

1 & 2 décembre 2023

Bordeaux - Hôtel Pullman



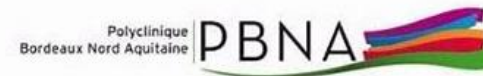
23^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



Les Urgences Métaboliques à ne pas rater !

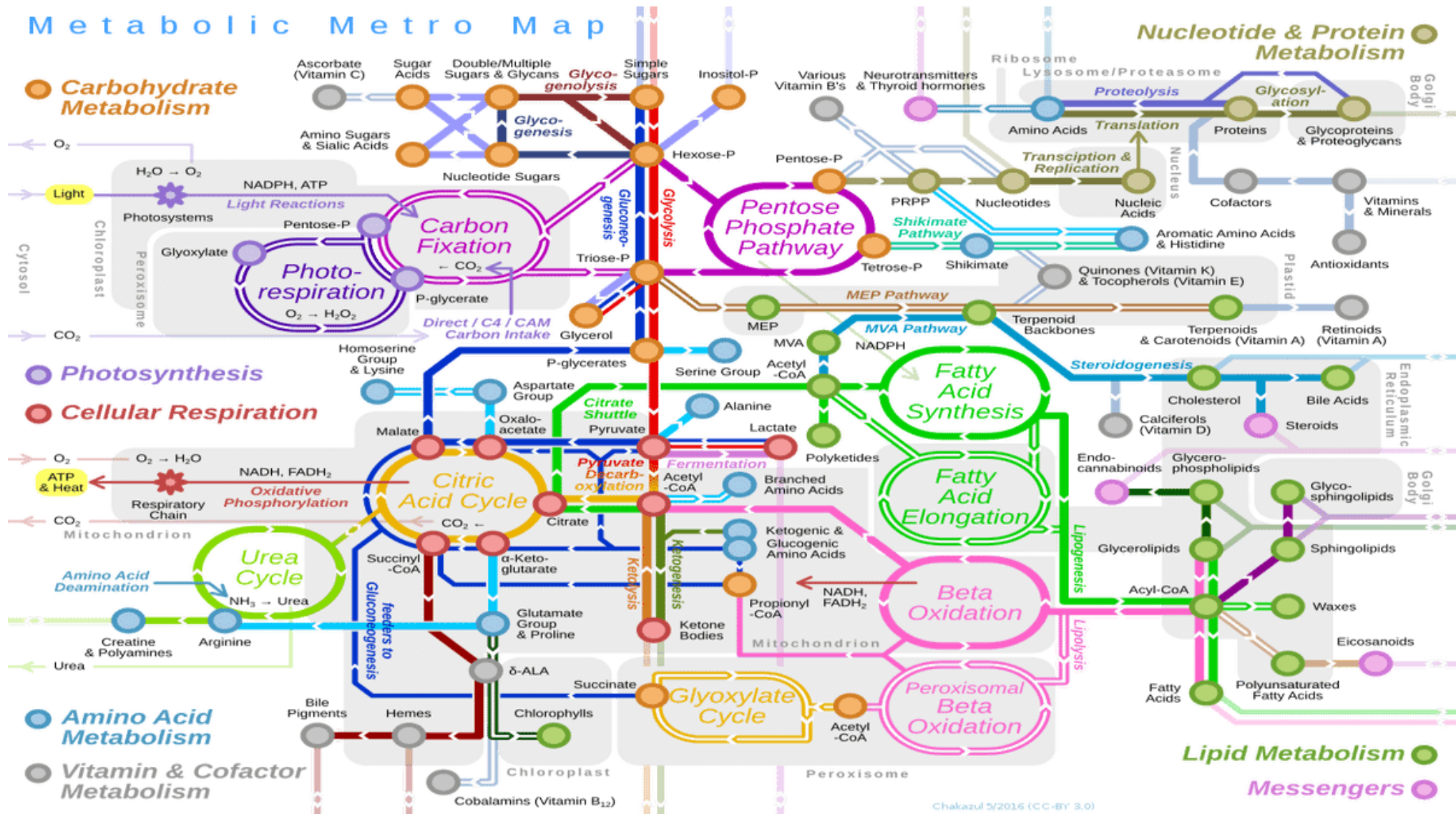
Dr Sandrine ROCHE

CHU Bordeaux et Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine





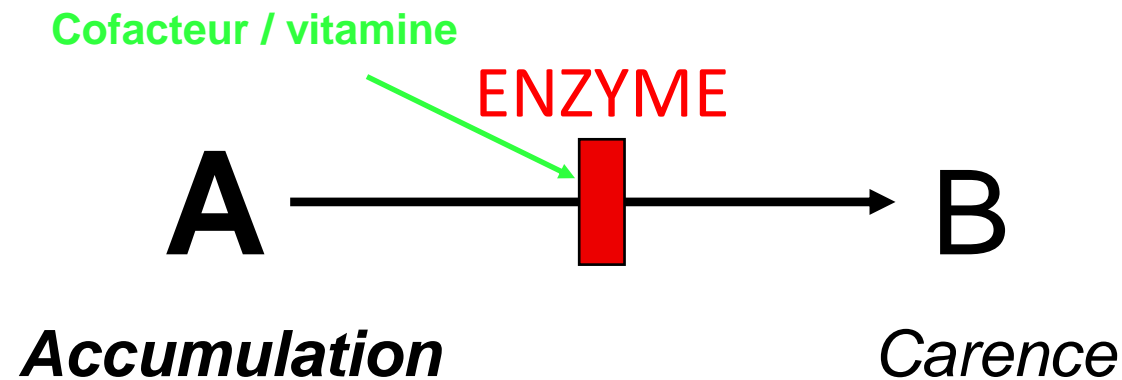
Voyage en Biochimie





Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM)

- Déficit sur une voie biochimique : Glucides, Protéines, Lipides, Molécules complexes

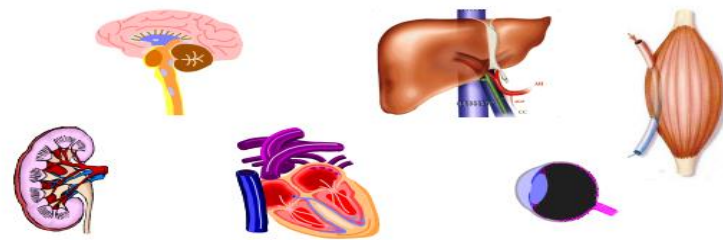


- 3 grands groupes :
 - **Les maladies d'Intoxication**
 - **Les déficits Energétiques**
 - **Métabolisme des molécules complexes**



MHM : Difficile à évoquer

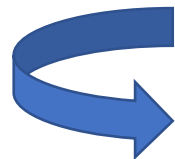
- Maladies rares...prises isolément
- Diagnostic pédiatrique :
 - 60% débutent <2ans, 75% <18 ans,
 - Dg non connu en néonatal dans 75% des cas
- Pronostic vital engagé ds 50% des cas : 35% décès <1an, 10% entre 1 et 10 ans
- Tout organe peut être atteint :
- Expression aiguë ou chronique





MHM : Pourquoi y penser?

- Certaines sont TRAITABLES et de bon pronostic si diagnostiquées et prises en charge précocement!
- Permettre le conseil génétique et le diagnostic prénatal
- Les diagnostiquer aux urgences => Améliorer le pronostic vital ou fonctionnel



Urgence Thérapeutique



MHM : éléments évocateurs

- Consanguinité
- Décès inexplicables dans la famille
- **Intervalle libre** après la naissance pour les maladies d'Intoxication
- Facteur déclenchant : jeûne, chirurgie, infection...et parfois aucun...
- Aggravation des signes malgré correction hypoglycémie, infection...
- Si on pense Intoxication **exogène** ⇔ Penser systématiquement à Intoxication **endogène**



Digestifs

- Douleurs abdos, Nausées, Vomts, Diarrhée
- RCSP
- Atteinte hépatique

Neurologiques

- Troubles de conscience, de la somnolence intermittente au coma
- Mauvaise succion
- Tableau mimant une encéphalite
- Troubles du comportement : geignard, grognon....
- Mouvements anormaux, Ataxie
- Douleurs musculaires, Trouble du tonus
- Dégradation neurologique
- Malaise, convulsions.....

Respiratoires

- Dyspnée, détresse respiratoire

Fièvre

Signes d'appel **non spécifiques**
Ne reçoivent aucune explication franche et immédiate
Examens de routine négatifs
Coma malgré ttt symptomatique

Et si c'était une MHM traitable??

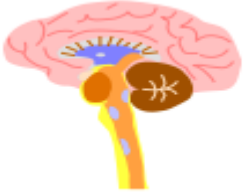


Y PENSER

sur la situation clinique et un bilan standard de débrouillage qui peut évoquer une MHM => démarrer un traitement parallèlement à la poursuite des investigations spécifiques => améliorer le pronostic vital et fonctionnel



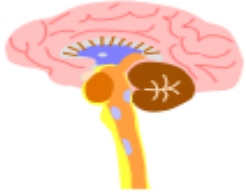
Détresse neurologique



- Tableau neurologique ou psychiatrique inexplicé
- Signes évocateurs de MHM :
 - Hypotonie axiale, hypertonie périphérique, pédalage,
 - Intolérance digestive
 - Intervalle libre en période néonatale, facteur déclenchant chez le plus grand
 - Odeur particulière (sirop d'érable, odeur de pied)
- Penser **INTOXICATION** : Voie de dégradation des acides aminés :
 - Hyperammoniémies par **déficit du cycle de l'urée**
 - **Leucinose**
 - **Aciduries organiques**



Aurélien



- Né à terme eutrophe, 3^{ème} enfant, parents non consanguins
- Allaité, Sortie à J4 de la maternité
- J6 : Cs pédiatre : pleurs inconsolables, somnolence, difficultés de succion depuis J4.
Bilan infectieux négatif.
- J7 : Appel du SAMU pour malaises avec PC, Glasgow à 9

Transfert en réanimation : FR<10/mn, désaturations, Absence de contact, geignard, mydriase réactive, mouvements d'enroulement des MS et de pédalage des MI. Odeur particulière des urines.



- Bilan biologique standard :

- Bilan standard : ras
- Bilan hépatique NI

- TTT : IOT / ventilation

Hydratation, ATB

Hémofiltration

Régime glucido lipidique hypercalorique

- Bilan métabolique :

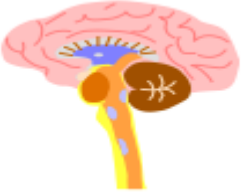
- CAA : **Leucine 4640 μ M** (N<100)
- Ammoniémie 128 μ M
- Lactate N



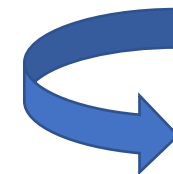
LEUCINOSE



Liam



- 2^{ème} enfant, parents non consanguins
- Sortie à J3 de la maternité
- J3 au soir : tête moins bien, de moins en moins. Consulte à J4 aux urgences
- Hypotonie axiale, hypertonie périphérique, troubles de la conscience
- Bilan biologique : Acidose métabolique à trou anionique augmenté, hyperammoniémie, Cétonurie+++
- Transfert en réanimation et mise en route du traitement épurateur



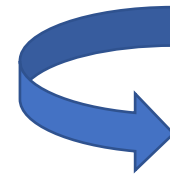
Acidurie organique



Noah, 6 ans



- Pas d'ATCD particulier, en CP (1^{er} de sa classe)
- GEA typique, contagé familial
- Apparition d'une somnolence, Vomissements => Urgences pédiatriques, puis coma
- Bilan standard NI, bicarb 23mM, PL N1e
- Hyperammoniémie majeure 270 μ M
- Alcalose respiratoire
- Va très bien, en 3^{ème} ...

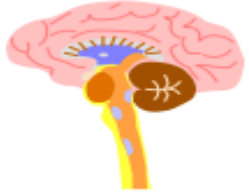


Déficit du cycle de l'urée

- Dépistage de la fratrie : 1 sœur atteinte, traitée ...pour ne jamais décompenser.



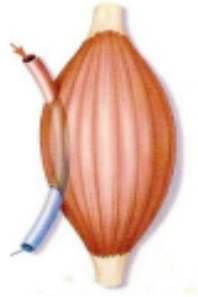
Troubles de la conscience : Bilan



- **COMA = Dosage Ammoniémie** (appel du labo, résultat en 45 min!!!) **ET** récupérer le résultat
- Bilan de débrouillage :
 - NH3
 - GDSv, Lactates,
 - NFS
 - Iono sang, Trou anionique (Nle =16 +/-4), Glycémie
 - Bilan hépatique, TP, V
 - BU : CC
- Bilan spécifique : CAA sg, Profil Acylcarnitines et CAO urinaire
- **URGENCE** Thérapeutique
- Attention !! Leucinose : diagnostic parfois seulement sur la CAAsg



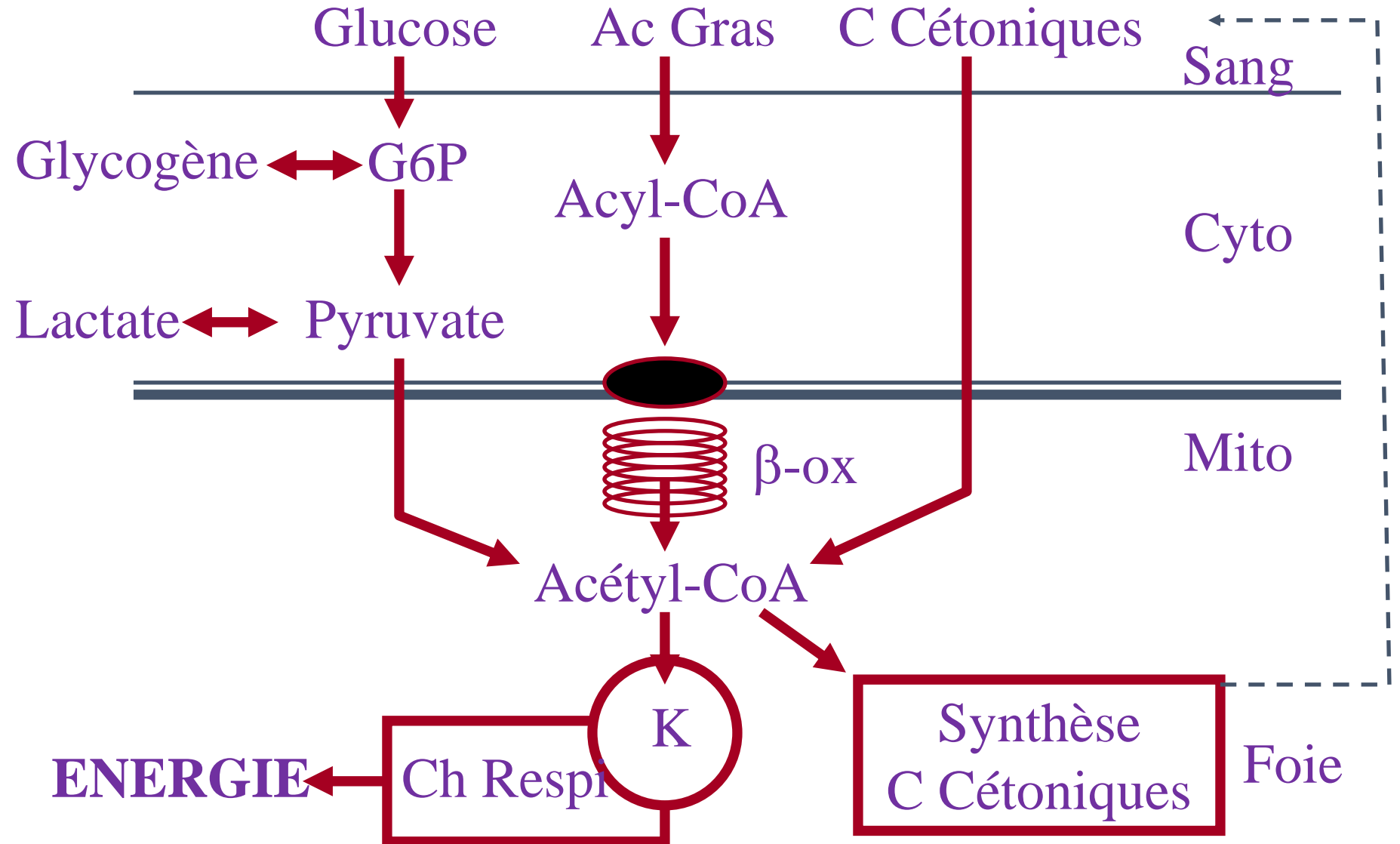
Rhabdomyolyses



- Rhabdomyolyses graves : CPK > 6000UI/l : 10% sont des MHM (Necker)
Mehler Jacob 2016
- 2 MHM à rechercher :
 - Déficit de la bêta oxydation des acides gras
 - Déficit du gène LPIN1
- Bilan spécifique:
 - Profil Acylcarnitines
 - Ammonémie
 - Glycémie
 - CAO urinaire
 - ECG, Echo coeur



Métabolisme énergétique





Défaillance Cardiaque



- Insuffisance cardiaque, trouble du rythme cardiaque
- Evocateur d'un **déficit énergétique Beta Ox, Déficit transporteur de la carnitine**
- +++ si :
 - Troubles du rythme
 - Hypoglycémie non cétoïque
 - Acidose lactique
 - Atteinte d'autres organes : Foie, muscle, voire défaillance multiviscérale, atteinte neurologique
 - Cardiomyopathie **hypertrophique**
- **Défaillance myocardique ↔ Bilan Métabolique**
- Pas toujours d'intervalle libre



Kenza

- 2^{ème} enfant, parents turcs consanguins
- Grossesse, accouchement : César programmée 37SA : 2250g, 45cm, 33cm ; APGAR 10/10

Peu éveillée d'emblée

Sortie à J6 : - 140gr

- **J8** : Somnolence / difficultés alimentaires => **SAU**

T° 34°C; Gly 0,3g/l; pH 7,13; RA 11mM

Défaillance hémodynamique

Détresse neurologique avec coma

HMG dure

CMH hypokinétique



- Lactates 10mM, Elévation des CPK et des transaminases
- NH₃ 200μM
- V 90%
- CAO et profil d'acylcarnitines : Déficit de la bêta oxydation des AG à chaînes longues

 **LCHAD**

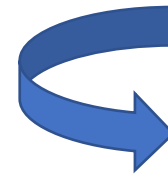


Défaillance cardiaque : Bilan



- Bilan de débrouillage :
 - Glycémie
 - NH3
 - pH, lactates
 - Iono sang, Trou anionique
 - Bilan hépatique, TP, V
 - CPK
 - BU : CC ?

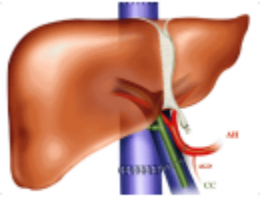
- Bilan spécialisé :
 - Carnitine, Profil Acylcarnitines
 - CAOu



URGENCE Thérapeutique



Tableaux hépatiques



- **Insuffisance hépatocellulaire du nouveau né et du nourrisson:**

→ Penser aux maladies traitables =

Infections : Herpès++

Galactosémie

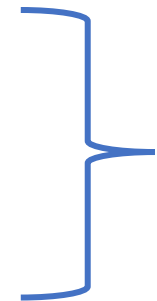
Tyrosinémie

Fructosémie (si ingestion de fructose...)

Et toujours quelque soit l'âge :

Déficit de l'oxydation des acides gras

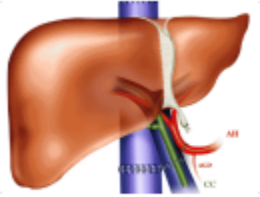
Déficit du cycle de l'urée



Intoxication → Intervalle libre



Tableaux hépatiques



- **Syndrome de Reye** : Coma, Hyperammoniémie, Insuffisance hépatocellulaire, Cytolyse modérée :
 - Déficit de l'oxydation des acides gras
 - Déficit du cycle de l'urée



Anaëlle

- 2^{ème} enfant, parents non consanguins
- Grossesse normale, N à terme, eutrophe, APGAR 10/10
- Allaitée, Régurgitations fréquentes, stagnation pondérale malgré compléments
- **J21** : Perte de poids de 20%, pâle, cernée => hospitalisation
Examen : selles colorées, débord hépatique, neuro NI

Bilan : Hb 8,4g/dl, GB 14600//mm³, Plaq 392 000/mm³
Iono sg N, GDS N
Hémostase : TP 67%, V 37%
Albu 30g/l, Transas 67/57, PAL 1039, Bili 39/17μM
CPK, LDH Nx
Lactate 1,4mM
Ammoniémie 56μM (21-50)
CRP 32mg/l
ECBU : 10⁶ E. Coli
Examens urinaires : tubulopathie
Echo abdo : **Foie hyperéchogène**

**Insuffisance
hépatocellulaire modérée
avec tubulopathie**



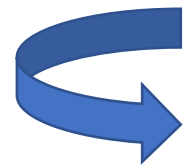
- Diagnostics évoqués :

Infection urinaire

IHC néonatale métabolique : Galactosémie, Tyrosinémie, Fructosémie

CAO u : pas de succinyl acétone

Spot test ou Galactose-1-phosphate erythrocytaire : élevé



Galactosémie congénitale

- Evolution : satisfaisante sous régime sans galactose



Tableaux hépatiques

- Bilan de débrouillage :
 - NFS, Plaq, CRP
 - TP, V, fbg
 - Bilan hépatique
 - Iono sang, GDSv, Lactates, Ammoniémie , CPK
 - Echographie abdominale

- Bilan spécifique
 - CAA sang
 - Profil acylcarnitines
 - CAO urinaire
 - Gal 1 Phosphate érythrocytaire

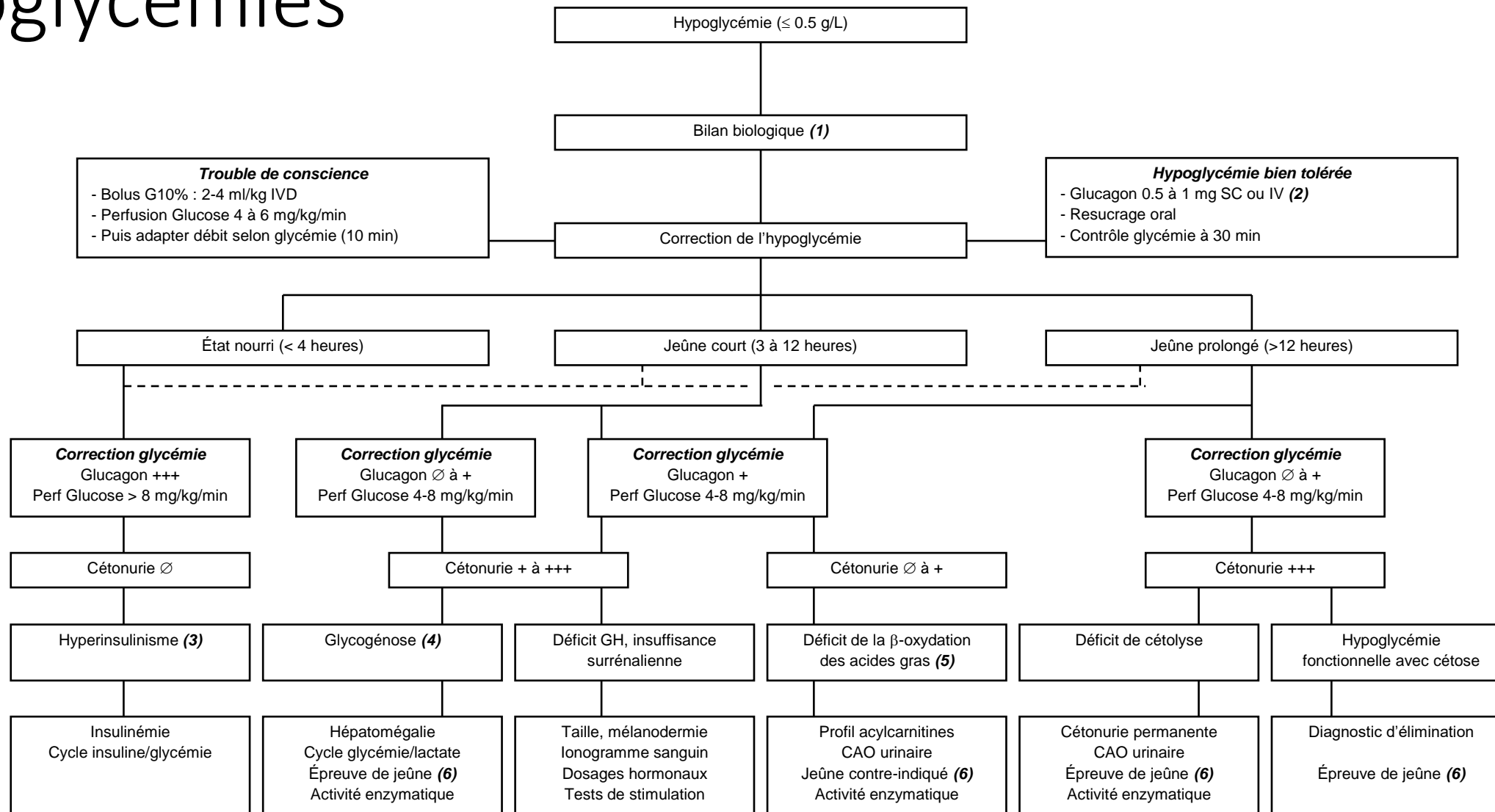


Hypoglycémies

- Penser à la cause au moment de l'hypoglycémie +++
- Quelques questions à toujours se poser :
 - Avec ou Sans cétose?
 - De jeûne court ou long ? Etat nourri?
- Ne jamais laisser une hypoglycémie prouvée sans exploration
 - Enquête métabolique et hormonale
- Si enfant déjà resucré, faire un bilan de débrouillage à minima :
 - Profil acylcarnitines
 - CAOu +++++
 - GDSv, lactates
 - ACTH
- **L'urgence** est toujours à la **correction** de l'hypoglycémie
 - Débit d'urgence en cas de défaillance multi viscérale : 10-12 mg/kg/min pour bloquer la lipolyse.



Hypoglycémies





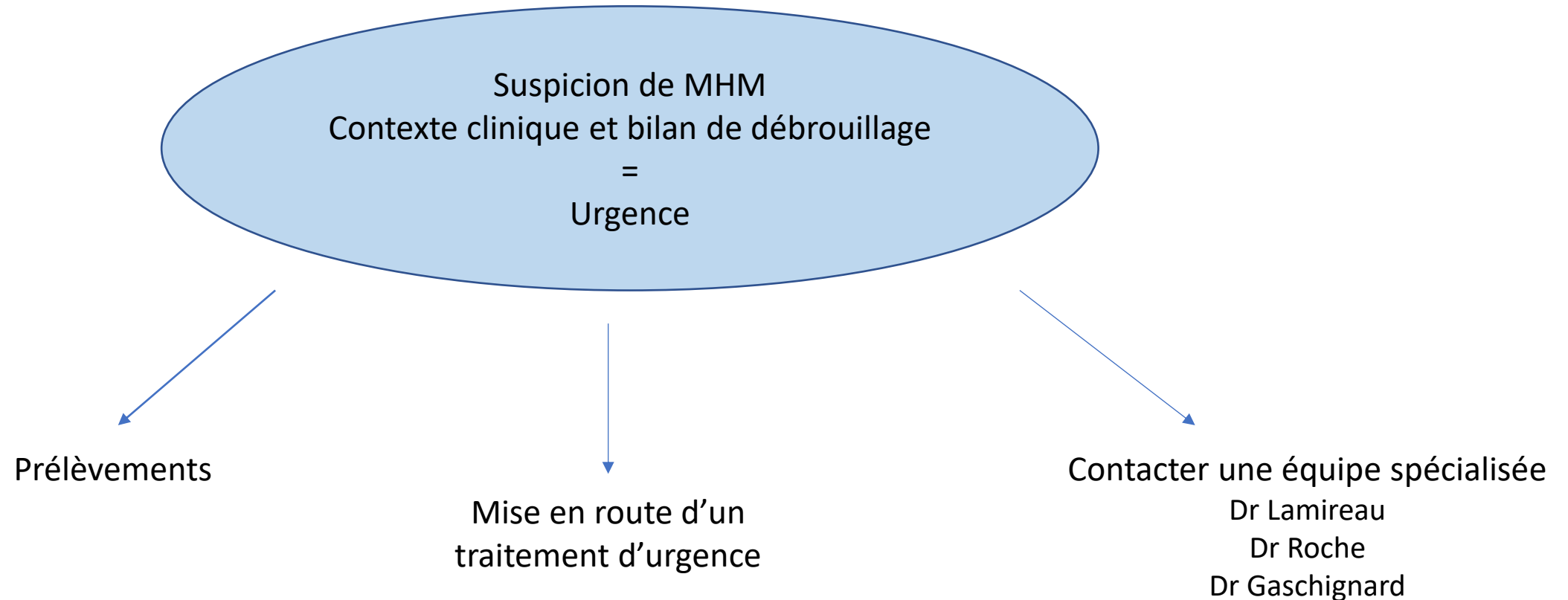
Ana

- Pas d'ATCD particulier
- M22 :
 - RHPH, OMA et vomissements, intolérance alimentaire
 - Somnolence progressive jusqu'au coma
 - Bilan aux urgences :
 - Hypoglycémie 0,46g/l
 - Acidose métabolique : pH 7,07; Bicarb 4mM, Lactates 1,4mM
 - Ammoniémie Nle
 - Prise en charge avec resucrage IV prolongé avec monitoring de l'acidose et des glycémies
 - Bilan métabolique : CAOu en faveur **d'un déficit de cétolyse**



Des règles simples

On pense MHM, On prélève, on traite....puis on réfléchit !!!





Principes du traitement d'urgence

- Traitements non spécifiques
- Prise en charge énergétique :
 - Arrêt de l'alimentation
 - Supprimer les apports potentiellement toxiques : protides, lipides, galactose, fructose
 - Stopper le catabolisme et relancer l'anabolisme : apports glucidiques importants
- Traitements spécifiques :
 - Epurateurs si hyperammoniémie
 - Carnitine
 - +/- vitamines en tant qu'activateurs enzymatiques



Conclusion

- Signes d'appel non spécifiques motivant une hospitalisation, identiques à ceux de tous les enfants malades :

Détresse respiratoire

Détresse neurologique

Troubles digestifs, Déshydratation

- Ne reçoivent aucune explication franche et immédiate
- Un bilan biologique simple permet d'orienter le diagnostic
- Débuter sans tarder un traitement d'urgence de 1^{ère} ligne
- Contacter sans attendre l'équipe spécialisée

**Penser Maladies
METABOLIQUES !!!
Traitables = URGENCE**



CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

Sept 2023

COMA et Maladies Héréditaires du Métabolisme (Patient non connu)

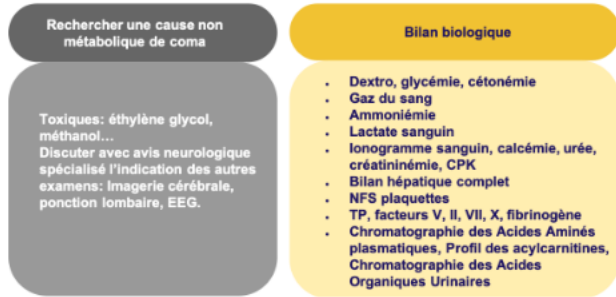
1 DEFINITION ET SYMPTOMES

Le coma correspond à une altération de la conscience empêchant le réveil et l'ouverture des yeux, dont la profondeur s'évalue par le score de Glasgow.

Il existe de multiples étiologies à un coma que nous ne traiterons pas dans ce certificat d'urgence, amenant à une prise en charge spécialisée : intoxication exogène, encéphalite herpétique, infections sévères... Il convient cependant d'évoquer les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) pouvant se révéler ou se compliquer de coma. Le coma d'une MHM peut-être néonatal (plus ou moins après un intervalle libre) ou se révéler à n'importe quel âge de la vie.

D'une façon générale, lorsque que l'on évoque une intoxication exogène, on doit également évoquer une intoxication endogène.

Les principaux critères pouvant orienter vers une MHM sont le coma sans autre cause évidente ou une évolution inhabituelle vers un coma dans une situation clinique qui ne le justifie pas.



2 PRISE EN CHARGE SYSTEMATIQUE EN URGENCE

- A mettre en place sans attendre les résultats du bilan
- Arrêt de l'alimentation
- PAS d'acides aminés, pas de protéines ni de lipides (PO ou IV)
- Si hypoglycémie : resucrage(s) jusqu'à normalisation de la glycémie > 0.7 g/L: G10% 3mL/kg en IVD (G30% possible sur KTC ou intra-osseuse, certaines équipes se permettent une injection de G30% sur VVP en cas d'hypoglycémie réfractaire). Contrôle de glycémie capillaire 10 minutes plus tard. Si toujours hypo, 2è resucrage selon les mêmes modalités et contrôler 10 min plus tard, à répéter autant de fois que nécessaire.
- Perfusion sur une voie périphérique, en attendant la pose d'une voie centrale : à base de sérum glucosé G10% avec 6 g/L de NaCl en raison du risque d'œdème cérébral (pas de G10% pur) et des apports de KCl à adapter à la kaliémie et au contexte (rhabdomyolyse) :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans/adulte	DEBIT MAX
G10% + ajout d'ions*	6mL/kg/h (10mg/kg/min)	5mL/kg/h (8mg/kg/min)	3,5mL/kg/h (6mg/kg/min)	2,5mL/kg/h (4mg/kg/min)	120mL/h (3L/24h)

- Privilégier l'apport sur voie centrale dès que possible pour concentrer la perfusion (risque d'œdème cérébral) en maintenant les apports glucidiques.
Objectifs de perfusion :
- NaCl 6 g/L (100meq/L), potassium et calcium selon ionogramme sanguin
- Apport total maximum de 1.5 L/m²/j
- Vitaminothérapie systématique :
 - Vitamine B1 (Thiamine): 250 mg/j PO ou IV (1g chez l'adulte), vitamine B8 (Biotine) : 20 mg/j PO
 - Vitamine B12 (cyanocobalamine): 1 mg/j PO
 - Vitamine B2 (Riboflavine): 50 mg/j PO
- Prévention des ACSOS (Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique)

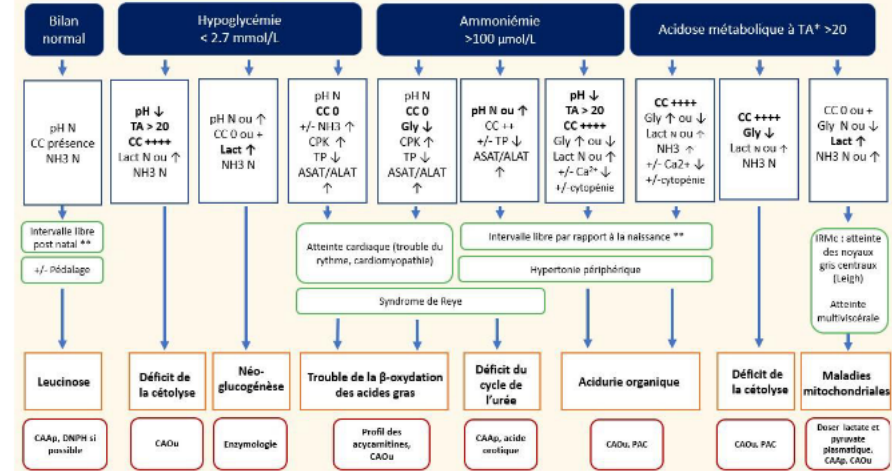
* cf protocole d'urgence pour aide aux prélèvements



CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

3 ORIENTATION DIAGNOSTIQUE MHM

* TA = (Na⁺ + K⁺) - (Cl⁻ + HCO₃⁻)



En cas de suspicion pour une MHM spécifique, le tableau ci-dessous est une aide à l'orientation.

Maladies métaboliques du métabolisme	Intervalle libre	pH	Cétonémie	NH3	Lactate	Glycémie	Examens Complémentaires
Déficit du cycle de l'urée	Où	N ou ↑	0	↑↑↑	N	N	CAAP Orotate urinaire
Acidurie organique	Où	↓ ↓ ↓	+++	↑ ↑	N ou ↑	↑ ou N ou ↓	CAOu
Leucine	Où	N	++	N ou ↑	N ou ↑	N	CAAP DNPH
Maladies Mitochondriales	Non	N ou ↓	0 à ++	N	↑ ↓ ↑ ↑ ↑	N ou ↓	CAOu Points Redox
Trouble de la β-oxydation des acides gras	Non	N	0	N ou ↑	N	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	PAC
Néoglycogénèse	Non	N ou ↑	0 à ++	N	↑ ↓ ↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	Enzymologie
Cétolyse	Non	↓ ↓ ↓	+++	N	N	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	CAOu

Gly: Glycémie; Lact: lactate; N: normal, CC: Corps cétoniques, TA: trou anionique, NH3: ammoniémie, Ca2+: calcémie, CAOu: chromatographie des acides organiques urinaires, CAAP: chromatographie des acides aminés plasmatiques, PACP: profil des acylcarnitines plasmatiques
Test au DNPH: mélanger 1 mL de DNPH. Test positif si mélange trouble.

4 TRAITEMENTS SELON LES RESULTATS BIOLOGIQUES

- Ces traitements doivent être débutés après prélèvements des examens de biochimie spécialisée: CAAP, PACp, CAOu
- Traitements épurateurs si NH3 > 100 µmol/L :
 - Benzoate de sodium IV continu : Débuter par une dose de charge 250 mg/kg sur 2 heures (Max 8g sur 2h) Prélever un contrôle de l'ammoniémie juste avant de lancer la dose de charge, ne pas attendre le résultat pour introduire le benzoate de sodium. Puis dose d'entretien sur 24h de 250 à 500 mg/kg/24h (Max 12g/24h) (passer dans SNG en l'absence de voie d'abord).
 - Carbaglu (carbamylglutamate) si disponible: Débuter par une dose de charge PO de 100 mg/kg puis une dose d'entretien sur 24h de 50 mg/kg/6h (PO) (max 8g/24h)
 - Possibilité de dose de charge Ammonaps/Ravicti : 250 mg/kg PO (max 10g) en association au benzoate de sodium.
 - En l'absence d'efficacité discuter:
 - o Possibilité de dose de charge d'Ammonaps: 250mg/kg Per Os (max 10g)
 - o Ammonul® (250 mg/kg/j) (arrêt du benzoate et du phénylbutyrate), de préférence sur KTC, max 12g
 - o Discuter une hémodialyse
- Se référer au protocole d'urgence hyperammoniémie (<https://www.filiere-g2m.fr/urgences>)
- L-carnitine (Levocarnil):
 - Si acido-cétose : L-Carnitine 50 mg/kg/j sans dépasser 6 g/24h en IVC en attendant l'avis métabolique spécialisé
 - Si hypoglycémie, rhabdomyolyse, atteinte cardiaque, atteinte hépatique : L-Carnitine 10mg/kg/j sans dépasser 1 à 2 g/24h en IVC.

Pour la suite de la gestion de l'acidose métabolique se référer au protocole acidose métabolique (<https://www.filiere-g2m.fr/urgences>)

1 & 2 décembre 2023

Bordeaux - Hôtel Pullman



23^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



Merci



Orientation

- **Hypoglycémie sans cétose** : déf bêta ox AG
- **Hyperammoniémie** :
 - Deficit du cycle urée
 - Acidémie organiques,
 - Déficit de la bêta ox AG,
- **Hyperlactatémie** :
 - def bêta ox AG,
 - acidémie organiques, def cycle krebs, df chaîne respiratoire,
 - glyco-génose et def néogluco-génèse
- **Acido-cétose** :
 - acidémie organiques,
 - glyco-génoses, def cétolyse, néoglyco-génèse

1 & 2 décembre 2023

Bordeaux - Hôtel Pullman



23^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



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**

**Rhabdomyo-
lyse**

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
•Hyperinsulinis-
me



Bilan 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, NH3
- Recueillir les premières urines : acétest, chromatographie des acides organiques, urothèque



Glucose ↓ / NI

Cétose 0

NH₃ ↑

CK ↑

*β-oxidation



* Galactosémie
* Tyrosinémie type I



HYPOGLYCEMIE

Perfusion aigue de glucose (0.5-1 g/kg)

Apport (IV / PO) permanent de glucose
120 ml/kg d'une solution à 8% = 5 -7 mg/kg/min



Hépatomegalie
Glucose normal après perfusion

*Gluconéogenèse
*Glycogénose



Hypoglycémie récurrente intraitable

*Hyperinsulisme

1 & 2 décembre 2023

Bordeaux - Hôtel Pullman



23^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



