

## Voies métaboliques

Leucine                      Isoleucine                      Valine

2-Oxoisocaproic acid    2-oxo-3-methyl-valeric acid    2-oxoisovaleric acid

↓ ①                      ↓ ①                      ↓ ①

Isovaleryl-CoA                      ↓ ①                      ↓ ①

↓ ②                      ↓ ①                      ↓ ①

3-Methylcrotonyl-CoA                      ↓ ①                      ↓ ①

                    Acetyl-CoA                      Propionyl-CoA

                    ↓ ③                      ↓ ③

                    Methylmalonyl-CoA                      Succinyl-CoA

                    ↓ ④                      ↓ ④

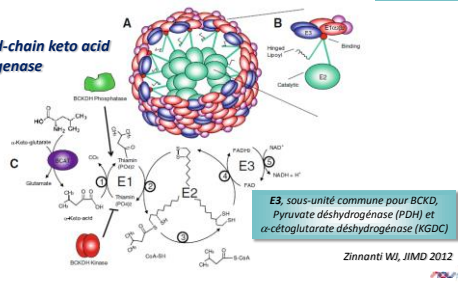
                    Succinyl-CoA                      Succinyl-CoA

① Maple Syrup Urine Disease  
② Isovaleric acidemia  
③ Propionic acidemia  
④ Methylmalonic acidemia



## BCKD : un complexe enzymatique

### Branched-chain keto acid dehydrogenase enzyme



## Génotypage

| Type     | Gène   | Chromo  | Protéine                                     | %   |
|----------|--------|---------|----------------------------------------------|-----|
| 1A (E1α) | BCKDHA | 19q13.2 | Branched-Chain Keto acid Dehydrogenase E1α   | 45% |
| 1B (E1β) | BCKDHB | 6q14.1  | Branched-Chain Keto acid Dehydrogenase E1β   | 35% |
| 2 (E2)   | DBT    | 1p21.2  | Dihydrolipoamide Branched-Chain Transacylase | 20% |
| 3* (E3)  | DLD    | 7q31.1  | Dihydrolipoamide dehydrogenase               |     |

\*Déficit combiné BCKD, Pyruvate déshydrogénase (PDH) et α-cétoglutarate déshydrogénase (KGDH)

### Phénotype :

- Types 1A, 1B et 2 → Présentation clinique identique,
- Type 3 à part.

## Présentation clinique

- Leucinose = Maladie par intoxication**
  - Grossesse normale, nouveau-né à terme,
  - (Consanguinité fréquente mais non obligatoire)
  - Notion d'intervalle libre avant dégradation inexpliquée.
- Dégradation (neurologique) progressive :**
  - H12** : Odeur détectable dans le cérumen,
  - J2-J3** : Irritabilité, ↓ alimentation, cétonurie,
  - J4-J5** : Léthargie, apnées, mouvements anormaux (opisthotonos, pédalage, ...)
  - J7** : Coma, défaillance multiviscérale.
  - ODEUR +++** (caramel brûlé, curry, ...)



## Présentation clinique



## Présentation biologique

- Biologie de débrouillage :**
  - Cétose, sans acidose,
  - Biologie « pauvre » : lactate  $N^o$ , ammoniémie  $N^o$  ou ↑, ...
  - Test DNPH : 1 ml H<sub>2</sub>O + 1 ml urine + 1 ml DNPH
  - précipité jaune opalescent si acides α-cétoniques



Table 1.4. Classification of inborn errors revealed in the neonatal period and early in infancy

| Types | Clinical type                                                               | Acidosis/Ketosis                                 | Other signs                                                                                                                      | Most usual diagnosis (biochemical or enzyme deficiency)    | Elective methods of investigation (plasma, urine, blood spot for tandem MS-MS)                                                      |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I     | Neurological deterioration, -intoxication type, Slow movements, Hypotonia   | Acidosis ++<br>DNPH +++<br>Acetone -/±           | NH <sub>4</sub> N or T +<br>Lactate N<br>Blood count N<br>Glucose N<br>Calcium N                                                 | MS/MS (biochemical or enzyme deficiency)                   | Ammoniac chromatography (plasma, urine)<br>Blood spot for tandem MS-MS                                                              |
| II    | Neurological deterioration, -ammoniaemia type, Fast movements, Denaturation | Acidosis ++<br>Acetone ++<br>DNPH -/±<br>Ketosis | NH <sub>4</sub> T +/++<br>Lactate N or T ±<br>Blood count<br>Neutropenia, Thrombocytopenia<br>Glucose N or T +<br>Calcium N or ± | Organic acidurias (MMA, PA, IVA, NCO)<br>Ketogenic defects | CAC by GC/MS (urine, plasma)<br>Carbamide (plasma)<br>Carbamide (urine) by tandem MS (urine, plasma)<br>Blood spot for tandem MS-MS |



## Présentation biologique

- Biologie de débrouillage :**
  - Cétose, sans acidose,
  - Biologie « pauvre » : lactate  $N^o$ , ammoniémie  $N^o$  ou ↑, ...
  - Test DNPH : 1 ml H<sub>2</sub>O + 1 ml urine + 1 ml DNPH
  - précipité jaune opalescent si acides α-cétoniques



### Confirmation du diagnostic :

- CAA sang : Leu ↑↑ (IsoLeu et Val ↑), présence d'alloisoleucine, autres aa souvent abaissés.
- CAO urinaire : acides α-cétoniques +++
- Activité enzymatique (lymphocytes, fibroblastes, ...)
- Génotypage (Autosomique récessif)





