

## Modes de révélation des maladies métaboliques héréditaires

*D. DOBBELAERE, K. MENTION-MULLIEZ*

### Dix points essentiels

- Les erreurs innées du métabolisme sont des maladies rares, héréditaires, transmises la plupart selon un mode autosomique récessif.
- Elles se manifestent le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement par exclusion.
- Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie.
- D'autres cas peuvent se manifester par une décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles ou par une symptomatologie chronique.
- Un diagnostic précoce permet d'instaurer une prise en charge thérapeutique adéquate et ainsi d'améliorer le pronostic vital.
- L'hyperammoniémie primaire peut entraîner des séquelles neurologiques plus ou moins sévères par intoxication. Devant des symptômes essentiellement hépatiques, neurologiques et/ou psychiatriques, apparus de façon aiguë ou chronique, le diagnostic de certitude des déficits de cette voie métabolique exclusivement hépatique se fait par biologie moléculaire ou, le cas échéant, par dosage enzymatique. Les possibilités thérapeutiques adaptées individuellement au cas par cas sont de trois types : alimentaire, médicamenteuse et technique.

*Correspondance* : Docteur Dries Dobbelaere, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'enfant et de l'adulte, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Rue Eugène Avinée, F-59037 Lille cedex, France. Tél. : 00 33 3 20 44 41 49. Fax : 00 33 3 20 44 59 63.  
E-mail : dries.dobbelaere@chru-lille.fr

- L'hypoglycémie est le signe d'un déficit du métabolisme énergétique entraînant les signes cliniques évocateurs suivants : pâleur, sueurs, malaise, trouble du comportement, vomissements, hypotonie allant jusqu'aux convulsions et coma.
- La cause d'une hypoglycémie est également identifiée par biologie moléculaire ou le cas échéant, par dosage enzymatique et les possibilités thérapeutiques sont essentiellement alimentaires, parfois médicamenteuses.
- Une optimisation des connaissances de ces pathologies permettra de reconnaître et identifier ces patients beaucoup plus facilement.
- Une reconnaissance clinique et paraclinique rapide suivie d'une prise en charge adaptée et adéquate permettent de préserver le pronostic vital de ces patients.

## 1. Hyperammoniémie

Le cycle de l'urée est une voie métabolique permettant la transformation de l'ammoniaque, molécule toxique pour le système nerveux et le foie, en urée, molécule non toxique, excrétée dans l'urine.

L'hyperammoniémie se définit par une augmentation de l'ammoniaque dans le sang : concentration  $> 100 \mu\text{mol/L}$  chez le nouveau-né, et  $> 50 \mu\text{mol/L}$  chez l'enfant et l'adulte (1-3).

Les hyperammoniémies par déficit enzymatique du cycle de l'urée sont des hyperammoniémies héréditaires **primaires**. Elles sont classées dans les maladies héréditaires du métabolisme par intoxication endogène. Dans le cas des déficits héréditaires du cycle de l'urée l'intoxication endogène, due à l'ammoniaque, est à l'origine des signes cliniques.

Les hyperammoniémies peuvent également être **secondaires**, notamment dans le cadre d'autres maladies héréditaires du métabolisme (trouble de la B-oxydation, aciduries organiques et autres) mais également dans certaines pathologies hépatiques primaires (shunt porto-cave, cirrhose, e.a.), au cours de certains traitements (par exemple l'asparaginase pour traiter certaines leucinémies avec hyperproduction d'ammoniaque) et de certaines infections (par exemple des infections bactériennes uréase positif).

### 1.1. Problématiques en urgence (situations d'urgences)

- Coma aréactif et/ou convulsions.
- Trouble comportemental (avec changement de personnalité).
- Œdème cérébral.
- Rare mais constatée : insuffisance hépatique.

### 1.2. Recommandations en urgence

#### 1.2.1. Mesures diagnostiques en urgence

- Évaluation clinique : « Glasgow Scale », mydriase, syndrome hémorragique, ascite.

– Examens paracliniques :

- TDM cérébral ;
- EEG ;
- examens paracliniques.

Ammoniaque sanguin (à exiger dans les 30-max 60 minutes !), acides aminés sanguins, acide orotique urinaire (en cas de déficit en Ornithine Carbamoyl Transférase), bilan de la coagulation (avec facteur V), bilan hépatique (TGO, TGP, bilirubine T et D, gamma-GT, albumine), protéine, urée, créatinine, ionogramme et bilan de facteurs déclenchants possible (infection intercurrente,...).

### 1.2.2. Mesures thérapeutiques immédiates

– Arrêt protidique obligatoire dans tous les cas.

– Si tolérance digestive correcte : soit per os soit par Nutrition Entérale à Débit Continu (NEDC).

Energivit® (solution glucolipidique à 15 % avec vit, minéraux et oligoléments ; 74 kcal/100 ml – reconstituer 1 kcal/ml soit 20g/100ml) ± insulinothérapie (0,2-0,3 U/kg/h par Seringue Auto Pulsée).

– Si intolérance digestive et/ou état clinique inquiétant : perfusion en intraveineux.

G 10 % : 8 à 10 mg de glucose/kg de poids/minute et Médialipides à 20 % (2-3 g/kg de poids/jour) + ions ± insulinothérapie (0,2-0,3 U/kg/h par Seringue Auto Pulsée).

– Épuration :

- Ammonaps® (phénylbutyrate de sodium) 500 mg/kg/j en 3x peroral ou par sonde.
- Benzoate de sodium 500 mg/kg en 3 heures puis 500 mg/kg/j en 3x ou en intraveineux continu.
  - Ou, si disponible et en remplaçant les deux précédents, Ammonul® 10 % (combinaison phénylbutyrate de sodium-benzoate de sodium).  
Charge à 2,5 ml/kg en intraveineux sur 90-120 minutes.  
Puis entretien à 2,5 ml/kg/j en intraveineux continu (Seringue Auto Pulsée).
- Carbaglu® 200 mg/kg/j en 3x peroral ou par sonde (si diagnostic inconnu ou déficit en N-Acétyl Glutamate Synthétase).
- Chlorhydrate d'arginine 500 mg/kg/j en intraveineux.
- L-carnitine (en cas de diagnostic inconnu) 10 mg/kg/j en 3x en intraveineux.

– Tout préparer pour hémodiafiltration (épuration exogène) qui est à démarrer si l'ammoniémie est > 500 µM et/ou l'état neurologique inquiétant.

– Prise en charge de l'œdème cérébral et de l'éventuelle insuffisance hépatocellulaire selon les protocoles locaux.

### 1.2.3. Orientation

Où ?

De préférence aux Centres de Référence et Centres de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'enfant et de l'adulte de proximité.

## 2. Hypoglycémie

L'homéostasie du glucose est complexe et est le résultat d'une interaction à la fois hormonale et métabolique. Une hypoglycémie est définie par une glycémie inférieure ou égale à 3 mmol/l chez le nourrisson ou l'enfant et ne peut dans aucun cas être négligée. En effet, tout doit être fait pour en trouver la cause (4).

### 2.1. Problématiques en urgence (situations d'urgences)

- (Pâleur, sueur).
- Malaise, trouble du comportement.
- Vomissements.
- Hypotonie allant jusqu'aux convulsions et au coma.

### 2.2. Recommandations en urgence

#### 2.2.1. Mesures diagnostiques en urgence

- Évaluation clinique : « Glasgow Scale », mydriase, hépatomégalie, trouble du rythme cardiaque, polypnée (→ acidose).
- Anamnèse :

Des critères diagnostiques permettent de faire un diagnostic rapide de l'hypoglycémie dans 90 % des cas :

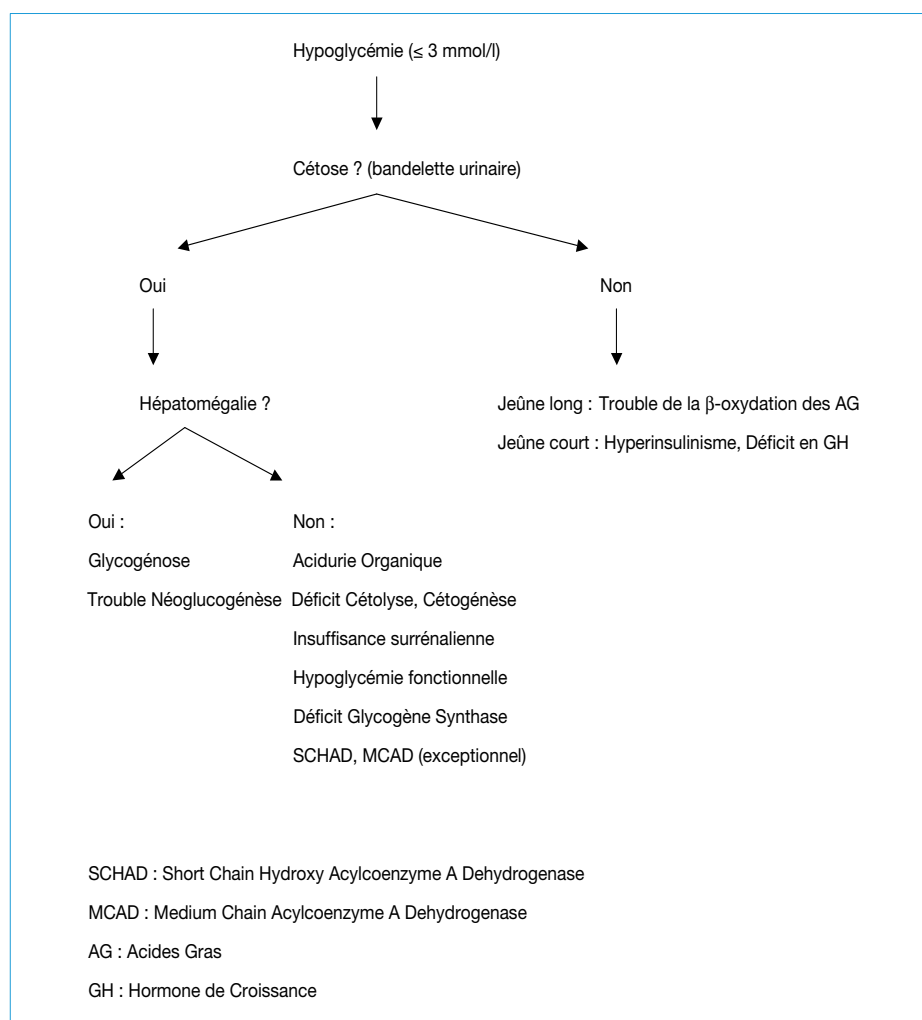
- horaire de l'hypoglycémie par rapport au dernier repas ;
- hépatomégalie ;
- besoins en glucose pour corriger l'hypoglycémie ;
- contexte de gravité ;
- test au glucagon (pour une hypoglycémie de jeûne court exclusivement) ;
- acétest (pour une hypoglycémie de jeûne long) ;
- acidose, acidose lactique.

Bilan à faire en hypoglycémie :

- glycémie (ne pas se fier à une glycémie capillaire) ;
- ionogramme sanguin (bicarbonates et composants du ionogramme pour le calcul du trou anionique) ;
- gaz du sang ;

- lactate (voir point Redox) ;
- chromatographie des acides aminés sanguins ;
- acylcarnitines plasmatiques ;
- sérothèque pour insuline, peptide C, GH, cortisol, IGF1 ;
- si contexte de gravité : bilan hépatique, ammoniémie ;
- puis test au glucagon si jeûne < 8 heures ;
- dans les premières urines : acétest, chromatographie des acides organiques, urothèque.

Diagramme : Trouble de la  $\beta$ -oxydation - Déficit en GH



### 2.2.2. Mesures thérapeutiques immédiates

- Caractère primordial des prélèvements au cours de l'accès d'hypoglycémie.
- Puis resucrage : 1 ml/kg de SG 30 % per os, intraveineux ou intrarectal.
- Maintenir un débit glucidique de 6 à 10 mg/kg/mn en attendant les résultats des explorations biochimiques.
- Surveiller le dextro +++.

### 2.3. Conclusion

- Hétérogénéité du diagnostic.
- Histoire précise (déterminer état nourri ou temps de jeûne +++).
- Explorations biologiques, en phase aiguë et pendant 1 cycle de 24 heures.
- Potentiellement sévère.
- Trouver absolument la cause +++.
- Débuter un traitement adapté.

### 2.4. Orientation

Où ?

De préférence aux Centres de Référence et Centres de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'enfant et de l'adulte de proximité.

## Références

1. Bonnemains C., Feillet F. Diagnosis and management of hyperammonemia. Arch Pediatr 2009 ; 16 (6) : 634-6.
2. Nassogne M.C., Heron B., Touati G., Rabier D., Saudubray J.M. Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis 2005 ; 28 : 407-14.
3. Summar M.L., Dobbelaere D., Brusilow S., Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. Acta Paediatr 2008 ; 97 (10) : 1420-5.
4. De Lonlay P., Giurgea I., Touati G., Saudubray J.M. Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. Seminars in Neonatology 2004 ; 9 : 49-58.