

Encéphalopathie hyperammonémique en Réanimation adulte : à propos de deux observations cliniques

Hyperammonemic encephalopathy in the ICU: two case reports

L. Braconnier · A.J. Simonnet · M. Houard · Y. Benzidi · L. Robriquet · C. Douillard · M. Jourdain

Reçu le 15 juillet 2018 ; accepté le 12 novembre 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé L'hyperammonémie est un trouble métabolique induit par un excès d'ammoniac plasmatique. La toxicité nerveuse de l'ammoniac peut entraîner une encéphalopathie d'aggravation rapide, avec risque de décès par œdème cérébral irréversible. En Réanimation adulte, lorsque l'hyperammonémie n'est pas en lien avec une insuffisance hépatocellulaire aiguë, d'autres causes plus rares doivent être recherchées, incluant un déficit enzymatique du cycle de l'urée (*urea cycle disorder* [UCD]) de révélation tardive. C'est le bilan métabolique qui permettra de distinguer une hyperammonémie primitive, par déficit enzymatique du cycle de l'urée, d'une hyperammonémie secondaire. Nous rapportons les cas de deux patients pris en charge en Réanimation adulte pour encéphalopathie hyperammonémique majeure révélatrice d'un déficit du cycle de l'urée dans un cas (acidurie argininosuccinique) et secondaire aux localisations hépatiques d'une tumeur dans l'autre cas. Nous souhaitons rappeler ici la démarche rigoureuse pour parvenir au diagnostic ainsi que la prise en charge thérapeutique spécifique de ces situations.

Mots clés Déficit enzymatique du cycle de l'urée · Hyperammonémie · Acidurie argininosuccinique · Coma.

Abstract We report the cases of 2 adult patients who were admitted in the intensive care unit for hyperammonemic coma. Metabolic blood tests revealed inborn urea cycle

disorder in one case and a secondary hyperammonemic disorder in the other case. Urea cycle disorder may be diagnosed in the adulthood, and the late presentation does not exclude acute and life-threatening manifestations.

Keywords Urea cycle disorders · Hyperammonemia · Argininosuccinic aciduria · Coma.

Introduction

Les déficits enzymatiques du cycle de l'urée (*urea cycle disorders* [UCD]) sont des anomalies héréditaires du métabolisme le plus souvent diagnostiquées en période néonatale ou dans la petite enfance, mais les révélations à l'adolescence ou à l'âge adulte sont largement décrites. Le diagnostic peut être posé devant un cortège de symptômes chroniques, mais également à l'occasion d'une décompensation aiguë inaugurale révélée par un coma mettant en jeu le pronostic vital [1–4]. Le diagnostic est rendu difficile par l'absence de signes cliniques spécifiques. Le tableau clinique des décompensations aiguës est dominé par les signes neurologiques et psychiatriques, parmi lesquels une ataxie, des céphalées, une agitation, une altération de la conscience et un coma parfois convulsif. S'y associent souvent des symptômes digestifs comme des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales [1–4]. Le diagnostic est une urgence vitale et nécessite le dosage de l'ammonémie. La triade encéphalopathie progressive, alcalose respiratoire et hyperammonémie doit faire considérer une décompensation aiguë d'UCD [2].

Seuls les prélèvements métaboliques permettront de distinguer une hyperammonémie primitive d'une hyperammonémie secondaire, dans le cadre d'une hépatopathie sous-jacente par exemple.

Sans attendre les résultats du bilan métabolique, une stratégie thérapeutique spécifique doit être rapidement mise en œuvre. Elle comprend l'élimination des déchets azotés accumulés et le maintien en anabolisme, sans apport protidique

L. Braconnier · A.J. Simonnet (✉) · M. Houard · L. Robriquet · M. Jourdain

Service de réanimation polyvalente, CHU de Lille,
université de Lille, F-59000 Lille, France
e-mail : arthur.simonnet@chru-lille.fr

Y. Benzidi
Service de réanimation polyvalente,
centre hospitalier Notre-Dame de la Miséricorde,
F-20167 Ajaccio, France

C. Douillard
Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques,
CHU de Lille, université de Lille, F-59000, Lille, France

en début de prise en charge. La recherche et la correction d'un facteur déclenchant sont impératives.

Nous présentons deux observations cliniques illustrant la démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique en Réanimation adulte d'une décompensation aiguë hyperammoniémique d'un trouble du cycle de l'urée.

Observation n° 1

Le premier cas clinique concerne un jeune homme de 22 ans qui présentait comme principaux antécédents des crises d'épilepsie partielle dans l'enfance, traitées jusqu'à l'âge de cinq ans par carbamazépine, et un retard des acquisitions prédominant sur le langage. On notait un dégoût ancien de la viande et du fromage. Il n'y avait pas d'antécédent familial notable. Le patient était actif et sociable. Il travaillait en centre spécialisé jusqu'à l'hospitalisation.

L'histoire de la maladie débutait par un ictère cutanéomuqueux d'installation brutale, suivi une semaine plus tard d'une asthénie, d'une anorexie puis de troubles neurologiques associant somnolence, ataxie et hypotonie globale.

Le patient était adressé aux urgences où l'examen physique retrouvait les signes neurologiques et digestifs précédemment décrits. Le bilan biologique de première intention retrouvait un bilan hépatique perturbé, avec une cytolyse à 2N, une hyperbilirubinémie à prédominance libre à 78 mg/l et un TP dans la norme à 74 %. L'échographie abdominale était sans particularité. Une TDM puis une IRM cérébrales étaient réalisées, qui se révélaient normales. Une ponction lombaire était réalisée devant l'errance diagnostique. Elle était sans particularité. L'électroencéphalogramme (EEG) montrait un tracé d'encéphalopathie métabolique toxique.

Réalisé dans un second temps, le dosage de l'ammoniémie revenait élevé à 101 μM ($N = [15-56]$) puis reconstrôlé à 237 μM . L'osmolarité était discrètement élevée à 300 mOsm/l.

Devant la suspicion d'UCD, une mise en anabolisme par perfusion de sérum glucosé était réalisée. Elle était associée à une éviction de tout apport protidique, avec introduction d'un traitement épurateur de l'ammoniac par benzoate de sodium.

Cependant, le patient présentait une aggravation neurologique avec installation d'un coma hypotonique calme. Il était transféré dans notre service de réanimation.

Le bilan métabolique initial est présenté dans le tableau 1. Les taux élevés d'acide argininosuccinique plasmatique et urinaire conduisaient au diagnostic d'un déficit enzymatique en argininosuccinate lyase (acidurie argininosuccinique) [1,5]. Il n'y avait pas de facteur déclenchant retrouvé. Le cycle de l'urée est rappelé sur la figure 1.

Après mise en place d'un accès veineux central, le traitement épurateur de l'ammoniac était poursuivi par Ammonul® (association équimolaire de benzoate de sodium et de phénylacétate de sodium) et arginine. Une hémodiafiltration était réalisée pendant les 24 premières heures. La prise en charge suivait le protocole présenté dans le tableau 2.

Ce traitement permettait une correction rapide de l'ammoniémie, dosée à 49 et 44 μM respectivement à h4 et à h12 de prise en charge en réanimation.

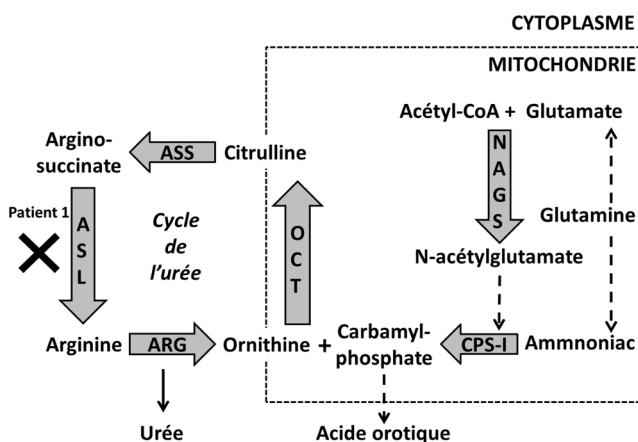


Fig. 1 Schéma simplifié du cycle de l'urée, avec mise en évidence du déficit enzymatique présenté dans le cas clinique 1 (adapté de Häberle et al., Maillot et al., Kouatchet et al., Walker [1,2,4,7]). NAGS : N-acétyl glutamatase synthétase ; CPS : carbamylphosphate synthétase ; OCT : ornithine carbamyl transférase ; ASS : argininosuccinate synthétase ; ASL : argininosuccinate lyase ; ARG : arginase

Tableau 1 Bilan métabolique des patients, prélevé à l'arrivée en réanimation (cas cliniques 1 et 2)

Dosage	Unités	Normes	Cas clinique 1	Cas clinique 2
NH ₃ plasmatique	μM	15–56	237	156
Glutamine plasmatique	μM	441–676	929	430
Citrulline plasmatique	μM	13–47	230	7
Arginine plasmatique	μM	31–90	25	21
Acide orotique urinaire	$\mu\text{M}/\text{mM}$ créatinine urinaire	0,35–3,5	298	1 684
Acide argininosuccinique plasmatique	μM	Indosable	375	Non dosé
Acide argininosuccinique urinaire	$\mu\text{M}/\text{g}$ créatinine urinaire	Indosable	42 492	Non dosé

Tableau 2 Proposition de prise en charge thérapeutique en cas de décompensation aiguë grave inaugurale d'un UCD en réanimation adulte (adapté de Häberle et al., Maillot et al., Kouatchet et al. [1,2,4])

1) Éviction initiale impérative totale des apports protéiques 2) Mise en anabolisme • Perfusion de sérum glucosé avec apports en glucose de 4mg/kg/min • Supplémentation en vitamines B8 10 mg/j, B12 1 mg/j, B1 1g/j, mélange vitaminique (ex : Cernévit), oligoéléments (ex : Nutryelt) et L-carnitine iv 75 mg/kg/j en 4 prises • Perfusion de lipides : 1,5 g/kg/j, sauf si suspicion de déficit de la bêta-oxydation des acides gras. 3) Favoriser l'épuration endogène des acides aminés par l'anabolisme protidique • Arginine i.v. (sauf déficit en arginase-1) 200 mg/kg en bolus sur 2 heures puis 200 mg/kg en continu sur 24 heures • La citrulline 200 mg/kg par 24 h per os en 4 à 6 prises peut remplacer l'arginine en cas de déficit en N-acétylglutamate synthase (NAGS), carbomoylphosphate synthétase 1 (CPS1) ou ornithine-carbamyl-transférase (OTC) 4) Épuration médicamenteuse de l'ammoniac - Commencer immédiatement à l'arrivée du patient par du Benzoate de sodium seul (5,5 g/m²) sur deux heures sur une voie veineuse périphérique, puis enchaîner par : • Ammonul[®] (mélange équimolaire de benzoate de sodium et de phénylbutyrate de sodium, demande d'ATU, voie veineuse centrale) 5,5 g/m² en continu sur 24 heures (maximum : 12 g). En l'absence de voie veineuse centrale ou dans l'attente de sa mise en place, possibilité de continuer l'administration de benzoate de sodium sur une voie veineuse périphérique (5,5 g/m²/j) et le phénylbutyrate de sodium (9 à 13 g/m²/j en 4 prises, dose maximum 20g/j) par voie entérale, en l'absence de contre-indication- 5) Traitement de stimulation du cycle de l'urée • Arginine (cf. ci-avant) • Carbaglu[®] (acide carbaglumique, analogue structural du NAGS 100 mg/kg en bolus puis 50 mg/kg/6h (maximum 16g/j) par voie entérale, si suspicion de déficit ou déficit connu en NAGS ou en CPS1 ou en cas de non réponse à l'épuration médicamenteuse de l'ammoniac. 6) Épuration exogène de l'ammoniac et de la glutamine • Épuration extrarénale, par hémodialyse, hémofiltration ou hémodiafiltration en cas de signes neurologiques sévères et/ou hyperammoniémie initiale > 200 µM et/ou mauvais contrôle de l'ammoniémie sous traitement symptomatique et médicamenteux, en surveillant régulièrement l'osmolarité pour prévenir tout mouvement osmolaire brutal. 7) Recherche et correction d'un éventuel facteur déclenchant • Sepsis, jeûne, traitement par valproate de sodium, etc. 8) Surveillance clinique et biologique rapprochée • Ionogramme sanguin et dosage de l'ammoniémie par 3 heures à la phase initiale • Suivi de l'osmolarité plasmatique pour prévenir tout mouvement osmolaire brutal 9) Réintroduction des acides aminés • Dès que l'ammoniémie est inférieure à 80 µM et/ou dès 48 heures après l'éviction des protéines, (quel que soit le taux d'ammoniémie), débiter 10 g de protéines / jour (voie entérale ou parentérale) et augmenter de 10 g/j en visant un objectif de 0,8 g/kg/j et en fonction de la tolérance.
--

En l'absence d'arguments pour une acidurie organique ou un trouble de la bêta-oxydation, un apport lipidique était associé à l'apport glucidique. Les protéines étaient réintroduites à H48, en débutant à 10 g d'acides aminés le premier jour.

Les évolutions clinique et biologique étaient favorables. L'ammoniémie restait stable sur les dosages successifs, avec une récupération neurologique *ad integrum* qui autorisait le transfert en Endocrinologie-Métabolisme. Un relais des traitements épurateur de l'ammonium et substitutif en arginine était réalisé par voie orale. Une éducation thérapeutique était réalisée, avec remise d'un certificat d'urgence. Une bilirubine discrètement élevée à distance de l'épisode aigu était en faveur d'une maladie de Gilbert

associée. Le diagnostic d'acidurie argininosuccinique était confirmé génétiquement.

Observation n° 2

Un patient de 38 ans était admis en réanimation pour coma, rapidement compliqué d'un état de mal épileptique. Les premiers symptômes neurologiques étaient apparus brutalement en quelques heures, deux jours avant son admission. Il avait pour antécédent notable un carcinome hépatoïde rétro-gastrique avec localisations secondaires hépatiques, diagnostiqué deux ans auparavant. La néoplasie était

évolutive malgré quatre cures de chimiothérapie conventionnelle par irinotécan, oxaliplatine et 5-FU. La dernière cure remontait à huit mois avant son admission. Le bilan biologique prélevé à l'entrée retrouvait un TP et un facteur V abaissés, respectivement à 39 et 37 %. Il n'y avait pas de cytolysé hépatique. Dans le cadre du bilan de coma non traumatique sans étiologie évidente, l'ammoniémie était prélevée dès l'entrée. Les dosages successifs montraient une ammoniémie fluctuante entre 150 et 450 μM , avec un pic à 619 μM .

Il n'y avait pas d'autre anomalie biologique notable. L'EEG retrouvait un tracé déprimé de souffrance cérébrale globale aréactive, sans crise. L'IRM cérébrale mettait en évidence un œdème cytotoxique cortical diffus, avec élévation du complexe glutamate/glutamine sur les séquences de spectroscopie. L'indication à une ponction lombaire n'était pas retenue en raison des troubles de l'hémostase et du risque d'engagement secondaire à l'hyperammoniémie.

Un bilan métabolique était prélevé à l'entrée, dont les résultats sont présentés dans le tableau 1. Ce bilan métabolique retrouvait un acide orotique urinaire très élevé mais la glutamine plasmatique, contrôlée à plusieurs reprises, n'était pas élevée. La citrulline très basse, s'intégrait dans un contexte de carence nutritionnelle. L'étude moléculaire des gènes du cycle de l'urée ne retrouvait pas d'arguments pour un déficit enzymatique héréditaire, notamment pas d'argument pour un déficit en OCT (Ornithine-carbamyltransférase). On retenait le diagnostic d'hyperammoniémie majeure induite par les localisations tumorales hépatiques multiples. L'oroturie exceptionnellement élevée était possiblement liée à un déficit de la voie métabolique des pyrimidines, soit primitif asymptomatique, soit secondaire à la néoplasie.

La prise en charge thérapeutique suivait très exactement le schéma présenté dans le tableau 2. L'épuration extrarénale était réalisée par hémodiafiltration continue, pour prévenir tout mouvement osmolaire brutal.

L'évolution clinique était initialement favorable, avec sur le plan neurologique un éveil, un contact, puis une réponse aux ordres simples. Le patient pouvait être extubé après un mois de ventilation mécanique. Il persistait par la suite un état paucirelationnel, associé à un syndrome frontal. On notait des périodes d'agressivité et d'opposition. Le patient présentait plusieurs épisodes infectieux à points de départ pulmonaire et urinaire et décédait après quatre mois de réanimation d'une infection respiratoire basse.

Discussion

La première observation illustre la possible révélation tardive d'un déficit enzymatique héréditaire du cycle de l'urée, estimée à 20 % au-delà de l'âge de 12 ans et à 10 % au-delà de l'âge de 16 ans [3]. La révélation tardive ne protège pas

de la sévérité du coma. La deuxième observation est compatible avec un dysfonctionnement hépatique, avec baisse d'activité du cycle de l'urée et probables modifications débutantes de la vascularisation portocave, du fait des volumineuses localisations hépatiques d'une tumeur rare.

Le dosage de l'ammoniémie doit faire partie du bilan biologique de première intention devant tout coma non traumatique sans étiologie évidente [6]. Ce dosage présente certaines particularités : le prélèvement doit être réalisé sur anticoagulant (hors héparinate d'ammonium), placé dans la glace et porté dans les 15 minutes au laboratoire [4]. En cas de suspicion d'UCD, des prélèvements complémentaires doivent être réalisés, incluant une chromatographie des acides aminés plasmatiques, une chromatographie des acides organiques urinaires, les dosages de l'acide orotique urinaire, de la carnitine sanguine (libre et estérifiée), et des acylcarnitines plasmatiques et des CPK [1,2,4]. Un examen d'imagerie abdominale est indispensable, notamment pour rechercher un shunt porto-cave. En pratique, la démarche diagnostique spécifique nécessite le concours d'un médecin référent des maladies métaboliques, notamment pour la discussion des diagnostics différentiels (Tableau 3) [1,2,4,7].

Ces étapes diagnostiques ont permis dans le premier cas de rapporter l'hyperammoniémie à une origine primitive génétique par déficit enzymatique du cycle de l'urée. Dans le deuxième cas, l'hyperammoniémie a pu être rattachée à la pathologie tumorale sous-jacente. Une observation similaire a été rapportée pour un patient atteint cette fois d'un carcinome hépatocellulaire [8].

Les pronostics vital et neurologique de la décompensation aiguë d'UCD sont liés au pic d'ammoniémie et à sa durée [9]. Le traitement doit donc être débuté avant l'obtention des résultats du bilan métabolique. Il repose sur l'arrêt des apports protidiques, la mise en anabolisme, la stimulation

Tableau 3 Étiologies des hyperammoniémies, hors insuffisance hépatocellulaire (adapté de Maillot et al., Walker [2,7])

Déficit enzymatique du cycle de l'urée
Déficit de transporteurs du cycle de l'urée
Aciduries organiques
Troubles de la β -oxydation des acides gras
Choc hypovolémique et insuffisance cardiaque congestive
Shunt portocave
Carence d'apport en arginine
Médicaments : valproate de sodium, topiramate, asparaginase, 5-fluoro-uracile
Myélome multiple, leucémie
Infections par bactéries productrices d'uréase
Augmentation des apports ou du catabolisme des acides aminés : hémorragie digestive, régime hyperprotéique dans un contexte de cachexie, cystoscopie utilisant la glycine

du fonctionnement du cycle de l'urée résiduel, l'élimination des métabolites toxiques par voie endogène et exogène (épu-ration extrarénale) [1,2,4]. La prise en charge thérapeutique suit idéalement un protocole préétabli qui pourra être adapté à chaque situation clinique avec l'aide du médecin référent des maladies métaboliques.

Conclusion

Un coma hyperammonémique peut révéler un UCD à tout âge. En Réanimation adulte, le diagnostic d'UCD doit être évoqué devant toute encéphalopathie hyperammonémique d'aggravation rapide non expliquée par une insuffisance hépatocellulaire aiguë. Le risque d'errance diagnostique est important du fait de l'absence de signe clinique spécifique.

Les prises en charge diagnostique et thérapeutique d'une suspicion de décompensation aiguë d'UCD se déroulent simultanément à la phase initiale et doivent être considérées comme des urgences vitales.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Hue-mer M, Karall D, Martinelli D, Crespo PS, Santer R, Servais A, Valayannopoulos V, Lindner M, Rubio V, Dionisi-Vici C, (2012) Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 7: 32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>
2. Maillot F, Blasco H, Lioger B, Bigot A, Douillard C, (2016) Diag-nostic et traitement des déficits du cycle de l'urée à l'âge adulte. *Rev Med Interne* 37: 680–684. <https://doi.org/10.1016/j.rev-med.2016.02.011>
3. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B, (2008) Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammo-naemic episodes. *Acta Paediatr* 97: 1420–1425. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00952.x>
4. Kouatchet A, Lebas E, (2007) Encéphalopathie hyperammonié-mique par déficit en enzyme du cycle de l'urée. *Reanimation* 16: 302–309. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.05.008>
5. Nagamani SCS, Erez A, Lee B, (1993) Argininosuccinate lyase deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (eds) *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA)
6. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM, (2014) Diag-nosis of reversible causes of coma. *Lancet* 384: 2064–2076. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62184-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62184-4)
7. Walker V, (2012) Severe hyperammonaemia in adults not explai-ned by liver disease. *Ann Clin Biochem* 49: 214–228. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011206>
8. Jeffers LJ, Dubow RA, Zieve L, Reddy KR, Livingstone AS, Nei-mark S, Viamonte M, Schiff ER, (1988) Hepatic encephalopathy and orotic aciduria associated with hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic liver. *Hepatology* 8: 78–81.
9. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A, (2007) Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 356: 2282–2292. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066596>