

# URGENCES METABOLIQUES

Dr Dupic Laurent  
Dr Anais Brassier

Ma.M.E.A

JPU  
Jeudi 28 septembre 2017



L Dupic JPU 2107

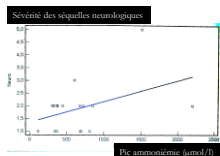
## MHM : difficile à évoquer

- Tout âge
- Tout organe
- Maladies multiples (centaines...)
- Expression aiguë ou chronique



## MHM : intéressant à évoquer ?

- Améliorer le pronostic vital et/ou fonctionnel (MHM curables ou seulement « traitables »)
- Urgence thérapeutique potentielle

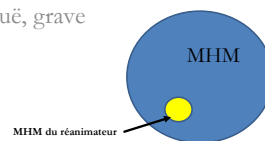


Exemple : hyperammoniémies néonatales  
Sévérité de l'atteinte neurologique séquellaire corrélée à l'importance du pic d'ammoniémie lors du coma hyperammoniémique néonatal initial ( $p=0,03$ ). Aronow JB, site de Necker

- Connaître le pronostic
- Permettre conseil génétique / diagnostic prénatal

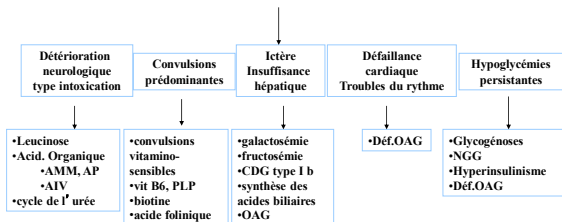
## A quelles MHM doit penser un urgentiste ?

- Expression aiguë, grave
- Curables



### Penser d'abord aux maladies CURABLES

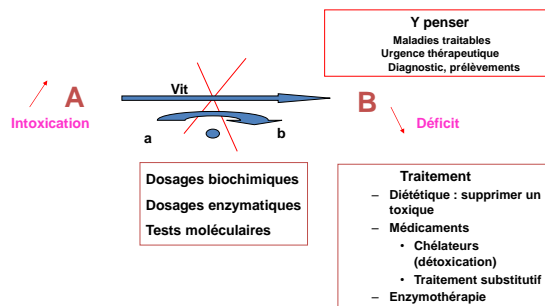
Débuter un traitement d'urgence parallèlement aux investigations

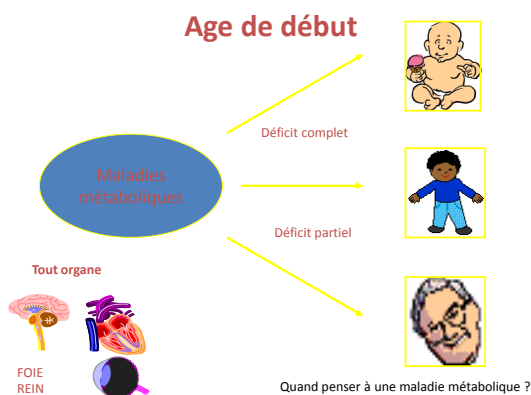


Une fois évoquées : la confirmation diagnostique et le traitement sont à discuter avec un centre de référence des MHM

## Maladies métaboliques

### Déficit sur une voie biochimique





## 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...

## Quand penser à une maladie d'intoxication – après la période néonatale

- Déficits partiels = pièges, plus tardifs
  - Vomissements, troubles digestifs, dégoût pour les protéines
  - Coma hyperammonémique + insuffisance hépatocellulaire = Sd de Reye
  - Coma ou autre signe neurologique (même à 70 ans)
  - Retard mental isolé
  - Epilepsie aggravée par le valproate
  - Tableau psychiatrique (évoluant par poussées)

**Bilan simple**  
Ionogramme (TA)  
BHC  
NH3  
Lactate  
Bandelette u

## 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
  - Hyperammonémies par anomalies du cycle de l'urée
  - Leucinoïse
  - Aciduries organiques (propionique, méthylmalonique, isovalérique)

## 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

## Troubles de conscience : bilan

### COMA = dosage ammoniémique

- 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

## 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

## Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque



- Bilan de débrouillage
  - Glycémie
  - NH3, pH / Bicarbonates / Base excess,
  - Ionogramme sanguin / Trou anionique
  - Lactate
  - Bilan hépatique
  - Bandelette urinaire (corps cétoniques)
- Bilan spécialisé
  - carnitiniémie, profil des acylcarnitines, CAO
- Urgence thérapeutique

## Rhabdomyolyses

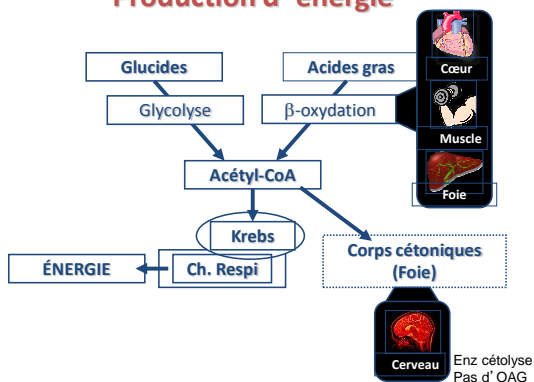


- 10% des rhabdomyolyses graves (CPK > 6000 UI/l) hospitalisées à Necker = MHM (Mehler-Jacob C)
- Deux MHM à rechercher systématiquement pour toute rhabdomyolyse grave :
  - Anomalie d'oxydation des acides gras
  - Mutations du gène LPIN1
- Mutations de LPIN1 associées à un risque de décès brutal par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

## 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.

## Production d'énergie

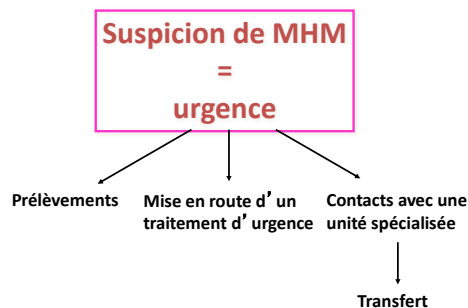


## Déficit énergétique acquis

- 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 diagnostic : régression sous vitamine B1.
- Anomalies mitochondriales post-médicamenteuses (ac. valproïque, propofol, statines, cyclines, macrolides, linézolide, anti-protéases VIH...)

## Suspecter une MHM

- Contexte clinique
- Bilan de débrouillage
  - NH<sub>3</sub>
  - pH / Bicarbonates / Base excess
  - Lactate
  - Ionogramme sanguin / Trou anionique
  - Bilan hépatique
  - Bandelette urinaire (corps cétoniques)
- Orientation
  - Acidose métabolique + trou anionique non lactique ( $\text{Na} + \text{K} - \text{Cl} - \text{HCO}_3$ ) > 18 => acidurie organique
  - Hyperammonémie modérée + acidose métabolique + cétose => acidurie organique
  - Hyperammonémie majeure sans acidose => cycle de l'urée
  - Hypoglycémie sans cétose, hyperammonémie, cytolysé, défaillance multiviscérale: OAG



Principes du traitement d'urgence  
= principes simples, ne pas nuire à l'enfant... d'autant qu'il s'agit d'une maladie traitable possiblement sans séquelle

- 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),
  - Stopper le catabolisme et stimuler l'anabolisme (apports glucidiques importants)
- Traitements spécifiques : « cocktail vitaminique », carnitine
- Epurateurs de toxiques (ex : Benzoate de sodium dans les hyperammonémies)

## Mesures initiales avant transfert en unité spécialisée (1)

- Mise en condition :
  - Intubation, ventilation si besoin
  - voies d'abord (VVP, KTVO)
- Correction des troubles hémodynamiques
- **ARRET de l'ALIMENTATION = SUPPRESSION DES PROTEINES +++**
- Hydratation
- **Nutrition parentérale exclusive = épuration endogène (anabolisme)**
  - Perfusion Glucidique exclusive avec G10% et électrolytes tant qu'un déficit en OAG n'est pas éliminé
  - Si aucun argument pour déficit OAG: perfusion glucidique et médialipides
- ± traitement antibiotique
- ± Correction d'une acidose métabolique sévère

## Mesures initiales avant transfert en unité spécialisée (2)

- Débuter les traitements spécifiques: épuration endogène par les médicaments:
- En cas d'hyperammonémie (cycle de l'urée): **benzoate de sodium** en IV: dose de charge de 400 mg/kg en 2 heures puis 250 à 400 mg/kg en IVC
- En cas de suspicion AO ou déf OAG: **L-carnitine** à 200 mg/kg/j IVC (non toxique même s'il ne s'agit pas d'une AO)

### Pharmacie des hôpitaux: ce qu'il faut avoir!

- Glucosé à 10% et médialipides
- Benzoate de sodium IV
- L Carnitine (lévocarnil IV)
- DNPH

## Déficit OAG: traitement

### •ARRET des lipides (lait, alimentation)

•Stopper la lipolyse par un substrat énergétique

-Glucose (NRS 8-10 mg/Kg/min et

-Grand 6-8 mg/Kg/min)

**EN URGENCE**

### •Carnitine

-Déficit primaire ou secondaire

### •PAS DE MEDIALIPIDES (toxicité des acylcarnitines)

### • Repas rapprochés

- NEDC nocturne pour les plus jeunes et Maizena à partir de 1 an

- Porth a cath pour les formes néonatales

### • Contrôlé en graisses – en fonction du déficit enzymatique

( Déficit multiple: aucune graisse, Déficit AG à chaînes longues: TCM)

### • Carnitine

### • « Traitement d'urgence » quand infections

- NEDC 24h/24 que du glucose, 8 mg/Kg/min selon âge

- Perfusion si vomissement

## Traitement d'urgence en unité spécialisée

- Poursuite des mesures initiales non spécifiques
  - Hydratation progressive (déshydratation intracellulaire)
    - Apports de base + 20-30 ml/kg pendant 48 h avec une solution glucosée à 10 %
    - Na+ utiliser des solutions les plus isotoniques possibles tant que le coma persiste (120-150 meq/l de Na) (! au Na+ des traitements) et 2-3 mEq/kg/j de K
    - Exemple : 3 kg --> 300 - 330 ml de G10%= 40 - 50 Cal/kg
    - + MEDIALIPIDES 20% 1.5 g/kg soit 40 Cal/kg

## Traitement d'urgence en unité spécialisée

- Épuration endogène : traitements spécifiques :
  - Coenzymes et activateurs :
    - B1: leucine et déficit en PDH (50-100 mg/kg/j)
    - Vitamine B12 : AMM (OH-Cobalamine: 1-2 mg/j IV ou IM)
    - Biotine B8 : déficit multiple en carboxylases (10-20 m/j)
    - Carbaglu : aciduries organiques (inhibition secondaire du cycle de l'urée), déficit en NAGS (cycle de l'urée) (100mg/kg/j)

## Traitement d'urgence en unité spécialisée

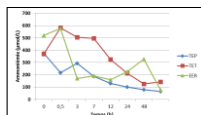
- Épuration endogène : anabolisme
- Perfusion glucido-lipidique (si déficit OAG éliminé) 100 cal/kg/j
  - Par voie IV dans les formes sévères
  - Utiliser la voie entérale dès que possible
  - Insuline à faible dose si besoin (si hyperglycémie et quasi-systématique dans les aciduries organiques et les déficits de l' OAG: inhibiteur de la lipolyse )

## Traitement d'urgence en unité spécialisée

- Épuration endogène : traitements spécifiques :
  - Épuration médicamenteuse :
    - Cycle de l'urée (NH3) :
      - Benzoate de Na: 250-400 mg/kg/j IVC
      - Phénylbutyrate de Na (Ammonaps®): 250-400 mg/kg/j en4-6 prises
      - mélange IV B+PB (Ammonul® ATU)
    - Cycle de l'urée : L-arginine => acide arginosuccinique excrétée par le rein; 150-450 mg/kg/j
    - Aciduries organiques :
      - hyperNH3: Carbaglu®+++ DC:50mg/kg , DE: 100mg/kg/j (p.os 4 prises)
      - Benzoate de Na, Phénylbutyrate de Na,
      - L-carnitine: 200 mg/kg/j IVC
      - L-glycine (Acidurie isovalérique): 200 mg/kg/j p.os en 4 fois

### Prise en charge thérapeutique en réanimation pédiatrique des maladies d'intoxication dérivées du métabolisme protéique Etude rétrospective de 53 cas

	Groupe dialysé (N=29)	Groupe non dialysé (N=24)	p
Année de naissance moyenne ± l'écart-type (j)	Moyenne:57,9 ± 26,9 Médiane:66	Moyenne:64,7 ± 56,9 Médiane:66	p=0,1
Moyenne ± SD (kg)	Moyenne:18,87 ± 23,02 Médiane:19	Moyenne:19,07 ± 9 Médiane:19,5	p=0,81*
Moyenne standard émanant de l'âge (j)	Moyenne:16,58 ± 12,6 Médiane:9	Moyenne:15,4 ± 12,2 Médiane:11,5	p=0,45



	Groupe dialysé (N=29)	Groupe non dialysé (N=24)	p
Terme de naissance (semaines)	Moyenne: 36,7 ± 2,9 Médiane: 35,2	Moyenne: 35,2 ± 1,3 Médiane: 35,15	p=0,75
Sexe	13 filles 16 garçons	12 filles 12 garçons	p=0,78
Poids à l'admission (kg)	Moyenne:19,9 ± 23,2 Médiane: 19,1	Moyenne:19,4 ± 9,1 Médiane:20,2	p=0,89
Age adhésion (jours)	Moyenne:16,8 ± 13,1 Médiane:8	Moyenne:15,4 ± 14,1 Médiane:4	p=0,27
Distance de trajet (kilomètres)	Moyenne:122,36 ± 14,5 Médiane:18	Moyenne:140,81 ± 29,1 Médiane:17	p=0,75
Mise en place d'épuration avant l'admission (N=3)	n/N=10/27 0%	n/N=10/24 41,6%	p=0,78
Score PIPAD	5,4 ± 5,9	11,7 ± 6,8	p=0,16
Temps de consultation	n/N=22/29 75,8%	n/N=19/24 79%	p=1,00
Troubles neurologiques	n/N=19/28 67,8%	n/N=17/21 80,9%	p=0,84*
Débit	n/N=4/29 13,7%	n/N=5/24 20,8%	p=0,71

Donval L.

## Traitement d'urgence en unité spécialisée

- Épuration exogène = épuration extra-rénale :

– Leucinoses :

- Signes d' HTIC, durée de l' intoxication > 7 jours
- Leucine > 1700 µmol/l ou < du taux < 500 µmol/l après 24 h de NEDC

## Traitement d'urgence en unité spécialisée

- Épuration exogène = épuration extra-rénale :
  - Acidémie propionique ou méthyl malonique
    - NH3 > 300 µmol/l, intolérance digestive, infection, insuffisance rénale
  - Acidémie isovalérique: rarement nécessaire

## Traitement d'urgence en unité spécialisée

- Épuration exogène = épuration extra-rénale : techniques
  - Dialyse péritonéale : peu efficace, risque d'hyperhydratation, voie digestive non utilisable
  - Hémodialyse : petites molécules (NH3), instabilité hémodynamique

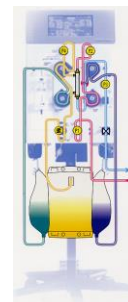
## Traitement d'urgence en unité spécialisée

- Épuration exogène = épuration extra-rénale :
  - Hyperammoniémies des déficits en OTC:
    - Pour les nouveau nés:
      - Si 500 < NH3 < 1000 µmol/l : épuration
      - Si < 500 µmol/l : traitement médicamenteux
      - Si NH3 > 1000 µmol/l : discutable
    - Pour les enfants plus grands:
      - Si NH3 > 200 µmol/l (et fonction de la clinique): épuration

## Traitement d'urgence en unité spécialisée

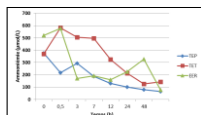
- Épuration exogène = épuration extra-rénale : techniques
  - Épuration extra-corporelle continue veino-veineuse : la plus efficace, stabilité hémodynamique, 6 à 12 h, difficile < 3 kg

Prisma Hospital M10 Pre Set



### Prise en charge thérapeutique en réanimation pédiatrique des maladies d'intoxication dérivées du métabolisme protéique Etude rétrospective de 53 cas

	Groupe dialysé (N=29)	Groupe non dialysé (N=24)	p
Acidémie moyenne à l'admission (µmol/l)	Moyenne=573,9 ± 268,9 Médiane=604	Moyenne=644,7 ± 565,9 Médiane=586	p=0,1
Moyenne à 10h (µmol/l)	Moyenne=54,87 ± 23,02 Médiane=50	Moyenne=19,07 ± 9 Médiane=15,5	p=0,004*
Moyenne dernière émanométrie (µmol/l)	Moyenne=16,58 ± 12,6 Médiane=9	Moyenne=15,4 ± 12,2 Médiane=11,5	p=0,45



	Groupe dialysé (N=29)	Groupe non dialysé (N=24)	p
Terme de naissance (jours)	Moyenne=36,7 ± 2,9 Médiane=35,2	Moyenne=36,28 ± 1,3 Médiane=35,15	p=0,75
Sexe	13 filles 16 garçons	12 filles 12 garçons	p=0,78
Poids à l'admission (kg)	Moyenne=10,9 ± 2,2 Médiane=10,1	Moyenne=10,4 ± 2,1 Médiane=9,7	p=0,59
Age adhésion (jours)	Moyenne=16,8 ± 6,1 Médiane=8	Moyenne=15,4 ± 6,1 Médiane=4	p=0,27
Distance de trajet (kilomètres)	Moyenne=122,36 ± 14,5 Médiane=18	Moyenne=140,81 ± 29,1 Médiane=17	p=0,75
Mère en place à l'admission (n=27)	n/N=19/27 70%	n/N=19/24 79%	p=0,78
Score PIPAD	5,4 ± 6,9	11,7 ± 6,8	p=0,16
Troubles de conscience	n/N=22/29 76%	n/N=19/24 79%	p=1,00
Troubles hémodynamiques	n/N=19/28 68%	n/N=22/23 96%	p=0,004*
Déces	n/N=4/29 13,8%	n/N=5/24 20,8%	p=0,71

Donval L.

## CAT – Insuffisance hépatique

- Perfusion glucose
- Vit K
- Gastro-protection (petite NEDC (eau + DM) + pansements gastriques
- PFC / Plaquettes selon les cas
  - Attention au saignement cérébral
- TTT étiologique
  - Pas de galactose, fructose, AA (tyr)= régime sans protéines
  - Pas de lipides (OAG)
  - Tyrosinémie: régime hypoprotidique et NTBC®
  - Galactosémie: lait sans galactose
  - Zovirax
  - Ursolvan®
  - Anti-oxydants

En urgence  
CAA (augm Tyr non spécifique)  
CAO-succinylacétone  
Buvard: Gal1P sauf si transfusion

Se rapprocher d'une unité de Transplantation de Foie

## 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...

Merci

## Conclusion

- Penser aux MHM au même titre que les autres urgences néonatales ou du plus grand enfant surtout si pas de cause évidente
- Être attentif aux symptômes inexplicables
- Révélation à tout âge parfois sans signe prémonitoire
- MHM= maladie génétique le + souvent transmission AR mais majorité des cas sont sporadiques
- Un **bilan biologique simple +++** permet d'orienter vers ce type de maladie
- Penser d'abord aux MHM traitables surtout dans les situations d'urgence
- **Débuter sans tarder un traitement d'urgence** sans être « agressif pour le patient »
- **Organiser la prise en charge avec une unité spécialisée sans attendre:** on préfère un avis « pour rien » qu' un retard de prise en charge qui risque d'entraîner des séquelles !

### Urgences Métaboliques Necker-Enfants Malades:

**01 44 49 40 00 bip 210, postes 97520 / 92697**

## Hôpital de proximité

- Patient connu avec MHM: Voir le patient avant la décompensation
  - Pharmacie: avoir au minimum
    - Benzoate de sodium
    - Huile + dextrine maltose
    - Carnitine
- Le reste: médicaments apportés par les parents
- Un malade arrive pour décompensation ou prévention décompensation
    1. Il prend ses ingrédients, sa balance
    2. Son régime d'urgence
    3. Son certificat d'urgence

**Urgences métaboliques**  
 Journée  
 Pédiatrie 01 44 49 40 00 Bip 210  
 Adultes 01 44 49 40 00 poste 95445  
 Nuit, WE, jours fériés  
 01 44 49 40 00 Poste 92697