

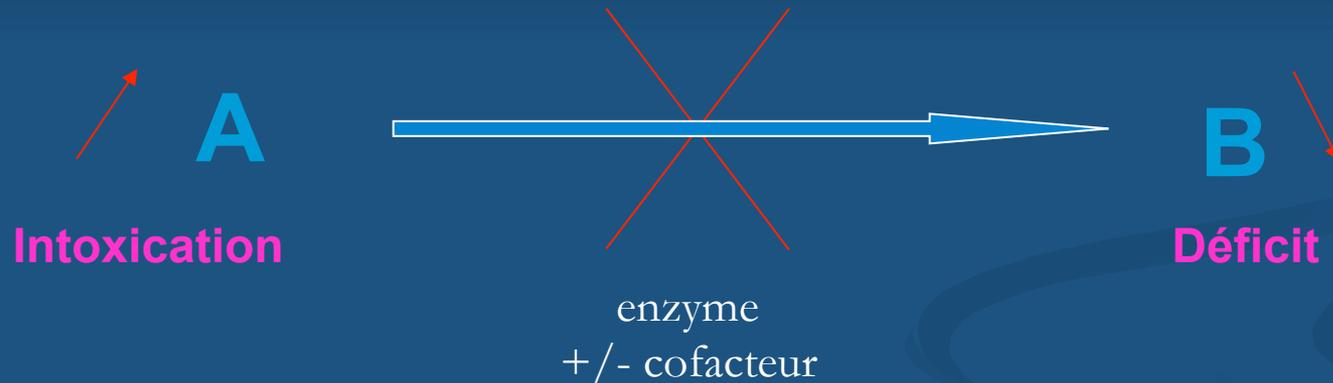
Urgences vitales : quand évoquer une maladie métabolique ?

Dr Fabrice Lesage
Réanimation Médico-Chirurgicale Pédiatrique
CHU Necker- Enfants Malades, Paris

Journées communes SRLF/SFMU/GFRUP
20 & 21 novembre 2018

Maladies héréditaires du métabolisme (MHM)

- Déficit sur une voie biochimique : glucides, protides, acides gras, ou trafic intracellulaire



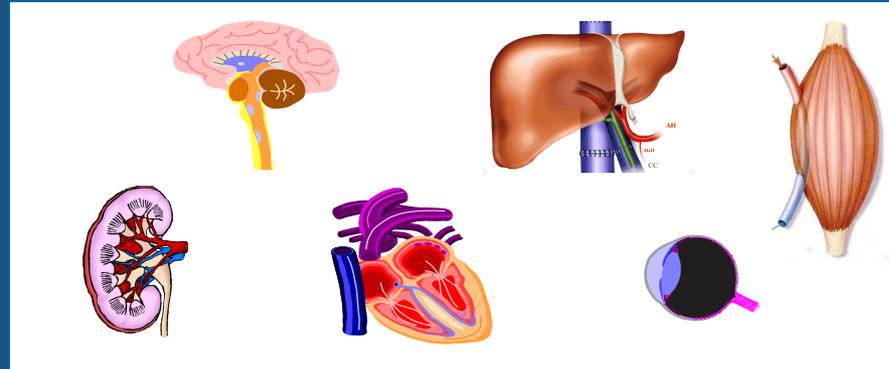
- 3 grands groupes :
 - maladies d'intoxication
 - déficits énergétiques
 - synthèse / catabolisme molécules complexes : progressif / non traitable

MHM : difficile à évoquer

- Tout âge



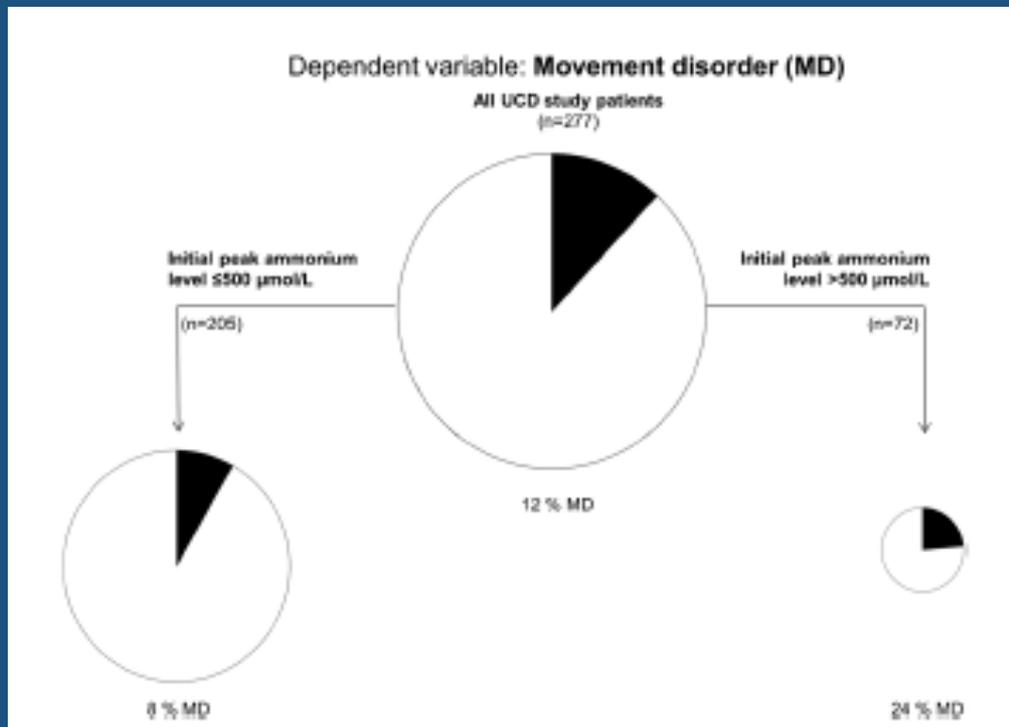
- Tout organe



- Maladies multiples (centaines...)
- Expression aiguë ou chronique

MHM : intéressant à évoquer ?

- Connaître le pronostic
- Permettre conseil génétique / diagnostic prénatal
- Améliorer le pronostic vital et/ou fonctionnel

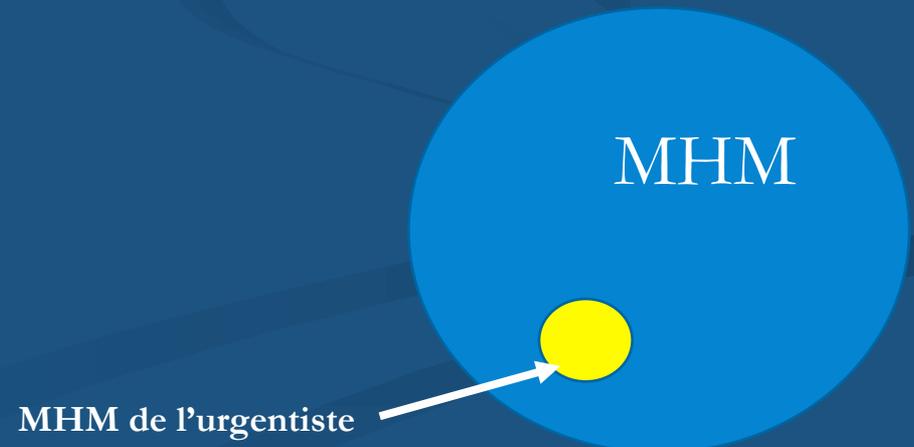


Exemple : hyperammoniémies.
Sévérité des séquelles
neurologiques corrélée à
l'importance du pic
d'ammoniémie au diagnostic
(seuil 500 μmol/l).
Posset, J Inherit Metab Dis 2016

A quelles MHM doit-on penser aux urgences ?

- Expression aiguë, grave
- MHM « curables » ou au moins « traitables »

→ Urgence thérapeutique



MHM : éléments évocateurs

Urgence thérapeutique ↔ Difficultés diagnostiques

- Consanguinité
- Décès inexpliqués dans la famille
- Période néonatale – intervalle libre pour MHM par intoxications
- Facteur déclenchant : jeûne, chirurgie, infection...
... parfois aucun d'entre eux !

L'évoquer « à titre systématique », même si rare...

Penser d'abord aux maladies CURABLES
Débuter un traitement d'urgence parallèlement aux investigations

Détérioration neurologique (tr conscience, coma)

Convulsions réfractaires

Ictère
Insuffisance hépatique

Défaillance cardiaque
Troubles du rythme

Rhabdomyolyse

Hypoglycémies

•Leucinose
•Aciduries organiques
•Cycle de l'urée

•convulsions vitamino-sensibles

•galactosémie
•fructosémie
•CDG I b
•synthèse des acides biliaires
•Défaut oxyd AG
•Cycle de l'urée

•Défaut oxyd AG

•Défaut oxyd AG
•LPIN 1

•Glycogénoses
•Défaut néoglucogénèse
•Galactosémie
•Fructosémie
•Défaut oxyd AG
•Hyperinsulinisme

Les évoquer suffit !!!

Une fois évoquées, la confirmation diagnostique et le traitement sont à discuter avec un centre de référence des MHM

- Sur la seule situation clinique +/- anamnèse évocatrice
- Après bilan de débrouillage qui accentue la suspicion de MHM

→ Evoquer = Appeler

Troubles de conscience

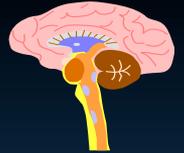


- Tableau neurologique
 - somnolence, coma, parfois plus frustré (signes psychiatriques)

- Signes évocateurs de MHM
 - Hypotonie axiale / hypertonie périphérique, pédalage, élévation des membres, trémulations
 - Intolérance digestive
 - Intervalle libre en période néonatale / Facteur déclenchant chez le plus grand (fièvre, jeûne, etc...)
 - Odeur particulière (sirop d'érable / odeur de pieds)

- MHM par intoxication : voie de dégradation des acides aminés
 - Hyperammoniémies par anomalies du cycle de l'urée
 - Leucinose
 - Aciduries organiques (propionique, méthylmalonique, isovalérique)

Troubles de conscience : bilan



COMA = dosage ammoniémie

- Bilan de débrouillage
 - NH₃
 - pH / Bicarbonates / Base excess
 - Lactate
 - Ionogramme sanguin / Trou anionique
 - Bilan hépatique
 - Bandelette urinaire (corps cétoniques)
- Attention à la leucinoïse : bilan de débrouillage (-) : se diagnostique sur test au DNPH urinaire / chromatographie des acides aminés
- Toutes ces maladies sont des **urgences thérapeutiques**

Convulsions réfractaires



- Tableau neurologique
 - Convulsions réfractaires aux anti-épileptiques en période néonatale

- Quatre maladies
 - Convulsions pyridoxino-dépendantes (vitamine B6)
 - Convulsions pyridoxal dépendantes (phosphate de pyridoxal)
 - Convulsions répondant à l'acide folinique
 - Déficit en biotinidase

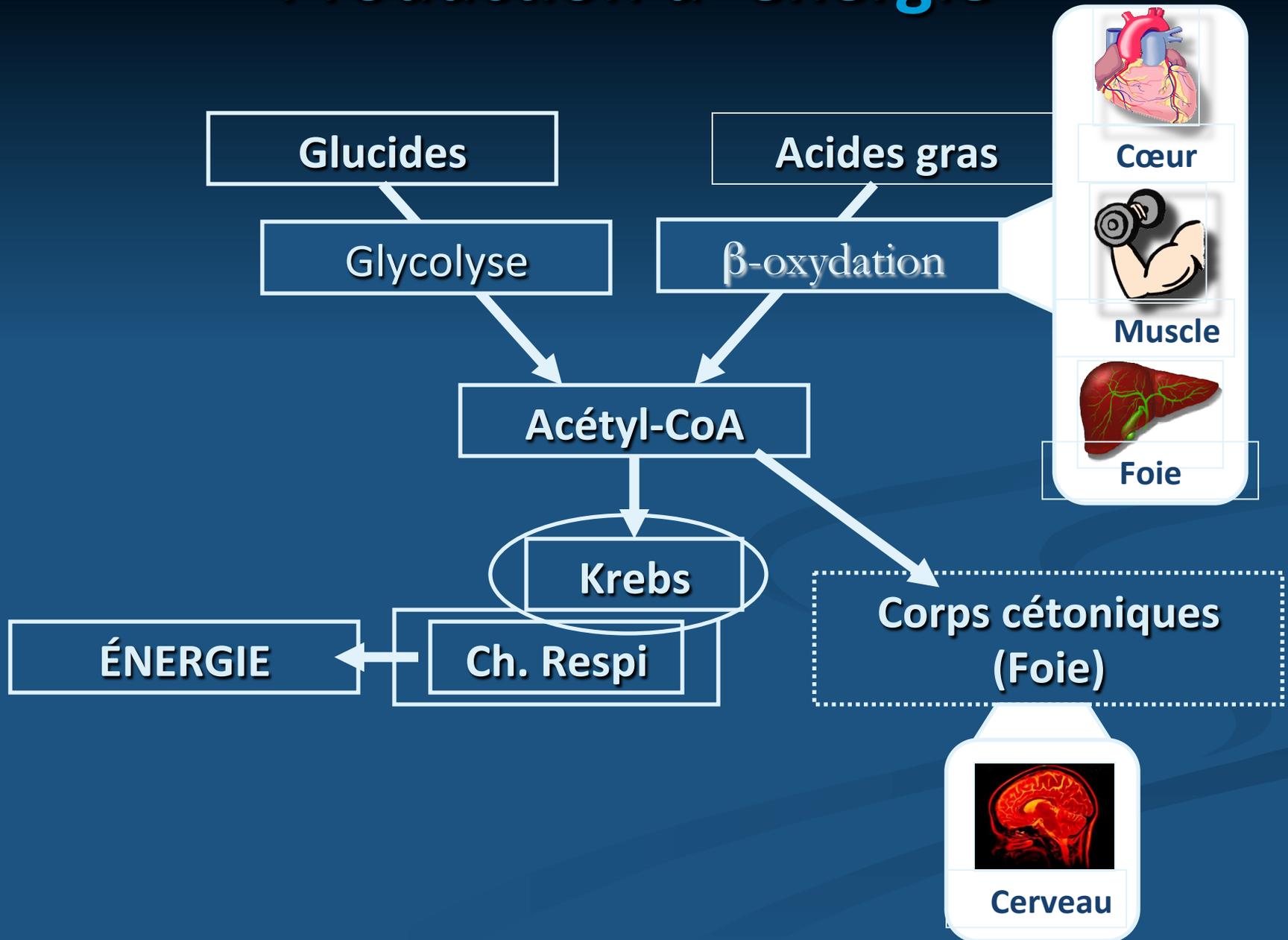
- Quatre traitements doivent être essayés systématiquement :
 - Vitamine B6 (pyridoxine) : 100 mg IV (en réa : risque d'apnée) puis 50 mg/kg pendant 3 j
 - Si échec : acide folinique : 2-5 mg/kg/j
 - Si échec : phosphate de pyridoxal : 30 mg/kg/j en 3 prises
 - Biotine : 10-20 mg/j (si acidose lactique+++ ou si atteinte noyaux gris (stroke-like)) : 100-600 mg/jour

Rhabdomyolyses

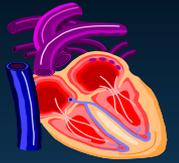


- 10% des rhabdomyolyses graves (CPK > 6000 UI/l) hospitalisées à Necker = MHM (*Mehler Jacob C*)
- Deux MHM à rechercher systématiquement pour toute rhabdomyolyse grave :
 - Anomalie d'oxydation des acides gras
 - Mutations du gène LPIN1
- Mutations de LPIN1 associées à un risque de décès brutal par hyperkaliémie au cours d'accès de rhabdomyolyse : le diagnostic permet une prise en charge très précoce des poussées (prévention symptomatique de l'hyperkaliémie)

Production d'énergie



Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque

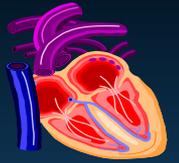


- Evocateur de déficit énergétique, les déficits énergétiques curables étant :
 - Anomalie d'oxydation des acides gras
 - Anomalie du transporteur de la carnitine
 - Déficit en pyruvate carboxylase, en pyruvate déshydrogénase
 - (CMH : glycogénose II = maladie de Pompe)Mais aussi intoxications endogènes : aciduries organiques (propionique ++)

- Signes évocateurs de déficit énergétique
 - Troubles du rythme
 - Autres atteintes : hépatique (cytolyse, syndrome de Reye), musculaire, voire défaillance multiviscérale / atteinte neurologique
 - Hypoglycémies sans cétose
 - Acidose lactique

DEFAILLANCE MYOCARDIQUE = bilan métabolique

Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque



- Bilan de débrouillage
 - Glycémie
 - NH_3 , pH / Bicarbonates / Base excess,
 - Ionogramme sanguin / Trou anionique
 - Lactate
 - Bilan hépatique
 - CPK
 - Bandelette urinaire (corps cétoniques)

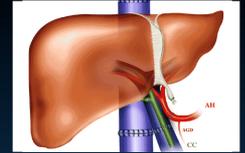
- Bilan spécialisé
 - carnitinémie, profil des acylcarnitines, CAO

- Urgence thérapeutique

Déficit énergétique acquis

- Carence en vitamine B1 : état de choc, insuffisance cardiaque, acidose lactique profonde, polynévrite, ataxie, troubles digestifs,
 - En situation d'hypercatabolisme, 15 jours de carence suffisent
 - Test diagnostique : régression sous vitamine B1.
- Anomalies mitochondriales post-médicamenteuses (ac. valproïque, propofol, statines, cyclines, macrolides, linézolide, anti-protéases VIH...)

Tableaux hépatiques

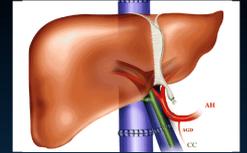


■ Insuffisance hépato-cellulaire :

- 1^{ère} semaine : hémochromatose, cytopathies mitochondriales, déficit en transaldolase (non traitable)
- À partir de la 2^{ème} semaine : galactosémie, tyrosinémie, fructosémie
- déficit de synthèse des acides biliaires (+ cholestase)
- Les cytopathies mitochondriales, les déficits de l' OAG (LCHAD) et les maladies du cycle de l' urée sont possibles durant toute la période néonatale et après.

**Insuffisance hépatique du nouveau né et nourrisson
Penser aux maladies traitables = maladies métaboliques
et infections (herpès +++)**

Tableaux hépatiques



- **Syndrome de Reye (coma, hyperammoniémie, IHC, cytolysse modérée)**
 - Déficit d'Oxydation des Acides Gras
 - Cycle de l'urée

Hypoglycémies



- De jeûne court :
 - Hyperinsulinisme
 - Glycogénoses
 - Galactosémie, fructosémie

- De jeûne long :
 - Anomalie d'oxydation des acides gras
 - Déficit de la néoglucogénèse

- L'urgence est avant tout à la correction de la glycémie.

Penser aux MHM en cas de décès rapide inexpliqué : *prélèvements diagnostiques*

- Plasma, urines, LCR congelés à -20°C:
 - Chromatographies des acides aminés plasma, urines et LCR des acides organiques urinaires, acylcarnitines plasma (tube hépariné bouchon vert à centrifuger)
- Sang total sur EDTA et papier buvard
 - Etude de l'ADN, profil des acylcarnitines
- Biopsie de peau dans le sérum physiologique à T° ambiante :
 - Culture de fibroblastes, étude enzymatique
- ± tissus congelés : foie, muscle, cœur, rein...

Suspecter une MHM

- Contexte clinique
- Bilan de débrouillage
- Orientation
 - Acidose métabolique + trou anionique non lactique ($\text{Na} + \text{K} - \text{Cl} - \text{HCO}_3$) > 18
=> acidurie organique
 - Hyperammoniémie modérée + acidose métabolique + cétose => acidurie organique
 - Hyperammoniémie majeure sans acidose => cycle de l'urée
 - Hypoglycémie sans cétose, hyperammoniémie, cytolyse, défaillance multiviscérale:
OAG

Suspicion de MHM

Contexte clinique + bilan débrouillage

=

urgence

Prélèvements

Mise en route d'un
traitement d'urgence

Contacts avec une
unité spécialisée

Principes du traitement d'urgence

(essentiel car maladie possiblement traitable sans séquelle)

Principes simples, qui ne nuisent pas à l'enfant, même si la MHM est secondairement infirmée.

- Traitements non spécifiques : supportive care
- Prise en charge énergétique :
 - Arrêt de l'alimentation
 - Supprimer les apports toxiques : protides, + lipides si suspicion anomalie d'oxydation acides gras), + galactose ou fructose le cas échéant
 - Stopper le catabolisme et stimuler l'anabolisme (apports glucidiques importants)
- Traitements spécifiques : « cocktail vitaminique », carnitine
- Epurateurs de toxiques (ex : Benzoate de sodium dans les hyperammoniémies)

Médicaments à visée métabolique

	Voie	Dose de charge	Dose d'entretien	Indication / Commentaires	
Epurateurs de l'ammoniaque	Benzoate de Sodium® 1 g/10 mL	PO/IV	250 mg/Kg (max 12 g) sur 2h	250 mg/Kg/24h (max 12g) en continu	Hyperammoniémie
	Ammonaps®	PO	250 mg/Kg (max 12 g) sur 2h	60 mg/Kg/6h (max 12g)	Hyperammoniémie
	Ammonul®10%/10%	IV (KTc)	250 mg/Kg (max 12 g) sur 2h	250 mg/Kg/24h (max 12g) en continu	Hyperammoniémie
	Carbaglu® 200 mg	PO	200mg/Kg	25-50 mg/Kg/6h	Hyperammoniémie (déficit en NAGS, AO)
Epurateurs Ac. Organiques	Levocarnyl®	PO/IV	0	12,5-62,5 mg/Kg/6h ou continue	Ac. organique, déficit de la β-OAG
	L-Glycine	PO	0	60 mg/Kg/6h (max 12 g)	Ac. isovalérique, Ac. Glutarique type II
Def. Cycle de l'urée	Chlorhydrate d'arginine®21%	IV	250 mg/Kg (max 12 g) sur 2h	200-250 mg/Kg/24h en continu	Déf. cycle de l'urée (SAUF def. en arginase)
	Citrulline 500 mg	PO	0	25-50 mg/Kg/6h	Déf. cycle de l'urée (Déf. OTC ou CPS)
Epurateurs Leucinose	Valine 50 mg	PO	0	50-200 mg/6h	Leucinose décompensée
	Isoleucine 50 mg	PO	0	50-200 mg/6h	Leucinose décompensée
	Mélange d'acides aminés pour leucinoses décompensées, (52g/L)	IV	0	2 g/Kg/24h en continu	Leucinose décompensée
	2-chloropropionate de sodium	PO	0	50 mg/Kg/j	hyperlactatémie majeure.
Promotion anabolisme	Glucosé 10% avec ions	IV	0	2 - 3L/m2/24h en continue	Hyperammoniémie, leucinose, def. β-OAG, LPIN1. (! décompense les déf. PDH)
	Lipides 20%	IV	0	2 g/Kg/24h en continue	Acidurie organique, déf. Cycle de l'urée, leucinose (A EVITER dans les def. β-OAG)
Activateurs enzymatiques	Vit. B1 (Thiamine)Bévitine®	PO/IV	0	100 mg/j en 1 prise	def. PDH, leucinose
	Vit. B2 (Riboflavine)Béflavine®	PO/IV	0	50-150 mg/j en 1 prise	def. β-OAG, Acidurie organique
	Vit B6 (Pyridoxine)Bécilan®	PO/IV	0	50-500 mg/j	convulsion néonatale sévère
	Vit. B6 (Ph. de pyridoxal)	PO/IV	0	30 mg/Kg/j	convulsion néonatale sévère
	Vit. B8 (ou H) Biotine® 5mg	PO	0	10 mg/j en 1 prise	AP, déficit en biotinidase, holocarboxylase-synthase, PC
	Vit. B9 (acide folinique)	PO	0	10-50 mg/j	convulsion néonatale sévère
	Vit. B12 (hydroxycobalamine) 1 mg/2ml	IM	0	1 mg/j en 1 prise	AMM B12 sensible, anomalie du métabolisme des cobalamines, carence d'apport alimentaire, malabsorption, déf. Transcobalamine 2...

Conclusion

- **Penser aux MHM** au même titre que les autres étiologies, quelque soit l'âge, surtout si pas de cause évidente
- Un **bilan biologique simple** permet souvent d'orienter vers ce type de maladie
- **Débuter sans tarder un traitement d'urgence** de première ligne
- **Contactez sans attendre une unité spécialisée.**

Merci

Centre de Référence Maladies Métaboliques

Urgences Métaboliques Necker-Enfants Malades:

01 44 38 18 18

01 44 49 40 00, postes 81818 / 92697

