et l'urine

- Donc, nous avons recours à un **dépistage orienté** :
 - > car il existe un grand choix d'investigations, de complexité croissante,
 - > grâce à une collaboration étroite entre clinicien et biologiste,
 - > ceci permet une mise au point d'un protocole de tri : clinico-biologique, et une concentration des investigations dans les centres spécialisés.
 - > du fait du problème de remboursement et de prise en charge par la sécurité sociale des examens spécialisés.

II - FREQUENCE, TRANSMISSION ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA LEUCINOSE (14), (16), (110)

- La fréquence des erreurs innées du métabolisme des acides aminés détectables est d'environ une pour 3000 naissances vivantes (la plus fréquente étant la phénylcétonurie). Parmi celles-ci la leucinose : maladie héréditaire autosomique récessive.

- La transmission de la forme classique se fait selon le mode autosomique récessif.

Il s'agit donc d'une maladie héréditaire, se manifestant chez des sujets qui sont homozygotes pour un gène pathologique.

- Les sujets atteints, garçons ou filles, naissent

généralement de parents sains, et selon les lois de l'autosomie récessive.

Dans une fratrie, on compte en moyenne 1 sujet sur 4 atteint (avec de nombreuses exceptions dues au hasard).

- La fréquence de l'affection :

---> elle est beaucoup plus faible que celle de la phénylcétonurie.

---> Selon certaines statistiques, elle affecterait 1 sujet sur 300 000 (selon d'O.M.S.).

---> Aux Etats-Unis, il y eut un cas dépisté sur 130 000 sujets testés.

---> Dans le Massachussets, il y eu 2 cas décelés sur 508 000 nouveau-nés testés (par test d'inhibition de Guthrie).

---> Mais rappelons qu'il s'agit d'une maladie à évolution rapidement fatale lorsqu'elle n'est pas traitée. De nombreux cas sont certainement passés inaperçus.

- La leucinoze n'a pas de site, ni de race préférentiels.

- On la rencontre :

---> en Europe : France, Pays-Bas, Allemagne, Italie, Pologne, Grande-Bretagne, Grèce, Norvège,

---> aux Etats-Unis,

---> en Asie (32), (176).

.....

- et dans toutes les races :
 - > blanche (la plus souvent décrite),
 - > noire,
 - > jaune (70).

III - LE DEPISTAGE NEO-NATAL OU METHODE DE "SCREENING"

(10), (13), (14), (16), (69), (76), (80), (127), (170),
(180), (189), (208)

1 - L'intérêt de faire un dépistage systématique biologique chez le nouveau-né :

- Les avis semblent assez partagés.

- En effet, la mise au point du dépistage, à la naissance, de certaines maladies héréditaires, constitue l'un des aspects les plus payants de la politique de prévention, qui est actuellement en cours de développement.

Toutefois, la décision de soumettre à des tests de dépistage toute la population de nouveau-nés, dans leurs premiers jours de vie, est lourde de conséquences économiques et impose une organisation très bien programmée.

- Le choix des paramètres est donc nécessairement limité, obéissant en fait à quatre critères essentiels :

- > le mode de transmission ;
- > la fréquence de l'affection ;

* la fréquence de survenue de la maladie dépistée doit être suffisante ;

* il n'est pas question de rechercher des affections rarissimes.

---> les modalités de dépistage :

* simples,

* rapides,

* peu onéreuses.

---> l'efficacité du traitement :

* la maladie dépistée doit être curable ,
soit par :

. diététique,

. médication appropriée,

* avec une espérance de succès maximale,

c'est-à-dire une amélioration spectaculaire

et définitive par rapport à ce qui

arriverait si on laissait évoluer la mala-

die.

2 - Y'a-t-il ou non intérêt à faire un dépistage systématique de masse de la leucino-

a) Ici, l'hérédité est autosomique récessive :

---> les parents sont cliniquement normaux.

---> Il faut qu'un premier enfant soit atteint de leucino-
se, pour que le diagnostic soit possible.

---> le diagnostic sera tardif et souvent toute thérapeutique inefficace.

---> ceci est un argument en faveur du dépistage systématique.

b) Mais la fréquence de l'affection est un élément défavorable :

---> contrairement à la phénylcétonurie (1 cas sur 15 000 naissances), et à la galactosémie congénitale (1 cas sur 25 000 naissances), la leucinoase est une maladie rare : 1 cas sur 300 000 naissances.

---> d'autre part, nous avons noté également que si les méthodes de dépistage augmentaient et devenaient courantes, le nombre de cas décelés augmenterait certainement.

c) les modalités de dépistage :

---> le test de Guthrie, adapté au dépistage de la leucinoase, est pratiqué le 6ème jour. C'est beaucoup trop tard pour espérer une réussite thérapeutique dans la forme aiguë.

---> Quant aux tests urinaires, ils ont l'intérêt d'être faits plus précocément et, dans le cadre d'un dépistage systématique, ils seraient préférables aux tests sanguins. Mais de nombreux problèmes pratiques se posent :

* ils ne sont pas réalisables dans toutes les maternités,

* il existe des problèmes d'expédition des échantillons urinaires et le nombre d'analyses, à l'heure actuelle, ne peut être que restreint.

d) le traitement :

Il est difficile et très aléatoire.

Donc, le dépistage de la leucinose chez tous les nouveau-nés ne semble donc pas justifié.

Il faut insister sur l'importance de la clinique devant tout nouveau-né présentant :

---> des troubles :

- * neurologiques,
- * alimentaires,
- * respiratoires.

---> après un intervalle libre de quelques jours.

---> une odeur des urines (élément d'orientation de premier ordre, mais sans valeur négative car elle est variable en intensité, et elle est intermittente).

3 - Méthode de dépistage néo-natal de la leucinose

(10), (16), (69) :

Il se fait par des méthodes de screening ou de criblage.

a) sur les urines :

- En pratique, le dépistage néonatal ne se fait plus sur les urines.
- Trois critères d'orientation diagnostique sont cependant évocateurs :

---> l'odeur caractéristique des urines :

- * plus nette après séjour des urines au réfrigérateur,

* ou après imbibition d'un morceau de papier filtre.

---> la réaction au perchlorure de fer liquide (Cl_3Fe_2)

* donne une coloration bleue, sombre en présence de leucine.

---> la réaction à la dinitro-2,4-phényl-hydrazine

* donne un précipité jaune abondant, correspondant aux hydrazones des acides alpha cétoniques ramifiés.

* sans être absolument spécifique, cette réaction a son maximum d'intensité dans la leucine.

	Leucine	Phényl alanine
Phénistix	0	+
Cl_3Fe_2	Bleu sombre	verte
2,4-dinitro phényl alanine	+++	+

b) sur le sang :

- la méthode de Guthrie :

---> méthode surtout utilisée aux Etats Unis.

---> elle est fondée sur la levée spécifique par la leucine de l'inhibition de la croissance du *Bacillus subtilis*.

---> des disques de sang sont placés à la surface d'une gélose nutritive :

* s'il y a croissance de ce bacille, on suspecte une leucinose ;

* une confirmation est cependant toujours indispensable.

---> Parmi plus de 9 millions de nouveau-nés dans le monde, dépistés par un test d'inhibition bactérienne par la leucine sur du sang recueilli sur papier filtre, 43 cas classiques ou intermédiaires ont été décelés (163).

La sensibilité et la spécificité du test sont démontrées, mais la forme intermédiaire, de même que les formes cliniques très précoces, peuvent y échapper.

- La chromatographie unidimensionnelle :

---> Dans la méthode d'EFRON et coll. (66), on dépose sur un papier 3 gouttes de sang qui sont ensuite transférées sur le papier à chromatographie.

Le solvant utilisé est le mélange :

. Butanol/acide acétique/eau.

Plusieurs séquences de coloration permettent de mettre en évidence la majorité des acides

aminés présents dans le sang.

---> Dans la méthode de SCRIVER et coll., le sang est recueilli dans un tube pour micro-prélèvement.

Après centrifugation, le plasma est déposé sur le papier à chromatographie. Cette technique est plus simple et plus précoce.

---> Ces techniques n'utilisent qu'une quantité minime de sang et sont applicables aux grandes séries.

Elles montrent une augmentation franche des acides aminés ramifiés, qui apparaissent au niveau de la même tâche.

---> Cependant, de même que les tests d'inhibition bactérienne, elles se heurtent à 2 difficultés :

* l'augmentation physiologique de la concentration plasmatique de certains acides aminés durant les premières semaines de vie.

* à l'inverse, une élévation retardée des acides aminés ne sera pas trop décelée par une recherche trop précoce.

---> Enfin, ces méthodes ne peuvent déceler des taux bas, susceptibles cependant de conduire à des accidents graves, notamment dans les formes où il existe une activité résiduelle importante.

---> Il faut insister sur la nécessité de confirmation de ces méthodes par chromatographie sur colonne.

4 - Remarques :

- Un grand nombre d'auteurs (37), (85), pense actuellement qu'un dépistage orienté sur l'analyse des signes cliniques et biologiques est à préférer au dépistage systématique.

- Ainsi, selon FREZAL et coll., le dépistage systématique n'est ni le procédé le plus efficace, ni le plus économique dans le cas de la leucinoïse.

- NAUGHTEN et coll. (161) insistent sur l'importance capitale d'un diagnostic précoce.

Selon ces auteurs, le seul facteur pronostique important semble être le délai écoulé entre les premiers symptômes et le diagnostic.

IV - METHODES D'ETUDES DES HETEROZYGOTES (16), (46), (77), (78)

- La maladie est familiale et transmise sur le mode autosomique récessif : parents cliniquement normaux.

- La répartition est indifférente au niveau des sexes.

- Le dépistage de l'hétérozygotie constitue le problème essentiel de l'étude génétique.

- La fréquence des hétérozygotes est estimée à 1/1250.

- Plusieurs méthodes ont été préconisées, avec plus ou moins de succès, qui sont dans l'ordre chronologique :

1 - les épreuves de charge en acides aminés ramifiés.

Ceux-ci peuvent être donnés, soit isolément, soit en association.

a) En leucine :

. LONSDALE, en 1963, fait une épreuve de charge en leucine pure : 150 mg/kg.

. Chez les sujets hétérozygotes, la charge orale avec la L-leucine donne un pic à la deuxième heure plus élevé que chez les sujets normaux.

. La plupart des auteurs considèrent qu'un taux plasmatique supérieur à 60 mg/l correspond à une réponse du type hétérozygote.

Toutefois, ils ne considèrent pas ce test comme valable pour le dépistage de l'hétérozygotie.

. Elle ne permet, en fait, ni de confirmer ni d'infirmer un hétérozygotisme.

b) En céto-leucine (52) :

. DANCIS et HUTZLER, en 1965, font une surcharge en céto-leucine.

. La différence des résultats obtenus entre les sujets témoins et les hétérozygotes d'une part, et la rapidité de la disparition des taux sériques d'autre part, font que les auteurs ne retiennent pas ce test comme valable.

. LINNEWEH et EHRLICH utilisent les 3 acides aminés chez les parents de sujets atteints de leucinose, hétérozygotes obligatoires, on observe une augmentation nette des taux sanguins d'isoleucine.

. Les résultats, en ce qui concerne la leucine et la valine sont plus variables.

. D'autre part, ce test fait apparaître une forte quantité d'allo-isoleucine, dont il y avait déjà des traces avant la charge, alors qu'il n'y en avait ni avant, ni après, chez les sujets normaux.

. Cette méthode fait l'objet de nombreuses restrictions quant à l'interprétation des résultats.

2 - Mesure de l'activité décarboxylasique (16) :

Elle peut être effectuée de plusieurs façons :

a) Soit à partir de sang total :

. Sur la leucine marquée au ^{14}C selon la technique de LINNEWEH (141).

b) Soit à partir des leucocytes périphériques :

. Sur l'acide CIC marqué au ^{14}C selon la méthode de GOEDDE (90).

. L'étude de la décarboxylase leucocytaire permet d'apprécier directement chez les hétérozygotes, la réduction de l'activité enzymatique.

Les résultats sont exprimés en coups par minute.

Chez les sujets sains, le nombre de coups par minute est en moyenne de 1420, alors que chez les hétérozygotes, il est de 48.

La méthode proposée par DANCIS (52), mesure l'activité décarboxylasique des leucocytes sur l'acide CIV marquée au ^{14}C , en comparaison de la capacité de métaboliser l'acide CIV marquée au ^{14}C .

. Il existe des différences entre les réponses des parents. Seuls les pères se comportent en hétérozygotes et ont une diminution significative de l'activité décarboxylasique. La réponse des mères est beaucoup moins significative (52).

. Les résultats sont ainsi exprimés :

μmol de $^{14}\text{CO}_2$ (acide alpha isocaproïque)

_____ x 100

μmol de $^{14}\text{CO}_2$ (acide isovalérique)

c) Soit à partir des lymphocytes sur les 3 céto-acides marqués au ^{14}C :

. La **décarboxylation oxydative** des 3 acides alpha cétoniques a lieu essentiellement dans les **lymphocytes**.

. Selon la technique de GOEDDE (89), les différences entre les résultats de l'activité décarboxylasique d'un sujet normal et d'un sujet hétérozygote peuvent être minimes et l'interprétation de ces résultats peut donner lieu à des erreurs.

En effet, un sujet hétérozygote présentant une lymphocytose peut avoir une valeur pratiquement normale alors qu'un sujet normal présentant une lymphopénie peut avoir un taux proche de celui d'un sujet hétérozygote.

Les auteurs sont cependant d'accord pour considérer comme significative une valeur égale à 70 % de la normale.

3 - Etude enzymatique des cultures de fibroblastes cutanés (113) :

- Les valeurs sont exprimées en pourcentage par rapport à la normale.

- Selon les travaux de DANCIS (55), l'activité décarboxylasique est inexistante ou très réduite dans la leucinose.

Les avantages de cette méthode ont déjà été signalés précédemment.

- Selon CHUANG et coll. (35), les hétérozygotes présentent une activité égale à 30 à 60 % de la normale.

De plus, avec des concentrations augmentées de substrat, ils ont observé des cinétiques biphasiques avec des cellules provenant des sujets hétérozygotes.

Pour ces auteurs, cette cinétique altérée est probablement le reflet de l'expression de l'allèle normal dans la partie hyperbolique initiale de la courbe et de l'allèle mutant dans la seconde partie ascendante à faible concentration en substrat.

4 - Utilisation de cellules lymphoblastiques transformées par un virus (117), (118) :

- Récemment, DANNER et coll. ont décrit un cas avec un déficit en E_2 . Ce déficit avait été révélé par méthode immunologique en utilisant des fibroblastes de la peau d'un patient atteint de leucinose.

- Il a donc été rapporté la validité et la nécessité d'utiliser un virus (ici Epstein-Barr virus) pour transformer les cellules lymphoblastiques comme moyen pour démontrer la mutation

au niveau de la déshydrogénase des acides céto-ramifiés (INDO et Coll, 1987).

V - DIAGNOSTIC ANTENATAL (41), (47), (61), (71), (99), (147), (174), (175), (201), (202), (225), (227)

La possibilité d'un diagnostic anténatal permet le dépistage in utéro des enfants atteints, ainsi que leur traitement immédiat.

Ces examens ne seront pratiqués que :

- > d'une part, si l'on connaît un cas familial (sur lequel il faut avoir pratiqué l'enzymologie),
- > d'autre part, en tenant compte de la volonté des parents.

1 - Généralités sur le diagnostic prénatal des maladies héréditaires du métabolisme (10), (49), (174), (180) ;

- Depuis 1978, le diagnostic anténatal a évolué. Il est envisagé à 3 fins :

- > la thérapie in utéro,
- > la prévision de la conduite médicamenteuse à la naissance,
- > en vue d'un avortement, ou plus précisément d'une proposition aux parents d'une interrup-

tion thérapeutique de la grossesse (ITG) si le foetus est atteint d'une maladie incurable.

a) Le matériel biologique foetal :

Il peut être constitué :

---> des trophoblastes par biopsie :

- * méthode utilisée dans 90 % des maladies héréditaires du métabolisme,
- * elle est fiable et précoce,
- * le résultat est obtenu entre la 8ème et la 10ème semaine,
- * la culture de trophoblastes est obligatoire car certaines maladies ne s'expriment pas dans les trophoblastes frais.

---> les cellules amniotiques :

- * technique fiable,
- * résultat tardif entre la 20ème et la 22ème semaine,
- * méthode employée dans 10 % des affections dont le diagnostic est impossible ou difficile sur trophoblastes ou lorsque la grossesse est trop avancée pour une biopsie si contre-indication obstétricale ou grossesse à risque.

---> le liquide amniotique :

- * technique précise,

- * utilisée dans le cas des amino acidopathies telle que la leucinose.

- * elle peut être complémentaire lors d'études enzymatiques.

---> le sang foetal :

- * on utilise cette technique lors des maladies non diagnostiquables dans les autres prélèvements,

- * elle est réalisée sous contrôle échographique par une équipe spécialisée assurant ainsi la sécurité et la rigueur nécessaires.

- * cette technique permet d'obtenir du sang foetal pur, non contaminé par du sang maternel et non dilué par du liquide amniotique.

- * elle est réalisable de la 17ème semaine à la fin de la grossesse.

- * elle est envisagée dans la mucopolipidose type II atypique pour laquelle on note une augmentation des enzymes lysosomiales.

- * l'inconvénient est le résultat tardif. (18ème - 20ème semaine).

---> les autres techniques :

- * biopsie du foie,

- * biopsie de la peau : dans le cas, entre autre, de la leucinose.

b) Les méthodes employées :

- > Elles sont diverses, précises et fiables, selon le tissu et l'expression enzymatique.
- > Elles sont miniaturisées et ne nécessitent que 5 à 30 mg de trophoblastes.
- > Il est nécessaire d'associer 2 à 3 méthodes complémentaires pour poser un diagnostic formel.
- > Le droit à l'erreur n'existe pas.
- > Ces méthodes sont peu coûteuses, faciles à mettre en oeuvre et conviennent au dépistage d'un nombre élevé d'anomalies.

c) Les anomalies biologiques détectées :

Elles concernent :

- > la délétion, l'insertion et la mutation au niveau du RNA.
- > la transcription, la traduction du RNA.
- > la post-traduction ; la maturation des protéines.
- > les enzymes : instabilité, inactivité, localisation cellulaire anormale ; ou si l'enfant est normal, la localisation de facteur extra cellulaire.

Elles s'appliquent à la détection des déficits enzymatiques.

2 - Dépistage de la leucinose par méthode enzymatique :

- Un nombre important d'activités enzymatiques a été retrouvé dans les cellules du liquide amniotique après culture, rendant théoriquement possible le diagnostic anténatal de certaines amino-acidopathies.

- Les problèmes posés par la culture des cellules amniotiques et leur utilisation dans la mise en évidence de déficits constitutionnels, ont été étudiés par NODLER (160).

- Il faut que :

---> L'enzyme étudiée soit toujours présente dans les cellules amniotiques normales et toujours absente des cellules du foetus atteint.

---> L'enzyme présente dans les cellules du liquide amniotique soit d'origine foetale et non maternelle.

---> l'activité enzymatique des cellules se maintienne après la mise en culture et reflète le désordre éventuel.

- Le diagnostic anténatal de la leucinose repose donc sur la mise en évidence de la décarboxylation des acides aminés ramifiés au niveau des cellules amniotiques en culture.

- Par la méthode de COX (47), la tentative de diagnostic se fait 3 à 5 semaines après l'amniocentèse et nécessite 4×10^5 cellules. La recherche se fait en étudiant le dégagement de $^{14}\text{CO}_2$ après incubation des cellules avec de la valine marquée au ^{14}C .

L'évolution du dégagement de dioxyde de carbone donne une mesure

de l'activité décarboxylasique et est exprimée en nanomol/mg de protéines.

- Avec la méthode de WENDEL (225), la tentative de diagnostic peut être faite 12 à 16 jours après l'amniocentèse et nécessite 6 000 à 10 000 cellules. WENDEL détermine la décarboxylation de la leucine marquée au ^{14}C et également de l'acide pyruvique.

- FENSON et coll. (71) ont décrit une méthode sensible, permettant la mesure de la décarboxylation oxydative des acides alpha cétoniques ramifiés sur un petit nombre de fibroblastes ou de cellules amniotiques. Les fibroblastes ou les cellules sont cultivés dans les puits d'une plaque de microtitration et le substrat est de la leucine marquée au ^{14}C .

Cette méthode est peu utilisée. Elle a cependant permis de prévoir la naissance d'un foetus hétérozygote dans le cas d'une grossesse avec risque de leucinose.

- Il faut noter que, dans le cas de la leucinose, il n'y a pas de substrat dans le surnageant du liquide amniotique. Dans ce dernier, on ne retrouve, en effet, ni les acides aminés ramifiés, ni les acides alpha cétoniques qui en dérivent. L'enzymologie est donc la seule méthode utilisable à ce niveau.

- KAZY et coll. (126) ont développé une méthode permettant un diagnostic précoce de certains désordres métaboliques héréditaires.

Ces auteurs ont effectué des biopsies au niveau des villosités chorioniques et ont mesuré un certain nombre d'activités enzymatiques au niveau des échantillons prélevés.

Ils ont simultanément mesuré l'activité de ces mêmes enzymes dans des cultures de cellules amniotiques et ont trouvé des valeurs pratiquement identiques.

Les biopsies sont effectuées au niveau du chorion frondosum, au moyen de forceps et sans anesthésie dans la plupart des cas.

Ces examens sont réalisés vers la 9ème semaine de grossesse et les échantillons sont en moyenne de 0,2 mm², soit 10 à 25 mg, leur innocuité est discutée.

Ces biopsies sont effectués vers la 9ème semaine car c'est à cette période que le chorion frondosum atteint son plein développement et peut être le plus souvent localisé.

Par cette méthode, un diagnostic précis est donc envisageable dès la 9ème semaine de gestation, ce qui permet une interruption de grossesse dans des conditions plus acceptables, et évite certaines difficultés rencontrées au cours de l'amniocentèse et de la culture de cellules amniotiques.

Concentration des acides aminés ramifiés
dans le liquide amniotique

Les résultats sont exprimés en $\mu\text{mol/ml}$

	Valine	Isoleucine	Leucine
De la 8ème semaine à la 19ème semaine			
valeurs moyennes	0,195	0,044	0,109
écart standart	0,057	0,014	0,041
valeurs extrêmes retrouvées	0,111 0,266	0,027 0,062	0,058 0,181
De la 20ème semaine à la 30ème semaine			
valeurs moyennes	0,100	0,018	0,042
écart standart	0,043	0,008	0,022
valeurs extrêmes retrouvées	0,057 0,162	0,010 0,031	0,020 0,082
De la 31ème semaine à la 44ème semaine			
valeurs moyennes	0,046	0,010	0,022
écart standart	0,017	0,004	0,010
valeurs extrêmes retrouvées	0,023 0,078	0,005 0,017	0,011 0,045

Taux plasmatiques des acides aminés
exprimés en $\mu\text{M}/\text{ml}$

Acides aminés ramifiés	Enfant malade		Enfant normal
	Jour 2	Jour 3	
Valine	0,205	0,615	0,119 - 0,230
Isoleucine	0,091	0,268	0,038 - 0,091
Leucine	0,289	0,792	0,069 - 0,137
Allo isoleucine	0,000	0,175	0

Taux des acides aminés ramifiés dans le
liquide amniotique
exprimés en $\mu\text{M}/\text{ml}$

Acides aminés ramifiés	Enfant atteint	Enfant normal
Valine	0,062	0,023 - 0,078
Isoleucine	0,013	0,005 - 0,017
Leucine	0,027	0,011 - 0,045
Allo isoleucine	0,000	0

VI - LE CONSEIL GENETIQUE (10)

- Celui-ci a pour but de quantifier le risque héréditaire chez un couple ayant donné naissance à un enfant atteint de leucinose.

- Mais il peut aussi être demandé par des membres de la famille qui sont préoccupés de savoir quel risque un antécédent familial de leucinose implique pour leurs enfants. Cette question peut être posée avant que le mariage ne soit contracté.

- La maladie se transmettant selon le mode autosomique récessif, les parents d'un enfant malade sont obligatoirement tous les deux hétérozygotes.

Le risque est alors de 25 % pour chaque grossesse ultérieure, quel que soit l'état des enfants nés auparavant.

- Donc le conseil génétique s'adresse (10), (29) :

1 - Aux parents d'abord :

- Risque de 25 % pour chaque grossesse ultérieure.

- Donc se pose le problème de la contraception.

- En général, on ne doit cependant pas proposer une contraception définitive ; il faut toujours penser à l'avenir dans le cas d'une transmission autosomique récessive car la femme hétérozygote peut se remarier et a alors toutes les chances de n'avoir que des enfants normaux.

2 - Aux frères et soeurs des parents :

- Ils voudront connaître le risque d'avoir un enfant malade. Ce risque est de $1/2 \times 1/275 \times 1/4 = 1/2200$,
1/275 étant la fréquence du gène récessif dans la population considérée.

- Donc ce risque est faible.

- Mais l'intérêt est alors de pouvoir leur dire avec certitude s'ils sont, ou non hétérozygotes.

- Ce dépistage des hétérozygotes comporte de nombreuses méthodes difficiles à interpréter.

L'élément de comparaison sera les résultats obtenus chez les parents, hétérozygotes certains.

- Si les oncles et tantes du malade ne sont pas hétérozygotes, ils pourront être rassurés totalement.

3 - Aux autres enfants : frères et soeurs du malade :

- Prenons l'exemple d'une fille normale.

Elle a deux chances sur trois d'être hétérozygote :

$2/3 \times 1/275 \times 1/4 = 1/1650$,

1/275 étant la fréquence du gène récessif dans la population considérée.

- Le risque d'avoir un enfant atteint de la leucine est minime, mais le caractère hétérozygote est intéressant à connaître (ceci si le conjoint n'est pas apparenté).

- Le conseil génétique sera rassurant. On déconseillera un mariage consanguin.

VII - HETEROGENEITE GENETIQUE DE LA LEUCINOSE (117), (122),
(136)

- Les résultats d'études ayant effectué la mesure de l'oxydation de l'acide CIC marqué par les leucocytes intacts des parents d'enfants présentant la forme intermittente de leucinose, ont fourni des renseignements particulièrement intéressants.

- GOEDDE et coll. (90) ont observé que, dans chacune des deux familles scandinaves, les cellules de l'un des parents présentent une oxydation normale de l'acide CIC, tandis que celles des autres ne montrent que 50 % de l'activité.

- Des résultats analogues ont été obtenus ultérieurement dans 3 autres familles.

Ces données suggèrent que, dans ces familles, les sujets atteints sont des **hétérozygotes composites**, donc qu'ils sont hétérozygotes pour chacun des deux allèles mutants différents du même locus (215).

- Dans deux autres familles, les cellules de chacun des parents présentent une oxydation normale de l'acide CIC, ce qui est compatible avec la notion que les sujets atteints sont, dans ce cas, **homozygotes pour un allèle mutant** distinct de celui conduisant à la forme classique de la leucinose.

- La nature de cette hétérogénicité génétique a été explorée ultérieurement au cours de deux études utilisant les analyses de complémentation génétique (148), (204).

Dans ces deux études, des hétérocaryons ont été formés à partir de lignées de fibroblastes provenant de malades atteints de leucinose. Elles ont permis de mettre en évidence l'existence de

deux groupes de complémentation parmi les patients présentant la forme classique de la leucinosé. On ne sait pas encore si une telle complémentation est interogénique ou interallélique.

- Selon SAUDUBRAY et coll., les formes variantes sont la conséquence d'un hétérozygotisme composite associant à l'état hétérozygote, chez un même patient, la mutation de la leucinosé classique et une petite mutation qui serait indétectable si elle était isolée.

L'existence d'une leucinosé classique et de formes variantes dans une même fratrie plaide fortement en faveur de cette hypothèse (188).

VIII - GENIE GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE (11), (24), (60), (62), (83), (93), (224)

1 - Le clonage des gènes humains (24), (224) :

a) Généralités :

- Les molécules d'ADN peuvent être coupées et reliées in vitro puis ré-introduites dans les cellules dont le clonage (obtention de colonies cellulaires, chacune issue d'une seule cellule souche) permet la production de multiples copies identiques au DNA incorporé.

Les fragments de DNA ainsi obtenus, sont, par extension, dits clonés.

- L'obtention d'un gène cloné donne accès aux études structurales (ou séquençage) et fonctionnelles (expression du gène).

- Le séquençage est l'étude de l'alphabet génétique ou enchaînement des bases nucléotidiques le long de l'ADN.

- Le clonage fournit un outil pour :

---> la production de la protéine dont il dirige la synthèse ;

---> le criblage en tant que molécule capable de repérer dans un mélange de DNA les séquences qui lui sont propres.

- On pourra donc ainsi :

---> déterminer :

* le nombre,

* l'organisation,

* la localisation

} chromosomique précise
des gènes.

---> mettre en évidence les variations individuelles.

---> réaliser des diagnostics prénataux et post-nataux.

- De plus, la possibilité d'étudier le gène rend tous les types de cellules accessibles à l'étude.

- Les étapes du clonage nécessitent :

---> les molécules de DNA à cloner.

---> un vecteur capable de se répliquer dans une autre cellule après qu'un fragment de DNA lui ait été incorporé.

- > une méthode permettant de lier les molécules de DNA exogènes au vecteur choisi.
- > cette technique de sélection génétique des clones ayant incorporé les séquences exogènes.
- > une méthode permettant d'isoler le clone contenant la séquence recherchée.

Des choix possibles à chacune de ces étapes résultent des différentes stratégies de clonage qu'illustre le schéma ci-contre : fig.1

b) Les résultats récents du clonage dans le diagnostic de leucinoase (36), (75) :

Ces résultats sont énumérés par ordre chronologique de 1985 à 1991.

- En 1985, **DANNER** montre une mutation au niveau de la protéine E_{2P} .

- En 1987, **INDO** et coll. montrent que des mutations affectant les différentes régions de tous les gènes de structures codant pour le complexe déshydrogénase des acides alpha céto ramifiés, peuvent faire varier le degré de détérioration de la fonction entière du complexe (117).

Ils pensent qu'une mutation au niveau de la sous-unité $E_{1\beta}$ peut expliquer la diminution de l'activité déshydrogénase (116).

- En 1988, HU et coll. isolent et divisent le cDNA codant le précurseur $E_{1\alpha}$ décarboxylase du complexe déshydrogénase des acides alpha céto-ramifiés chez les bovins.

Ils montrent que l'expression du mRNA de la sous-unité $E_{1\alpha}$ des cellules des patients atteints de leucinose, est marquée par la présence d'un mutant E_1 qui diminue l'affinité des substrats des acides aminés alpha-cétoniques.

Ces mutations de structure interviennent dans les sous-unités $E_{1\alpha}$ et $E_{1\beta}$ et entraînent ainsi un dysfonctionnement de l'activité déshydrogénase des acides alpha céto ramifiés humains (113).

- En 1988, LITWER et coll. découvrent une mutation au niveau de la protéine $E_{2\beta}$ entraînant un déficit de l'activité déshydrogénase (142).

- En 1988, OTULAKOWSKI montre que les quatre sous-unités ($E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$, E_2 , E_3) sont codées par un gène nucléaire unique.

- En 1989, ZHANG et coll. étudient l'étiologie de la leucinose par détermination du niveau de l'activité enzymatique protéique et du mRNA, dans les fibroblastes (ceci à partir d'un patient atteint de leucinose classique et de ses parents).

Par amplification enzymatique du mRNA de ces patients, puis par clonage et division du DNA, ces auteurs identifient une transversion du T vers A, remplaçant une tyrosine par une asparagine au niveau du résidu 394 de la sous-unité $E_{1\alpha}$.

Pour la première fois, nous avons la révélation d'un cas de leucinose due à des mutations de structure et de régulation au niveau de la sous-unité $E_{1\alpha}$ (238), (239).

- En 1989, OTULAKOWSKI et TUI trouvent les gènes codant pour les sous-unités $E_{1\beta}$ et $E_{2\alpha}$ humaines, sur les chromosomes 19 et 7 respectivement (143).

- En 1989, DANNER et coll. montrent qu'il existe différentes mutations pouvant donner le phénotype E_{2E} :

---> une, affectant la promotion du gène E_{2E} ,

---> l'autre, affectant la régulation du gène E_{2E} .

Ici, on note un taux normal de transcriptase pour le RNA, mais les produits de translation ne sont pas à des taux normaux.

Donc, la mutation semble affecter le gène pré- E_{2E} (58).

- En 1989, FISHER et coll, afin d'élucider les bases moléculaires de la leucinose, isolent trois clones de cDNA codant la sous-unité $E_{1\alpha}$ du complexe déshydrogénase des acides alpha céto ramifiés humains.

Du cDNA E_2 et du cDNA $E_{1\alpha}$ ont été utilisés au niveau des fibroblastes et lymphoblastes en culture.

Les résultats révèlent 5 phénotypes moléculaires différents :

---> type I : le niveau de mRNA $E_{1\alpha}$ et des sous-unités $E_{1\alpha}$ et $E_{1\beta}$ sont normales dans la cellule mais l'activité E_1 est déficiente.

- > type II : mRNA $E_{1\alpha}$ est présent en quantité normale mais avec une diminution des sous-unités $E_{1\alpha}$ et $E_{1\beta}$.
- > type III: le niveau du mRNA $E_{1\alpha}$ est diminué de façon nette avec peu de sous-unités $E_{1\alpha}$ et $E_{1\beta}$.
- > type IV : mRNA E_2 et la sous-unité E_2 sont diminués.
- > type V : mRNA E_2 est exprimé de façon normale, mais la sous-unité E_2 est diminuée de façon nette, voire absente. Le type V comprend la forme thiamino-dépendante et certaines cellules de la forme classique de la leucinoase (74).

- En 1990, MATSUDA et coll. font un clonage et une division du cDNA codant la sous-unité $E_{1\alpha}$ et $E_{1\beta}$ du complexe déshydrogénase des acides alpha céto ramifiés, sur deux lignées cellulaires de deux patients différents.

Ils montrent ainsi, comme pour ZHANG en 1989, une substitution de T par A donnant une asparagine à la place de la tyrosine sur l'acide aminé 394 de la sous-unité $E_{1\alpha}$.

La sous-unité $E_{1\beta}$ du cDNA de ces lignées cellulaires sont identiques à la lignée cellulaire lymphoïde humaine normale.

La mutation sur la sous-unité $E_{1\alpha}$ entraîne une instabilité de la sous-unité $E_{1\beta}$ (153).

- En 1990, NOBUKUNI et coll. isolent un clone de cDNA codant le précurseur entier de la sous-unité $E_{1\beta}$ du complexe déshydrogénase des acides alpha-céto-ramifiés.

Des analyses de séquences de nucléotides révèlent que le clone de cDNA isolé (λ h B $E_{1\beta}$ -1) contient une séquence 5' non traduite de quatre nucléotides.

Ils concluent que les clones cDNA $E_{1\beta}$ du complexe déshydrogénase des acides alpha céto ramifiés, sont plus pratiques pour élucider le mécanisme moléculaire de la leucinose (165).

- En 1990, ZHANG met en évidence une séquence de la sous-unité $E_{1\alpha}$ en utilisant la transcription reverse du RNA à partir d'amplification enzymatique du cDNA, chez deux patients présentant une leucinose thiamino-dépendante.

Ils montrent ainsi qu'une mutation au niveau de la sous-unité $E_{1\beta}$ entraîne un site anormal pour la thiamine.

Une autre explication est donnée par cet auteur : une mutation dans l'une ou l'autre des sous-unités $E_{1\beta}$ ou E_{2} entraînent, soit des manifestations de l'attache de la thiamine par $E_{1\alpha}$, soit une instabilité du complexe car la thiamine stabilise ce dernier (240).

- En 1991, HERRING et coll. décrivent un phénotype possible de leucinose par modifications génétiques au niveau des 3 sous-unités spécifiques du complexe déshydrogénase des acides alpha céto ramifiés.

Les variations cliniques d'expression observées chez les patients peuvent ainsi être partiellement expliqués par des déficits de la sous-unité impliquée.

Le gène codant pour l'acétyltransférase E₂ a été découvert sur le chromosome humain 1.

Une mutation peut avoir lieu au niveau de l'acétyltransférase E₂ de ce complexe (111).

- En 1991, MITSUBUCHI et coll. analysent la sous-unité génomique du DNA E₂ du complexe et révèlent que la délétion 78-bp au niveau du mRNA est due à une délétion partielle au niveau de la séquence 5'.

Donc une partie du domaine E₂ est ainsi oubliée.

Ceci montre l'importance de cette région dans le maintien de l'activité déshydrogénase des acides alpha-céto-ramifiés à un taux normal (157).

2 - Le diagnostic biologique par sondes moléculaires (93)

- La visualisation directe des gènes et de leurs éventuelles anomalies a été rendue possible grâce à la méthode de SOUTHERN, méthode d'une grande simplicité (à partir de biopsie de trophoblaste : analyse de l'ADN).

Si l'on dispose de la sonde moléculaire adéquate, il est possible de détecter une séquence particulière parmi plusieurs millions d'autres.

- Cette technique est appliquée au diagnostic anténatal d'un nombre croissant de maladies héréditaires monogéniques grâce

au développement des techniques d'investigation obstétricales et de la biologie moléculaire.

Mais, à notre connaissance, cette étude n'a pas été encore réalisée pour la leucinose, à ce jour.

3 - La thérapie génique :

a) Le principe (185) :

- Il consiste à réparer le défaut génétique en introduisant dans les cellules une copie du gène normal. Ceci dans toutes les cellules, car elles possèdent toutes le gène défectueux.

- Il faut donc :

---> soit introduire le gène dans les millions de cellules qui composent l'organe où le gène va s'exprimer.

---> soit l'introduire dans des cellules saines qui produiraient l'enzyme ou l'hormone nécessaire.

- Le gène doit donc être placé dans des cellules souches qui se renouvellent, ce qui implique qu'il soit introduit ou bien dans l'oeuf fécondé, ou encore dans des cellules somatiques.

- Dans le cas de la thérapie génétique sur les cellules germinales, on touche au patrimoine génétique des générations futures. On bloque dans un sens l'évolution possible de l'homme, et on risque par extension, une certaine direction qui n'est peut-être pas celle choisie par la nature.

- Dans le cas des cellules somatiques, c'est-à-dire dans les cellules appartenant à des organes ou tissus déjà formés, la modification restera cantonnée à l'organe ou au tissu considéré.

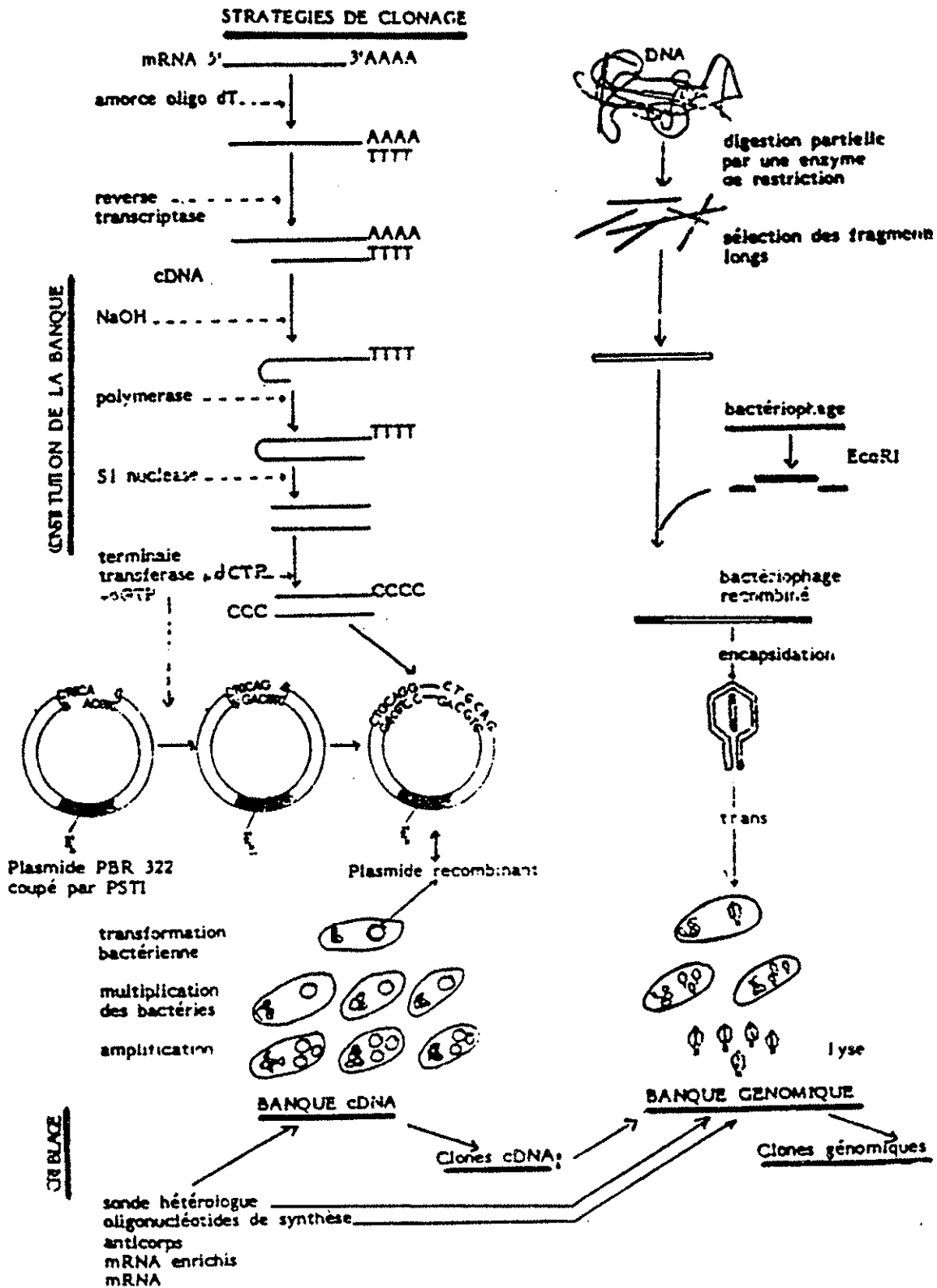
Il n'y aurait donc pas transfert à la descendance du gène modifié.

b) Application à la leucineose (140) :

LITWER, en 1989, a fait la démonstration d'une restauration de l'activité déshydrogénase des acides alpha céto-ramifiés au niveau de fibroblastes d'un enfant atteint de leucineose, par transfection d'un cDNA codant pour l'acétyltransférase.

La transfection est une technique expérimentale consistant à faire pénétrer un fragment de DNA dans une cellule eucaryote.

LES CLONES cDNA PERMETTENT L'IDENTIFICATION DU TISSU RICHE EN RNA_m SPECIFIQUE DE LA PROTEINE A ETUDIER. LES CLONES GENOMIQUES PERMETTENT L'ANALYSE STRUCTURALE DU GENE (LONGUEUR, ORGANISATION, SEQUENCE) fig. 1



CHAPITRE 10

**DISCUSSION ENTRE NOTRE OBSERVATION ET LA
LITTERATURE**

Nous allons tout d'abord faire :

I - UN BREF RAPPEL DE NOTRE OBSERVATION :

- Il s'agit d'une jeune garçon de 11 ans :

* sans aucun antécédent familial connu (famille de 9 enfants),

* mais ayant comme antécédents personnels :

. des troubles de l'équilibre, mal étiquetés à l'âge de 18 mois,

. des cris type "petit mal" à l'âge de 8 ans,

. maladies éruptives infantiles, sans complication,

. adénoïdectomie à 6 ans sans problème post-opératoire,

. un retard scolaire de 2 ans,

. persistance d'une énurésie.

* Il a présenté **brutalement** les signes suivants :

. une selle diarrhéique, suivie 48 heures plus tard :

. d'une intolérance digestive totale pendant 24 heures,

. et l'apparition concomitante d'une somnolence qui va rapidement en quatre jours, s'aggraver jusqu'à un coma profond puis terminal.

- L'hypothèse de la maladie métabolique est émise devant :

- * la persistance de l'acétose urinaire,
- * l'aggravation continuelle des troubles de la conscience, alors que les troubles biologiques (acidose métabolique, hyponatrémie) sont corrigés.

- Le diagnostic de leucinose est ensuite confirmé par la chromatographie des acides aminés urinaires et sanguins, qui montre une augmentation importante de :

- * leucine : 3 072 $\mu\text{mol/l}$ (N < 150 $\mu\text{mol/l}$),
- * valine : 1 373 $\mu\text{mol/l}$ (N < 270 $\mu\text{mol/l}$),
- * isoleucine : 908 $\mu\text{mol/l}$ (N < 90 $\mu\text{mol/l}$),
- * les autres acides aminés sanguins sont normaux,
- * et surtout la présence d'allo-isoleucine qui est un signe pathognomonique de la leucinose :
Allo-isoleucine : 250 $\mu\text{mo/l}$.

- l'activité décarboxylasique chez Louis-Marie n'a pas été étudiée.

La famille a refusé l'autopsie, et tous les prélèvements en post-mortem, ainsi que l'étude enzymatique familiale.

II - RAPPEL DES DIFFERENTS CAS DE LEUCINOSE INTERMITTENTE DE LA LITTERATURE

(par l'intermédiaire d'un tableau comparatif)

AUTEURS (15), (167) (225).	DANCIS CAS 1	DANCIS CAS 2	DANCIS CAS 3	GOEDDE CAS 1	GOEDDE CAS 2	GOEDDE CAS 3	SCHULMANN	BOISSE (15)	SIPF (241)
ACIDOSE METABOLIQUE			+	+	+	+	+	+	
HYPOGLYCEMIE								0	0
ACIDES CETONIQUES	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ACIDES AMINES :									
* SANG		+	+	+	+	+	+	+	+
* URINES	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NOMBRE D' ACCES (AVEC PERTE DE CONSCIENCE)	1	2	4	1	2	1	0	4	nombreux
SYMPTOMATOLOGIE INTER CRITIQUE (IRRITABILITE, INSTABILITE)	0	+	0	0	0	0	retard psycho- moteur	+	0
AGE D' INSTITUTION DU REGIME HYPOPROTIDIQUE	0	19 mois	25 mois	15 mois	0	2 ans	19 mois	39 mois	16 mois
DECARBOXYLASE LEUCOCYTAIRE	diminuée	diminuée	diminuée	diminuée	diminuée	diminuée	15 % à 25 %	14 % à 17 %	diminuée
SIGNES BIOLOGIQUES INTER CRITIQUES	0	0	0	0	0	0	+	sub-normaux	0
ETAT ACTUEL : (A LA DATE DE LA PUBLICATION DE L' ARTICLE)	décédé à l' age de 8 ans	décédé à l' age de 4 ans 1/2	bien portant à l' age de 9 ans	bien portant à l' age de 7 ans 1/2	décédé à l' age de 8 ans	bien portant à l' age de 5 ans	retard mental	bien portant à l' age de 5 ans 1/2	décédé à l' age de 4 ans

AUTEURS (15), (167), (225).	HAMBRAENS	VAN DER HOST	NOULET MARC VERGNE (167)	DURAND (15)	PUESCHEL (176)	SAURA (191)	HOLMGREEN (112)	LIE (140)	CAS ETUDIE
SEXE :	M	F	F	M	M	M	F	F	M
PREMIERE MANIFESTATION CLINIQUE A L'AGE DE :	4 ans	3 mois	6 ans	1er mois	3 ans	5 ans	5 mois	41 ans	18 mois
EPISODES DECLENCCHANTS :		* infection	0	* broncho- pneumonie * otites	* infection pulmonaire	0	* otites		* infection virale ?
TROUBLES DIGESTIFS :	vomissements	vomissements	vomissements		vomissements	vomissements			vomissements
ATAXIE :	0	+	0		+	+	+		+
TROUBLES DE LA CONSCIENCE : (TORPEUR.....COMA)	+	+	0		+	+	+	+	+
SIGNES NEUROLOGIQUES :	dystonie généralisée	0	0	retard moteur	+	0	alternance hypotonie hypertonie	+	+
CONVULSIONS :	+	0	0		0	0	+		+
DEVELOPPEMENT PSYCHO- MOTEUR :	retard	retard mental	0	QD : 40	normal	normal	normal	normal	retard scolaire 2 ans
EEG :	activité faible	activité faible	0	lent et irrégulier			faible activité		souffrance diffuse
ODEUR DES URINES :	+	+	0	+		0	0		0

AUTEURS (15), (167), (225).	HAMBRAENS	VAN DER HOST	NOUËT MARC VERGNE (167)	DURAND	PÜSCHEL (176)	SAURA (191)	HOLMREEN (112)	LIE (140)	CAS ETUDIE
ACIDOSE METABOLIQUE	+	+	+	+	+	+			+
HYPOGLYCEMIE	+	+	+			0	0	+	0
ACIDES CETONIQUES	+	+	+	+		+	+	+	+
ACIDES AMINES :									
* SANG	+	+	+	+	+	+	+	+	+
* URINES	-		0	+	+	+	+	+	+
NOMBRE D' ACCES (AVEC PERTE DE CONSCIENCE)	12	1	plusieurs		2	1	4	1	1
SYMPTOMATOLOGIE INTER CRITIQUE (IRRITABILITE, INSTABILITE)	retard psycho- moteur	retard psycho- moteur	0	retard psycho- moteur	0	+	0	0	+
AGE D' INSTITUTION DU REGIME HYPOPROTIDIQUE		17 mois	9 ans	0	28 mois	5 ans	5 ans et 8 mois	42 ans	0
DECARBOXYLASE LEUCOCYTAIRE	diminuée	diminuée	diminuée	0		20 %	10 %	10 %	
SIGNES BIOLOGIQUES INTER CRITIQUES	+	0	0		0	0	0	0	0
ETAT ACTUEL : (A LA DATE DE LA PUBLICATION DE L' ARTICLE)	retard mental révélé	bien portant à l' age de 3 ans	bien portant	bien portant à l' age de 5 ans 1/2	normal	normal à l' age de 5 ans 1/2	normal à l' age de 8 ans	normal à l' age de 46 ans	décédé à l' age de 11 ans

III - ELEMENTS CLINIQUES ORIENTANT VERS UNE LEUCINOSE INTERMITTENTE

1 - Circonstances de découverte :

- Le début des signes est constamment retardé, ce qui le différencie de la forme aiguë et subaiguë où les premiers symptômes surviennent dans la période néonatale ou dans les premiers mois de vie, et ils s'intègrent dans un grand tableau d'encéphalopathie.

Notre observation est en accord avec cette constatation.

- Mais la date d'apparition des premiers symptômes est habituellement comprise entre 3 mois et 8 ans (cas 1 de DANCIS, cas 2 de GOEDDE). Or Louis-Marie a présenté son premier accès à l'âge de 11 ans.

Cependant, en 1985, LIE et coll. (140) ont publié l'observation d'une femme de 46 ans qui est mère de 4 filles : une de ses filles présente une leucinose intermittente diagnostiquée à l'âge de 2 ans. L'activité décarboxylasique dans les leucocytes de la mère en 1968 est à 50 % de la valeur normale. Elle n'a présenté aucun symptôme jusqu'en 1980. A l'âge de 41 ans, elle fait un accès typique de leucinose intermittente accompagné d'hypoglycémie.

- On peut également se demander si les troubles de l'équilibre à 18 mois et les absences à 8 ans, ne sont pas les premiers symptômes de la leucinose présenté par Louis-Marie... Mais DANCIS, dans le cas 2 décrit un enfant de 10 mois qui a eu de nombreux épisodes d'ataxie, sans autre signe neurologique jusqu'à l'âge de 19 mois.

Et GOEDDE, dans le cas 2, publie également le cas d'un enfant ayant présenté des troubles digestifs à la suite d'une otite à 8 mois, sans autres signes neurologiques. A part cet épisode, il n'y a eu aucun problème jusqu'à 8 ans.

- La constatation des troubles de l'équilibre a été faite à de multiples reprises au moment des accès ou entre ceux-ci ; cette manifestation semble être assez particulière à la forme intermittente (15).

2 - Les manifestations neurologiques :

- La symptomatologie clinique de l'accès est typique dans cette observation de la leucinoïse intermittente.

Elle est caractérisée par l'apparition de vomissements qui sont suivis de troubles de la conscience débutant par une obnubilation légère et s'aggravant rapidement vers un coma profond, puis terminal.

Cet accès est cliniquement identique à ceux décrits par DANCIS dans le cas 1 et GOEDDE dans le cas 2.

- L'abolition des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs chez Louis-Marie est un signe clinique que l'on retrouve par exemple dans le cas de GOEDDE.

- Ces accès sont le plus souvent induits par une infection intercurrente (DANCIS : cas 1 et 3, GOEDDE : cas 1, 2, 3, BOISSE...) ou une intervention chirurgicale (DANCIS : cas 2) ou un stress quel qu'il soit ; mais ce n'est pas obligatoire.

NOULET MARC VERGNE et SAURA n'ont pas retrouvé d'éléments déclenchants. Dans notre observation, aucun facteur évident inducteur n'a été retrouvé. Mais une hyperthermie à 38° C a été notée au début de l'évolution, accompagnatrice d'une diarrhée

brève. S'agit-il d'une pathologie virale qui a entraîné une augmentation du catabolisme et être ainsi l'élément déclenchant ?

- Louis-Marie a présenté dans ses antécédents de nombreuses causes :

* maladies éruptives infantiles,

* vaccinations,

* otites bilatérales moyennes,

* une intervention chirurgicale : adénoïdectomie,

qui auraient pu être des facteurs déclenchants d'accès de la leucinose ; mais il n'y a pas eu de complications ; cela a déjà été observé dans la littérature.

GOEDDE décrit, dans le cas 2, un garçon qui, à 8 mois, a fait une otite moyenne accompagnée d'une hyperthermie et de signes digestifs n'entraînant aucun signe neurologique. Le premier accès de la leucinose intermittente se fera à 8 ans et sera fatal.

Dans la même famille, GOEDDE rapporte le cas (cas 1) d'une soeur qui a présenté de nombreux épisodes d'otites bilatérales moyennes après l'âge de 6 mois sans aucune altération de la conscience. Ce n'est qu'à 15 mois qu'elle présentera les premières manifestations cliniques de la leucinose intermittente.

3 - La cétonurie :

- Les vomissements marquent très souvent le début des accès et ils s'accompagnent, comme dans notre observation, d'une cétonurie et ils sont rapidement suivis de troubles de la conscience.

Une séquence identique est décrite par GOEDDE (cas 1, 2, 3), NOULET MARC VERGNE, SAURA...

- L'odeur des urines à sirop d'érable est pratiquement notée dans toutes les observations.

Son apparition et son intensité suivent d'assez près l'évolution et la gravité des poussées, sans être toutefois un symptôme précurseur des accès. Dans plusieurs cas, c'est la perception de l'odeur qui a pu orienter le diagnostic vers la leucinose.

Ce signe pathognomonique de la maladie n'a pas été retrouvé chez Louis-Marie, mais il faut néanmoins souligner les difficultés d'appréciation de ce symptôme pour un observateur non averti, l'odeur ne pouvant se définir que par comparaison. Il peut également manquer car la quantité d'allo-isoleucine est insuffisante pour le faire apparaître.

Cette absence d'odeur caractéristique des urines a été noté chez SAURA, NOULET MARC VERGNE, HOLMGREEN.

4 - L'acidose métabolique :

- Elle est souvent importante et généralement accompagnée de cétonurie. Elle existe dans notre observation et dans la plupart des cas au moment des accès de coma (GOEDDE, cas 1 et 2, BOISSE...)

Ce symptôme n'est pas spécifique de la forme intermittente puisqu'il est souvent observé dans la forme néonatale classique traitée, et dans la forme intermédiaire au cours des poussées souvent inexplicables de la maladie.

- Mais il faut en souligner l'intensité dans la forme intermittente. Ce symptôme est souvent au premier plan du tableau clinique ; notre observation est en accord avec ce caractère.

5 - L'hypoglycémie :

est souvent mentionnée dans la leucinoase intermittente. Elle évoque un trouble transitoire de la glycogénolyse. Son absence, comme dans notre observation, est souvent retrouvée (cas de BOISSE, ZIPF, SAURA, HOLMGREEN).

6 - Développement psychomoteur :

- Notre cas diffère de la plupart des observations qui retrouvent un développement psychomoteur normal, et même une intelligence supérieure à la normale (DANCIS, cas 1).

Mais le cas de BOISSE qui s'inscrit également dans la leucinoase intermittente, présente un retard psychomoteur, antérieur à une crise. Son quotient de développement est de 70.

- Cette absence de retard mental est ce qui différencie la leucinoase intermittente, des autres variétés. Dans la forme intermédiaire, ce retard mental est constant et massif, de constitution rapide, dans les six premiers mois de la vie.

7 - L'évolution des troubles biochimiques :

- Dans les intervalles qui séparent les différentes poussées, il n'y a habituellement aucune anomalie de l'excrétion urinaire des acides aminés ramifiés, ni de leurs céto-acides (DANCIS, cas 1, 2, 3 ; GOEDDE, cas 1, 2, 3).

Chez notre patient, un bilan biochimique a été réalisé en Juin 1981 (à l'âge de 19 mois) à la recherche d'une maladie métabolique, mais à distance des troubles de l'équilibre. Il s'est révélé normal (pas d'augmentation des acides aminés urinaires).

- Au cours des accès, on retrouve une augmentation très importante des acides aminés ramifiés urinaires et plasmatiques avec la présence d'allo-isoleucine, ce qui est confirmé par notre observation.

8 - L'étude de l'activité décarboxylasique de la valine, leucine et isoleucine dans les leucocytes ou les fibroblastes de Louis-Marie et de sa famille n'a pas été étudié.

9 - Discussion génétique :

La leucinose intermittente est une maladie héréditaire autosomique récessive. On a souvent constaté qu'au sein d'une même fratrie, la forme observée est identique : 1/4 des enfants ont la maladie.

Or, le cas de Louis-Marie est en désaccord avec cette observation. Il est le 5ème enfant d'une fratrie de 9. Il est le seul à avoir présenté des troubles neurologiques.

Il serait utile d'avoir un nouvel entretien avec la famille pour préciser l'arbre généalogique de Louis-Marie et faire l'étude familiale de l'activité décarboxylasique dans les leucocytes ou les fibroblastes, afin de pouvoir donner un conseil génétique.

10 - Remarque :

Aucun apport de thiamine n'a été fait pour éliminer une forme thiamino-dépendante..

IV - EN RESUME :

Nous avons réalisé l'étude d'une observation de leucinose intermittente par rapport aux cas publiés dans la littérature :

1 - dont plusieurs éléments entrent dans le cadre des caractéristiques de la leucinose intermittente et permettent de confirmer le diagnostic :

- * le début retardé,
- * les troubles de l'équilibre qui peuvent être considérés comme les premiers signes cliniques de la maladie,
- * l'accès typique, son évolution fatale,
- * la cétonurie,
- * l'acidose métabolique,
- * l'absence d'acides aminés ramifiés urinaires entre les crises,
- * l'augmentation des 3 acides aminés ramifiés au cours de l'accès,
- * la présence d'allo-isoleucine.

2 - et d'autres éléments différent :

- * l'apparition retardée à 11 ans, des premiers symptômes de la maladie, mais on a vu que l'on peut considérer les troubles de l'équilibre comme la première manifestation,

- * le retard psychomoteur modéré,
- * l'absence de facteur déclenchant de l'accès,
- * l'absence d'hypoglycémie.

Mais toutes ces anomalies ont été retrouvées dans d'autres cas de leucinose intermittente.

CHAPITRE 11

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Le diagnostic différentiel de la leucinoase se pose avec de nombreuses pathologies que nous allons maintenant évoquer.

I - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC CERTAINES PATHOLOGIES AUTRES QUE CELLES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES

Ce diagnostic se fait essentiellement avec celui des convulsions, accompagnés de mouvements anormaux, de troubles de la déglutition avec stagnation de la courbe de poids.

1 - Les pathologies neurologiques (28), (68), (189) :

- les encéphalites,
- l'hémorragie méningée néonatale,
- la méningite :
 - * à germes,
 - * à virus,
- l'hématome sous-dural,
- les tumeurs cérébrales.

Ces hypothèses sont éliminées par :

- * ponction lombaire,
- * ponction sous-durale.
- le syndrome de Reye :
 - * variété particulière d'encéphalite aiguë toxique,
 - * survient au décours d'un épisode d'allure infectieuse chez un jeune enfant,
 - * après une période marquée par des vomissements, l'évolution se fait vers le coma avec souvent des phénomènes convulsifs.

* biologiquement, on retrouve :

- . une ammoniémie,
- . une hypoglycémie.

* le diagnostic se fait par ponction biopsie du foie qui montre une surcharge graisseuse des hépatocytes et, en microscopie électronique, des altérations des mitochondries.

2 - Autres pathologies (28), (68), (189)

- Intolérance au lait.
- La myasthénie congénitale qui n'est pas améliorée par prostigmine.
- L'hypoglycémie fonctionnelle inclassée.
- Les cétooses fonctionnelles périodiques (15) :
 - * vomissements,
 - * troubles de la conscience,
 - * cétonurie.
- Coma diabétique.
- L'hypomagnésémie.
- L'hypocalcémie convulsivante secondaire.
- Les convulsions pyridoxino-sensibles (46).

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC DEUX DEFICITS ENZYMATIQUES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES QUI MERITENT UNE ATTENTION PARTICULIERE

1 - La maladie des urines à odeur de houblon
ou maladie de SMITH et STRANG (46)

- Découverte en 1958 par SMITH et STRANG.

- Cette pathologie est en effet classée comme une forme spéciale de la maladie du sirop d'érable.

- Les symptômes cliniques sont :

- * apparition précoce,
- * oedème,
- * dépigmentation,
- * anorexie,
- * hypotonie et spasmes en flexion,
- * troubles de la déglutition,
- * odeur spéciale des urines,
- * arriération mentale.

- Tare enzymatique :

* troubles de l'utilisation des céto-acides dérivés de :

- . la phénylalanine,
- . la leucine,
- . la méthionine,
- . la thyrosine.

- Techniques de dépistage biologique :

- * au perchlorure de fer,
- * au 2,4-dinitrophénylhydralazine
- * au phénixtix.

On retrouve au niveau des urines une excrétion importante de :

- . acide alpha-hydroxy-butérique,
- . phénylalanine,
- . acide phényl pyruvique,
- . acide indol acétique,

- . valine,
- . leucine,
- . thyrosine,
- . méthionine,
- . tryptophane,

donc une excrétion des acides parahydroxyphényl-pyruvique et lactique urinaires.

- Examens biologiques de confirmation par chromatographie :

* trouble général de l'utilisation des acides alpha cétoniques correspondant à la :

- . phénylalanine,
- . thyrosine,
- . leucine,
- . méthionine,
- . tryptophane.

* défaut de décarboxylation.

2 - La malabsorption primitive de la méthionine (46):

- découverte en 1964 par HOOFT,

- les symptômes cliniques sont :

- * diarrhée,
- * hypertonie,
- * convulsion,
- * retard mental,
- * urine à odeur de beurre rance.

- Tare enzymatique :

- * malabsorption primitive de la méthionine entraînant secondairement,

* une malabsorption des acides aminés et de la sérine,

* HOOLF conclut qu'une partie de la méthionine non absorbée est excrétée avec les selles et qu'une autre partie est métabolisée par la flore intestinale.

- Techniques de dépistage biologique :

* recherche des acides alpha cétoniques (2,4-dinitrophénylhydrazine).

- Explorations biologiques de confirmation :

* élimination urinaire et dans les selles, d'acide alpha hydroxybutyrique,

* aminoacidurie et aminoacidémie normales,

* l'élimination en excès d'acides organiques et d'acides alpha-hydroxybutyrique est responsable de l'odeur des urines.

- Thérapeutique :

* régime pauvre en méthionine.

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC LES AUTRES PATHOLOGIES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES

Nous allons faire cette étude sous forme de tableaux (6), (16), (17), (27), (46), (68), (95), (114), (180), (182), (186).

Abréviations retrouvées dans les tableaux suivants :

- augmentation : ↗
- test 2,4 dinitrophénylhydralazine : DNPH,
- positif : +,
- phénylalanine : Phe.

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
<p>HYPER-LYSINEMIE (découvert en 1964)</p> <p>-type 1</p>	<p>- <u>retard mental</u></p> <p>- <u>hypotonie</u></p>	<p>- augmentation dans l'urine :</p> <ul style="list-style-type: none"> *lysine *homocitruline *homoarginine *acide alpha- amino adipique *acide alpha- céto glutarique. 	<p>- lysine alpha- céto glutarate réductase.</p>		<p>- restriction protéique</p>
<p>-type 2</p>	<p>-<u>épisodes de vomissements</u></p> <p>- <u>coma</u></p> <p>-<u>convulsions</u></p>	<p>- augmentation dans le sang :</p> <ul style="list-style-type: none"> * lysine * arginine *NH₃ 	<p>- L - lysine deshydrogénase</p>		
<p>ACIDURIE ALPHA- AMINO ADIPIQUE.</p>	<p>- <u>retard mental</u></p>	<p>-augmentation dans le sang et l' urine :</p> <ul style="list-style-type: none"> * acide alpha- amino adipique. 	<p>?</p>		
<p>DEFICIT EN ALPHA-CETO ADIPIQUE ACIDE DESHYDROGENASE</p>	<p>-<u>débilité mentale</u></p> <p>-<u>acidose modérée</u></p> <p>-ou parfois rien de particulier.</p>	<p>-DNPH + augmentation dans le sang et l' urine :</p> <ul style="list-style-type: none"> *acide alpha- amino- alpha- céto- adipique * acide alpha- OH adipique. 	<p>- céto- adipique deshydrogénase.</p>		

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
SACCHARO - PINURIE	- retard <u>mental</u>	- augmentation dans le sang : * lysine * citrulline - augmentation dans l'urine : * saccharopine.	- saccharopine deshydrogenase		
HYPERPIPECOLA -TEMIE	- troubles <u>neurologiques</u> - graves - cécité - hépatomégalie	- augmentation dans le sang : * acide pipécolique	?		
ACIDURIE GLUTARIQUE	- atteinte neurologique dégénérative - <u>acidose néo natale mortelle.</u> - odeur de "pied en sueur"	- augmentation dans l'urine : * glutarate - acidurie organique massive	- glutaryl Co A deshydrogenase et glutaryl Co A décarboxylase. ?		
- type 1					
- type 2					

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
INTOLERANCE CONGENITALE A LA LYSINE.	<ul style="list-style-type: none"> - <u>épisodes de coma</u> - <u>convulsions</u> - <u>vomissements</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation dans le sang et l'urine : *lysine 	<ul style="list-style-type: none"> - L- lysine deshydrogénase. 		<ul style="list-style-type: none"> - régime restreint en protides.
PHENYLACETONURIE OU OLIGOPHRENIE PHENYL-PYRUVIQUE (découvert en 1934) - forme typique	<ul style="list-style-type: none"> - dépistage systématique 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la phénylalaninémie (> 20 mg / 100 ml) 	<ul style="list-style-type: none"> - phénylalanine hydroxylase 		<ul style="list-style-type: none"> - régime restreint en phénylalanine
- forme atypique - forme transitoire	<ul style="list-style-type: none"> - dépistage ? - dépistage 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la phénylalaninémie (< 20 mg / 100 ml) - augmentation de la phénylalaninémie 	<ul style="list-style-type: none"> - phénylalanine hydroxylase -variable 		<ul style="list-style-type: none"> - régime : 3 à 400 mg de Phé / j) - régime plus large - régime pendant quelques mois

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
HYPERPHENYL-ALANINEMIE MALIGNNE	- dépistage mais échec du régime	- augmentation de la phénylalaninémie	- dihydroptéridine réductase ou cofacteur bioptérimique		- précurseurs des neuromédiateurs
HYPERTYRO-SINEMIE (découvert en 1932) - type I ou tyrosinose	- forme néonatale * cirrhose * insuffisance hépatique * hépatomégalie * splénomégalie * odeur de " chou bouilli " - forme chronique * cirrhose * tubulopathies * rachitisme	- augmentation de la : * tyrosinémie * tyrosilurie - augmentation de la * tyrosinémie * tyrosylurie.	- parahydroxy-phénylpyruvate oxydase		- régime pauvre en acides aminés aromatiques et en méthionine - vitamine C
- type II	- débilité mentale - oeil (kératite, cataracte) - peau (hyperkératose)	- augmentation de la : * tyrosinémie * tyrosylurie	- tyrosine aminotransférase		- régime restrictif en acides aminés aromatiques

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
ALCAPTONURIE	<ul style="list-style-type: none"> - noircissement des urines. - rhumatisme. 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de l'acide homogentisique 	<ul style="list-style-type: none"> - homogentisique oxydase 		<ul style="list-style-type: none"> - régime restreint en phénylalanine et tyrosine.
ALBINISME	<ul style="list-style-type: none"> - sémiologie variable : <ul style="list-style-type: none"> * albinisme * hypopigmentation * albinoidisme * syndrome de Chediak Higashi - génétique : <ul style="list-style-type: none"> * forme dominante * forme récessive * forme liée au sexe. 		<ul style="list-style-type: none"> - tyrosinase + ou - tyrosinase - ou - tyrosinase intermédiaire 		
HYPER-GLYCINEMIE (découverte en 1961) - sans cétose	<ul style="list-style-type: none"> - <u>détresse néonatale</u> - <u>myoclonie</u> - <u>EEG périodique</u> - <u>évolution vers une encéphalopathie convulsivante et débilité.</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation dans le sang, l'urine, le LCR de la glycine. 	<ul style="list-style-type: none"> - clivage glycine-sérine. 		<ul style="list-style-type: none"> - régime pauvre en protides.

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
<ul style="list-style-type: none"> - avec cétose 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>détresse néonatale</u> - <u>acidocétose</u> - <u>vomissements</u> - <u>évolution par poussées</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation dans le sang et l'urine de la glycine. 	<ul style="list-style-type: none"> - propionyl Co A carboxylase 		<ul style="list-style-type: none"> - régime pauvre en protides.
<p>SARCOSINEMIE (découverte en 1966).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>retard mental</u> - <u>ou normal</u> - <u>troubles de la déglutition</u> - <u>hypotonie musculaire.</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation dans le sang et l'urine de la sarcosine. 	<ul style="list-style-type: none"> - sarcosine deshydrogénase 		<ul style="list-style-type: none"> - folates ?
<p>HYPEROXALURIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - type I - type II 	<ul style="list-style-type: none"> - lithiase rénale - lithiase rénale - néphrocalcinose 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation dans les urines : <ul style="list-style-type: none"> * oxalurie * acide glycolique - augmentation dans les urines : <ul style="list-style-type: none"> * oxalurie * acide D- glycérique 	<ul style="list-style-type: none"> - cétoglutarate glyoxalate carbolygase - acide D- glycérique deshydrogénase. 		
<p>ACIDEMIE D-GLYCERIQUE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>tableau d'hyperglycémie sans cétose ou d'acidose métabolique</u> - <u>retard de croissance</u> - <u>retard mental</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation dans le sang et l'urine : <ul style="list-style-type: none"> * acide D- glycérique 	<ul style="list-style-type: none"> - D- glycérique deshydrogénase ou clivage de la glycine. 		

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
<p>HYPERPRO-LINEMIE (découvert en 1962) - type I</p>	<p>- <u>débilité mentale</u> - <u>anomalie rénale</u> - <u>surdité</u></p>	<p>- augmentation dans le sang de la proline - augmentation dans l'urine de la : * proline * hydroxyproline * glycine</p>	<p>- proline oxydase</p>		<p>- régime restreint en proline</p>
<p>- type II</p>	<p>- parfois rien - ou <u>retard mental</u> - <u>convulsions</u></p>	<p>- augmentation dans le sang de la proline - augmentation dans l'urine : * proline * hydroxyproline * glycine * acide Δ 1 pyrroline carboxylique</p>	<p>- Δ 1 pyrroline- 5- carboxylate deshydrogénase.</p>		<p>- régime restreint en protides.</p>
<p>HYDROXY-PROLINEMIE (découverte en 1962).</p>	<p>- parfois rien ou - <u>retard mental</u> - <u>hématurie</u> - <u>leucocyturie</u></p>	<p>- augmentation dans le sang de l' hydroxyproline</p>	<p>- hydroxy- proline oxydase.</p>		<p>- régime sans hydroxyproline inefficace.</p>

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
ACIDEMIE PYRO-GLUTAMIQUE.	- <u>acidose métabolique néonatale</u> - hémolyse - <u>signes neurologiques</u>	- augmentation de l'acide pyro- glutamique	- glutathion synthétase		
ACIDURIE XANTHURE-NIQUE.	- <u>retard mental</u>	- augmentation dans l'urine : * cynurénine après charge	- cynuréninase		- apport de pyridoxine.
HYDROXY-CYNURENINURIE (découvert en 1964)	- <u>débilité</u> - <u>taille diminuée</u> - hémolyse - diarrhée - stomatite	- augmentation dans l'urine : * cynurénine * hydroxy- cynurénine	- apo- enzyme de la cynuréninase		- vitamine PP - vitamine B6
HISTIDINEMIE (découvert en 1961)	- <u>troubles du langage</u> - <u>QI de 65 à 85.</u>	- test au perchlorure de fer + - phénistix + - augmentation dans le sang de l' histidine.	- histidine		- diminution d' apport d' histidine
DEFICIT EN FORMIMINO-TRANSFÉRASE	- <u>retard psycho moteur</u> - <u>signes neurologiques</u>	- augmentation dans l'urine de l'acide formimo- glutamique	- glutamate forminotransférase		

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
CARNOSINEMIE	- convulsions - <u>encéphalopathies</u>	- augmentation de la carnosine	- carnosinase		
ORNITHINEMIE	- dégénérescence tapédo- rétinienne	- augmentation dans le sang et l'urine de l'ornithine	- ornithine alpha-céto- glutarate- transférase.		
HYPER-VALINEMIE (découvert en 1963)	- <u>vomissements</u> - <u>troubles neurologiques</u> - <u>retard mental</u> - <u>nystagmus</u> - <u>retard staturo- pondéral</u>	- augmentation de la valine	- valine transaminase	?	- régime restreint en valine
HYPER-LEUCINEMIE	- <u>hypotrophie</u> - <u>encéphalopathie</u>	- augmentation de la : * leucine * isoleucine	- leucine et - isoleucine transaminase		- régime restreint en * leucine * isoleucine * valine
ACIDEMIE ISOVALERIQUE (découvert en 1966)	- <u>accès de vomissements</u> - <u>acidocétose</u> - <u>signes neurologiques</u> - odeur de " pieds en sueur " - <u>retard mental</u>	- acétest + - augmentation de l'acide isovaléryl- glycine beta- hydroxy isovalérique	- isovaléryl Co A deshydrogénase	+	- épuration pendant les accès - régime pauvre en leucine ou isoleucine

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
ACIDEMIE PROPIONIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - <u>déresse néonatale</u> - <u>acidocétose</u> - <u>évolution par poussées</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - acétest + - augmentation dans le sang de l'acide propionique - augmentation dans l'urine de : <ul style="list-style-type: none"> * propionyl glycine * méthyl- citrate * acide tiglique et tiglyl glycine 	<ul style="list-style-type: none"> - propionyl Co A carboxylase 	+	<ul style="list-style-type: none"> - régime restreint en <ul style="list-style-type: none"> * protides * isoleucine * méthionine * thréonine - apport de Biotine (pour la forme vitamino-dépendante)
ACIDEMIE METHYL-MALONIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - <u>déresse néonatale</u> - <u>acidocétose</u> - <u>troubles digestifs</u> - <u>troubles de la conscience</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - acétest + - augmentation de l'acide méthylmalonique 	<ul style="list-style-type: none"> - méthylmalonyl Co A * carboxyl mutase * racémase 	+	<ul style="list-style-type: none"> - épuration - régime restreint en <ul style="list-style-type: none"> * protides * valine * isoleucine * méthionine * thréonine - vitamine B 12 (forme vitamino-dépendante)

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
3-METHYL-CROTONYL-GLYCINURIE	- hypotonie - odeur des " urine de chat "	- augmentation de l'acide beta hydroxy- iso-valérique et / ou de l'acide 3-méthyl-crotonyl- glycine.	- 3- méthyl- crotonyl Co A (et propionyl Co A carboxylase)		- régime ? - Biotine (forme vitamino- dépendante)
DEFICIT EN BETA-CETOTHIOLASE	- accès de vomissements - acidocétose	- on retrouve dans l' urine : * acide alpha- méthyl beta hydroxy- butyrique * acide méthyl- acéto- acétique	- beta cétothiolase	+	- régime ?
ACIDURIE 3-HYDROXY-3-METHYL GLUTARIQUE	- acidose sévère	- augmentation dans l' urine : * 3- hydroxy- 3 méthylglutarique * 3- méthyl- glutaconique	- 3- hydroxy- 3- méthylglutaryl Co A lyase.	+	- régime ?
ACIDURIE 3-METHYL- GLUTACONIQUE	- retard statural - régression neurologique	- augmentation dans l' urine : * acide 3- méthyl glutaconique * et parfois de l'acide méthyl- glutarique	3- méthyl- glutaconique Co A hydratase		

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
<p>HOMO-CYSTINURIE (découvert en 1963)</p> <ul style="list-style-type: none"> - forme classique 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>signes neuro-psychiques</u> - <u>dysmorphie</u> - <u>signes oculaires</u> - <u>signes vasculaires</u> - <u>signes cutanées</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - réaction de Brand+ - homocystinurie 	<ul style="list-style-type: none"> - cystathionine synthétase 	<p style="text-align: center;">+</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pyridoxine (forme vitamino-dépendante) - régime pauvre en méthionine et enrichi en cystéine
<ul style="list-style-type: none"> - déficit en NS méthyl-tétrahydrofolate homocystéine méthyl transférase 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>infections répétées</u> - <u>retard de croissance</u> - <u>retard mental ou rien</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - réaction de Brand+ - homocystinurie - acidurie méthyl-malonique 	<ul style="list-style-type: none"> - NS-méthyltétrahydrofolate homocystéine méthyl transférase 	<p style="text-align: center;">?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - vitamine B 12 et bétaine
<ul style="list-style-type: none"> - déficit en NS 10 méthylène tétrahydrofolate réductase 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>débilité mentale et / ou troubles psychiques et / ou déficit musculaire</u> - <u>convulsions</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - réaction de Brand+ - homocystinurie 	<ul style="list-style-type: none"> - NS- 10-méthylène tétrahydrofolate réductase 	<p style="text-align: center;">?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - folate (10- 20 mg /j)

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
CYSTATHIONURIE (découvert en 1959)	- troubles du développement et / ou - <u>débilité mentale</u> et / ou - thrombopénie et / ou - lithiase	- cystathionurie	- cystathionase (anomalie de liaison Apo coenzyme)	?	- vitamine B6 (résultats encourageants)
DEFICIT EN SULFITE OXYDASE	- <u>décérébration</u> - ectopie cristallinienne - <u>cécité</u>	- augmentation des sulfites et de la thiosulfate	- sulfite oxydase		
DEFICIT EN S ADENOSYL-METHIONINE SYNTHETASE	- odeur " chou bouilli "	- augmentation de la méthionine	- S adénosyl-méthionine synthétase		- régime pauvre en méthionine
CYSTINOSE	- cristaux de cystine - <u>tubulopathie</u> - <u>hypotrophie</u>	- diabète gluco- phosphato aminé.	- enzyme lysosomiale ?	+	- régime pauvre en cystéine, D pénicillamine et methionine

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
<p>ANOMALIES DU CYCLE DE L'UREE comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CPS - OCT - citrullinémie - acidurie arginosuccinique - hyperargininémie 	<p>Signes communs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - manifestations de l'hyperamionémie * troubles neurologiques (ataxie, convulsions obnubilation, coma) * troubles digestifs (vomissements, anorexie) - évolution : <ul style="list-style-type: none"> accès après apport protéique élevé entraînant un retard mental progressif - 3 groupes possibles : <ul style="list-style-type: none"> * forme néonatale gravissime * forme à début retardé (quelques mois) * forme chronique (évolution prolongée avec atteinte mentale) 	<ul style="list-style-type: none"> - hyperamionémie - pas d'oroticoacidurie 	<ul style="list-style-type: none"> - carbamyl phosphate synthétase 	<p>?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - restriction protéidique (1 à 1,5 g / kg / j) - en urgence exanguino-transfusion et dialyse péritonéale
<ul style="list-style-type: none"> - CPS 	<ul style="list-style-type: none"> - forme néonatale fréquente 	<ul style="list-style-type: none"> - hyperamionémie - pas d'oroticoacidurie 	<ul style="list-style-type: none"> - carbamyl phosphate synthétase 	<p>?</p>	

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
- ornithyl carbamyl transférase (OCT)	- transmission dominante liée à l' X : * forme néonatale grave (garçons) * forme encéphalopathiques : (filles et parfois garçons)	- hyperammonémie - augmentation dans l' urine et le sang : * glutamine * acide glutamique - oroticoacidurie	- ornithine carbamyl transférase	0	
- citrullinémie (découvert en 1962)	- forme néonatale et - forme tardive	- augmentation dans le sang et l' urine : * citrulline - hyperammonémie	- arginine succinate synthétase	+	- régime restreint en protides
- acidurie arginosuccinique (découvert en 1958)	- forme néonatale - forme chronique avec anomalie cutanée - arriération mentale - atteinte des cheveux - crises convulsives	- hyperammonémie - augmentation dans l' urine d' acide argino-succinique	- arginase succinase	+	- régime restreint en protides - apport d' acides orotique et d' arginine
- hyperargininémie (découvert en 1965)	- convulsions - atteinte neurologique importante (paraplégie spastique) - état semi comateux	- hyperammonémie - augmentation dans le sang et l' urine d' arginine	- arginase	?	- régime restreint en protides

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
HYPER-CYSTINURIE	0	- augmentation dans les urines de la cystine	- cystine		0
GLYCINURIE	- lithiase	- augmentation dans les urines de la glycine	- glycine		
LYSINURIE	0	- augmentation dans les urines de la lysine	- lysine		
HYDROXY-LYSINURIE	- retard mental - myoclonies - tremblements - convulsions	- augmentation dans les urines de l'hydroxy-lysine	- hydroxylysine		
MALABSORPTION DU TRYPTOPHANE (bleu diaper syndrome)	- coloration bleue des langes - néphrocalcinose	- augmentation de la calcémie - augmentation dans les urines : * dérivés indolés * indican	- tryptophane		0

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
TRYPTOPHANURIE	- retard statural		- tryptophane		
MALABSORPTION DE LA METHIONINE (oast-house disease) (découvert en 1965)	- cheveux clairs - convulsions - retard mental - accès de diarrhée - urine à odeur de " houblon " ou de " chou bouilli "	- dans les urines : acide O- hydroxy- butyrique	- méthionine		- régime pauvre en méthionine
HISTIDINURIE	- retard mental	- augmentation dans les urines d' histidine	- histidine		?
CYSTINURIE	- lithiase rénale	- augmentation dans les urines : * cystine * lysine * arginine * ornithine	- cystine - lysine - arginine - ornithine		- régime pauvre en méthionine - diurèse alcaline - D- pénicillamine

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
<p>DIBASIQUE AMINO ACIDURIE ou LYSINURIE CONGENITALE ou INTOLERANCE A LA LYSINE ou INTOLERANCE PROTEIQUE FAMILIALE ou HYPER- LYSINURIE AVEC HYPER- AMMONIEMIE</p>	<p>- petite taille - signes variables : * digestifs * nerveux * musculaires</p>	<p>- augmentation dans les urines : * lysine * arginine * ornithine * amonium (NH₃)</p>	<p>- lysine - arginine - ornithine</p>		<p>- supplémentation en arginine et ornithine</p>
<p>MALADIE DE HORTNUP (découverte en 1958)</p>	<p>- accès de : * rash pellagroïde * ataxie cérébelleuse * nystagmus * signes psychiques * retard mental dans la moitié des cas</p>	<p>- augmentation dans les urines de : * tryptophane * dérivés indoliques urinaires</p>	<p>- trouble de l'absorption du tryptophane - carence en acide nicotinique - déficit en acides aminés neutres (sauf proline, hydroxyproline)</p>		<p>- régime riche en protéines - administration de vitamine PP et B₆ - antibiotiques intestinaux : * néomycine - nicotinamide (40 à 250 mg/ j)</p>

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
IMINO-GLYCINURIE	<ul style="list-style-type: none"> - retard mental modérée - ou normal 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation dans les urines : <ul style="list-style-type: none"> * proline * hydroxyproline * glycine 	<ul style="list-style-type: none"> - proline - hydroxyproline - glycine 		0
DICARBOXYLIQUE ACIDURIE	<ul style="list-style-type: none"> - retard statural - ou croissance normale 	<ul style="list-style-type: none"> - hypoglycémie - augmentation dans les urines : <ul style="list-style-type: none"> * acide glutamique * acide aspartique - augmentation de la prolinémie 	<ul style="list-style-type: none"> - acide aspartique - acide glutamique 		?
HYPER-AMMONIEMIE ou MALADIE DE RUSSEL (découverte en 1962)	<ul style="list-style-type: none"> - vomissements - coma - arriération mentale 	<ul style="list-style-type: none"> - hyperglutaminurie - hyperammoniémie 	<ul style="list-style-type: none"> - ornithine transcarbamylase 		<ul style="list-style-type: none"> - restriction protéique

MALADIES	SIGNES CLINIQUES	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	DEFICITS ENZYMATIQUES	DIAGNOSTIC PRENATAL	TRAITEMENT
<p>TYROSINURIE (découvert en 1962)</p>	<p>- <u>apparition précoce</u> - <u>adynamie totale</u> - <u>nystagmus</u> - <u>troubles respiratoire</u> - <u>retard psycho- moteur</u> - <u>important</u></p>	<p>- hypertyrosinurie - hypertyrosinémie</p>	<p>- accumulation de tyrosine</p>		<p>- restriction des apports alimentaire en tyrosine et en phénylalanine</p>
<p>HYPER- PROLINURIE (découvert en 1958)</p>	<p>- <u>apparition précoce</u> - <u>convulsions</u> - <u>trouble du tonus musculaire</u> - <u>retard psycho- moteur modéré</u></p>	<p>- hyperprolinurie - hyperamino- acidurie</p>			
<p>HYPERBETA- ALANINEMIE (découvert en 1966)</p>	<p>- <u>convulsions</u> - <u>somnolence</u></p>	<p>- hyperbeta- alaninémie</p>	<p>-beta- alanine alpha céto- glutarate transaminase</p>		<p>?</p>
<p>IMIDAZOL AMINO ACIDURIE (découvert en 1962)</p>	<p>- dégénérescence cérébrale</p>	<p>- recherche de dérivés imidazoliques urinaires - hyperhistidinurie</p>			

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MALADIES METABOLIQUES
HEREDITAIRES AVEC LA LEUCINOSE, EN FONCTION DES SIGNES
CLINIQUES PRINCIPAUX (27), (95) :

MALADIES	DIMINUTION DE LA CROISSANCE	ARRIÈRATION MENTALE	LETHARGIE OU COMA	CONVULSIONS	TROUBLES DU TONUS : HYPO OU HYPERTONIE	VOMISSEMENTS	DETRESSE RESPIRATOIRE ET / OU APNEE	ODEUR DES URINES
LEUCINOSE	+	+	+	+	+	+	+	+
DEFICIT EN 1,6-DIPHOSPHATE-FRUCTOSE	+		+	+		+		
MALADIE DU STOCKAGE DU GLYCOGENE : TYPE I	+			+			+	
MALADIE DU STOCKAGE DU GLYCOGENE : TYPE III	+			+				
DEFICIT EN PYRUVATE DESHYDROGENASE	+						+	
DEFICIT EN PYRUVATE CARBOXYLASE	+			+				
GALACTOSEMIE	+			+	+	+	+	
HYPERLYSINEMIE PERIODIQUE	+			+		+		
HYPERGLYCINEMIE NON CETOSIQUE	+		+	+			+	
PHENYL- CETONURIE	+					+		+
THYROSINEMIE HEREDITAIRE	+							+

MALADIES	DIMINUTION DE LA CROISSANCE	ARRIÈRATION MENTALE	LETHARGIE OU COMA	CONVULSIONS	TROUBLES DU TONUS : HYPO OU HYPERTONIE	VOMISSEMENTS	DETRESSE RESPIRATOIRE ET / OU APNEE	ODEUR DES URINES
ACIDURIE PYROGLUTAMIQUE	+		+		+			
SYNDROME D'HYPERORNITHINEMIE D'HYPERAMMONIEMIE D'HEMOCITRULLINURIE	+			+				
INTOLERANCE AUX PROTEINES DE LYSINE	+		+			+		
DEFICIT EN METHYLENE TETRA HYDROFOLATE REDUCTASE	+						+	
ACIDEMIE METHYLMALONIQUE	+		+			+		
ACIDEMIE ISOVALERIQUE	+			+			+	+
DEFICITS MULTIPLES EN CARBOXYLASES	+		+	+	+			
ACIDEMIE GLUTARIQUE : TYPE II	+			+				+
DEFICIT EN HYDROXY METHYLGLUTARYL Co A LYASE	+			+	+		+	

MALADIES	DIMINUTION DE LA CROISSANCE	ARRIÈRATION MENTALE	LETHARGIE OU COMA	CONVULSIONS	TROUBLES DU TONUS : HYPO OU HYPERTONIE	VOMISSEMENTS	DETRESSE RESPIRATOIRE ET / OU APNEE	ODEUR DES URINES
ACIDEMIE 2- METHYL 3- HYDROXYBUTYRIQUE	+					+		
DEFICIT EN CARBAMYL PHOSPHATE SYNTHETASE	+						+	
ACIDURIE ARGINO SUCCINIQUE	+			+				
GANGLIOSIDOSE GMI TYPE I	+						+	
MALADIE DE WOLMAN (DEFICIT EN LIPASE)	+					+		
MALADIE DE FARBER (DEFICIT EN CERAMIDASE)	+			+	+	+		
FUCOSIDOSE	+			+				
HYPERVALINEMIE					+			
HYPER- BETA- ALANINEMIE					+			
DEFICIT EN SULFITE OXYDASE					+			

MALADIES	DIMINUTION DE LA CROISSANCE	ARRIÈRATION MENTALE	LETHARGIE OU COMA	CONVULSIONS	TROUBLES DU TONUS : HYPO OU HYPERTONIE	VOMISSEMENTS	DETRESSE RESPIRATOIRE ET / OU APNEE	ODEUR DES URINES
ACIDEMIE D GLYCIDERIQUE					+			
DEFICIT EN ARGINASE					+			
MALADIE DE GAUCHER (FORME INFANTILE)					+			
MALADIE DE NIEMANN-PICK : TYPE A ET B					+			
MUCOPOLY-SACCHARIDOSE TYPE VII					+			
INGESTION DE " FENUGREEK " (7)						+		+

V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MALADIES METABOLIQUES
HEREDITAIRES AVEC LA LEUCINOSE, EN FONCTION DES SIGNES
BIOLOGIQUES PRINCIPAUX (27), (95) :

MALADIES	ACIDOSE METABOLIQUE	HYPOGLYCEMIE	TEST AU CHLORURE DE FER : POSITIF SUR L' URINE	CETONURIE
LEUCINOSE	+	+	+	+
DEFICIT EN FRUCTOSE 1,6 DIPHOSPHATASE				+
MALADIE DU STOCKAGE DU GLYCOGENE : TYPE I	+	+		
MALADIE DU STOCKAGE DU GLYCOGENE : TYPE III	+	+		
DEFICIT EN PYRUVATE DESHYDROGENASE	+			
DEFICIT EN PYRUVATE CARBOXYLASE		+		+
GALACTOSEMIE	+	+		
PHENYL CETONURIE		+		
TYROSINEMIE FAMILIALE		+	+	
ACIDURIE PYROGLUTAMIQUE	+			
ACIDEMIE METHYL- MALONIQUE	+	+		+

MALADIES	ACIDOSE METABOLIQUE	HYPOGLYCEMIE	TEST AU CHLORURE DE FER : POSITIF SUR L' URINE	CETONURIE
DEFICITS MULTIPLES EN CARBOXYLASES				+
ACIDEMIE GLUTARIQUE : TYPE II		+		
DEFICIT EN HYDROXYMETHYLGLUTARYL Co A LYASE		+		
ACIDEMIE 2- METHYL- 3- HYDROXYBUTYRIQUE				+
ACIDEMIE D GLYCERIQUE	+			
CITRULLINEMIE	+			
ACIDURIE ARGININO SUCCINIQUE	+			

CHAPITRE 12

TRAITEMENT

Dans la leucinose, deux impératifs thérapeutiques dominant (12), (16), (26), (45), (69), (100), (106), (150), (221) :

1 - L'urgence de la période néonatale
ou de l'enfant plus grand dans la forme intermittente.

Elle exige une action rapide :

- * la correction de l'acidose,
- * la réduction des taux des acides aminés ramifiés sanguins et urinaires :
 - . par exsanguino-transfusion,
 - . par dialyse péritonéale,
 - . par hémofiltration,
- * associée à une suppression complète des 3 acides aminés ramifiés de l'alimentation.

2 - puis la mise en route d'un traitement de fond :
un régime restrictif en acides aminés ramifiés (197) :
Donc dans un premier temps, ils sont, soit supprimés, soit réduits, puis ils sont ajustés quotidiennement, d'où la nécessité d'une grande surveillance clinique et biologique (38).

I - LES METHODES D'EPURATION A LA PHASE AIGUE (187), (190) :

L'aggravation rapide des signes cliniques dans les formes aiguës de la leucinoïse impose une véritable thérapeutique d'urgence capable d'épurer l'organisme de la surcharge en acides aminés ramifiés et en leurs dérivés.

Car la simple suppression de l'apport des acides aminés ramifiés n'est pas suffisante pour un retour rapide à des valeurs normales (les acides aminés ramifiés ont une faible élimination rénale (229)).

A - L'exsanguino-transfusion (226) :

1 - Méthode :

Elle est faite avec du sang O Rh - citraté par cathétérisme veineux ou artériel.

L'échange est de 1,5 à 2 masses sanguines.

On utilise de préférence du sang frais.

2 - Résultat (fig. 1) :

- L'efficacité de cette méthode d'épuration a été soulignée par divers auteurs.

- Cependant, les quantités exactes de toxiques extraites par cette méthode n'ont jamais été évaluées (187).

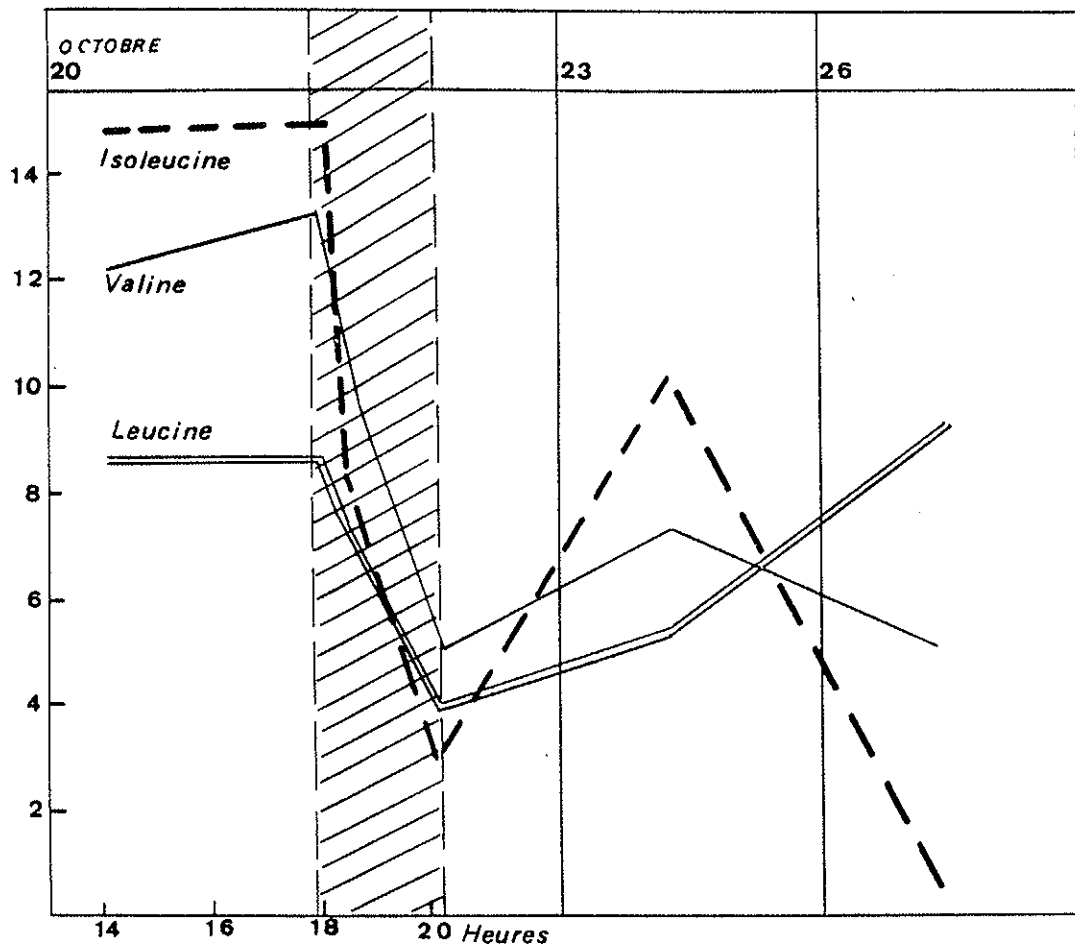
- Certains auteurs (229) insistent sur la nécessité d'associer à l'exsanguino-transfusion, un apport hautement calorique, supérieur à 150 calories/kg/jour, pour ramener le taux plasmatique des acides aminés ramifiés à leur niveau proche de la

EVOLUTION DES TAUX PLASMATIQUES DES ACIDES AMINES RAMIFIES AU COURS DE L' EXSANGUINO TRANSFUSION CHEZ UN ENFANT ATTEINT D' UNE LEUCINOSE.

Michel W... - Evolution des taux plasmatiques (en mg pour 100 ml) au cours
de l'exsanguino-transfusion (E. T.)

20 oct. 67	Leucine	Isoleucine	Valine	Alloisoleucine	E. T.	Echange sanguin (ml)
14 h	8,5	14,7	12,1			
18 h	8,6	14,9	13,2	0,8	début	
18 h 35	7,3	8,1	10	0,6		180
20 h 10	3,9	2,8	5,1	0,7	fin	760

(masse sanguine : 230 ml)



— Exsanguino-transfusion - Evolution des taux plasmatiques (mg/100 ml) des acides aminés ramifiés.

Fig. 1

normale ; ou un traitement par apport d'insuline associée à des perfusions de glucosé est nécessaire pour augmenter l'anabolisme protidique (190), (228).

- SHIGEMATSU et coll. (200) ont montré que les rapports des concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sur celles du plasma, en ce qui concerne les acides aminés ramifiés, leurs céto-analogues et leurs hydroxy-analogues, sont très élevés avant les exsanguino-transfusions et diminuent après l'amélioration de l'état clinique.

- Cependant, bien qu'efficace, l'exsanguino-transfusion n'exerce qu'un effet incomplet et très transitoire, d'où la nécessité de la répéter toutes les 8 à 16 heures, ou de l'associer à la dialyse péritonéale (187).

B - La dialyse péritonéale (105), (185), (209), (226) :

1 - Méthode :

- Intubation trachéale.
- Surveillance avec un cardio-moniteur.
- Pose d'une sonde vésicale.
- Cathétérisme radial pour faciliter les prélèvements sanguins.
- Cathétérisme péritonéal de la fosse iliaque gauche.
- La solution utilisée est fournie par l'assistance publique : elle est dite "iso-osmolaire".
- Le remplissage se fait par goutte à goutte rapide en 15 minutes.

- La durée moyenne de la dialyse péritonéale est de 16 heures, mais elle peut se prolonger jusqu'à 10 jours.
- 2 - Résultats (fig. 2) :
- L'effet est en général remarquable sur le plan vital immédiat (94).
 - La comparaison des taux sanguins avant et après dialyse prouve l'efficacité de cette technique.
 - La quantité extraite par le liquide de dialyse est variable, parfois importante, rendant à peu près compte de l'abaissement de la leucinémie, mais parfois très faible, n'expliquant donc pas la variation des taux de leucine plasmatique.
 - WENDEL et coll. montrent qu'au cours de la dialyse péritonéale, la clearance est :
 - * la plus élevée pour l'acide alpha-céto-iso-valérique,
 - * moins élevée pour l'acide alpha-céto-béta-méthyl-valérique (40 à 50 % de la clearance de l'urée),
 - * la plus faible pour le métabolite le plus toxique : l'acide alpha-céto-iso-valérique.
 - GAULL souligne l'intérêt de ce traitement, non plus à la phase aiguë, mais lors d'un épisode de coma survenu à la suite d'une infection des voies respiratoires. L'amélioration est spectaculaire chez une fillette de 10 mois 1/2. L'amélioration de l'électroencéphalogramme est contemporaine de la dialyse.

EVOLUTION DES TAUX PLASMATIQUES D' ACIDES AMINES RAMIFIES AU COURS D' UNE DIALYSE PERITONEALE CHEZ UN NOURISSON PORTEUR D' UNE LEUCINOSE (185).

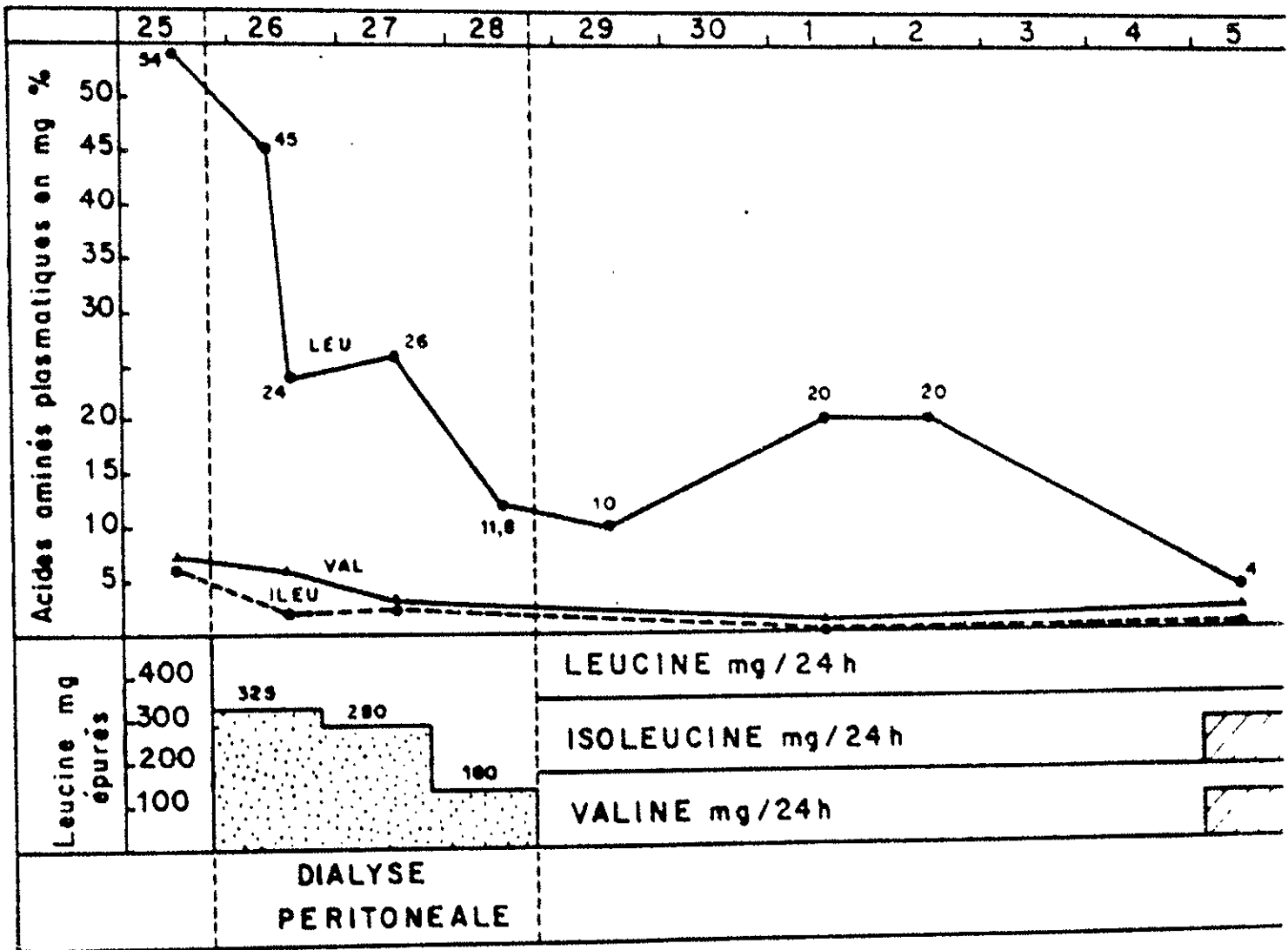


Fig. 2

- Dans de nombreux cas publiés, le traitement d'urgence par dialyse péritonéale, associé à un régime approprié, permet une évolution favorable avec développement staturo-pondéral et psychomoteur normal.
- Mais la dialyse péritonéale a des inconvénients :
 - * son rendement semble être faible au-dessous de certaines concentrations sériques : d'après REY et coll., pour la leucine : 1,2 mmol/l.
 - * elle provoque une hypoprotidémie avec une hypoalbuminurie qui abaissent la pression oncotique et aggrave le catabolisme, ce qui constitue un argument pour ne pas prolonger cette manoeuvre. L'administration d'albumine permet de prévenir l'hypoprotidémie et est devenue systématique lors de la dialyse péritonéale.

C - L'hémodialyse et l'hémofiltration :

- RING et coll. ont traité par une hémofiltration artério-veineuse continue pendant 49 heures (entre l'artère radiale et la veine jugulaire interne) un nourrisson de 23 jours atteint de leucinose.

L'amélioration clinique a été saisissante et la ventilation artificielle a pu être stoppée.

Les taux d'acides aminés ramifiés ont diminué de façon importante.

- RUTLEDGE et coll. en 1990 (184) puis RING et coll. (181) s'accordent pour dire que l'hémodialyse est la meilleure méthode pour enlever les métabolites toxiques dans le traitement des encéphalopathies dues aux erreurs innées du métabolisme. C'est la meilleure méthode pour traiter les encéphalopathies hyperammoniémiques.

D - La diurèse osmotique :

- Cette méthode a l'avantage de ne présenter aucun danger chez un enfant dialysé.

- Son intérêt est faible dans le traitement de la phase aiguë de la leucinose car la clearance rénale des acides aminés ramifiés est très basse (inférieure à 0,5 ml/mn/1,73 m²).

E - La reprise alimentaire :

- Quel que soit le procédé d'épuration mis en route, deux aspects pratiques ne doivent pas être omis :

* l'épuration n'est que transitoire et la leuciné- mie réaugmente dès son arrêt,

* elle augmente le catabolisme endogène, aussi une reprise rapide de l'apport calorique et protéique doit être assurée.

- Par exemple : la comparaison de la variation de leucine dans le sang dans le cas où la dialyse est isolée par rapport au cas où elle est associée à une alimentation précoce, montre un net avantage en faveur de l'association dialyse et alimentation précoce.

Une alimentation précoce a donc le double avantage de permettre la reprise de l'anabolisme et de lutter contre l'hypoprotidémie due à la dialyse.

Cette reprise alimentaire est réalisée par nutrition entérale à débit constant en augmentant progressivement le débit en fonction de la tolérance digestive. Le principe est d'apporter 80 à 100 calories/kg/jour sous forme d'un régime glucido-lipidique, sans dépasser 2 à 3 g par jour pour l'apport protéique.

- Le traitement d'urgence proposé par SAUDUBRAY et coll. (187) dans la phase aiguë de la leucinoïse est le suivant :

- * exsanguino-transfusion dès le début,
- * dialyse péritonéale de 24 à 36 heures, avec diurèse osmotique,
- * alimentation hypoprotidique, hypercalorique dès le début de la dialyse,
- * exsanguino-transfusion éventuellement au décours de la dialyse.

F - Remarques :

- Les méthodes d'épuration peuvent être utilisées avec succès :

- * à chaque accès, ne régressant pas spontanément en quelques heures sous traitement symptomatique,

* au cours :

- . des hyperleucinémies,
- . de l'acidose,
- . des troubles neurologiques qui deviennent dangereux.

- L'épuration réalisée dans la phase aiguë est spectaculairement efficace à court terme, mais elle ne peut rien sur les lésions nerveuses déjà constituées et irréversibles.

- TOWNSEND et coll. (218) ont décrit le cas d'un nouveau-né atteint de leucinose aiguë, traité avec succès par nutrition parentérale totale.

Chez cet enfant, il est impossible de poursuivre l'alimentation par voie naso-gastrique.

La dialyse péritonéale n'est également pas possible du fait de l'hypotonie du nouveau-né.

La nutrition parentérale totale permet un apport calorique adéquat, rapide et fournit simultanément tous les substrats nécessaires à la synthèse protéique.

Aussi, TOWNSEND et coll. préconisent-ils l'association :

- * de l'exsanguino-transfusion,
- * de la nutrition parentérale totale dès que possible,

chez tous les enfants ne pouvant tolérer une alimentation par voie orale ou naso-gastrique.

- WENDEL et coll. (228), (229) ont montré chez deux nouveau-nés atteints de leucinose aiguë et après exsanguino-transfusion, ainsi que chez un nourrisson porteur de la même pathologie mais présentant une diarrhée fébrile, que

l'utilisation de doses relativement élevées d'insuline et de glucose a un effet plus important sur l'abaissement des taux plasmatiques de leucine et d'acide alpha-céto-isocaproïque que l'élimination par le régime seul (190).

Ces auteurs pensent que cette association supprime rapidement la réponse catabolique aussi bien en inhibant la libération des acides aminés ramifiés du muscle, qu'en stimulant l'incorporation de ces derniers dans le muscle et la synthèse protéique consécutive.

II - BUT ET PRINCIPE DU REGIME PAUVRE EN ACIDES AMINES RAMIFIES

(43), (84), (186) :

Le but du régime est de :

- réaliser l'apport d'acides aminés ramifiés en quantité :

* adéquate,

* ajustée en fonction des taux plasmatiques,

- de façon à obtenir et à maintenir l'équilibre entre deux niveaux à ne pas franchir :

* d'une part, le niveau inférieur représentant l'apport minimum nécessaire à la croissance, et à l'anabolisme protidique (44), qui est en moyenne, dans les premiers mois de vie, de 6g de protides, soit 1 g d'azote par jour et qui correspond à une prise de poids d'environ 30 g.

* d'autre part, le niveau supérieur situant le seuil de "toxicité" de l'acide aminé ramifié considéré et ne pouvant être fixé que par la seule expérience (40), (128).

Remarque :

COSTIL et coll. se basent, pour calculer les besoins en acides aminés ramifiés de son malade, non pas sur le poids mais sur la prise de poids. En effet, chez l'enfant atteint de leucinose aiguë et dont l'activité décarboxylasique est nulle, seule la voie de l'anabolisme est possible.

1 - Besoins minimums et tolérance en leucine, isoleucine et valine (188) :

L'expérience pratique du traitement des leucinoses aiguës néonatales a permis de montrer :

* que les besoins minimums journaliers sont :

. inférieurs aux valeurs publiées pour des nourrissons ayant un catabolisme normal de la leucine (171),

. de la naissance à un an : ces besoins ont été déterminés :

---> pour la leucine, de 200 à 600 mg,

---> pour l'isoleucine, de 200 à 400 mg,

---> pour la valine, de 300 à 450 mg.

et ils sont relativement fixes jusqu'à l'âge de 5 ans.

très variables d'un individu à l'autre. Ces valeurs ne sont donc données qu'à titre indicatif. Elles peuvent aller du simple au double, ce qui nécessite une détermination individuelle du besoin et de la tolérance des acides aminés ramifiés pour chaque enfant, en fonction de la courbe de poids et des taux sanguins.

* qu'il est préférable de maintenir les taux sanguins déterminés individuellement un peu au-dessus de la normale, pour éviter la carence.

Car la carence d'apport d'un seul de ces 3 acides aminés ramifiés suffit à bloquer la croissance et à entraîner une élévation de l'un ou des deux autres (2).

* que la leucine est essentiellement responsable de la toxicité ; alors que la valine, l'isoleucine n'ont pratiquement pas de conséquences aiguës immédiates (92).

On a alors tendance à maintenir l'isoleucine et la valine à des taux sanguins plus élevés.

* On peut donc considérer les taux plasmatiques suivants comme acceptables (43), (69) :

- . pour la leucine : 1,5 +/- 0,6 mg/100 ml,
- . pour la valine : 2,6 +/- 0,37 mg/100 ml,
- . pour l'isoleucine : 0,8 +/- 0,35 mg/100 ml.

* Dans tous les cas de leucinose aiguë néonatale, il est impossible de faire disparaître l'allo-isoleucine.

2 - La composition des aliments :

- La leucine, la valine, l'isoleucine forment environ 25 % des protéines animales. Par contre, la teneur de ces 3 acides aminés ramifiés dans les protéines végétales est en moyenne deux fois inférieure à celles des protéines animales (216).

- Les proportions respectives de chacun des 3 acides aminés ramifiés sont à peu près conservées dans l'ensemble des aliments.

- Pour assurer l'apport azoté minimum compatible avec une croissance normale, soit 1 g/kg/jour, il faut choisir les protéines alimentaires contenant le moins possible des 3 acides aminés ramifiés responsables des troubles, ainsi que de ses précurseurs.

Il est par ailleurs souhaitable que les calories d'origine protidique représentent 10 à 20 % de la ration calorique totale située entre 100 et 120 calories/kg/jour.

- Si aucune protéine naturelle ne correspond à cet impératif, il faudra assurer une alimentation entièrement artificielle, soit à base d'hydrolysats de protéines (protéines du sérum, caséine, gélatine) ; soit à base de mixture de L-aminoacides purs.

Par exemple (43), les firmes "Scientific Hospital Supplies" et "Trufood" préparent une série d'hydrolysats de protéines

appauvries en un certain nombre d'acides aminés en fonction des nécessités du régime d'exclusion. Les hydrolysats de protéines sont employés lorsqu'il est possible d'éliminer les acides aminés responsables de la maladie, par un procédé physique ou chimique quelconque. Sinon, l'apport azoté est fait par une mixture d'acides aminés purs.

- Les parents peuvent disposer de tables dans lesquelles sont données les quantités de leucine apportées en fonction du poids des aliments (fig. 3, 4, 5, 6, 7).
Compte-tenu de la faible teneur protéique de certains aliments, LONSDALE et coll. permettent à volonté, chez le grand enfant, les épices, les fruits, la limonade, le coca cola...

3 - Evaluation des besoins (210) :

Le calcul du régime doit non seulement prendre en compte l'apport en acides aminés ramifiés, mais aussi couvrir les besoins en protéines, en calories, lipides, minéraux, vitamines, oligoéléments et eau.

Pour couvrir certains de ces besoins, on est souvent obligé d'avoir recours à des substituts artificiels dont le maniement n'est pas toujours facile à maîtriser.

a) Apport calorique :

Il faut assurer l'apport azoté minimum compatible avec une croissance normale, soit 1 g/kg/jour.

On admet que les besoins caloriques sont couverts avec des apports énergétiques qui varient dans le sens de la décroissance avec l'âge (fig. 8).

EQUIVALENCES POUR 30 mg DE LEUCINE.

LEGUMES	
Asperges	3 cuillères à soupe; 1 asperge 1/2
Pois cassés	2 cuillères à soupe 1/2
Betterave	1/2 tasse
Choux de Bruxelles	1 petit
Choux	1/2 tasse cru; 1/4 de tasse cuit
Carotte	1/2 grosse ou 1 petite; 1/2 tasse
Choux- fleur	3 cuillères à soupe en morceaux ou en dès
Cèleri	sans restriction
Concombre	1 moyen pelé(12 à 16 tranches); 1/2 moyen non pelé
Aubergine	3 cuillères à soupe
Laitue	sans restriction
Oignon	1/3 de tasse cru ou cuit; 4 à 6 petits oignons verts
Poivre vert	1 grain moyen
Pickles	forts ou doux; 1 grand ou plusieurs tranches
Pomme de terre	2 cuillères à soupe; 2 frites ou 4 chips
Citrouille	1/4 de tasse
Radis	sans restriction
Choucroute	1/2 tasse
Epinards	2 cuillères à soupe crus; 1 cuillère à soupe cuits
Patate douce	2 cuillères à soupe
Tomate	1/2 moyenne; 1/4 de tasse concentrée; 1/3 de tasse en jus.
DESSERTS	
Vanille custard pudding	1 cuillère à soupe
Dessert à la gelée	2 cuillères à soupe
Ice cream	1 cuillère à soupe
Sorbet	2 cuillères à soupe
SOUPES	
Potages Campbell "s	
Cèleri	2 cuillères à soupe
Minestrone	1 cuillère à soupe
Oignon	1 cuillère à soupe
Tomate	1 cuillère à soupe
Légumes	1 cuillère à soupe
Bouillon de boeuf	1 cuillère à soupe.

Fig. 3

POIDS DES LEGUMES FRAIS CRUS ET EPLUCHES OU CUIITS.

1 PART= 50 mg LEUCINE	LEGUMES
185 g	- Carottes cuites Courgettes
165 g	- Concombres
160 g	- Bettes cuites
135 g	- Oignons
120 g	- Tomates
105 g- 110 g	- Poivrons
90 g	- Bettes crues
85 g- 90 g	- Choux
80 g	- Citrouille
75 g	- Carottes crues
70 g- 75 g	- Aubergines
60 g	- Asperges cuites Pommes de terre cuites
50 g	- Asperges crues Pommes de terre crues
35 g- 40 g	- Cresson Haricots verts crus
35 g	- Haricots blancs
30 g	- Choux- fleur
25 g- 30 g	- Epinards
7 g- 8 g	- Riz brun Riz blanc

Fig. 4

TENEUR EN ACIDES AMINÉS DE 100 g DE DIFFÉRENTS ALIMENTS (43).

	Proti- des (en g)	Acides Aminés en mg					Cystine
		Phénil- alanine	Leucine	Valine	Iso- leucine	Méthio- nine	
LÉGUMES							
Asperges	2,2	69	96	106	80	32	—
Aubergines	1,1	48	68	65	56	6	—
Carottes	1,2	42	65	56	46	10	29
Céleri	1,3	—	—	—	—	15	6
Choux	1,4	30	57	43	40	13	28
Choux-fleurs	2,4	75	162	144	104	47	—
Concombre	0,7	16	30	24	22	7	—
Cresson	1,7	67	131	84	76	10	—
Endives	1,6	—	—	—	—	16	6
Épinards	2,3	99	176	126	107	39	46
Haricots verts frais	2,4	57	139	115	109	35	24
en conserve	1,0	24	58	48	45	14	10
Laitue	1,2	55	—	—	—	4	—
Oignons	1,4	39	37	31	21	13	—
Petits pois frais ...	6,7	257	418	274	308	54	73
en conserve ..	3,4	131	212	139	156	27	—
Pommes de terre	2,0	88	100	107	88	25	19
Radis	1,2	—	—	30	—	2	—
Tomates	1,0	28	41	28	29	3	—
LÉGUMES SECS							
Haricots	21,4	1181	1836	1298	1216	216	212
Lentilles	25,0	1104	1760	1360	1316	180	204
Pois cassés	24,5	1235	2027	1372	1380	294	318
FRUITS							
Ananas	0,3	8	—	—	—	1	—
Bananes	1,1	34	—	—	—	11	—
Dattes	2,2	61	—	—	—	26	—
Figues fraîches ...	1,2	30	—	—	—	—	—
sèches	4,3	107	—	—	—	—	—
Fraises	0,7	17	—	—	—	—	—
Mandarines	0,8	—	—	—	—	4	—
Oranges	1,0	12	—	—	—	3	—
Pamplemousses ...	0,5	11	—	—	—	0	—
Pêches	0,6	12	—	—	—	—	—
Poires	0,5	12	—	—	—	—	—
Pommes	0,2	6	—	—	—	4	—
Raisin	0,6	18	—	—	—	—	—
OLÉAGINEUX							
Amandes	18,6	1146	1454	1124	873	259	377
Cacahuètes	26,9	1557	1872	1532	1266	271	463
Noix	15,0	767	1228	974	767	306	320

Fig. 5

TENEUR EN ACIDES AMINÉS DE 100 g DE DIFFÉRENTS ALIMENTS (43).

	Protides (en g)	Acides Aminés en mg					Cystine
		Phényl- alanine	Leucine	Valine	Iso- leucine	Méthio- nine	
LAITS ET ŒUFS							
Lait de femme ...	1,4	60	124	86	75	28	27
de vache	3,5	170	344	240	223	86	31
Œuf entier	12,8	739	1126	950	850	401	299
blanc	10,8	689	950	842	698	420	263
jaune	16,3	717	1372	1121	996	417	274
VIANDES							
Bœuf côte	17,4	715	1425	966	910	432	220
haché	16,0	818	1311	1105	837	397	202
Gélatine	85,6	2036	2930	2421	1357	787	77
Lapin	21,0	793	1634	1021	1087	541	—
Mouton côtelette	14,9	606	1154	734	772	358	195
gigot	18,0	732	1394	887	933	432	236
Porc jambon (cuit)	22,8	872	1767	1186	1135	554	368
rôti	11,9	468	876	619	611	352	165
Poulet	20,6	811	1490	1012	1088	537	277
Veau escalope ...	19,1	776	1400	987	1008	437	226
épaule	19,4	788	1422	1003	1024	444	230
foie	19,0	958	1754	1195	994	447	234
rognons	15,0	706	1301	876	730	307	182
POISSONS							
Anguille	18,6	690	1405	991	943	542	250
Cabillaud	16,5	612	1246	879	837	480	222
Carlet	14,9	553	1125	794	756	434	200
Haddock	18,3	677	1391	970	933	531	—
Hareng	18,3	679	1382	975	938	533	246
Maquereau	18,7	694	1412	996	948	545	251
Sardine	21,1	783	1593	1124	1070	614	284
Saumon	17,4	646	1314	927	883	507	234
Sole	16,7	618	1252	885	852	484	—
CÉRÉALES							
Avoine (flocons)	14,2	758	1065	845	733	209	309
Blé farine	10,5	577	809	453	483	138	210
pain	7,0	384	552	359	354	117	165
pâtes	12,8	669	849	728	642	193	243
Mais	7,8	354	1011	398	361	145	101
Orge	12,8	661	889	643	545	257	441
Riz	7,6	382	655	531	356	137	103
Seigle	11,4	538	766	594	485	180	227
Soja entier	34,9	1889	2946	2005	2054	513	678

Fig. 6

TENEUR EN ACIDES AMINES DE 100 g DE QUELQUES ALIMENTS (43). fig. 7

Noms des aliments	Isoleucine	Leucine	Lysine	Méthionine	Phénylalanine	Thréonine	Tryptophane	Valine	Acide aspartique	Acide glutamique	Alanine	Arginine	Cytine	Glycocolle	Histidine	Proline	Sérine	Tyrosine		
VIANDE	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	
Viande de bœuf	1	1,5	1,6	0,5	0,8	0,8	0,2	1	1,8	2,8	1	1,2	0,2	1,2	0,7	0,9	0,8	0,6	0,6	
— de veau	1	1,4	1,6	0,4	0,8	0,8	0,2	1	1,9	3	1,1	1,2	0,2	0,9	0,6	0,9	0,8	0,7	0,7	
— de mouton	0,9	1,3	1,4	0,4	0,7	0,8	0,2	0,8	1,6	2,6	1	1,2	0,2	1	0,5	0,8	0,7	0,6	0,6	
— de porc	0,7	1	1,2	0,3	0,6	0,7	0,2	0,7	1,3	2	0,6	0,9	0,2	0,7	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	
POISSONS																				
Poissons. Moyenne générale (pour 18 g de protides)	0,9	1,4	1,6	0,5	0,7	0,8	0,2	0,5	1,6	2,2	1	0,2	1	1		1	0,6	0,5	0,5	
ŒUFS																				
Œuf de poule: moyenne générale	0,8	1,1	0,8	0,4	0,7	0,6	0,2	0,9	0,9	1,6	0,8	0,3	0,9	0,9	0,3	0,5	1	0,5	0,5	
LAIITS																				
Lait de vache: moyenne générale	0,2	0,35	0,3	0,09	0,17	0,16	0,06	0,2	0,2	0,8	0,1	0,1	0,03	0,07	0,09	0,4	0,2	0,17	0,17	
Fromages frais (10 g de prot. %)	0,5	0,9	0,7	0,2	0,5	0,4	0,08	0,5	0,2	0,2	0,3	0,08			0,3	0,4	0,2	0,4	0,4	
— à pâte molle (20 g de prot. %)	1,3	2	1,4	0,5	1	0,7	0,3	1,2	1,2	5,6	0,6	0,7	0,1	0,3	0,7	2,5	1,3	1	1	
— à pâte dure (30 g de prot. %)	2	3	2	0,8	1,5	1	0,4	2	1,7	8	0,8	1	0,2	0,5	0,9	3,5	1,8	1,5	1,5	
CÉRÉALES																				
Farine de blé (10 g de prot. %)	0,4	0,8	0,2	0,16	0,5	0,2	0,1	0,4												
Fain blanc (10 g de prot. %)	0,3	0,6	0,17	0,12	0,4	0,2	0,07	0,3												
Riz (7 g. 5 de prot. %)	0,35	0,6	0,3	0,13	0,4	0,3	0,08	0,6												
LÉGUMES																				
Légumes secs (23 g de protides %)	1,3	2	1,7	0,2	1,2	1	0,2	1,4	1,5	3,7	1,3	1,4	0,3	0,4	0,7	1	1,2	0,9	0,9	
Légumes frais: choux (1,4 g de protides %)	0,04	0,06	0,07	0,013	0,03	0,04	0,01	0,04						0,02						
Légumes frais: salades (1,2 g de protides %)			0,07	0,004		0,04	0,012													
Pomme de terre (2 g de protides %)	0,09	0,1	0,1	0,02	0,09	0,8	0,03	0,1		0,2	0,1	0,1	0,02		0,03	0,07	0,08	0,04	0,04	
FRUITS																				
Fruits frais: moyenne (1 à 2 g de protides %)			0,02	0,002			0,003													
DIVERS																				
Levure de bière sèche (levure aliment. 46 % protides)	2,5	3,3	3,3	0,8	1,9	2,3	0,6	2,6	2,5	5,7	1,4	2	0,45		1,15	6	2,1	2,4	2,4	
Forine de soja (mi-dégraissée 42 % protides)	2,5	3,6	2,9	0,6	2,3	1,2	0,6	2,4	5,6	8,5	1,9	3,3	0,8		1,1	3,1	3	1,4	1,4	

BESOINS ENERGETIQUES D'APRES SWAMINATHAN ET PARPIAN
(1971)

AGE	BESOINS CALORIQUES EN cal / kg / 24 h.
3 mois	120
6 mois	110
9 mois	110
12 mois	106
2 ans	105
3 ans	100
4 ans	94
5 ans	89
6 ans	86
7 ans	81
8 ans	76
9 ans	71
10 ans	68

Fig. 8

Cet apport énergétique doit être obtenu par ajustement :

- * des glucides : 50 % de la ration calorique,
- * des lipides : 35 % de la ration calorique,
- * après avoir couvert les besoins en protides,
- * et après avoir contrôlé les besoins en acides aminés.

En pratique : on préconise des apports légèrement supérieurs aux besoins.

b) Les apports vitaminiques (158) :

Une prescription normale et complète est nécessaire pour prévenir les carences d'apport en vitamines et en oligo-éléments.

Certaines mixtures fabriquées pour le traitement des leucinoses sont totalement dépourvues de vitamines, ce qui oblige, dans ce cas-là, à une prescription systématique d'une préparation vitaminique commerciale pour couvrir les différents besoins.

Ces préparations sont différentes selon les auteurs (fig. 9, 10) :

Les auteurs insistent cependant sur l'importance d'un complément en :

- * acide folique,
- * vitamine B 12,
- * biotine (158).

QUANTITE DE VITAMINES A AJOUTER CHAQUE JOUR A UNE ALIMENTATION ARTIFICIELLE ENTRE UN ET DOUZE MOIS (D' APRES WESTALL).

Acide ascorbique	25 mg	Acide folique	0, 5 mg
Vitamine A	5000 U	Chlorhydrate de choline	75 mg
Aneurine	10 mg	A. paramino- benzoique	10 mg
Riboflavine	0, 4 mg	Inositol	10 mg
Pyridoxine	0, 5 mg	Biotine	0, 05 mg
Nicotinamide	5 mg	Vitamine B12	0, 01 mg

Fig. 9

COMPOSITIONS DES PRINCIPALES ASSOCIATIONS VITAMINIQUES
EMPLOYEEES (69). fig. 10

	Pantovit (+)	Tycopan (++) Nutritional supplement	Vitamin-iron premix 2-619 (153) (pour 1 g)	Formule de REY (113)	Formule de SCHMIDT (121) (pour 100 g de diète)	Formule de IINUMA (75) (pour 100 g de diète)	MSUD (+++) Aid (pour 100 g)	P 80056 (++++) (pour 100 g)
Vitamine A	2 500 UI	2 mg	6 470 UI	5 000 UI	20 000 UI	1 800 UI	0	1 440 UI
Vitamine B ₁	2 mg	3,33	2 mg	1 mg	3,8 mg	1 mg	2 mg	450 µg
Vitamine B ₂	1 mg	2,67	7,8 mg	0,4 mg	20 mg	1 mg	2 mg	540 µg
Nicotinamide	10 mg	20	17,3 mg	5 mg	8,5 mg	0,55	25 mg	7,2 mg
Vitamine B ₆	1,5 mg	3,3 mg	2,2 mg	0,5 mg	6,7 mg	0,45 mg	2 mg	360 µg
Ac. panthoténique	5 mg	20 mg	13,8 mg	--	35 mg	2,3 mg	20 mg	2,7 mg
Vitamine B ₁₂	1 mg	5 mg	19,5 µg	--	150 µg	--	20 µg	1,8 µg
C	50 mg	66,7 mg	156 mg	25 mg	3 mg	40 mg	0	45 mg
D	350 UI	8,33 mg	1 720 UI	1 000 UI	4 000 UI	300 UI	0	360 UI
E	2 mg	6,67 mg	15,3 UI	--	--	--	0	9 UI
Biotine	10 µg	53,3 µg	132 µg	0,5 mg	0,5 mg	--	600 µg	45 µg
Ac. folique	--	1,10 mg	216 µg	50 µg	0,5 mg	--	400 µg	90 µg
Ac lipolique	--	0,1 mg	--	--	--	--	--	--
Choline	50 mg	53,3 mg	--	75 mg	1 470 mg	20 mg	0	76 mg
Ac. para-amino- benzoïque	5 mg	11 mg	--	1 mg	5 mg	--	--	--
Inositol	50 mg	53,5 mg	--	1 mg	1 800 mg	--	250 mg	90 mg

(+) Laboratoire WANDER (120)
(++) Laboratoire LILLY (134)
(+++) Ross Lab.
(++++) Mead Johnson Company

c) Les apports minéraux :

- . Ils doivent être adaptés avec précision, dans les régimes contenant des mixtures synthétiques.
 - . Dans le calcul de cet apport, il faut tenir compte : des minéraux contenus dans le carbonate que l'on ajoute systématiquement à tout régime comportant une mixture d'acides aminés qui a besoin d'être tamponnée.
 - . Souvent, le régime est carencé en phosphore et une supplémentation est souhaitable.
 - . LOMBECK et coll. (144) puis BORGLUND et coll. (19) pensent qu'il est souhaitable de compléter les régimes utilisés dans le traitement de la leucinose par les levures riches en sélénium. Le déficit en sélénium serait responsable d'une réduction de l'activité plasmatique de la glutathion peroxydase.
 - . Certaines mixtures synthétiques ont la possibilité d'entraîner une acidose métabolique chronique liée à une charge acide trop importante.
- FOREMAN et coll. (81) ont décrit le cas d'une acidose métabolique chez un nouveau-né atteint de leucinose aiguë néonatale et chez qui le régime a créé une charge acide (chlorure et acides aminés) que l'enfant ne pouvait excréter du fait de son immaturité rénale.

Pour maintenir l'homéostasie de l'équilibre acide-base, il faut :

- * proscrire l'apport d'acides aminés sous forme de chlorydrate,
- * maintenir les apports de sodium + du potassium supérieurs à l'apport du Chlore,
- * maintenir un apport en phosphore inférieur à celui du calcium,
- * l'apport méthionine + cystine ne doit pas excéder 1 mmol/kg/24 heures.

d) Besoin en acides aminés essentiels :

Il doit être calculé pour que la quantité soit suffisante :

- * d'une part, pour prévenir toute carence en acides aminés essentiels,
- * d'autre part, pour réaliser un apport protéique suffisant pour maintenir ou accroître la masse protéique au cours de la croissance.

Chez l'enfant normal, l'estimation de ce besoin pour chaque acide aminé essentiel est regroupé dans le tableau suivant (fig. 11)

Toutefois, l'expérience acquise dans le traitement de la leucineose montre qu'un apport très inférieur à ces valeurs suffit à un bon équilibre métabolique.

Et ces apports sont suffisants pour obtenir une croissance et un développement normaux.

**BESOINS ESTIMES EN ACIDES AMINES CHEZ LE NOURRISSON
(mg / kg / j).**

(d' après : SAUDUBRAY J. M.; DEPONDT E., OGIER H.).

ACIDE AMINE	CALCULS D' APRES LES INGESTATS SPONTANES DE LAIT DE FEMME			METHODE DE HOLT	METHODE DE FOMON ET FILER
	1 MOIS	2- 3 MOIS	4- 5 MOIS		
Histidine	39	33	30	34	19- 28
Isoleucine	147	125	115	126	48- 70
Leucine	277	234	212	150	111- 161
Lysine	136	215	104	103	111- 161
Méthionine + Cystine	39	33	30	45	23- 29
Phénylalanine + Tyrosine	110	93	85	90	42- 61
Thréonine	106	90	82	87	80- 116
Tryptophanne	38	32	29	22	11- 17
Valine	156	130	119	105	64- 93

Fig. 11

III - MODALITES PRATIQUES (43) :

Il n'existe pas de schéma stéréotypé pour la conduite du régime dans la leucinose aiguë.

1 - Il y a quelques règles à respecter :

- La réintroduction des acides aminés ramifiés n'est faite qu'après la stabilisation de l'état clinique, et des taux sanguins de leucine, devant se rapprocher de la normale (92).

- La réintroduction doit se faire le plus tôt possible, et doit d'abord concerner l'isoleucine et la valine ; l'apport de leucine se fera dès la normalisation de la leucinémie.

- Lors du traitement de fond, cet équilibre doit être surveillé très précisément.

- Ces 3 acides aminés ramifiés sont apportés soit par une alimentation naturelle, soit par une préparation purifiée de leucine, isoleucine et valine. Cette solution présente l'avantage de connaître la quantité exacte d'acides aminés ramifiés apportés.

- Devant la grande difficulté d'utiliser une alimentation faite de protéines naturelles contenant peu de leucine, isoleucine et valine, et l'impossibilité d'extraire les 3 acides aminés en cause par des méthodes simples, il est nécessaire de recourir à l'emploi de mixtures synthétiques d'acides aminés de composition variable selon les auteurs (3), (8) (fig. 12).

COMPOSITIONS DES "MIXTURES" (69). fig. 12

	Gelatine (mg/25g)	Mixture de SNYDERMAN (135)	Maple Syrup (x) mixture (mg/g)		Mixture General Biochemical (g/kg)	Mixture de WESTALL (151) (g/jour)		Mixture de COODMAN (56) (g/jour)	Mixture de SMITH (134) (g/100g)	Formule de LEUCIDON ^{xx} (g/100g)	Formule de IINUMA (75) (g/100g) de mixture	MSUD Aid ^{xxx} (g/100g) de diète	GIBCO ^{xxxx} (g/100g) de diète
			I	II		A	B						
ALA	2,5	2,67	65	-	36	0,72	0,84	0,7	2,65	6,3	3,9	7,1	3,5
ARG	2,2	4,58	66	-	-	0,80	0,93	0,9	5,09	4,1	5,0	5,1	6,0
ASP	1,6	8,78	56	-	98	1,60	1,87	1,6	9,76	11,4	8,9	12,1	11,7
ASN	-	-	-	-	-	-	-	-	9,76	-	-	-	23,2 (GLN)
CYS	-	2,14	5	18	-	0,72	0,84	1,0	2,65	2,4	5,6	2,1	2,8
GLU	2,8	17,56	93	353	315	3,92	4,55	4,5	22,42	8,4	25,0	13,3	-
GLY	6	2,06	181	353	-	0,48	0,56	0,6	2,65	7,5	3,3	3,9	2,7
HIS	0,25	1,76	9	32	36,6	0,48	0,56	0,7	2,65	2,4	3,9	2,7	2,3
OH.FRO	3,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LYS	1,05	7,10	33	59	109,9	1,12	1,30	1,3	8,14	11,1	7,2	7,1	9,3
MET	0,20	-	9	41 (dl)	-	0,40	0,46	0,5	2,64	2,7	2,7	1,9	2,2
PHE	0,60	4,89	22	41	76,9	0,96	1,12	1,0	5,29	5,5	5,6	3,8	6,4
PRO	3,75	6,11	120	-	168,5	1,40	1,63	1,6	9,37	12,6	8,9	2,3	8,1
SER	0,90	5,34	32	-	-	0,92	1,07	1,1	5,09	8,2	6,1	2,4	7,0
THR	0,55	6,11	20	21	-	0,92	1,07	1,1	5,70	8,2	6,1	3,3	6,0
TRY	-	4,58	17	21	29,3	0,36	0,42	0,4	4,08	3,9	2,2	1,2	2,2
TYR	0,12	1,68	8	62	73,3	0,88	1,03	1,0	2,04	5,3	6,1	3,8	6,0
LEU	0,90	0	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ILE	0,40	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VAL	0,70	0	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(x) Scientific Hospital Supplies
 cité par DICKINSON (31)
 xx N.V. NUTRICIA
 xxx Ross Lab.
 xxxx Grand Island Biological Company

2 - Le régime comporte deux parties :

Nous allons prendre comme exemple le cas décrit par COSTIL, AYMARD, BRISSAUD (44), d'un nourrisson de 6 jours, chez qui ils ont découvert une leucinoase aiguë néonatale.

Le régime a été rapidement entrepris. L'enfant a aujourd'hui 20 ans.

a) une partie fixe :

- apport protéique réalisé sous forme de mixture sur la base de 3,5 à 4 g/kg/jour.
- apport calorique : 130 à 140 cal/kg/24 heures.
- apport glucidique : sous forme de saccharose et de dextrine maltose.
- apport lipidique : sous forme d'huile de maïs ou d'huile d'olive.
- vitamines :
 - * potion vitaminique (20 gouttes),
 - * hydrosol (20 gouttes).
- sels minéraux : un paquet de 10 g.
- solution tampon : un paquet de 0,70 g.
- la soupe de carotte ou le Carogil pour lier l'ensemble et notamment la poudre d'acides aminés qui a tendance à surnager.

b) une partie variable :

qui est représentée par les trois acides aminés ramifiés.

- Ils sont apportés :
 - * soit sous forme de poudre d'acides aminés ramifiés L,
 - * soit sous forme de lait.
- Leur quantité est adaptée chaque jour en fonction de :
 - * l'état clinique,
 - * de la prise de poids,
 - * des dosages plasmatiques.
- En cas d'arrêt de la croissance, et si les taux plasmatiques sont élevés :
 - * l'apport de leucine est totalement supprimé,
 - * L'apport de valine et d'isoleucine est à discuter en fonction des taux sanguins.
- Dans tous les cas, il faut se méfier de la carence en valine et/ou isoleucine qui fait augmenter le taux de leucine.

Il vaut mieux conserver des taux d'isoleucine et de valine un peu supérieurs aux besoins.
- Si on décide l'arrêt complet des 3 acides aminés ramifiés, il suffit de supprimer le lait.
- Si on veut conserver un certain apport de valine et d'isoleucine, on supprime le lait et on utilise les poudres de valine et d'isoleucine.

- Au troisième mois : cette diététique est complétée par l'introduction :
 - * de légumes,
 - * puis de fruits frais ou en conserve à l'exception de fruits secs.
- Ultérieurement, il faut varier l'alimentation et l'adapter aux besoins et aux goûts de l'enfant.
LONSDALE et coll. donnent une mixture d'acides aminés ramifiés, associée à un régime varié qui se répète tous les 3 jours (fig. 13).

IV - SURVEILLANCE DU REGIME (186), (210) :

Elle doit avoir lieu en milieu hospitalier du moins pendant les premières semaines :

1 - Surveillance clinique :

Pour COSTIL et coll. (44), l'élément fondamental de la surveillance est la courbe de poids, car c'est le témoin de l'anabolisme.

Un nourrisson bien portant qui prend en moyenne 25 à 30 g par jour, anabolise 3 à 5 g de protéines, ce qui correspond à une incorporation de 300 à 500 mg de leucine qui représentent à peu près le besoin minimum indispensable.

REGIME DE LONSDALE

	10 kg	15 kg	20 kg
<u>PETIT DEJEUNER</u>			
Jus de poires	1/2 tasse	1 tasse	1 tasse
Riz	1 c. à soupe	2 c. à soupe	2 c. à soupe
Pamplemousse		4 tranches	4 tranches
Sirop d'érable	à volonté	à volonté	à volonté
Galette de riz	2	2	2
Margarine et gélatine	quantité nécessaire pour complément des calories		
Mixture d'acides aminés	9,38 g	12,6 g	18,5 g
<u>10 HEURES</u>			
Sucette	1	1	1
<u>DEJEUNER</u>			
Soupe de poissons	1 assiette	1 assiette	1 assiette
Salade de fruits frais	à volonté	à volonté	à volonté
Limonade	1 verre	1 verre	1 verre
Galette de riz	2	2	2
Margarine et gélatine	quantité nécessaire pour complément des calories		
Mixture d'acides aminés	9,38 g	12,6 g	18,5 g
<u>GOUTER</u>			
Jus de raisin			
<u>DINER</u>			
Riz	1 c. à soupe	2 c. à soupe	2 c. à soupe
Bette			
Coeur de laitue en salade assaisonné au vinaigre, huile, citron	à volonté	à volonté	à volonté
Cerises en boîte	12	12	12
Jus d'orange	à volonté	à volonté	à volonté
Pain	1/2 tranche	1/2 tranche	1/2 tranche
Margarine et gélatine	quantité nécessaire pour complément des calories		
Mixture d'acides aminés	9,38 g	12,6 g	18,5 g
<u>AU COUCHER</u>			
1 orange			
LEUCINE	414	649	763
ISOLEUCINE	219	321	393
VALINE	290	453	527

Fig. 13

REGIME DE LONSDALE

	10 kg	15 kg	20 kg
<u>PETIT DEJEUNER</u>			
Jus d' orange	3/4 de tasse	3/4 de tasse	3/4 de tasse
Flocons de blé	1/2 tasse	1/2 tasse	1/2 tasse
Galette de riz	2	2	3
Margarine, gelée	quantité nécessaire pour complément des calories		
Sucre			
Mixture d' acides aminés	9, 38 g	12, 6 g	18, 5 g
<u>10 HEURES</u>			
<u>DEJEUNER</u>			
Consommé	1/2 assiette	1 assiette	1 assiette
Pommes de terre en dès	2 c. à soupe	2 c. à soupe	2 c. à soupe
Carottes coupées en dès	3 c. à soupe	6 c. à soupe	6 c. à soupe
Melon type " Pastèque"			
Galette de riz			
Margarine et gélatine	quantité nécessaire pour complément des calories		
Jus de pomme	2/3 de tasse	2/3 de tasse	2/3 de tasse
Mixture d' acides aminés	9, 38 g	12, 6 g	18, 5 g
<u>GOUTER</u>			
<u>DINER</u>			
Patates	1/3 de tasse	2/3 de tasse	1 tasse
Sirop d' érable	2 c. à soupe	2 c. à soupe	2 c. à soupe
" Chips"			
Bettes			
Haricots verts	1 c. à soupe	1 c. à soupe	1 c. à soupe
Bananes en tranches	1/2	1	1
Galette de riz	2	2	2
Margarine et gelée	quantité nécessaire pour complément des calories		
Mixture d' acides aminés	9, 38 g	12, 6 g	18, 5 g
LEUCINE	392	506	768
ISOLEUCINE	247	343	495
VALINE	316	444	649

Fig. 13

REGIME DE LONSDALE

<u>PETIT DEJEUNER</u>	10 kg	15 kg	20 kg
Flocons de blé Miel Salade de fruits Galette de riz Margarine et gelée Mixture d' acides aminés (SNYDERMAN)	1/2 tasse 2 c. à dessert 1/2 tasse 2 quantité nécessaire pour complément des calories 9, 38g	1/2 tasse 2 c. à dessert 1/2 tasse 2 quantité nécessaire pour complément des calories 12, 6 g	1/2 tasse 2 c. à dessert 1/2 tasse 2 quantité nécessaire pour complément des calories 18, 5 g
<u>10 HEURES</u>			
<u>DEJEUNER</u>			
Soupe de légumes Pain grillé Margarine et gelée Jus de raisin Abricots Mixture d' acides aminés	1 assiette 1 tranche quantité nécessaire pour complément des calories 1 verre 3 9, 38 g	1 assiette 1 tranche quantité nécessaire pour complément des calories 1 verre 3 12, 6 g	1 assiette 1 tranche quantité nécessaire pour complément des calories 1 verre 3 18, 5 g
<u>GOUTER</u>			
Jus de fruit Dattes	1 verre 0	1 verre 6	1 verre 6
<u>DINER</u>			
Pommes de terre (purée) (roties) Salade de tomate Asperges Peches au sirop Margarine et gelée Galette de riz Mixture d' acides aminés Limonade	3 c. à soupe 3 tranches 2 quantité nécessaire pour complément des calories 2 9, 38 g 1 verre	6 c. à soupe 3 tranches 2 quantité nécessaire pour complément des calories 2 12, 6 g 1 verre	8 c. à soupe 3 tranches 3 quantité nécessaire pour complément des calories 2 18, 5 g 1 verre
<u>AU COUCHER</u>			
Melon coupé en dès Jus de fruit			
LEUCINE	433	613	870
ISOLEUCINE	185	346	593
VALINE	209	488	745

Fig. 13

L'attitude pratique consiste chaque jour à donner à l'enfant :

- * toute la ration d'acides aminés ramifiés, s'il a pris du poids,
- * de la supprimer complètement dans le cas contraire (après avoir fait un contrôle des taux plasmatiques de leucine),
- * il faut se méfier de l'arrêt trop fréquent qui risque d'aboutir, sur une période de plusieurs semaines, à une carence globale.

La fièvre, toute infection, même mineure, peuvent être responsables de ces arrêts momentanés de l'anabolisme et donc entraîner une augmentation des taux sanguins.

Ceci est particulièrement rapide chez le nourrisson en 24 à 48 heures, et beaucoup plus lent chez l'enfant plus âgé.

Chez l'enfant plus grand, les signes d'alarme qui font suspendre l'apport de leucine, sont essentiellement fondés sur l'amino-acidémie systématique, ou sur la clinique : ataxie, vomissements.

Ces hyperleucinémies, en dehors des mesures diététiques adaptées, bénéficient certainement de la perfusion de sérum glucosé à 10 %, qui, en plus des calories apportées, permet d'assurer une hydratation correcte, et d'épurer, grâce à une diurèse abondante, une partie des acides aminés ramifiés et de leurs dérivés cétoniques.

2 - Les contrôles biologiques :

portent essentiellement sur deux catégories d'éléments :

- * les éléments de la maladie elle-même,
- * les autres métabolismes.

a) Le contrôle des éléments de la maladie proprement dite :

est réalisé par le contrôle des taux plasmatiques des 3 acides aminés ramifiés : la leucine, l'isoleucine, la valine.

- * ces mesures sont en général quotidiennes durant les 3 premières semaines, puis hebdomadaires.

* devant :

- . toute anomalie clinique,
 - . toute affection intercurrente,
 - . toute cassure pondérale,
 - . tout déséquilibre des taux plasmatiques,
- les dosages seront plus fréquents.

b) Le contrôle des autres métabolismes porte sur les points suivants :

- * vérification périodique (environ une fois tous les 2 ou 3 mois) de l'ensemble de la chromatographie des acides aminés pour s'assurer de l'absence de carence ou de déséquilibre d'un autre acide aminé,

- * l'équilibre protidique, en particulier la protéinémie, l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse des protéines sériques,
- * l'équilibre phosphocalcique par la mesure des taux plasmatiques du calcium et du phosphore et de leur élimination urinaire,
- * l'équilibre hydro-électrolytique par la pratique de ionogrammes sanguins et urinaires,
- * de même que le taux d'urée et de glycémie.

c) une surveillance hématologique régulière est nécessaire.

3 - Contrôle électro-encéphalographique (209) :

Il permet de surveiller le retentissement cérébral de la maladie.

V - RESULTAT DU TRAITEMENT DANS LA LEUCINOSE AIGUE NEONATALE
(fig. 14)

RESULTAT DU TRAITEMENT DANS LA LEUCINOSE AIGUE
(D' après : SNYDERMAN et coll.) (209).

AGE DU DIAGNOSTIC (JOURS)	ETAT CLINIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	AGE EN 1988 (ANNEES)	ANOMALIES NEUROLOGIQUES	QI
0,75	Normal	3	0	130
2	Léthargie	5	0	110
2	Normal	0,5	0	normal
6	Léthargie	6	0	105
8	Hypertonie Semi comateux	18	0	80
8	Accès Hypertonie	13	0	105
9	Hypertonie des réflexes	1,25	0	normal
9	Léthargie Hypertonie	6,5	0	130
9	Hypertonie des réflexes	23	0	90
10	Coma Accès Apnée	0,8	0	normal
13	Hypertonie Léthargie Acidose	7,5	0	95
16	Accès Coma Acidose	17	0	62
17	Léthargie Hypotonie des réflexes	28	0	68
31	Hypertonie Accès des réflexes	22	+	48
34	Accès Opisthotonie	15	+	54
47	Hypertonie Opisthotonie	24	+	55
51	Opisthotonie Apnée	21	+	40
52	Hypotonie Apnée	13 (décédé)	+	55

Fig. 14

AU TOTAL (30) :

Il apparaît que le traitement actuel de la leucinose, même appliqué dans les meilleures conditions, s'il améliore, et même sauve dans l'immédiat des situations désespérées, obtient à distance des résultats beaucoup plus nuancés et incertains sur le plan neurologique et psychique (même en tenant compte des longues hospitalisations habituelles).

Il semble bien que les dégâts déjà réalisés, dès les premiers jours de vie, soient irréversibles.

De plus, ces enfants sont maintenus dans un équilibre fragile, et toute agression, en particulier l'infection intercurrente, peut les précipiter dans une aggravation irrécupérable, mettant un terme brutal à une évolution qu'on pouvait espérer favorable.

L'intelligence de ces enfants est directement liée à l'âge où la thérapeutique commence. Une intelligence normale est le résultat d'un traitement institué avant le 10ème jour. Quand le traitement est débuté plus tard, il est possible que tous les signes neurologiques disparaissent mais un certain degré de retard mental persiste (105), (210).

VI - LA LEUCINOSE INTERMITTENTE (15), (16), (87) :

Cette forme diffère de la leucinose aiguë néonatale par le fait qu'entre les accès, l'enfant est cliniquement et biologiquement normal.

La thérapeutique comprendra donc :

- * le traitement des accès,
- * le traitement de fond.

1 - Le traitement des accès :

nécessite en urgence, et en moyens, les mêmes méthodes que pour le traitement de la forme néonatale.

Il devra donc :

* dans un premier temps, être symptomatique :

- . traiter la cause déclenchante,
- . corriger l'acidose,
- . supprimer complètement l'apport des 3 acides aminés ramifiés de l'alimentation,
- . un apport calorique suffisant pour éviter le catabolisme endogène.

* si ce n'est pas suffisant :

- . si les anomalies cliniques et biologiques sont trop importantes. Le recours à une méthode d'épuration est obligatoire.

2 - Le traitement au long cours (140) :

- Dès le retour aux taux plasmatiques normaux de la leucine, de la valine, de l'isoleucine, on réintroduit les 3 acides aminés ramifiés, en maintenant les taux plasmatiques entre 1,5 et 3,5 mg/100 ml.

- Le traitement de fond est représenté par une simple restriction protidique (fig.15).

En effet, bien que le seuil de tolérance soit très variable d'un sujet à un autre, il n'est que très grossièrement proportionnel aux taux d'activité décarboxylasique résiduelle.

- Il est généralement suffisant pour que, dans la plupart des cas, on puisse surseoir à un régime synthétique.

A VOLONTE	QUANTITE LIMITEE : PESER	INTERDITS
<ul style="list-style-type: none"> - Confiture; gelée; miel - Sucre et sucre glace - Bonbons acidulés - Glace à l' eau; sorbets aux fruits et sirop de fruits faits à la maison - Fruits frais en compote ou en sirop - Jus de fruits; limonade; coca- cola - Tapioca; maizena; fécule de pomme de terre - Concentré de tomates - Epices; herbes aromatiques - Moutarde; cornichons; ail; échalottes; oignons - Beurre; huile; margarine - Pain; farine; pâtes - Biscuits hypoprotidiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Viande; poissons; oeufs; abâts - Lait; produits laitiers - Pain; biscottes; farine de blé - Riz; pâtes; pommes de terre; semoule - Légumes secs - Pâtisserie faites à la maison (en tenant compte des parts intervenants sous forme de farine, d' oeufs, de lait) - Légumes 	<ul style="list-style-type: none"> - Fruits secs - Pâtisseries et biscuits du commerce (sauf produits spécialisés hypoprotidiques)

Fig. 15

- Les résultats thérapeutiques sont néanmoins soumis aux mêmes aléas que pour la forme classique néonatale.

L'équilibre métabolique reste précaire et est compromis pour toute augmentation de l'apport protéique ou lors des agressions.

- Donc, en période de stress quel qu'il soit, il est souvent utile d'augmenter la ration glucidique et éventuellement lipidique, pour maintenir un apport calorique suffisant pour éviter un catabolisme endogène.

- En cas d'intervention chirurgicale, il est important de respecter :

- * un temps de jeûne le plus bref possible,
- * un contrôle biologique horaire dès le début du jeûne,
- * de prévenir l'hypoglycémie par une perfusion de glucose à 10 %,
- * de faire attention aux surcharges protéidiques dues aux transfusions.

Il est bon d'équilibrer les apports par culots globulaires et des macromolécules plutôt que par du sang complet seul.

- * reprise de l'alimentation le plus rapidement possible sur les bases du régime antérieur.

3 - Résultat du traitement :

SNYDERMAN et coll. (209), en 1988, rapporte que sur 15 cas d'enfants atteints de leucinoïse intermittente :

- * 3 sont décédés,
- * 7 ont un retard mental,
- * 5 sont normaux.

VII - LA FORME INTERMEDIAIRE OU ATYPIQUE OU SUBAIGUE :

- Dans l'observation de SCHULMAN, le diagnostic de leucinose intermédiaire est posé chez un enfant de 19 mois qui présente un léger retard des acquisitions psychomotrices.

L'alimentation normale n'a provoqué ni crise d'ataxie, ni convulsion.

Une alimentation comparable à celle de la leucinose aiguë a permis d'abaisser les taux sanguins d'acides aminés ramifiés à des chiffres satisfaisants.

- Résultats du traitement (fig. 16).

VIII - LA FORME THIAMINO-DEPENDANTE (16), (64), (67), (72), (199) :

- Contrairement aux formes précédentes, un recours à un traitement diététique ne serait pas nécessaire.

Un apport de 10 mg/jour de thiamine, dans le cas rapporté par SCRIVER et coll. a permis une correction complète de l'excès des taux sanguins en acides aminés ramifiés (fig 17).

- La réponse biochimique à la thiamine demande trois à quatre semaines.

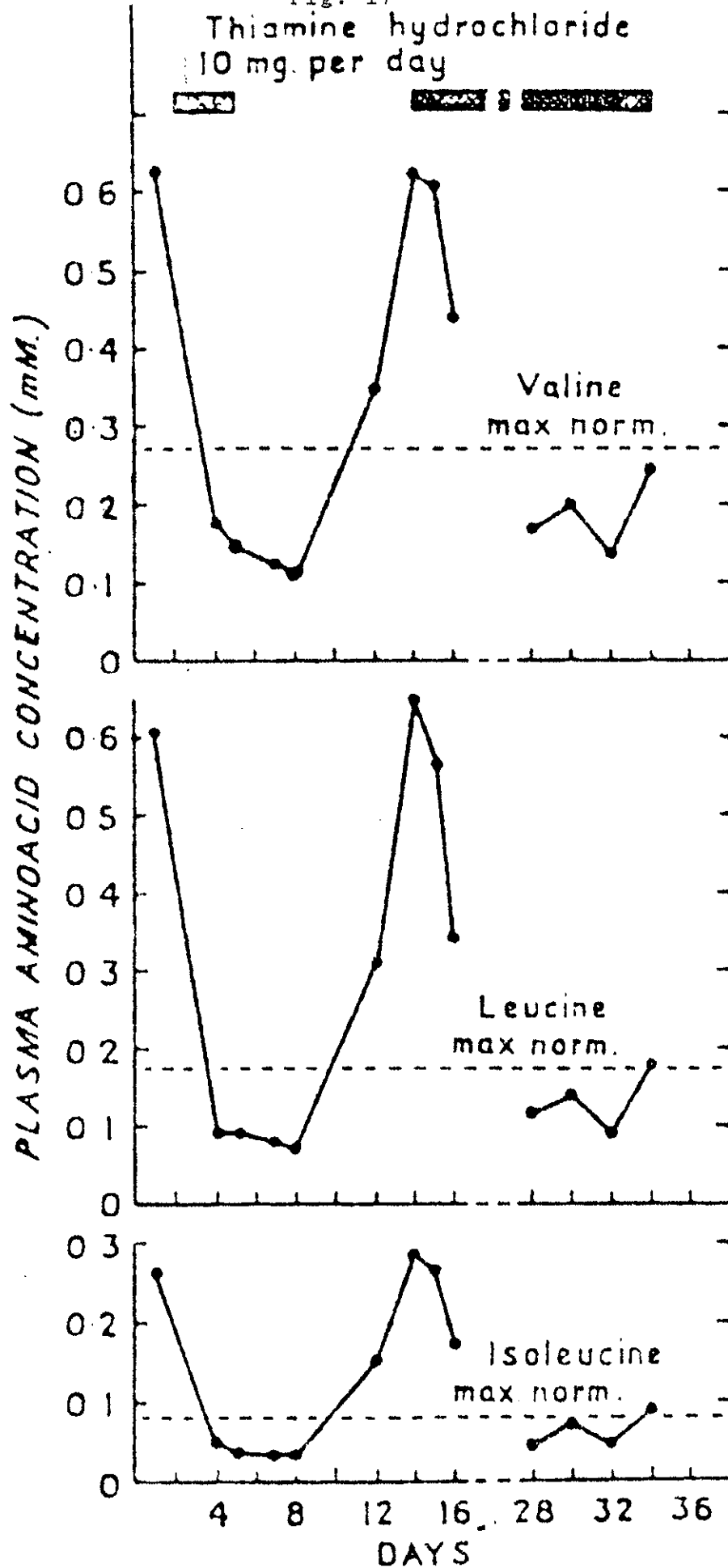
RESULTAT DU TRAITEMENT DANS LA LEUCINOSE INTERMEDIAIRE (D' après SNYDERMAN et coll.) (209).

AGE DU DIAGNOSTIC	ETAT CLINIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	TRAITEMENT	QI	AGE EN 1988 (ANNEES)
1 an 1/2	Vomissements Irritabilité Coma Accès Ataxie	Régime hypo-protidique	71	19
3 jours		Régime hypo-protidique	90	16
5 semaines	Dépistage néonatal	Régime pour la leucinose	normal	2 ans 1/2
2 ans 1/2	Retard Ataxie Spasticité	Régime pour la leucinose	64	12

Fig. 16

EFFECT OF THIAMINE HYDROCHLORIDE (10 mg/ day/ mouth) ON THE CONCENTRATIONS OF LEUCINE, ISOLEUCINE AND VALINE IN THE PLASMA OF A THIAMIN-RESPONSIVE MS U D PATIENT (34).

Fig. 17



CHAPITRE 13

CONCLUSION

Nous apportons dans ce travail, une nouvelle observation de leucinose dans sa forme tardive et intermittente.

Il s'agit d'un garçon de 11 ans, avec un retard mental modéré, qui a présenté, sans cause déclenchante, un accès typique de la maladie, sans odeur caractéristique des urines, qui a été fatal.

Les troubles de l'équilibre présentés à l'âge de 18 mois, peuvent être considérés comme la première manifestation de la maladie.

Le diagnostic a été porté, en cours de "crise", sur l'augmentation plasmatique et urinaire des acides aminés ramifiés et de leurs céto-acides correspondants, la présence d'allo-isoleucine étant pathognomonique, alors que ces taux étaient normaux en Juin 1981.

Comme nous l'avons décrit précédemment, la leucinose est une maladie héréditaire autosomique récessive, qui atteint, à des degrés variables, l'activité enzymatique du complexe déshydrogénase des acides alpha céto ramifiés.

Des progrès importants ont été faits, en particulier dans le domaine de la diététique, ce qui permet d'envisager l'avenir avec plus d'espoir.

Il faut insister sur le rôle du conseil génétique, qui est possible grâce au dépistage des hétérozygotes et au diagnostic anténatal dans le cas de familles ayant des antécédents suspects.

Les expériences récentes de clonage ont permis de mettre en évidence des mutations affectant les sous-unités E_1 , α - E_1 , β ou E_2 , expliquant les différents cas de leucinose.

Grâce aux progrès actuels du génie génétique, un espoir de thérapie génique est possible comme LITWER l'a démontré en 1989.

Mais il faut faire preuve d'une grande sagesse avec la manipulation génétique.

CHAPITRE 14

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

oooooooooooo

- 1 - **ALLEN R.J. and all**
Semiquantitation of leucine and isoleucine, valine by Thin Layer chromatography in management of maple syrup urine disease.
Clin. Chem., 1972 ,18, 5, 413-416.

- 2 - **AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON NUTRITION.**
Nutritional management in hereditary metabolic disease.
Pediatrics, 1967, 40, 289-304

- 3 - **AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON NUTRITION.**
Special diets for infants with inborn errors of aminoacid metabolism.
Pediatrics, 1976, 57, 5, 783-792.

- 4 - **ANTONOZZI I. and all.**
Neonatal screening in Italy for congenital hypothyroidism and disorders : hyperphenylalaninemia, maple syrup urine disease and homocystinuria.
J. Endocrinol Invest, 1980, 3, 4, 357-363.

- 5 - **APFELBAUM M., FORRAT C., NILLUS. P.**
Besoins nutritionnels et nutriments.
Abrégés de diététique et de nutrition, 1982, édition Masson, p. 26-37.

- 6 - **AUJARD Y., BOURRILLON A., GAUDELUS J.**
Métabolisme : anomalies héréditaires du métabolisme intermédiaire.
Pédiatrie, 1989, édition Ellipses, chapitre XI, p. 348-359.

- 7 - **BARTLEY G. B. and all.**
Maple syrup urine odor due to fenugreek ingestion (letter).
N. Engl. J. Med., 1981, 305, 8, 467.

- 8 - **BELL L. and all.**
Dietary management of maple syrup urine disease : extension
of equivalency systems.
J. Am. Diet. Assoc., 1979, 74, 3, 357-361.

- 9 - **BERGER R. et BROYER M.**
La maladie du sirop d'érable.
Presse Médicale, juillet 1968, 30, 76, 1531-1532.

- 10 - **BERNARD S.**
Les maladies métaboliques congénitales.
Révision accélérée en biochimie clinique, 1985, Edition II,
Maloine, p. 307-319.

- 11 - **BERNARD J.**
" Et l'ame demande Brigitte ".
Edition Buchet/ Chastel, Paris.

- 12 - **BERRY G. T. and all.**
Branched chain amino acid-free parenteral nutrition in the
treatment of acute metabolic decompensation in patients
with maple syrup urine disease.
N. Engl. J. Med., 1991, 324, 3, 175-179.

- 13 - **BERRY H. G., SCHEEL C., MARKS J.**
Microbiological test for leucine, valine and isoleucine using
urine sample dried on filter paper.
Clin. Chem., 1962, 8, 3, 242- 245.

- 14 - **BOISSE J.**
Les tests de Screening dans le dépistage précoce des amino-acidopathies avec arriération mentale.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1966, Paris, édition Flammarion, p. 203- 211.
- 15 - **BOISSE J., SAUDUBRAY J.M. and all.**
La variante intermittente de la leucinose (étude d' une nouvelle observation).
Arch. Franç. Ped, 1971, 28, 161-177.
- 16 - **BOISSE J.**
Anomalies du catabolisme des acides aminés à chaine ramifiée : leucine, isoleucine, valine.
Enzymopathies : déficits des enzymes du métabolisme des amino acides, 1972, Masson éditeur, fascicule II, chapitre V, p. 109-147.
- 17 - **BOISSE J., SAUDUBRAY J.M.**
Etats de cétose et déficits enzymatiques héréditaires.
Journées parisiennes de Pédiatrie, 1975.
- 18 - **BOREL J.P, RANDOUX A., LE PEUCH C., MAQUART F.X.,VALEYRE J.**
Biochimie dynamique, 1987, Paris, édition Maloine, p.67-81, 104-114, 665-669.
- 19 - **BORGLUND M. and all.**
Effect of selenium supplementation on the distribution of selenium among plasma proteins of a patient with maple syrup urine disease.
Eur. J. Pediatr., 1989, 148, 8, 767-769.

- 20 - **BOULANGER P., POLONOVSKI J., TAYEAU F., MANDEL P., BISERTE G.**
Les acides aminés.
Biochimie médicale : les constituants des organismes vivants, 1972, Masson, édition II, fascicule I, p. 160-163.
- 21 - **BOULANGER P., POLONOVSKI J., TAYEAU F., MANDEL P., BISERTE G.**
Métabolismes spéciaux des acides aminés.
Biochimie médicale : enzymes et métabolisme, 1973, Masson, édition II, fascicule II, p. 259-263.
- 22 - **BOULANGER P., POLONOWSKI J., BISERTE G., DAUTREVAUX M.**
Métabolismes spéciaux des différents acides aminés.
Abrégé de biochimie médicale, 1981, édition Masson, p. 223-227.
- 23 - **BOWDEN J. A., CONNELLY J. L.**
Branched chain keto acid metabolism. Evidence for the common identity of alpha ketoisocaproic acid and alpha keto beta-methyl- valeric acid dehydrogenases.
J. Biol. Chem, 1978, 253, 8126.
- 24 - **BRIAND P.**
Dépistage des maladies génétiques par sondes moléculaires : stratégie du clonage des gènes humains.
Ann. Biol. Clin, 1985, 43, 355- 360.
- 25 - **BRISMAR J. and all.**
Maple syrup urine disease : findings on C T and M R scans of the brain in 10 infants.
A.J.N.R, 1990, 11, 6, 1219-1228.
- 26 - **BRISSAUD H.E.**
Diététiques des troubles du métabolisme des acides aminés.
Sem. Hop. Paris, 1971, 47, 462-465.

- 27 - **BURTON B.K.**
Inborn errors of metabolism : the clinical diagnosis in early infancy.
Pediatrics, 1987, 79, 3, 359-369.
- 28 - **CAMBIER J., MASSON M., DEHEN H.**
Erreurs héréditaires du métabolisme.
Abrégé de neurologie, 1982, édition IV, Masson, p. 499-500.
- 29 - **CARMI R.**
Genetic counselling to a traditional society (letter).
Lancet, 1991, 337, 8736, 306.
- 30 - **CARTON D.**
Thirteen months of dietotherapy in a child with maple syrup urine disease
Acta Paediat Belgica, 1972, 26, 1, 14-24.
- 31 - **CHHABRIA S. and all .**
Ophthalmoplegia and bulbar palsy in variant form of maple syrup urine disease.
Ann. Neurol., 1979 , 6, 1, 71-72.
- 32 - **CHIEMCHAYA S. and all.**
Maple syrup urine disease : case report of 2 Thai infants.
J. Med. Assoc. Thai, 1989, 72, suppl 1, 116-120.
- 33- **CHUANG D. T., WEN- LIN N., COX R. P.**
Activities of branched chain 2- oxo- acid dehydrogenase and its components in skin fibroblasts from normal and classical maple syrup urine disease subjects.
Biochem. J. ,1981, 200, 59.

- 34 - **CHUANG D.T. and all.**
Biochemical basis of thiamin- responsive maple syrup urine disease.
Trans. Assoc. Am. Physicians, 1982, 95, 196-204.
- 35 - **CHUANG D.T and all.**
Detection of heterozygotes in maple syrup urine disease :
measurements of branched-chain alpha keto- acid
dehydrogenase and its components in cell cultures.
Am. J. Hum. Genet., 1982, 34, 3, 416-424.
- 36 - **CHUANG D.T. and all.**
Enzyme assays with mutant cell lines of maple syrup urine
disease.
Methods Enzymol, 1988, 166, 135-146.
- 37 - **CLARKE J. T. L. and all.**
Management of maple syrup urine disease in Canada.
Canad. Med. Ass. J., 1976, 115, 1005.
- 38 - **CLOTHIER C.**
Management of dietary treatment in the home.
M. T. P., 1977, édition Léonardgate, p. 51- 61.
- 39 - **CLOW C. L and SCRIVER C. R.**
Resources for nutritional basic principles and a national "food
bank".
M. T. P, 1977, édition Léonardgate,p. 149- 165.
- 40 - **CLOW C.L. and all.**
Outcome of early and long- term management of classical maple
syrup urine disease.
Pediatrics, 1981, 68, 6, 856- 862.

- 41 - **COCKBURN F., ROBINS S.P., FORFAR J.O.**
Free amino acid concentrations in fetal fluids.
Brit. Med. J., 1970, 3, 747-750.
- 42 - **COLLINS J. E. and all.**
Effect of insulin on leucine kinetics in maple syrup urine disease.
Pediatr. Res., 1987, 21, 1, 10-13.
- 43 - **COLLOMBEL C. et COTTE J.**
Diététique des troubles du métabolisme des acides aminés.
Diététique des anomalies héréditaires du métabolisme chez l'enfant, 1972, chapitre I, édition Simep, p. 15-42.
- 44 - **COSTIL J., AYMARD P., REPESSE G., RICHARDET J.M. et BRISSAUD H.E.**
Leucinose aigue, développement psycho moteur normal à un an.
Ann. Med. Interne, 1971, 122, 12, 1273-1278.
- 45 - **COSTIL J., BRISSAUD H.E.**
Leucinoses et tyrosinoses et leur traitement.
Revue du prat, 1975, 25, 33, 2583-2598.
- 46 - **COTTE J and all.**
Le dépistage des anomalies métaboliques entrainant une arriération mentale évitable.
Pédiatrie, 1968, 23, 4, 443-477.
- 47 - **COX R. P and all.**
Antenatal diagnosis of maple syrup urine disease (letter).
Lancet, 1978, 2, 8082, 212.
- 48 - **CREMER J. E. and all.**
Inhibition, by 2- oxo acids that accumulate in maple- syrup urine disease, of lactate, pyruvate and 3- hydroxybutyrate transport across the blood- brain barrier.
J. Neurochem, 1982, 39, 3, 674-677.

- 49 - **DAFFOS F., FORESTIER F.**
Biologie du sang foetal.
Medecine et biologie du foetus humain, 1988, édition Maloine,
p. 101-104.
- 50 - **DANCIS J., JANSEN V., HUTZLER M., LEVITZ M.**
The metabolism of leucine in tissue culture of skin fibroblasts
of maple syrup urine disease.
Bioch. Bioph. Acta., 1963, 77, 523- 524.
- 51 - **DANCIS J., HUTZLER J., LEVITZ M.**
The diagnosis of maple syrup urine disease by the in vitro
study of the peripheral leucocyte.
Pediatrics, 1963 , 82, 234-238.
- 52 - **DANCIS J., HUTZLER J., LEVIT Z M.**
Detection of the heterozygote in maple syrup urine disease.
J. Ped., 1965 , 66, 3, 595 -603.
- 53 - **DANCIS J., HUTZLER M., TADA K., WADA Y., MORIKAWA
T., ARAKAWA T.**
Hypervolemia : a defect in valine transamination.
Pediatrics, 1967, 26, 674.
- 54 - **DANCIS J., HUTZLER M., COX R. P.**
Enzyme defect in skin fibroblasts in intermittent branched
chain ketonuria and in maple syrup urine disease.
Bioch. Med, 1969, 2, 407.
- 55 - **DANCIS J., HUTZLER J., SNYDERMAN E., COX R P.**
Enzyme activity in classical and variant forms of maple syrup
urine disease
J. Pediatrics, 1972 , 81, 2, 312-320.

- 56 - **DANCIS J.**
Maladie des urines à odeur de sirop d' érable dans STANBURY,
WYNGAARDEN, FREDRICKSON (Eds) "The metabolic basis of
inherited disease."
New York, Mac- Graw Hill, 1972, 5.
- 57 - **DANNER D. J., ELSAS L. J.**
Subcellular distribution and cofactor function of human
branched chain alpha keto acid dehydrogenase in normal and
mutant cultured skin fibroblasts.
Biochem. Med., 1975, 13, 7.
- 58 - **DANNER D.J. and all.**
Molecular genetic basis for inherited human disorders of
branched-chain alpha- keto acid dehydrogenase complex.
Ann. N.Y. Acad. Sci, 1989, 573, 369-377.
- 59 - **DAVIDSON R.S. and all.**
Cerebral palsy associated with maple syrup urine disease.
J. Pediatr. Orthop., 1982 , 2, 2, 165-170.
- 60 - **DAVIES J.**
Le génie génétique.
La recherche, 1987, 188, 572- 583.
- 61 - **DI GEORGE A.M. and all.**
Prospective study of maple syrup urine disease for the first
four days of life.
*The New England Journal of Medicine., 1982 , 307, 24,
1492-1495.*
- 62 - **DODET B.**
Les nouveaux diagnostics biologiques.
La recherche, 1987, 188, 658- 668.

- 63 - **DUPERRAT B., PUISSANT A. et coll.**
Leucinose avec ichtyosiforme et dépôts lipidiques dans le derme superficiel.
Bull. Soc. Franç. Syph, 1973, 80, 259.
- 64 - **DURAN M. and all.**
Thiamine- responsive inborn errors of metabolism.
J. Inherited Metab. Dis, 1985, 8, suppl 1, 70-75.
- 65 - **DWIVEDI C. and all.**
Effects of abnormal metabolites of maple syrup urine disease on neurotransmitter receptor binding.
Biochem. Med. Metab. BIOL., 1986, 35, 3, 275-278
- 66 - **EFRON M.**
A simple chromatographic screening test for the detection of disorders of amino- acid metabolism.
Acta. Paed., 1967, 56, 116- 117.
- 67 - **ELSAS L.J. and all.**
The role of thiamin in maple syrup urine disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1982, 378, 404-421.
- 68 - **FARRIAUX J.P., DHONDT J.L.**
Les maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris, 10378 A¹⁰ -11-
1980 : p. 1-10.
- 69 - **FARRIAUX J. P. et coll.**
Les anomalies héréditaires du métabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées.
Paris, 1980, p. 1- 33, 35- 89, 359-377, 378-388.

- 70 - **FENG K.P. and all.**
Maple syrup urine disease in Chinese.
Chin. Med. J., 1986 , 99, 2, 119-120.
- 71 - **FENSOM A.H. and all.**
A rapid method for assay of branched chain keto acid decarboxylation in cultured cells and its application to prenatal diagnosis of maple syrup urine disease.
Clin. Chin. Acta., 1978, 87, 169-174.
- 72 - **FERNHOFF P.M. and all.**
Thiamine responsive in maple syrup urine.
Pediatr- Res, 1985 , 19, 10, 1011-1016.
- 73 - **FERRIERE G. and all.**
Abnormalities of muscle fibers in maple syrup urine disease.
Acta. Neuropathol., 1984, 63, 3, 249-254.
- 74 - **FISHER C.W., CHUANG J.L and all.**
Molecular phenotypes in cultured maple syrup urine disease cells.
The Journal of Biological Chemistry, 1989 , 264 , 6, 3448-3453.
- 75 - **FISHER C.W. and all.**
A 17- bp insertion and a Phe 215.....Cys missense mutation in the dihydrolipoyl transacyclase (E₂) m RNA from a thiamine -responsive maple syrup urine disease patient WG-34.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 1991 , 174, 2, 804-809.
- 76 - **FOGELSON M.H.**
How to detect Maple syrup urine disease in newborn infants.
Clinical Pediatrics, 1970 , 9, 9, 538.

- 77 - **FONTAINE G., BISERTE G., FARRIAUX J.P., DAUTREVAUX M.**
La leucinose, à propos d'une nouvelle observation.
Lille médical, 1966, 11, 10, 1257-1265.
- 78 - **FONTAINE G., DAUTREVAUX M., FARRIAUX J.P., BISERTE G.**
La leucinose II: étude des hétérozygotes.
Lille Médical, 1967, 12, 4, 480-483.
- 79 - **FONTAINE G., BISERTE G., FARRIAUX J.P.; DAUTREVAUX M et MASINGUE M.**
La leucinose, revue des observations de la littérature : à propos d'un cas personnel.
Ann. de Pédiatrie, 1968, 44, 1, 17.
- 80 - **FONTAINE G, FARRIAUX J.P.**
La leucinose : maladie des urines à odeur de sirop d' érable.
Rev. Int. de Pédiatrie, 1971, 12, 25-35.
- 81 - **FOREMAN J.W. and all.**
Acidosis associated with dietotherapy of maple syrup urine disease.
J. Pediatr, 1980, 96, 1, 62-64.
- 82 - **FRANCIS D. E. M.**
Diets for sick children.
Blackwell scientific publication, 1974, édition Oxford.
- 83 - **FRENCH ANDERSON W.**
Le traitement des maladies génétiques.
La Recherche, 1986, 176, 458- 468.

- 84 - **FREZAL J. REY J., LAMY M.**
Problèmes thérapeutiques posés par les encéphalopathies métaboliques.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1966 : 229-235.
- 85 - **FREZAL J., OGIER H., BRIARD M. L., SAUDUBRAY J. M.**
Dépistage systématique et dépistage orienté des maladies du métabolisme.
Revue. Int. Pédiatr., 1982, 121, 39.
- 86 - **GAZIT D. and all.**
Oral clinicopathologic manifestations in maple syrup urine disease.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1989 , 67, 6, 694-697.
- 87 - **GHOSDI A. and all.**
Intermittent maple syrup urine disease : a case report.
S. Afr. Med. J., 1977 , 51, 21, 758-759.
- 88 - **GIBSON G.E. and all.**
Inhibition of acetyl choline synthesis and of carbohydrate utilization by maple syrup urine disease metabolites.
J. Neurochir, 1976, 26, 1073-1078.
- 89 - **GOEDDE H. W. and coll.**
Detection of heterozygotes in maple syrup urine disease : role of lymphocytes count.
Human. Genetik., 1968, 6, 189.
- 90 - **GOEDDE H. W., LANGENBECK U., BRACKERTZ D., KELLER W., ROKKONES T.**
Clinical and biochemical genetic aspects of intermittent branched chain ketoaciduria.
Acta. Paediatr. Scand., 1970, 59 , 83.

- 91 - **GONZALES- RIOS M.C and all.**
A distinct variant of intermediate maple syrup urine disease.
Clin. Genet., 1985 , 27, 2, 153-159.
- 92 - **GOODMAN S.I, POLLAK S., MILES B., O' BRIEN D.**
The treatment of maple syrup urine disease.
J. . Ped, 1969 , 75, 3, 485-488.
- 93 - **GOOSSENS M.**
L' analyse des gènes dans le diagnostic anténatal : utilisation du gène cloné.
Ann. Biol. Clin, 1985, 43, 361- 368.
- 94 - **GORTNER L. and all.**
Peritoneal dialysis in the treatment of metabolic crises caused by inherited disorders of organic and amino acid metabolism.
Acta Paediatr. Scand, 1989 , 78, 5, 706-711.
- 95 - **GRENET P. et VERLIAC F.**
Precis de medecine infantile, 1975, Paris, édition Masson, p. 664-665 et 810-814.
- 96 - **HAGBERG B., HAMBRAEUS L.**
Atypical case of leucinosis (maple syrup urine disease).
Acta. Paediatr. Scand, 1971 , 60, 103.
- 97 - **HAGENFELDT L. and NAGLO A. S.**
New conjugated urinary metabolites in intermediate type maple syrup urine disease.
Clin. Chim. Acta, 1987 , 169, 1, 77-84.
- 98 - **HALPERN B. and all.**
The configuration of the alloisoleucine present in maple syrup urine disease plasma.
Biochem. Med., 1970 , 4, 352.

- 99 - **HAMMERSEN G. and all.**
Maple syrup urine disease : treatment of the acutely ill newborn.
Eur. J. Pediatr., 1978 , 129, 3, 157-165.
- 100 - **HAMMERSEN G. and all.**
Maple syrup urine disease : emergency treatment of the neonate.
Monogr. Hum. Genet., 1978, 9, 84-89.
- 101 - **HARKNESS R.A, COCKBURN F. and all.**
A new variety of maple syrup urine disease.
Ann. Clin. Biochem, 1977, 14, 146-148.
- 102 - **HARPER P. A. W., HEALY P. J., DENNIS J.A.**
Animal model of human disease. Maple syrup urine disease (branched chain ketoaciduria).
Am. J. of. Patho., 1990 , 136, 6, 1445-1447
- 103 - **HARRIS R. A. and all.**
Regulation of branched chain alpha- ketoacid dehydrogenase complex by covalent modification.
Advan. Enz. Regul, 1986, 25, 219- 237.
- 104 - **HARRIS R. A. and all.**
Regulation of the branched- chain alpha ketoacid dehydrogenase and elucidation of a molecular basis for maple syrup urine disease.
Adv. Enzyme. Regul, 1990, 30, 245-263.
- 105 - **HARRIS R.J.**
Infection in maple syrup urine disease.
Lancet, 1971 , 2, 813-814.

- 106 - **HARTEMANN E., LARBRE F., COLLOMBEL C. et coll.**
Un cas de leucinose : évolution et problèmes thérapeutiques au cours de la première année de la vie.
Pédiatrie, 1969, 24, 3, 287-311
- 107 - **HAYMOND M. W., KARL I. E. and all.**
Hypoglycemia and maple syrup urine disease : defective gluconeogenesis.
Pediatr. Res., 1973, 7, 500-508.
- 108 - **HAYMOND M. W., EHUD BEN GALIM, STROBEL K. E.**
Glucose and alanine metabolism in children with maple syrup urine disease.
J. Clin. Invest, 1978, 62, 398.
- 109 - **HEMMING B. C. and all.**
High- pressure liquid chromatography of alpha- keto acid 2,4 dinitrophenylhydrazones.
Anal. Biochem, 1979 , 92, 1, 31-40.
- 110 - **HERCBERG S., DUPIN H., PAPOZ L., GALAN P.**
Le dépistage systématique des maladies métaboliques congénitales.
Nutrition et Santé Publique : approche épidémiologique et politiques de prévention, p. 615-633.
- 111 - **HERRING W. J. and all.**
Molecular genetic basis of maple syrup urine disease in a family with two defective alleles for branched chain acetyltransferase and localization of the gene to human chromosome 1.
Am. J. Hum. Genet, 1991 , 48, 2, 342-350.
- 112 - **HOLMGREN G. and all.**
Intermittent neurological symptoms in a girl with a maple syrup urine disease (M. S. U. D.) variant.
Neuropediatrics, 1980 , 11, 4, 377-383.

- 113 - HU C. W. C., LAU K. S., GRIFFIN T.A., CHUANG J.L., FISHER C.W., COX R. P., CHUANG D.T.**
Isolation and sequencing of a c. D N A encoding the decarboxylase (E₁) alpha precursor of bovine branched- chain alpha- keto acid dehydrogenase complex.
J. Biol. Chem, 1988 , 263, 18, 9007-9014.
- 114 - HUMBEL R.**
Maladies du système nerveux central avec élimination urinaire pathologique d' acides alpha cétoniques.
L' encéphale, 1965 : 174- 186.
- 115 - HUTSON S. M and all.**
Blood and tissue branched- chain amino and alpha- keto acid concentrations : effect of diet, starvation, and disease.
Am. J. Clin. Nutr., 1981 , 34, 2, 173-183.
- 116 - INDO Y. and all.**
Alterated kinetic properties of the branched chain alpha- keto acid dehydrogenase complex due to mutation of the beta- subunit of the branched chain alpha-keto acid decarboxylase (E₁) componnet in lymphoblastoid cells derived from patients with maple syrup urine disease.
J.Clin. Invest., 1987 , 80, 1, 63-70.
- 117 - INDO Y. and all.**
A structural abnormality of E₁ component of the branched chain alpha keto acid dehydrogenase complex in maple syrup urine disease
J. Inher. Metab. Dis., 1987, 10 ,3, 281-283.
- 118 - INDO Y. and all.**
Maple syrup urine disease : a possible biochemical basis for the clinical heterogeneity.
Hum. Genet., 1988 , 80 ,1, 6-10.

- 119 - **IINUMA K. and all.**
Electroencephalograms in a case of maple syrup urine disease :
their relation to serum levels of branched- chain amino acids.
Tohoku. J. Exp. Med, 1976, 120 , 2, 191-195.
- 120 - **ISSACHAR D and all.**
Diagnosis of disorders in amino acid metabolism by chemical
ionization mass spectrometry.
Clin. Chim. Acta, 1976 73, 2, 307-314.
- 121 - **JAKOBS C., SOLEM E., EK J., HALVORSEN K., JELLUM E.**
Investigation of the metabolic pattern in maple syrup urine
disease by means of glass capillary gas chromatography and
mass spectrometry.
J. Chromatogr, 1977, 143, 31.
- 122 - **JINNO Y. and all.**
Study on established lymphoid cells in maple syrup urine
disease.
Correlation with clinical heterogeneity.
Human. Genet, 1984, 65, 4, 358-361.
- 123 - **JONES C., MOORE E. E.**
Isolation of mutants lacking branched chain amino acid
transaminase.
Somatic. Cell. Genet, 1976, 2, 235.
- 124 - **JONHSON W. A, CONNELLY J. L.**
Cellular localization and characterzation of bovine liver
branched chain alpha keto acid dehydrogenase.
Biochemisty, 1972, 11, 1967.
- 125 - **KAPLAN J. C, DELPECH M.**
Biologie moleculaire et medecine.
Medecine Science, 1990, édition Flammarion, p. 437.

- 126 - **KAZY Z., ROZOVSKY V. S., BAKHAREV V. A.**
Chorion biopsy on early pregnancy : a method of early prenatal diagnosis for inherited disorders.
Prenat. Diagn., 1982, 2, 39- 45.
- 127 - **KIEL F. W.**
Army experience with certain infant metabolic disorders.
Milit. Med., 1979 , 144, 7, 452-455.
- 128 - **KINDT E. and HALVORSEN S.**
The need of essential aminoacids in children.
An evaluation based on the intake of phenylalanine, tyrosine, leucine, isoleucine and valine in children with phenylketonuria, tyrosine aminotransferase defect, and maple syrup urine disease.
Am. J. Clin. Nutr., 1980 , 33, 2, 279-286.
- 129 - **KODAMA S. and all.**
Mild variant of maple syrup urine disease.
Europes. J. Pediatr., 1976 , 124, 1, 31-36.
- 130 - **KOVACS J, KISS P.**
Mild variant of maple syrup urine disease.
Acta. Paediatr Acad. Sci. Hung.,1978, 19, 2, 137-143.
- 131 - **KOVACS J.**
Detection of maple syrup urine disease on resin coated chromatoshets.
Acta. Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung., 1979, 14, 3, 119-120.
- 132 - **KUHARA T. and all.**
Chemical diagnosis of dihydrolipoyl dehydrogenase deficiency.
J. Inherit. Metab. Dis., 1984, 7, suppl 2, 115-116.

- 133 - LANGENBECK U., RUDIGER H. W and all.**
Evaluation of a heterozygote test for maple syrup urine disease in leucocytes and cultured fibroblasts.
Humangenetik, 1971, 11, 304-315.
- 134 - LANGENBECK U., HOINOWSKI A., MANTEL K., MOHRING H. U.**
Quantitative gas chromatography of alpha keto acids from urine as their O- trimethylsilyl quinoxalinol derivatives.
J. Chromatogr, 1977, 14, 339.
- 135 - LANGENBECK. U, WENDEL. U and all.**
Correlations between branched- chain amino acids and branched- chain alpha- keto acids in blood in maple syrup urine disease.
Clinica. Chimica. Acta, 1978, 88, 2, 283-291.
- 136 - LANGENBECK. U .**
Two different forms of maple syrup urine disease in a single family (letter).
Hum. Genet, 1986 , 72, 3, 279.
- 137 - LAPLANE R, ETIENNE M, FONTAINE J. L, GRAVELEAU D, GRIMFELD A, LASFARGUES G, POLONOVSKI CI.**
Génopathies métaboliques.
Abrégés de pédiatrie, 1986, édition IV, Masson : 448-450.
- 138 - LEEMING R. J, BROWN S. M, BLAIR J. A.**
Regulation of pterin synthesis.
Arch. fr. Pediatr, 1983 , 40, 223-225.
- 139 - LEHNERT W and WERLE E.**
Elevated excretion of N. acetylated branched- chain amino acids in maple syrup urine disease.
Clinica. Chimica. Acta, 1988, 172,123-126.

- 140 - LIE I.E and all.**
Tailoring of the diet for the individual in maple syrup urine disease : long- term home dietary treatment of an adult patient with M. S. U. D by monitoring of daily intake with a personal computer. A case report.
Hum. Nutr. Appl. Nutr., 1985 , 39, 2, 130-136.
- 141 - LINNEWEH F., SOLCHER H.**
Uber den einfluss diateischer prophylaxe auf die myelogenese bei der leucinose.
Klein. Wschr., 1965, 43, 926.
- 142 - LITWER S. and all.**
Mitochondrial import and processing of an in vitro synthesized human prebranched chain acyltransferase fragment.
Am. J. Human. Genet., 1988, 43, 5, 764-769.
- 143 - LITWER S., HERRING J., DANNER D. J.**
Reversion of the Maple Syrup Urine Disease phenotype of impaired branched chain alpha- ketoacid dehydrogenase complex activity in fibroblasts from an affected child.
Biol. Chem., 1989, 264, 25, 14597-14600.
- 144 - LOMBECK I. and all.**
Trace element disturbances in dietetically treated patients with phenylketonuria and maple syrup urine disease.
Monogr. Hum. Genet, 1978, 9, 114-117.
- 145 - LOUISOT P.**
Biochimie générale et medecine structurale métabolique et sémiologique, édition SIMEP, Paris.
- 146 - LUNGAROTTI M. S and all.**
Cerebral edema in maple syrup urine disease.
Am. J. Dis. Child, 1982, 136, 7, 648.

- 147 - **LYON I. C. T and PARSLOW M. I.**
Antenatal diagnosis of maple syrup urine disease.
Austr. Pediatr. J., 1979, 15, 3, 183.
- 148 - **LYONS L. B, COX R. P, DANCIS J.**
Complementation analysis of maple syrup urine disease in heterokaryons derived from cultured human fibroblasts.
Nature, 1973, 243, 533.
- 149 - **MANTOVANI J. F and all.**
M. S. U. D : presentation with pseudotumor cerebri and C. T abnormalities.
J. Pediatr, 1980, 96, 2, 279-281.
- 150 - **MARSHALL J. R and all.**
Maple syrup urine disease : response to dietary modifications.
J. A. O. A, 1979, 79, 1, 98-104.
- 151 - **MARTIN D. W, MAYES P. A, RODWELL V. W.**
Biosynthèse des acides aminés.
Précis de biochimie de Harper, 1985, édition VI, p. 299- 307 et 680.
- 152 - **MATTHEWS D. E and all.**
Alloisoleucine formation in maple syrup urine disease : isotopic evidence for the mechanism.
Pediatr. Res, 1980, 14, 7, 854-857.
- 153 - **MATSUDA I, NOBUKUNI Y and all.**
A T- To- A substitution in the E₁ alpha subunit gene of the branched- chain alpha- ketoacid dehydrogenase complex in two cell lines derived from Menonite maple syrup urine disease patients.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 1990, 172, 2, 646-651.

- 154 - **MENKES J. H and all.**
New syndrome progressive infantile cerebral dysfunction associated with unusual urinary substance.
Pediatrics, 1954, 14, 462.
- 155 - **MENKES J. M.**
Maple syrup urine disease : isolation and identification of organic acids in the urine.
Pediatrics, 1964, 33, 964.
- 156 - **MIKATI M. A and all.**
Maple syrup urine disease with increased intracranial pressure.
Am. J. Dis. Child, 1982, 136, 7, 642-643.
- 157 - **MITSUBUCHI H, NOBUKUNI Y and all.**
Maple syrup urine disease caused by a partial deletion in the inner E₂ core domain of the branched chain alpha- keto acid dehydrogenase complex due to aberrant splicing.
J. Clin. Invest, 1991, 87, 4, 1207-1211.
- 158 - **MUNNICH A., SAUDUBRAY J. M and all.**
Déficits multiple des carboxylases. Une maladie métabolique vitamino dépendante curable par la biotine.
Arch. Fr. Pediatr, 1981, 38 ,2, 83-90.
- 159 - **MUNNICH A and all.**
Congenital lactic acidosis alpha ketoglutaric aciduria and variant form of maple syrup urine disease due to a single acid defect : dihydrolipoyl dihydrogenase deficiency.
Acta. Paediatr. Scand, 1982 , 71,1, 167-171.
- 160 - **NADLER H. L.**
Tissues culture and antenatal detection of molecular disease.
Bioch, 1972, 54 , 677.

- 161 - **NAUGHTEN E. R, JENKINS J, FRANCIS D. E. M and LEONARD J. V.**
Outcome of maple syrup urine disease.
Arch. Dis. Child, 1982, 57, 12, 918-921.
- 162 - **NAYLOR S. L, BUSBY L. L, KLEBE R. J.**
Biochemical selection systems for mammalian cells : the essential amino- acids.
Somatic. Cell. Genet, 1976, 2 , 93.
- 163 - **NAYLOR E. W and all.**
Newborn screening for maple syrup urine disease (branched chain ketoaciduria).
Pediatrics, 1978, 61, 2, 262-266.
- 164 - **NAYLOR S. L, SHOWS T. B.**
Branched chain aminotransferase deficiency in Chinese hamster cells complemented by two independant genes of human chromosomes 12 and 19.
Somatic. Cell. Genet, 1980, 6 , 641.
- 165 - **NOBUKUNI Y, MITSUBUCHI H and all.**
Maple syrup urine disease. Complete primary structure of the E₁ beta subunit of human branched chain alpha- ketoacid dehydrogenase complex deduced from the nucleotide sequence and a gene analysis of patients with this disease.
J. Clin. Invest, 1990, 86, 1, 242-247
- 166 - **NOTES PERSONNELLES SUR LA JOURNEE SCIENTIFIQUE S. F. B. C.**
Les maladies héréditaires du métabolisme : du dépistage à la biologie moléculaire.
Hopital Necker, Enfants malades, 1987, Paris.

- 167 - **NULLET MARC VERGNES F.**
La leucinose intermittente : à propos d' une observation.
Thèse Medecine Toulouse 1974.
- 168 - **ODESSEY R., GOLDBERG A. L.**
Leucine degradation in cell free extracts of skeletal muscle.
Biochem. J., 1979, 178, 475.
- 169 - **PANG C. P and all.**
Maple syrup urine disease in HONG KONG (letter).
Aust. Paediatr. J, 1987, 23, 3, 205.
- 170- **PARSONS H G and all.**
Branched- chain alpha- keto acids for the diagnosis of maple
syrup urine disease. (letter).
The New England Journal of Medicine, 1987, 316, 15, 951
- 171 - **PARSONS H G and all.**
Evaluation of branched- chain amino acid intake in children
with maple syrup urine disease and methylmalonic aciduria.
J. Inherited. Metab. Dis., 1990, 13, 2, 125- 136.
- 172 - **PELMONT J.**
Enzymes, 1989, Presses universitaires de Grenoble, p. 11.
- 173 - **PETIT F. H., YEAMAN S. J., REED L. J**
Purification and characterization of branched chain alpha keto
acid dehydrogenase complex of bovine kidney.
Proc. Nat. Acad. Sci, 1978, 75, 4881.
- 174 - **POENARU L.**
Le diagnostic prénatal des maladies héréditaires du
métabolisme.
La Revue du Praticien, 1987, 37, 43, 2620-2627.

- 175 - POTASHNIK R, CARMİ R, SOFER S, BASHAN U and ABELIOVICH D.**
Maple syrup urine disease in a Bedouin tribe : pre and post natal diagnosis.
Israel Journal of Medical Sciences, 1987 , 23, 8, 886-889.
- 176 - PUESCHEL S. M.**
Thiamine non- responsive intermittent branched- chain ketoaciduria in a Laotian child.
J. Inherited. Metab. Dis, 1986, 9, 1, 72.
- 177 - RADECK W and all.**
Simple method for rapid quantification of branched- chain 2-oxo acids in physiological fluids as quinoxalinol derivatives by high- performance liquid chromatography.
J. Chromatogr, 1988, 432, 297- 301.
- 178 - RANDLE P. J.**
Regulation of the mitochondrial branched chain 2- oxoacid dehydrogenase complex of animal tissues by reversible phosphorylation.
Enz. Reg. Rev. Phos, 1984, p. 1- 26.
- 179 - REED L. J. and all.**
Pyruvate dehydrogenase.
The enzyme, 1987, 18, 77- 95.
- 180 - RELIER J. P., LAUGIER J., SALLE B. L.**
Médecine périnatale (foetus et nouveau né), 1989, édition Médecine- Sciences Flammarion, p. 115- 128 et 575- 590.
- 181 - RING E. and all.**
Clearance of toxic metabolites during therapy for inborn errors of metabolism (letter).
J. Pediatr, 1990 , 117, 2 part 1, 349-350.

- 182 - ROUSSON R. and GUIBAUD P.**
Long term outcome of organic acidurias : survey of 105 French-cases (1967- 1983).
J. Inher. Metab. Dis, 1984, 7 suppl 1, 10- 12.
- 183 - RUDIGER H. W., LANGENBECK U. and all.**
Defective decarboxylase in branched- chain ketoacid oxydase multienzyme complex in classic type of maple syrup urine disease.
Humangenetik, 1972, 14, 257- 263.
- 184 - RUTLEDGE S. L and all.**
Neonatal hemodialysis : effective therapy for the encephalopathy of inborn errors of metabolism.
J. of. Pediatrics, 1990 , 116, 1, 125- 128.
- 185 - SAUDUBRAY J. M., FOURNET J. P., CLOUP M.**
Intérêt de la dialyse péritonéale dans le traitement d'urgence des maladies métaboliques d'origine constitutionnelle révélées dans la période néonatale.
Ann. Med. Interne., 1971, 122, 12, 1279- 1283.
- 186 - SAUDUBRAY J. M. et BOISSE J.**
Tentatives thérapeutiques dans les amino acidopathies.
Ann. Biol- Clin, 1974, 32, 461- 471.
- 187 - SAUDUBRAY J. M. and all.**
Traitement d'urgence des amino acidopathies à révélation néonatale.
Arch. Franç. Pédiatr, 1979, 36, 969-980.
- 188 - SAUDUBRAY J. M. and all.**
Hétérogénéité de la leucinose. Corrélations entre l' aspect clinique, la tolérance protéique et le déficit enzymatique.
Arch. Fr. Pédiatr, 1982, 39, 735- 740.

- 189 - **SAUDUBRAY J. M. et coll.**
Diagnostic clinique des amino acidopathies à révélations aigue tardive.
Entretiens de Bichat, 1983, p. 16- 18.
- 190 - **SAUDUBRAY J. M. and all.**
Neonatal management of organic acidurias. Clinical update.
J. Inher. Metab. Dis., 1984, 7 suppl 1, 2- 9.
- 191 - **SAURA R.**
La leucinose intermittente à propos d' un cas.
Thèse medecine Limoges., 1981.
- 192 - **SHADEWALDT P. and all.**
Comparison of the catabolism of branched- chain L- amino acids in cultured humain skin fibroblasts.
Pediatr. Res, 1987, 22, 5, 591- 594.
- 193 - **SCHADEWALDT P. and all.**
Functional differences in the catabolism of branched- chain L- amino acids in cultured normal and maple syrup urine disease fibroblasts.
Biochem. Med. Metab. Biol, 1989 , 41, 2, 105- 106.
- 194 - **SCHADEWALDT P. and all.**
Analysis of maple syrup urine disease in cell culture : use of substrates.
Clin. Chim. Acta, 1989, 184, 1, 47- 56.
- 195 - **SCHADEWALDT P. and all.**
On the mechanism of L- alloisoleucine formation : studies on a healthy subject and in fibroblasts from normals and patients with maple syrup urine disease.
J. Inherited. Metab. Dis, 1990, 13, 2, 137- 150.

- 196 - **SCHAPIRA G.**
Eléments de Biochimie Clinique et Physiologique, 1981, édition
Medecine- Sciences Flammarion, p. 91-93 et 192-193.
- 197 - **SCHULMAN J. D. and all.**
A new variant of maple syrup urine disease (branched chain
ketoaciduria).
Amer. J. of. Med, 1970, 49, 118- 124.
- 198 - **SCRIVER C. R and all.**
Aminoacid metabolism and its disorders.
Saunders, édition Philadelphia, 1973, 10 .
- 199 - **SCRIVER C. R. and all.**
So - called thiamin responsive maple syrup urine disease : 15-
year follow- up of the original patient.
J. Pediatr, 1985, 107, 5, 763- 765.
- 200 - **SHIGEMATSU Y. and all.**
Organic acids and branched- chain amino acids in body fluids
before and after multiple exchange transfusions in maple syrup
urine disease.
J. Inherited. Metab. Dis, 1983, 6, 4, 183- 189.
- 201 - **SHIH V. E.**
Maple syrup urine disease.
N. Engl. J. Med, 1984, 310, 9, 596- 597
- 202 - **SIMONI G. and all.**
Diagnostic application of first trimester trophoblast sampling
in 100 pregnancies.
Human Genet, 1984, 66 ,252- 259.

- 203 - SINGH S., WILLERS I., GOEDDE H. W.**
Heterogeneity in maple syrup urine disease : aspects of cofactors requirements and complementation in cultured fibroblasts.
Clin. Genet., 1977, 11, 277.
- 204 - SINGH S. and all.**
Heterogeneity in maple syrup urine disease : aspects of cofactor requirement and complementation in cultured fibroblasts.
Clin. Genet., 1977, 11, 4, 277- 284.
- 205 - SINGH S. and all:**
Monoamine oxidase and catechol- o- methyltransferase activity in cultured fibroblasts from patients with maple syrup urine disease, lesch- nyhan syndrome and healthy controls.
Clin. Genet., 1979 , 15, 2, 153- 159.
- 206 - SKAPER S. D. and all.**
Maple syrup urine disease : branched- chain amino acid concentrations and metabolism in cultured human lymphoblasts.
Biochem. Genet., 1976 , 14, 7- 8, 527- 539.
- 207 - SNYDERMAN S. E, NORTON P. M and all.**
Maple syrup urine disease with a particular reference to dietotherapy.
Pediatrics, 1964, 34, 454.
- 208 - SNYDERMAN S. E and all.**
Newborn screening for maple syrup urine disease.
J. Pediatr., 1985 , 107, 2, 259- 261.
- 209 - SNYDERMAN S. E and all.**
Treatment outcome of maple syrup urine disease.
Acta .Paediatr. Jpn. Overseas. Ed., 1988 , 30, 4, 417- 424.

- 210 - SNYDERMAN S. E.**
The dietary therapy of inherited metabolic disease.
Prog. food. nut. science., 1975, 1, 7- 8, 507- 530.
- 211 - SOLTESZ G., JENKINS P. A., AYNSLEY- GREEN A.**
Hypoglycemia in classical maple syrup urine disease is not due to hyperinsulinism.
J. Inher. Metab. Dis., 1983, 6, 178.
- 212 - SUZUKI S. and all.**
Cranial computed tomography in a patient with a variant form of maple syrup urine disease.
Neuropediatrics, 1983 , 14, 2, 102- 103.
- 213 - TAKETOMI T. and all.**
Abnormal protein and lipid compositions of the cerebral myelin of a patient with maple syrup urine disease.
Jpn. J. Exp. Med., 1983 , 53, 2, 109- 116.
- 214 - TANAKA K., WEST DULL A., HINE D. G, LYNN T. B.**
A gas chromatographic method for analysis of urinary organic acids.
Clin. Chem, 1980, 26, 1847.
- 215 - TANAKA K., ROSENBERG L. E.**
Disorders of branched chain amino acid and organic acid metabolism. In Stanbury J. B, Wyngaarden J. B, Fredrickson D. S, Goldstein J. L, Brown M. S.
The metabolic basis of inherited disease, New York, Mac Graw Hill, édition V, 1983 : 440- 479.
- 216 - THOMPSON G. N. and all.**
Protein and leucine metabolism in maple syrup urine disease.
Am. J. Physiol., 1990 , 258, 4 pt 1, 654-660.

- 217 - **THOMPSON G. N. and all.**
In vivo enzyme activity in inborn errors of metabolism.
Metabolism, 1990, 39, 8, 799- 807.
- 218 - **TOWNSEND I. and all.**
Total parenteral nutrition therapy of toxic maple syrup urine disease.
Am. J. Clin. Nutr, 1982, 36, 2, 359- 365.
- 219 - **UZIEL G. and all.**
C. T and M. R. I in maple syrup urine disease.
Neurology, 1988, 38, 3, 486- 488.
- 220 - **VERDU A. and all.**
Maple syrup urine disease variant form : presentation with psychomotor retardation and C. T scan abnormalities.
Acta. Paediatr. Scand, 1985, 74, 5, 815- 818.
- 221 - **VIDAILHET M. et coll.**
Aspects électro- cliniques des leucinoses.
Rev. E. E. G Neurophysiol, 1978, 8, 1, 61- 70.
- 222 - **WASTSON J. D, HOPKINS N. H, ROBERTS J. W, STEITZ J. A et WEINER A. H.**
Biologie moléculaire du gène, édition IV, Inter Edition, 1989.
- 223 - **WEIL J. H et coll.**
Biochimie générale, 1990, édition Masson, p. 1- 21 et p. 412- 463.
- 224 - **WEINBERG R.**
Les molécules de la vie.
Pour la Sciences, 1985, édition Fr. de. Scientific. American, 98, 20- 29.

- 225 - WENDEL U. and Claussen. U.**
Antenatal diagnosis of maple syrup urine disease.
The Lancet, 1979 , 1, 8108, 161- 162.
- 226 - WENDEL U. and all.**
Peritoneal dialysis in maple syrup urine disease : studies on branched- chain amino and keto acids.
Eur. J. Pediatr, 1980 , 134, 1, 57-63.
- 227 - WENDEL U. and all.**
Maple syrup urine disease : alpha- ketoisocaproate decarboxylation activity in different types of cultured amniotic fluid cells.
Prenatal Diagn, 1981 , 1, 4, 235- 240.
- 228 - WENDEL U. and all.**
Maple syrup urine disease. Therapeutic use of insulin in catabolic states.
Eur. J. Pediatr, 1982, 139, 3, 172- 175.
- 229 - WENDEL U. and all.**
Exchange transfusion in acute episodes of maple syrup urine disease. Studies on branched- chain amino and keto acids.
Eur. J. Pediatr, 1982, 138, 4, 293- 296.
- 230 - WENDEL U. and all.**
Maple syrup urine disease.
N. Engl. J. Med., 1983 , 308, 18, 1100- 1101.
- 231 - WENDEL U. and LANGENBECK U.**
Intra cellular levels and metabolism of leucine and alpha- ketoisocaproate in normal and maple syrup urine disease fibroblasts.
Bioch. Med, 1984, 31, 3, 294- 302.

- 232 - WENDEL U. and all.**
Interrelation between the metabolism of L- isoleucine and L-allo- isoleucine in patients with maple syrup urine disease.
Pediatr Res, 1989 , 25, 1, 11-14.
- 233 - WESTALL R. G., DANCIS J., MILLER S.**
Maple sugar urine disease.
Amer. J. Child, 1957, 94, 571.
- 234 - WOOLF L. I.**
Maple syrup urine disease.
Proc. Roy. Soc. Med, 1962, 55, 824.
- 235 - YOSHIDA I and all.**
Metabolism of leucin in fibroblasts from patients with deficiencies in each of the major catabolic enzymes : branched-chain ketoacid dehydrogenase, isovaleryl- Co A dehydrogenase, 3- methylcrotonyl- Co A carboxylase, 3- methylglutaconyl- Co A hydratase and 3- hydroxy- 3 - methylglutaryl- Co A lyase.
J. Neurogenet, 1985 , 2, 6, 413- 424.
- 236 - YOSHIDA I. and all.**
Metabolism of branched- chain amino acids in fibroblasts from patients with maple syrup urine disease and other abnormalities of branched- chain ketoacid dehydrogenase activity.
Pediatr Res, 1986 , 20, 2, 169- 174.
- 237 - ZEE D. S, FREEMAN J. M, HOLTZMAN N. A.**
Ophtalmoplegia in maple syrup urine disease.
J. Pediatr, 1974, 84, 1, 113- 115.

- 238 - ZHANG B. and all.**
c. DNA cloning of the E₁ alpha subunit of the branched- chain alpha- keto acid dehydrogenase and elucidation of a molecular basis for maple syrup urine disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci, 1989, 573, 130- 136.
- 239 - ZHANG B and all.**
Evidence for both a regulatory mutation and a structural mutation in a family with maple syrup urine disease.
J. Clin. Invest, 1989 , 83, 4, 1425- 1429.
- 240 - ZHANG B. and all.**
Sequence of the E₁ alpha subunit of branched- chain alpha- ketoacid dehydrogenase in two patients with thiamine responsive maple syrup urine disease.
Am. J. Hum. Genet, 1990 , 46, 4, 843- 846.
- 241 - ZIPF W. B and all.**
Valine- toxic intermittent maple syrup urine disease : a previously unrecognized variant.
Pediatrics, 1979 , 63, 2, 286- 294.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

	Pages
PLAN	6
CHAPITRE I - INTRODUCTION	14
CHAPITRE II - HISTORIQUE	17
CHAPITRE III - METABOLISME DES ACIDES AMINES RAMIFIES	22
I - RAPPEL SUR LES ACIDES AMINES	23
A - Acides aminés indispensables dans l'alimentation	23
1 - Biosynthèse des acides aminés indispensables dans l'alimentation à partir du glutamate	23
2 - Biosynthèse des acides aminés indispensables dans l'alimentation à partir de l'aspartate	23 bis
3 - Biosynthèse des acides aminés indispensables dans l'alimentation à partir d'intermédiaires amphiboliques	23 bis
B - Acides aminés non indispensables dans l'alimentation	23 bis
1 - formés à partir d'intermédiaires amphiboliques	24

2 - formés à partir d'autres acides aminés non indispensables dans l'alimentation	24
3 - formés à partir d'acides aminés indis- pensables dans l'alimentation	24
C - Evaluation des besoins et des apports en pro- téines et en acides aminés	24
II - CLASSIFICATION DES ACIDES AMINES	26
A - Les acides aminés aliphatiques	26
1 - Les acides aminés à chaîne hydrocarbonée	26
2 - Les acides aminés hydroxylés	28
3 - Les acides aminés soufrés	28
4 - Les acides aminés décarboxyliques et leurs amides	29
5 - Les acides aminés basiques	30
B - Les acides aminés cycliques	31
1 - Les acides aminés aromatiques	31
2 - Les acides aminés hétérocycliques	32
III - LES VOIES METABOLIQUES CONDUISANT A LA FORMATION DE LA LEUCINE, DE LA VALINE, DE L'ISOLEUCINE	32
1 - La leucine	32
2 - La valine et l'isoleucine	34

IV - METABOLISME DES ACIDES AMINES RAMIFIES	34
A - Définition	34
1 - Besoins minimums	37
2 - Concentration physiologique	37
B - Métabolisme normal des acides aminés à chaîne ramifiée	39
1 - Désamination et formation des acides cétoniques	39
2 - Décarboxylation oxydative des acides alpha cétoniques	41
3 - Dégradation des acides gras	45
4 - Les étapes ultérieures	46
V - METABOLISME ANORMAL DE LA L ISOLEUCINE	46
CHAPITRE IV - CAS CLINIQUE	54
I - ANTECEDENTS PERSONNELS	55
II - ANTECEDENTS FAMILIAUX	57
III - HISTOIRE DE LA MALADIE	58

IV	- EXAMEN A L'ENTREE DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE, à 19 heures	58
A	- Clinique	58
B	- Examens complémentaires	59
C	- Traitement	59
V	- EVOLUTION DANS LE SERVICE	59
A	- 15 Mai 1991 à 22 heures	59
	1 - Examen clinique	59
	2 - Examens complémentaires	59
	3 - Traitement	60
B	- 16 Mai 1991	60
	1 - Examen clinique	60
	2 - Examens complémentaires	60
C	- Transfert vers 18 heures en réanimation infantile	61
	1 - Examen clinique	61
	2 - Examens complémentaires	62
	3 - Traitement	62
D	- 17 Mai 1991 à 8 heures	62
	1 - Examen clinique	62
	2 - Examens complémentaires	63
	3 - Traitement	63
E	- 17 Mai 1991 à 23 heures	63
	1 - Examen clinique	63
	2 - Examens complémentaires	64
	3 - Remarques	64

VI	- EN RESUME	65
CHAPITRE V	- SEMIOLOGIE CLINIQUE	74
I	- LA FORME AIGUE CLASSIQUE NEONATALE	75
A	- L'age du debut	75
B	- Les troubles digestifs	75
1	- Le refus de la tete	75
2	- Diminution puis abolition du reflexe de suction	76
3	- Troubles de la deglutition	76
4	- Les vomissements	76
C	- Les troubles respiratoires	76
1	- Il s'agit d'irregularites respiratoires	76
2	- puis des apnees	77
3	- Les crises de cyanose	77
4	- L'enfant peut egalement faire	77
D	- Les troubles neurologiques	77
1	- Des modifications de la conscience	78
2	- Des perturbations du tonus	78
3	- Des crises convulsives cloniques ou tonico-cloniques	79
4	- Des mouvements anormaux	79
5	- Des troubles des reflexes archaïques	80

E	- Autres signes cliniques	80
	1 - L'atteinte oculaire	80
	2 - Signes d'hypertension intra-crânienne	81
	3 - L'atteinte cutanée	81
	4 - L'atteinte ORL	81
	5 - L'atteinte musculaire	81
F	- L'odeur	81
G	- Evolution	82
II	- LA FORME INTERMITTENTE	83
A	- Le début est constamment retardé	83
B	- Les accès	83
	1 - sont le plus souvent déclenchés par	83
	2 - débutent fréquemment par	84
	3 - l'évolution	84
C	- L'absence d'atteinte mentale	85
D	- Remarques	85
III	- LA FORME INTERMEDIAIRE	86
IV	- LA FORME THIAMINO-DEPENDANTE	88

V	- DEFICIT EN DIHYDROLIPOYL DESHYDROGENASE	88
CHAPITRE VI	- EXAMENS PARACLINIQUES ET DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES	91
I	- SIGNES BIOLOGIQUES DE LA MALADIE	92
A	- Signes d'orientation	92
1	- Odeur des urines	92
2	- Réactions chimiques non spécifiques des urines et du sang	93
a)	Recherche d'acides alpha cétoniques ramifiés en excès	93
---	> réaction au perchlorure de fer	93
---	> réaction à la dinhytro 2,4 phényl hydrazine	94
---	> recherche des corps cétoniques	95
b)	Recherche d'acides aminés ramifiés en excès	95
---	> test à la ninhydrine	95
---	> test de Guthrie	96
---	> chromatographie unidimensionnelle sur papier	96
B	- Signes de certitudes	98
1	- Augmentation urinaire et plasmatique des 3 acides aminés ramifiés	99

a) Méthode semi-quantitative	99
---> chromatographie unidimensionnelle	99
sur couche mince ou sur papier	
---> chromatographie bidimensionnelle	100
sur papier	
b) méthode quantitative	101
---> chromatographie sur colonne de	101
résines échangeuses d'ions	
c) résultats	103
2 - Augmentation nette des acides alpha	105
cétoniques sanguins et urinaires dérivés	
des acides aminés à chaîne ramifiée	
a) Méthode	105
---> méthode de séparation et d'identi-	105
fication	
---> méthode de dosage	106
b) résultats	110
C - Signes secondaires	112
D - Examens biologiques standards non spécifiques	112
1 - pH - réserve alcaline	112
2 - Glycémie	113
3 - Numération de la formule sanguine (NFS)	114
4 - Bilan phospho-calcique	114
5 - Ionogramme	114
6 - Le dosage de	114
7 - Divers	115

II - EXAMENS PARACLINIQUES SPECIALISES	115
1 - Signes oculaires	115
2 - Liquide céphalo-rachidien	115
3 - Ponction sous-durale et ponction ventricu- laire	116
4 - Electroencéphalogramme	116
5 - Encéphalographie gazeuse	116
6 - Scanner	116
7 - I.R.M.	117
8 - Mesure de la pression intra-crânienne	117
CHAPITRE VII - ANATOMIE PATHOLOGIQUE	134
I - LESIONS DES ORGANES	135
A - Le système nerveux	135
1 - Le cerveau	135
a) étude macroscopique	135
b) étude microscopique	137
2 - Les noyaux gris et le cervelet	139
3 - Le système nerveux périphérique	140
B - Lésions des autres organes	141
1 - Les poumons	141
2 - Le foie	141
3 - Le coeur	141
4 - Les reins	141

5 - La médullo-surrénale	142
6 - Des foyers hémorragiques disséminés	142
7 - Remarque	142
II - ETUDE HISTOCHIMIQUE	143
1 - L'état spongieux	143
2 - Etude de la myéline et des retentissements de la diététique	143
CHAPITRE VIII - SEMIOLOGIE BIOCHIMIQUE	152
I - INTRODUCTION	153
II - LES DONNEES BIOLOGIQUES	153
A - Le déficit enzymatique	153
1 - Preuves indirectes	154
2 - Preuves directes	154
3 - Dosages enzymatiques	155
4 - Progrès dans la compréhension de la décarboxylation oxydative	161
5 - Effet de l'Insuline sur la cinétique de leucine dans la leucinose	165
B - Les anomalies secondaires	165
1 - La présence d'allo L isoleucine	165

2 -	Elévation des dérivés indoliques urinaires	166
3 -	L'hypoglycémie	166
4 -	Augmentation de l'acide alpha céto glutarique	166
5 -	Hyperuricémie	166
III -	LES SYMPTOMES	167
1 -	L'odeur des urines	167
2 -	Les signes cliniques de la maladie	167
IV -	CAS PARTICULIERS DE LA FORME THIAMINO DEPENDANTE	171
CHAPITRE IV -	ETUDE GENETIQUE	173
I -	LE DEPISTAGE DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME : PRINCIPES GENERAUX	174
1 -	Les maladies en cause	174
2 -	Les source d'erreurs du diagnostic	176
3 -	Les principes généraux de l'exploration	177
II -	FREQUENCE, TRANSMISSION ET REPARTITION GEOGRA- PHIQUE DE LA LEUCINOSE	179

III - LE DEPISTAGE NEONATAL OU METHODE DE "SCREENING"	181
1 - L'intérêt de faire un dépistage systématique biologique chez le nouveau-né	181
2 - Y'a-t-il ou non intérêt à faire un dépistage systématique de masse de la leucinose ?	182
a) ici, l'hérédité est autosomique récessive	182
b) mais la fréquence de l'affection est un élément défavorable	183
c) les modalités de dépistage	183
d) le traitement	184
3 - Méthode de dépistage néonatal de la leucinose	184
a) sur les urines	184
b) sur le sang	185
4 - Remarques	188
IV - METHODES D'ETUDES DES HETEROZYGOTES	188
1 - Les épreuves de charge en acides aminés ramifiés	189
a) en leucine	189
b) en céto-leucine	189
2 - Mesure de l'activité décarboxylasique	190
a) soit à partir de sang total	190

b)	soit à partir des leucocytes péri-	190
	phériques	
c)	soit à partir des lymphocytes sur les	191
	3 céto acides marqués au ¹⁴ C	
3 -	Etude enzymatique des cultures de fibro-	192
	blastés cutanés	
4 -	Utilisation de cellules lymphoblastiques	192
	transformées par un virus	
V	- DIAGNOSTIC ANTENATAL	193
1 -	Généralités sur le diagnostic prénatal des	193
	maladies héréditaires du métabolisme	
a)	le matériel biologique foetal	194
b)	les méthodes employées	196
c)	les anomalies biologiques détectées	196
2 -	Dépistage de la leucinoase par méthode	197
	enzymatique	
VI	- LE CONSEIL GENETIQUE	202
1 -	Aux parents d'abord	202
2 -	Aux frères et soeurs des parents	203
3 -	Aux autres enfants : frères et soeurs du	203
	malade	
VII	- HETEROGENEITE GENETIQUE DE LA LEUCINOSE	204

VIII - GENIE GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	205
1 - Le clonage des gènes humains	205
a) généralités	205
b) les résultats récents du clonage dans le diagnostic de leucinose	207
2 - Le diagnostic biologique par sondes moléculaires	212
3 - La thérapie génique	213
a) le principe	213
b) application à la leucinose	214
CHAPITRE X - DISCUSSION ENTRE NOTRE OBSERVATION ET LA LITTERATURE	216
I - UN BREF RAPPEL DE NOTRE OBSERVATION	217
II - RAPPEL DES DIFFERENTS CAS DE LA LEUCINOSE INTERMITTENTE DE LA LITTERATURE	218
III - ELEMENTS CLINIQUES ORIENTANT VERS UNE LEUCINOSE INTERMITTENTE	223
1 - Circonstances de découverte	223
2 - Les manifestations neurologiques	224
3 - La cétonurie	225
4 - L'acidose métabolique	226

5 - L'hypoglycémie	227
6 - Développement psychomoteur	227
7 - L'évolution des troubles biochimiques	227
8 - L'étude de l'activité décarboxylasique	228
9 - Discussion génétique	228
10 - Remarque	228
IV - EN RESUME	229
CHAPITRE XI - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	231
I - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC CERTAINES PATHOLOGIES AUTRES QUE CELLES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES	232
1 - Les pathologies neurologiques	232
2 - Autres pathologies	233
II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC DEUX DEFICITS ENZYMATIQUES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES QUI MERITENT UNE ATTENTION PARTICULIERE	233
1 - La maladie des urines à odeur de houblon ou maladie de SMITH et STRANG	233
2 - La malabsorption primitive de la méthionine	235
III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC LES AUTRES PATHOLOGIES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES	236

IV	- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES AVEC LA LEUCINOSE, EN FONCTION DES SIGNES CLINIQUES PRINCIPAUX	257
V	- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES AVEC LA LEUCINOSE, EN FONCTION DES SIGNES BIOLOGIQUES PRINCIPAUX	262
CHAPITRE XII - TRAITEMENT		265
I	- LES METHODES D'EPURATION A LA PHASE AIGUE	267
	A - L'exsanguino-transfusion	267
	B - La dialyse péritonéale	269
	C - L'hémodialyse et l'hémofiltration	272
	D - La diurèse osmotique	273
	E - La reprise alimentaire	273
	F - Remarques	274
II	- BUT ET PRINCIPE DU REGIME PAUVRE EN ACIDES AMINES RAMIFIES	276
	1 - Besoins minimums et tolérance en leucine, isoleucine et valine	277
	2 - La composition des aliments	279
	3 - Evaluation des besoins	280
	a) Apport calorique	280
	b) Apports vitaminiques	287

c) Apports minéraux	290
d) Besoin en acides aminés essentiels	291
III - MODALITES PRATIQUES	293
1 - Quelques règles à respecter	293
2 - Le régime comporte 2 parties	295
a) une partie fixe	295
b) une partie variable	295
IV - SURVEILLANCE DU REGIME	297
1 - Surveillance clinique	297
2 - Les contrôles biologiques	302
a) le contrôle des éléments de la maladie proprement dite	302
b) le contrôle des autres métabolismes	302
3 - Contrôle électroencéphalographique	303
V - RESULTAT DU TRAITEMENT DANS LA LEUCINOSE AIGUE NEONATALE	303
VI - LA LEUCINOSE INTERMITTENTE	305
1 - Le traitement des accès	306
2 - Le traitement au long cours	306
3 - Résultat du traitement	308
VII - LA FORME INTERMEDIAIRE	309

VIII - LA FORME THIAMINE DEPENDANTE	309
CHAPITRE XIII - CONCLUSION	312
CHAPITRE XIV - BIBLIOGRAPHIE	315
TABLE DES MATIERES	351
SERMENT D'HIPPOCRATE	370

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 93

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La leucinose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, qui atteint à des degrés variables l'activité enzymatique du complexe deshydrogénase des acides alpha céto ramifiés.

Cinq formes cliniques distinctes sont individualisées : néonatale, intermittente, intermédiaire, thiamino-dépendante et déficit en dihydrolipoyl deshydrogénase.

Le diagnostic est établi devant l'augmentation plasmatique et urinaire des acides aminés ramifiés et de leurs céto acides correspondants. La présence d'allo isoleucine est pathognomonique de la leucinose.

Le dépistage des hétérozygotes permet de donner un conseil génétique. Le diagnostic anténatal est possible dans les familles ayant des antécédents suspects de la maladie.

En phase aigue le traitement fait appel à des méthodes d'épuration et à un régime restrictif en acides aminés ramifiés (leucine, valine et isoleucine), qui sera ensuite régulièrement adapté en fonction des taux sanguins.

Une thérapie génique est envisageable dans un avenir proche.

MOTS CLES :

- Amino acidopathie
- Acides aminés ramifiés
- Autosomique récessive
- Héréditaire
- Leucinose