



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Nutrition des maladies métaboliques rares en pédiatrie

Nutritional management of rare metabolic diseases in paediatrics

F. Labarthe^{a,*}, S. Willot^a, N. Rouillet-Renoleau^b, Z. Maakaroun-Vermesse^a,
M. Tardieu^a, O. Leuret^a, S. Cantagrel^b

^a Services de médecine pédiatrique, hôpital Clocheville, CHRU de Tours, université François-Rabelais, 49, boulevard Béranger, 37044 Tours cedex 1, France

^b Service de réanimation pédiatrique, hôpital Clocheville, CHRU de Tours, université François-Rabelais, 49, boulevard Béranger, 37044 Tours cedex 1, France

^c Inserm U921, Faculté de Médecine, 10, boulevard Tonnellé, 37032 Tours cedex, France

Reçu le 18 avril 2010 ; accepté le 22 avril 2010

Disponible sur Internet le 14 mai 2010

MOTS CLÉS

Maladie héréditaire
du métabolisme ;
Nutrition ;
Hypoglycémie ;
hyperammoniémie ;
Acidose
métabolique ;
Déficit de
β-oxydation des
acides gras

Résumé Les maladies héréditaires du métabolisme sont la conséquence du déficit génétique d'une enzyme ou d'un transporteur impliqués dans le métabolisme. Les symptômes révélateurs peuvent survenir à n'importe quel âge de la vie, de la période néonatale à l'âge adulte, et conduisent fréquemment à une hospitalisation en réanimation. La plupart de ces maladies sont traitables par un régime nutritionnel visant à limiter l'accumulation de dérivés toxiques en amont du blocage métabolique et à rétablir la production des métabolites d'aval. La précocité de mise en œuvre de ce traitement, guidé par la présentation clinicobiologique initiale, est un facteur pronostique déterminant. Une détérioration neurologique avec signes d'intoxication endogène doit faire suspecter une anomalie du métabolisme des acides aminés. Après stabilisation du patient, une alimentation entérale ou parentérale hypercalorique aprotéique doit être proposée pendant 24 à 48 heures, suivie d'une réintroduction prudente et progressive des protéines. Une hypoglycémie isolée fait suspecter en priorité une glycogénose hépatique ou un hyperinsulinisme congénital. Le tableau clinique initial et la quantité de glucose nécessaire à la correction de l'hypoglycémie permettent de différencier ces deux diagnostics. Une défaillance multiviscérale avec symptômes cardiaques, musculaires et hépatiques, éventuellement associée à une hypoglycémie de jeûne prolongé sans corps cétoniques, fait envisager un déficit de β-oxydation des acides gras. Le but du traitement nutritionnel est alors de limiter les précurseurs toxiques exogènes (régime sans acides gras) et endogènes (lutte contre la lipolyse) et de relancer le métabolisme énergétique glucidique par des apports massifs de glucose. Enfin,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : labarthe@med.univ-tours.fr (F. Labarthe).

KEYWORDS

Inborn error of metabolism;
Nutrition;
Hypoglycaemia;
hyperammonemia;
Metabolic acidosis;
Fatty acid oxidation defect

certaines vitamines permettent d'accroître l'activité enzymatique résiduelle et d'améliorer ainsi la situation métabolique. Les grands principes développés ici à partir de l'expérience en réanimation pédiatrique et néonatale sont également applicables à la réanimation d'adultes. © 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Inborn errors of metabolism are due to the inherited defect of an enzyme or transporter involved in metabolism. First symptoms may appear at every age, from neonatal period to adulthood, and are frequently responsible for admission in intensive care unit. Most of these diseases are treatable with specific diets. Nutritional management is aimed at stopping the build-up of potential toxic metabolites upstream from the metabolic blockage, and to restore metabolite production downstream. Early treatment, based on initial suspected diagnoses, greatly enhances the chance of a better outcome. Indeed, neurological deterioration with intoxication symptoms may suggest a disorder of amino acid metabolism, such as aminoacidopathy, organic aciduria or urea cycle disorder. After stabilisation, a high-calorie protein-free nutrition should be started for a 24 to 48-h period, followed by a careful and progressive introduction of natural proteins. Hypoglycaemia is the major feature of liver glycogen storage diseases and congenital hyperinsulinism. Associated symptoms and rate of glucose administration required to maintain normal glycaemia are helpful to clarify diagnosis. Acute deterioration with cardiac, muscle, and liver failure, eventually associated with fasting non-ketotic hypoglycaemia, is suggestive of fatty acid oxidation defect. In such situation, the goal of nutritional management is to exclude fatty acids and provide sufficient glucose to suppress fatty acid oxidation and block lipolysis, both aimed at preventing the accumulation of toxic derivatives, and stimulating energy production from carbohydrates. Finally, several vitamin therapies may increase residual enzyme activity, which may be sufficient to markedly improve the clinical situation. These nutritional guidelines, developed from the paediatric experience of inborn errors of metabolism management, can be easily adapted to adult care in similar situations.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme sont la conséquence du déficit génétique d'une enzyme ou d'un transporteur impliqués dans le métabolisme. Bien que la plupart soient rares, elles représentent dans leur ensemble une cause significative d'hospitalisation en réanimation. Les premiers symptômes peuvent survenir à n'importe quel âge de la vie, de la période néonatale à l'âge adulte, et leur diagnostic doit être suspecté devant toutes situations pathologiques ne recevant pas d'explication claire et immédiate ou lorsque la situation se dégrade malgré des mesures de réanimation habituelles bien conduites [1,2]. Certaines de ces maladies sont accessibles à un traitement, notamment nutritionnel, et la précocité de sa mise en œuvre est souvent un facteur de pronostic déterminant. La priorité doit donc être de ne pas méconnaître une éventuelle maladie traitable pour commencer sans délai un traitement probabiliste, même si ce dernier risque d'aggraver une maladie non traitable [3–5]. Les buts de la prise en charge nutritionnelle sont de limiter l'accumulation de dérivés toxiques en amont du blocage métabolique, et de rétablir la production des métabolites d'aval, notamment pour la production énergétique. La prescription nutritionnelle initiale doit donc être guidée par le contexte clinicobiologique, faisant suspecter une maladie par intoxication ou par défaut de production d'énergie. Après un bref rappel physiopathologique, nous développerons pour chacune de ces situations clinicobiolo-

giques le but du traitement nutritionnel et sa réalisation pratique.

Maladies métaboliques par intoxication

Dans ce groupe de maladies, l'élément physiopathologique principal est une intoxication endogène par accumulation des dérivés en amont du blocage métabolique. Il s'agit principalement des déficits du métabolisme des acides aminés.

Physiopathologie

La dégradation des protéines endogènes et exogènes (alimentation) aboutit à la production dans le sang d'acides aminés, eux-mêmes nécessaires à la synthèse des protéines de l'organisme (Fig. 1). La dégradation irréversible des acides aminés se fait par des voies enzymatiques spécifiques de chaque acide aminé. Le groupement alpha-aminé, comportant l'azote, est transféré sous forme d'ammoniaque et dégradé en urée au niveau du foie par six réactions enzymatiques successives appelées « cycle de l'urée ». L'acide aminé, dépourvu de sa fonction azotée, devient alors un acide organique, qui va être dégradé par des enzymes spécifiques afin de produire de l'énergie. Toutes ces étapes de dégradation des acides aminés peuvent être déficitaires et engendrer des signes d'intoxication aiguë et/ou chronique. Ces maladies métaboliques sont classées en fonction des molécules toxiques accumulées : acide aminé (aminoacidopathie, notamment la leucinose), ammoniaque (déficit du

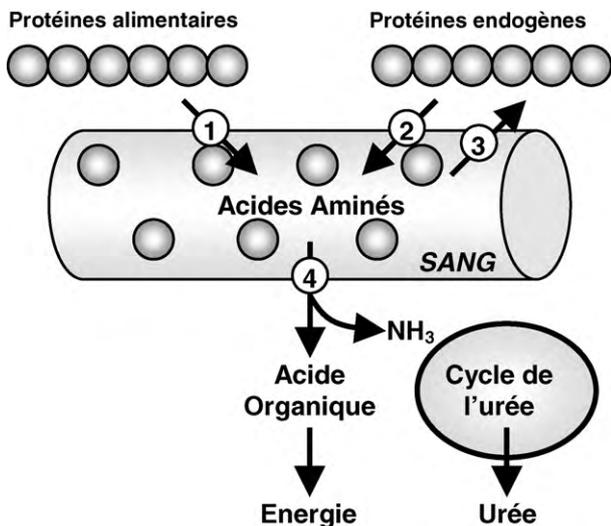


Figure 1 Métabolisme des acides aminés. Protéolyse des protéines exogènes (1) ou endogènes (2), synthèse protéique (3), dégradation spécifique des acides aminés (4). NH_3 : ammoniaque.

cycle de l'urée) ou acide organique (acidurie organique). Il faut rappeler que la phénylcétonurie, aminoacidopathie la plus fréquente, ne donne pas de décompensation aiguë. Les signes d'intoxication aiguë sont habituellement digestifs (nausées, vomissements), neurologiques (céphalées, somnolence, coma, troubles de l'équilibre, crises convulsives de tous types...) et/ou psychiatriques (confusion, délire, hallucinations), éventuellement sur un fond d'intoxication chronique (retard de développement psychomoteur, troubles psychiatriques, éviction spontanée des protéines) [1–3]. Le bilan biologique initial permet de guider l'enquête étiologique, avec une acidose métabolique, une cétose, une augmentation du trou anionique et fréquemment une déshydratation dans les aciduries organiques. La biologie est plus fruste dans la leucinoïse (mais l'odeur de curry des urines peut orienter le diagnostic), et une hyperammoniémie est souvent majeure dans les déficits du cycle de l'urée, mais peut également être présente dans les autres anomalies du métabolisme des protéines [1].

Principes du traitement nutritionnel

Le traitement nutritionnel a pour objectifs d'éviter l'apport exogène de précurseurs toxiques (régime contrôlé en acides aminés), de freiner le catabolisme (précurseurs toxiques d'origine endogène) et de relancer l'anabolisme protéique (épuración endogène des précurseurs toxiques) en garantissant un apport énergétique suffisant [3]. Il est indispensable mais ne peut être efficace qu'après la mise en œuvre des premiers moyens de réanimation et la correction des troubles métaboliques les plus sévères, ce qui peut nécessiter 24 à 48 heures de réhydratation (notamment dans le cas d'une acidurie organique). Le régime initial doit être hypercalorique, glucidolipidique et sans protéines [2–5]. Une insulinothérapie continue peut être nécessaire en fonction de la tolérance glucidique. Le régime sans protéines doit être transitoire (habituellement 48 heures), car son maintien prolongé engendrerait une carence en acides aminés essentiels, limitant alors la synthèse protéique et stimulant

la protéolyse, à son tour responsable d'un excès d'apport de précurseurs toxiques endogènes. Les protéines doivent donc être progressivement réintroduites quand la situation est maîtrisée et sous surveillance métabolique stricte. La nutrition doit également couvrir les besoins de base en vitamines, minéraux et oligoéléments, souvent essentiels pour un métabolisme optimal. La voie d'administration est choisie en fonction de la sévérité du tableau initial. Une nutrition entérale à débit continu est la solution la plus simple mais on lui préférera une nutrition parentérale sur cathéter central si la sévérité initiale de la maladie a pu induire une souffrance digestive.

Réalisation pratique

Devant une suspicion d'acidurie organique, la phase initiale (24 à 48 heures) vise à corriger les troubles hémodynamiques et ioniques. Il existe fréquemment une déshydratation majeure hyperosmolaire, intra- et extracellulaire secondaire à l'anorexie, les vomissements et l'hyperdiurèse liée à l'excrétion des acides organiques. Sa correction peut engendrer un œdème cérébral si elle est trop rapide ou faite avec des solutés trop hypo-osmolaire. Les règles de correction sont celles d'un coma acidocétosique diabétique : programmer une réhydratation sur 24–48 heures, avec des volumes hydriques inférieurs ou égaux à 3 L/m^2 par jour, avec un soluté contenant 70 à 85 mEq/L de Na (4–5 g/L de NaCl) et 25 à 40 mEq/L de K (2–3 g/L de KCl). En cas d'acidose métabolique sévère ($\text{pH} < 7,10$), une partie de l'apport sodé peut être remplacée par un apport continu de bicarbonates de sodium sur une voie n'apportant pas de calcium afin de prévenir tout risque de précipitation. Rappelons que la correction trop rapide de l'acidose extracellulaire peut majorer l'œdème cérébral et que dans ce contexte les bolus de bicarbonates doivent être évités [6]. Si le tableau initial est moins sévère ou si le patient bénéficie d'une épuration extrarénale rapidement efficace, la phase d'hydratation pourra être écourtée avec des apports ioniques adaptés à l'âge et au poids. La deuxième phase consiste à introduire une nutrition hypercalorique aprotéique en relais de la phase d'hydratation [3,4]. En fonction de la tolérance digestive, elle peut être délivrée initialement par voie parentérale, puis progressivement passée par voie entérale continue. Elle doit couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge et au poids du patient, les apports caloriques avec un rapport glucides/lipides équilibré (70 à 75% des calories sous forme de glucides), les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments. L'utilisation d'un nutriment glucidolipidique contenant oligoéléments, vitamines et minéraux (ex. : Energivit® ou PFD®) facilitera la mise en route du traitement entéral. Les apports ioniques sont progressivement rapportés aux besoins pour l'âge et le poids. Cette deuxième phase aprotéique ne doit pas excéder 48 heures, afin de prévenir toute carence en acides aminés essentiels [3–5]. La troisième phase consiste à réintroduire progressivement les protéines afin de couvrir les besoins en acides aminés liés à la synthèse protéique, sans dépasser les capacités de dégradation des acides aminés excédentaires. Un apport de l'ordre de 0,8 g/kg par jour de protéines doit permettre de couvrir les besoins minimums en acides aminés essentiels. En fonction de la voie d'administration, on peut utiliser un mélange parentéral d'acides aminés, du lait adapté

Tableau 1 Exemple de prescription de nutrition hypercalorique aprotéique pour un enfant de 10 kg suspect d'acidurie organique, voie parentérale.

	Volume (mL)	Glucides (g)	Lipides (g)	Protéines	Calories (kcal)	Autres
Sérum glucosé 30 %	500	150	—	—	600	—
Intralipides 20 % [®]	100	—	20	—	200	—
Acides aminés	0	—	—	0	0	—
NaCl 10 %	12 ^a	—	—	—	—	3 mEq/kg/j
KCl 10 %	23	—	—	—	—	3 mEq/kg/j
Gluconate Ca 10 %	20	—	—	—	—	20 mg/kg/j
Phocytan [®]	14 ^a	—	—	—	—	15 mg/kg/j
Sulfate Mg 15 %	7	—	—	—	—	10 mg/kg/j
OE enfant	1	—	—	—	—	1 mL/j
Cernévit [®]	2,5	—	—	—	—	2,5 mL/j
Eau	520	—	—	—	—	QSP
Total/24 heures	1200	150	20	0	800	

OE : oligoéléments.

^a Phocytan[®] apporte 0,66 mEq/mL de Na, soit $0,66 \times 14 \text{ mL} = 9,2 \text{ mEq}$ de Na, à déduire des apports sodés.

à l'âge de l'enfant, ou un soluté de nutrition entérale. L'apport calorique est complété par l'ajout de glucides et de lipides. La couverture des apports hydriques, ioniques, vitaminiques, minéraux et en oligoéléments doit être maintenue.

Devant une suspicion d'aminocidopathie ou de déficit du cycle de l'urée, la déshydratation et l'acidose sont habituellement plus modérées. La phase d'hydratation peut donc être écourtée, voire supprimée [3]. Les principes de l'alimentation hypercalorique aprotéique, puis de la réintroduction prudente des protéines 48 heures plus tard sont les mêmes que ceux cités précédemment. Devant un tableau d'hyperammoniémie majeure faisant évoquer un déficit du cycle de l'urée, la distinction avec un déficit de β -oxydation des acides gras peut être délicate notamment en période néonatale, et doit faire discuter l'éviction des lipides jusqu'à confirmation du diagnostic (voir « Réalisation pratique » suivant).

Un exemple de prescription est donné dans le s **Tableaux 1 et 2**. Il s'agit d'un enfant de 18 mois, d'un poids initial de 10 kg, suspect d'acidurie organique devant un coma avec acidocétose, déshydratation hyperosmolaire (perte de 1 kg) et hyperammoniémie modérée. La réhy-

dratation initiale est calculée sur 24 à 48 heures, avec un volume couvrant les apports de base (100 mL/kg par jour, soit 1000 mL/j) et les pertes (compensation de la moitié des pertes sur les 24 premières heures, soit 500 mL/j). La prescription est une perfusion de sérum glucosé à 5 %, contenant 5 g/L de NaCl, 3 g/L de KCl, 1 g/L de gluconate de calcium, passée à un débit de 150 mL/kg par jour. Idéalement, les besoins pour l'âge en phosphore (15 mg/kg par jour), magnésium (10 mg/kg par jour), vitamines et oligoéléments doivent également être couverts. Le régime hypercalorique aprotéique est progressivement introduit en relais, par voie parentérale (**Tableau 1**) ou entérale (**Tableau 2**). Il couvre les besoins hydriques (120 mL/kg par jour), caloriques (80 kcal/kg par jour, avec une répartition glucides/lipides équilibrée), ioniques, vitaminiques, minéraux et en oligoéléments. L'introduction des protéines (0,8 mg/kg par jour) se fait 48 heures plus tard selon le même principe, soit en nutrition parentérale par l'ajout d'un mélange d'acides aminés à 10 % (8 mL/kg par jour), soit par voie entérale par l'ajout de lait adapté à l'âge de l'enfant, ou d'un soluté de nutrition entérale et en adaptant les autres apports tel que dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 Exemple de prescription de nutrition hypercalorique aprotéique pour un enfant de 10 kg suspect d'acidurie organique, voie entérale.

	Volume	Glucides (g)	Lipides (g)	Protéines	Calories (kcal)	Autres
Magic Mix [®]	25 g	23	—	—	92	—
Dextrine maltose	135 g	128	—	—	512	—
Huile Isio4 [®]	22 mL	—	22	—	200	—
Acides aminés	0 mL	—	—	0	0	—
NaCl 10 %	18 mL	—	—	—	—	3 mEq/kg/j
KCl 10 %	23 mL	—	—	—	—	3 mEq/kg/j
Paediatric Seravit ^{®a}	20 g	—	—	—	—	20 mg/kg/j
Eau	QSP 1200 mL	—	—	—	—	QSP
Total/24 heures	1200 mL	150	20	0	800	

^a 20 g de Paediatric Seravit[®] apportent 520 mg de Ca, 340 mg de Ph, 70 mg de Mg et couvrent les besoins en vitamines et oligoéléments. Il existe également des préparations complètes aprotéiques (ex. : Energivit[®] ou PFD[®]), qui peuvent servir de base à la préparation de la nutrition entérale.

Cas particulier : insuffisance hépatocellulaire

Une insuffisance hépatocellulaire aiguë est le mode de révélation de certaines maladies métaboliques par intoxication, notamment dans les premiers mois de vie [1,2]. Une hépatomégalie est fréquente, éventuellement associée à des vomissements et des troubles de conscience. Sur le plan biologique, l'insuffisance hépatocellulaire est au premier plan avec un taux de prothrombine et un facteur V effondrés, associée de manière variable à une cytolyse hépatique, une hypoglycémie, une hyperlactacidémie, une cétonurie. En relais du traitement symptomatique (correction de l'hypoglycémie, perfusion de plasma frais congelé s'il existe des signes hémorragiques), la nutrition initiale faite par voie entérale ou parentérale doit être dépourvue de galactose (lactose), de fructose (saccharose) et de protéines [3,5]. Si la situation s'améliore au bout de 24 à 48 heures, les diagnostics de galactosémie (premières semaines de vie) ou de fructosémie (tout âge) doivent être suspectés. Il faut alors réintroduire progressivement les protéines, tout en maintenant une éviction du galactose et du fructose jusqu'à confirmation du diagnostic. En l'absence d'amélioration, le diagnostic de tyrosinémie de type I (premières mois de vie) doit être évoqué. Il faut alors réintroduire les protéines en quantité limitée (0,8 g/kg par jour), et maintenir l'éviction du galactose et du fructose jusqu'à confirmation du diagnostic. D'autres diagnostics sont possibles, notamment un déficit de la chaîne respiratoire [1,2]. Il faut alors proposer une normalisation progressive du régime tout en maintenant un traitement symptomatique.

Maladies métaboliques par carence énergétique

Dans ce groupe de maladies, l'élément physiopathologique principal est un défaut de production d'énergie en aval du blocage métabolique. Il s'agit principalement des anomalies du métabolisme des glucides, des déficits de la β -oxydation des acides gras, du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire.

Physiopathologie

La production d'ATP provient de l'oxydation des glucides et des lipides. Les principales étapes sont la glycolyse anaérobie du glucose exogène et du glycogène, le métabolisme mitochondrial du pyruvate, et la β -oxydation des acides gras, aboutissant à la synthèse d'acétyl-CoA, qui est ensuite oxydé dans le cycle de Krebs, puis la chaîne respiratoire, pour aboutir à la synthèse d'ATP (Fig. 2). Ces différentes étapes du métabolisme énergétique peuvent être déficitaires [1,2]. Les glycogénoses hépatiques correspondent à un défaut de synthèse ou de dégradation du glycogène et sont responsables d'hypoglycémies de jeûne court, associées à une hyperlactacidémie dans les formes les plus sévères (Type I). La présence d'une hépatomégalie est un bon élément d'orientation. Une anomalie de la régulation endocrinienne du métabolisme des glucides, principalement l'hyperinsulinisme congénital, est également source d'hypoglycémies, sans horaire fixe (y compris à l'état nourri) et sans cétose. Les déficits de β -oxydation des acides gras sont responsables d'hypoglycémies de jeûne prolongé sans cétose, et sont souvent associés à une

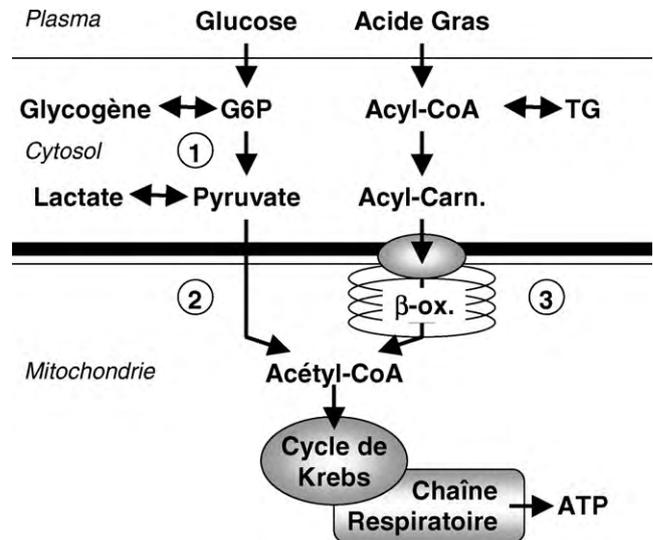


Figure 2 Principales étapes du métabolisme énergétique. Glycolyse anaérobie (1), métabolisme mitochondrial du pyruvate (2), et β -oxydation mitochondriale des acides gras (3, β -ox.). G-6-P : glucose-6-phosphate ; TG : triglycérides ; Acyl-carn : acylcarnitine.

défaillance multiviscérale, notamment cardiaque (cardiomyopathie, troubles du rythme), musculaire (myopathie, rhabdomyolyse) et/ou hépatique (pseudo-syndrome de Reye associant une cytolyse, une hyperammoniémie et une insuffisance hépatocellulaire) [1,2]. Le niveau d'acide lactique est variable. Dans ces dernières maladies, les symptômes sont dus non seulement à la carence de production d'énergie à partir des acides gras, mais également à l'accumulation de dérivés toxiques des acides gras : acyl-CoAs et acylcarnitines [7]. Enfin, les anomalies du carrefour du pyruvate, du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire sont responsables d'une symptomatologie variée mais impliquant souvent le système nerveux central, s'accompagnent fréquemment d'une acidose lactique franche, et sont habituellement non accessibles à un traitement. Les différentes situations clinico-biologiques peuvent donc être regroupées en fonction des éléments dominants : hypoglycémie isolée, défaillance multiviscérale et acidose lactique majeure [1-4].

Buts du traitement nutritionnel

Devant une suspicion de maladie métabolique par carence énergétique, le but du traitement nutritionnel est de corriger le défaut de production d'énergie lié à l'hypoglycémie (carence de substrats énergétiques) et à l'accumulation éventuelle de dérivés toxiques responsables d'une inhibition secondaire du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire [3-5,7]. La prise en charge nutritionnelle initiale doit permettre de maintenir une glycémie satisfaisante, tout en limitant l'utilisation des lipides, notamment en cas de suspicion de déficit de β -oxydation des acides gras. Le régime initial est donc hyperglucidique, avec exclusion éventuelle des lipides, et apport protidique adapté selon la tolérance (ammoniémie). Afin d'optimiser l'efficacité de ce traitement, l'administration initiale se fait préférentiellement

Tableau 3 Principales vitamines et molécules apparentées utilisables en urgence devant une suspicion de maladie héréditaire du métabolisme.

Médicament	Présentation	Voie	Posologie ^a	Indication
Acide folinique, B9, (Lederfoline®)	Amp 2 mL = 5 mg	IV	10–40 mg/j	Convulsions folate-dépendantes
Biotine, H (Biotine®)	Cp 5 mg Amp 1 mL = 5 mg	PO IM, IV	10–20 mg/j	Ac. propionique, déf. pyruvate carboxylase, déf. multiple en carboxylase, déf. biotinidase
Cobalamine, B12 (Dodecavit®)	Amp 2 mL = 1 mg	IM, IV	1–2 mg/j	Ac. méthylmalonique
L-carnitine (Levocarnil®)	Amp 10 mL = 1 g Amp 5 mL = 1 g	PO IV	20–100 mg/kg/j 100–400 mg/kg/j	Ac. organique, déf. β -oxydation des acides gras
Pyridoxine, B6 (Bécilan®)	Amp 5 mL = 250 mg	IM, IV	50–100 mg/j	Convulsions pyridoxino-dépendantes
Riboflavine, B2 (Béflavine®)	Cp 10 mg	PO	20–40 mg/j	Ac. glutarique, déf. β -oxydation des acides gras
Thiamine, B1 (Bénerva®)	Cp 250 mg Amp 1 mL = 100 mg	PO IM	10–50 mg/j	Leucinose, hyperlactacidémie (def. pyruvate déshydrogénase)

Cp : comprimé ; Amp : ampoule ; PO : per os ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; Ac. : acidurie ; déf. : déficit.

^a La posologie des vitamines est en mg/jour, indépendamment du poids du patient (sauf carnitine).

par voie parentérale sur un cathéter central, notamment en cas de souffrance multiviscérale limitant l'utilisation du tube digestif. Un tel régime peut aggraver une acidose lactique liée à un déficit de la chaîne respiratoire, ce qui est un risque acceptable étant donné le caractère actuellement incurable de ces maladies.

Réalisation pratique

En cas d'hypoglycémie sans défaillance multiviscérale, le but du traitement nutritionnel est de corriger l'hypoglycémie et de maintenir une glycémie satisfaisante. Pour cela, le plus simple est de débiter une perfusion de sérum glucosé correspondant à la production hépatique normale de glucose, qui est estimée à 8 à 10 mg/kg par minute de glucose chez le nouveau-né et 2 à 4 mg/kg par minute chez l'adolescent ou adulte jeune [2,3]. Un tel apport continu de glucose permet de normaliser la glycémie dans tous les cas de glycogénose hépatique. L'apport de glucose est ensuite fractionné et un relais entéral peut être envisagé en maintenant un apport suffisant de sucres lents, en évitant le jeûne prolongé (supérieur à trois ou quatre heures) et sous surveillance stricte de la glycémie. Si les hypoglycémies récidivent malgré des apports glucosés bien supérieurs à la production hépatique normale de glucose, le diagnostic d'hyperinsulinisme devient probable et l'utilisation du glucagon permet souvent de contrôler la situation [3–5].

En cas de défaillance cardiaque, musculaire et/ou hépatique, éventuellement associée à une hypoglycémie sans cétose de jeûne prolongé, un déficit de β -oxydation des acides gras doit être suspecté [1–3,7]. Dans ce cas, la correction de l'hypoglycémie est souvent facile mais ne permet pas de contrôler la défaillance multiviscérale, prin-

cipalement liée à l'accumulation de dérivés toxiques des acides gras. Le but du traitement nutritionnel est alors de limiter les précurseurs toxiques exogènes (régime sans acides gras) et endogènes (lutte contre la lipolyse) et de relancer le métabolisme énergétique glucidique. Pour cela, il est nécessaire de proposer des apports importants de glucose, de l'ordre du double de la production hépatique normale de glucose, habituellement par voie parentérale sur cathéter central, et de s'aider si nécessaire d'une perfusion continue d'insuline en cas d'hyperglycémie engendrée par le traitement [3,4,7]. Une fois la situation stabilisée, les apports de glucose peuvent être progressivement ramenés aux apports de base et passés en nutrition entérale continue. Les protéines sont progressivement réintroduites en fonction de la tolérance hépatique (ammoniémie). L'exclusion des lipides est maintenue jusqu'à la confirmation du diagnostic. Dans les déficits d'oxydation des acides gras à chaîne longue, les lipides peuvent être réintroduits sous forme de triglycérides à chaîne moyenne.

Si l'acidose lactique est majeure lors de l'admission du patient et si elle s'aggrave lorsque l'on augmente les apports de glucose, l'hypothèse d'une hyperlactacidémie primitive s'impose, notamment dans les formes néonatales [1,4]. Qu'elle soit liée à un déficit du carrefour du pyruvate (déficit en pyruvate carboxylase ou pyruvate déshydrogénase) ou à un déficit de la chaîne respiratoire, il faut diminuer les apports glucidiques et discuter la réintroduction d'une alimentation normale. L'association avec une dermatite érythémato-squameuse et une alopecie doit faire suspecter une anomalie curable du métabolisme de la biotine (Tableau 3).

Vitaminothérapie adjuvante

De nombreuses vitamines sont des cofacteurs de réactions enzymatiques. À des doses pharmacologiques, elles peuvent être utilisées pour stimuler au maximum l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire, ce qui est parfois suffisant pour améliorer l'état clinique du patient [8]. Dans certains cas, vraisemblablement liés soit à un déficit en cofacteur, soit à une anomalie de son site de fixation sur l'enzyme, cette vitaminothérapie adjuvante permet de normaliser l'activité enzymatique. Leur effet doit donc être systématiquement testé, en association avec le régime spécifique [8]. Les principales vitamines, ainsi que leurs indications et modes d'utilisation, sont présentées dans le [Tableau 3](#).

Conclusion

Devant une suspicion de maladie héréditaire du métabolisme, il faut envisager en priorité l'éventualité d'une maladie traitable, dont le pronostic dépend souvent de la rapidité avec laquelle un traitement spécifique a été instauré, et ne pas raisonner en termes de probabilité par ordre de fréquence. Une grande partie de ces maladies est traitable par une approche nutritionnelle visant à limiter l'accumulation de dérivés toxiques en amont du blocage métabolique, et à rétablir la production des métabolites d'aval. Un traitement nutritionnel adapté, guidé par la présentation clinicobiologique initiale, doit donc être instauré dès que l'hypothèse d'une maladie métabolique a été émise et sans attendre la confirmation du diagnostic. Cette attitude ne dispense pas des mesures non spécifiques de réanimation, et de l'utilisation de traitements médicamenteux spécifiques ou de techniques d'épuration extrarénale, dont le maniement est au-delà des buts de cet article. Les grands principes développés ici à partir de l'expérience en réanimation pédiatrique et néonatale sont également applicables à la réanimation d'adultes. Enfin, la prise en charge nutritionnelle d'une décompensation aiguë chez un patient atteint d'une maladie métabolique déjà diagnostiquée suit les mêmes principes, avec en plus la possibilité d'utiliser des traitements épurateurs ou nutritionnels spécifiques de

la pathologie identifiée, tels que certains mélanges d'acides aminés dépourvus d'un acide aminé spécifique (aminoacidopathies ou aciduries organiques) ou l'utilisation des acides gras à chaîne moyenne dans les déficits de β -oxydation des acides gras à chaîne longue.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, et al. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. A clinical approach to inherited metabolic diseases. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 4th ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2006. p. 5–48.
- [2] Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95: 40–6.
- [3] Labarthe F, De Parscau L. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un malade suspect de maladie héréditaire du métabolisme. In: Dager S, Leteurtre S, Beaufils F, editors. *Progress en Pédiatrie. Réanimation pédiatrique*. 2e éd. Paris: Doin; 2010. p. 173–85.
- [4] Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol* 2002;7:17–26.
- [5] Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. Emergency treatments. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 4th ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2006. p. 73–9.
- [6] Van der Meulen JA, Klip A, Grinstein S. Possible mechanism for cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1987;2:306–8.
- [7] Labarthe F. Nouvelles approches thérapeutiques des anomalies de la Béta-oxydation mitochondriale. *Arch Pediatr* 2008;15:608–10.
- [8] Walter JH, Wraith JE. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. Treatment: Present status and new trends. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 4th ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2006. p. 83–97.