

# Le déficit en 3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl-CoA lyase, une cause rare P627 d'hypoglycémie de jeûne à évoquer chez l'adulte.

F. Lalmi<sup>a</sup> (Dr), G. Simard<sup>a</sup> (Dr), P. Rodien<sup>a</sup> (Pr), C. Lavigne<sup>a</sup> (Dr)

<sup>a</sup> CHU d'ANGERS, Angers, FRANCE



## Introduction

Le bilan étiologique d'une hypoglycémie de jeûne du sujet non diabétique n'est pas toujours concluant, après l'exclusion des causes endocriniennes et organiques communes. Cependant une hypoglycémie peut être le mode de révélation de troubles métaboliques y compris chez l'adulte (1). Le déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase (DHMG-CL) est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive, classée parmi les aciduries organiques, formes d'erreur innée du métabolisme (EIM). L'HMG-CL, enzyme mitochondriale codée par le gène HMGCL, est impliquée dans la dernière étape du catabolisme de la L-Leucine et dans la cétogenèse à partir de la  $\beta$ -oxydation des acides gras à longue chaîne (AGL) (2). Les patients atteints de ce déficit ont une moindre capacité de synthèse des corps cétoniques (CC), principal substrat énergétique cérébral en période de jeûne (3). Les manifestations cliniques hétérogènes, résultent à la fois du déficit énergétique et de l'accumulation de métabolites (4). Cette maladie est plus prévalente en Arabie saoudite et en Péninsule ibérique.

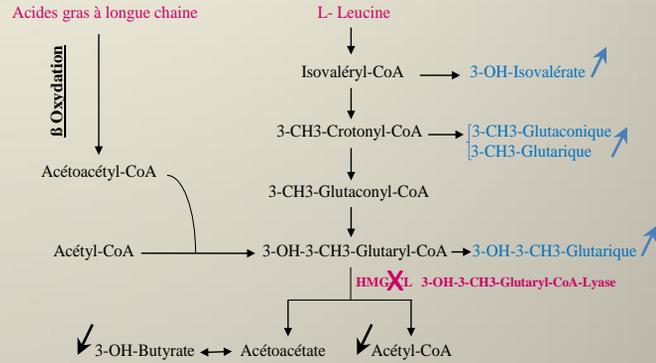


Figure 1.  $\beta$ -oxydation des AGL et catabolisme de la L-Leucine au niveau mitochondrial Hépatique.

## Observation

Une jeune femme Franco-Syrienne âgée de 27 s'est présentée pour des malaises évoluant depuis l'âge de 13 ans avec des accès survenant électivement en périodes de jeûne prolongé et de surmenage. Pour certains épisodes l'hypoglycémie avec signes neuroglycopéniques était documentée. Ces malaises avaient été explorés en neurologie avec diagnostic d'une épilepsie temporale partielle d'origine indéterminée nécessitant un traitement antiépileptique. Sa première grossesse a été marquée par une perte pondérale d'un kilo associée à une nette recrudescence de la fréquence des hypoglycémies et des crises d'épilepsie. L'accouchement a eu lieu à 36 semaines d'aménorrhée donnant naissance à une petite fille présentant un retard de croissance intra utérin sévère évalué à - 3 DS, inexpliqué.



Figure 2. Hypersignal de la moelle cervicale en pondération T2 Flair.

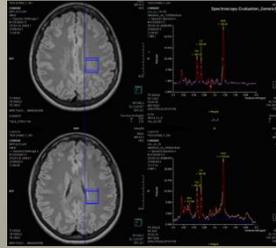


Figure 3. IRM cérébrale + spectroscopie monovoix à TE long et TE court. (TE=temps d'écho). Augmentation des rapports myoinositol/créatine et choline/créatine mesurés à 1.3et 1.24 respectivement au TE court. Augmentation du rapport choline/créatine à 1.27 au TE long.

L'allaitement maternel mené pendant 11 mois était également associé à une majoration de la fréquence des malaises et des crises partielles. Devant l'histoire clinique, la normalité du bilan initial, et la constatation d'une faible production de CC au cours de l'épreuve de jeûne, une erreur innée du métabolisme a été évoquée. La chromatographie des acides organiques urinaires (CAOU) retrouvait une nette augmentation des dérivés de la L-Leucine normalement indétectables chez l'adulte (3-CH3-Glutaconate 395  $\mu$ mol, 3-CH3-glutarate 48  $\mu$ mol, 3-OH-iso-valérate 131  $\mu$ mol, 3-CH3- Crotonyl-Glycine 8  $\mu$ mol, 3-OH-3CH3-Glutarate 599  $\mu$ mol). La biopsie cutanée avec dosage de l'activité fibroblastique d'HMG-CL a révélé un taux normal de 7,8 nmol/min/mg de protéine. L'IRM cérébrale avec des séquences en spectroscopie a mis en évidence des anomalies évocatrices de DHMG-CL (cf Figures 2 et 3). Les deux séquençages génétiques du gène HMGCL n'ont pas retrouvé de mutation pathogène. La patiente a été éduquée au fractionnement des repas en adoptant un régime riche en sucres lents et pauvre en aliments précurseurs (lipides et protides) pour limiter l'accumulation des métabolites toxiques dans l'organisme. Une supplémentation par L-Carnitine 2g/jour a été débutée avec aménagement du temps de travail pour pallier aux longues périodes de jeûne. L'évolution a été marquée par une nette diminution de la fréquence et de l'intensité des hypoglycémies et crises partielles.

## Conclusion

Le DHMG-CL reste un trouble métabolique exceptionnellement évoqué chez l'adulte. Cette observation clinique relate un cas adulte chez qui le diagnostic a été porté tardivement sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques. Il est important de considérer les EIM, tels que le DHMG-CL, dans le diagnostic différentiel des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne inexpliquées. L'élément orientateur est la carence en corps cétoniques appréciable lors d'une épreuve de jeûne. Nous proposons donc d'intégrer leur recherche dans notre arbre décisionnel (Cf Figure 4).

## Bibliographie :

1. Douillard C et al. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:26 .
2. Ashmarina et al. J Lipid Res. 1999 Jan;40(1):70-5.
3. Sass JO. J Inherit Metab Dis. 2012 Jan;35(1):23-8.
4. Ozand PT et al. J Child Neurol. 1992 Apr;7 Suppl:S4-11.
5. Agin A et al. Ann Endocrinol. 2013 Jul;74(3):174-84.

Figure 4. Arbre décisionnel proposé par le consensus de 2013 de la société Française d'Endocrinologie (SFE), relatif à la réalisation pratique et à l'interprétation d'une épreuve de jeûne (5). Proposition d'y intégrer la recherche d'EIM

