

D.III MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME (MHM) A PRESENTATION AIGUË

Chez le nouveau-né et le nourrisson, les signes d'appel cliniques des MHM sont souvent peu spécifiques, leur présentation étant similaire à celle d'un choc septique.

Les chances de prévenir le décès ou des séquelles permanentes d'une décompensation métabolique aiguë dépendent essentiellement de la rapidité avec laquelle on interrompt le processus d'intoxication métabolique. C'est donc la responsabilité du médecin de 1^{er} recours d'évoquer la possibilité d'une décompensation de MHM devant tout nouveau-né ou nourrisson présentant une altération de l'état général peu claire et d'aviser au plus vite les consultants spécialisés.

Attention ! La présence d'une infection n'exclut pas la présence d'une MHM sous-jacente, une infection virale « banale » est souvent à l'origine des décompensations aiguës de MHM . Se méfier lors d'atteinte de l'état général disproportionnée par rapport aux causes infectieuses mises en évidence.

Signes d'appel à rechercher au niveau de l'anamnèse :

- consanguinité, décès dans la fratrie
- facteur déclenchant tel que:
- changement de régime alimentaire : (p. ex : sevrage d'allaitement maternel, introduction nouvel aliment tel que fruit, sucre...)
- jeûne inhabituel
- infection (tout particulièrement gastro-entérite), intervention chirurgicale
- amélioration sous perfusion d'un épisode aigu antérieur

Présentations cliniques :

encéphalopathie : atteinte la plus fréquente

(traduit l'intoxication progressive du SNC par des produits du métabolisme cellulaire qui s'accumulent en amont d'un bloc métabolique ou un déficit énergétique en aval du blocage enzymatique)

- signes cliniques :
- inappétence
 - vomissements
 - léthargie, trouble de la conscience, coma
 - anomalie du tonus
 - apnées centrales
 - tachypnée (correction secondaire d'une acidose métabolique ou hyperventilation centrale dans le cas de l'hyperammoniémie),
 - vomissements récurrents
 - convulsions

- signes biologiques: - hyperammoniémie :
 - acidose métabolique avec trou anionique \uparrow ($\text{Na} - \text{Cl} - \text{HCO}_3 > 16$)
 - hyperlactatémie
 - hypoglycémie
 - cétonurie

Classification des encéphalopathies aiguës néonatales ou infantiles d'origine métabolique :

Maladies	Acidose cétose	NH3 lactate	autres paramètres : FSC, glucose, Ca	ex. spécialisés
aciduries organiques : MMA, PA, IVA, MCD...	acidose ++ c. ceton ++	NH3 \uparrow +/++ lac N ou \uparrow +	leuco \downarrow , thrombo \downarrow gluc : N ou \uparrow + Ca : N ou \downarrow +	acides organiques u. acides aminés sang profil acylcarnitine carnitine
anomalies primitives du cycle de l'urée (+atteinte hépatique)	acidose 0 c. ceton 0 alcalose respirat +/-	NH3 \uparrow +/+++ lac N ou \uparrow +	FSC N gluc : N Ca : N	ac. aminés (sang + u.) ac. orotique urinaire études enzymatiques
leucinose (=MSUD) (+odeur sirop érable)	acidose +/+++ c. cet +/+++	NH3 \uparrow + lac N	FSC N gluc : N Ca : N	ac. aminés (sang + u.)
hyperglycinémie non cétosique (=NKH) (EEG pathognomonique)	acidose 0 c. cet 0	NH3 N lac N ou \uparrow +	FSC N gluc : N	ac. aminés (sang + u.) +/- LCR)
déficit en sulfite oxydase	acidose 0 c.cet 0	NH3 N lac N ou \uparrow +	FSC N, gluc : N ac. urique \downarrow	sulfites urinaires \uparrow
acidose lactique congénitale : PC,PDH,TCA,RCD	acid +/+++ c.cet ++	NH3 \uparrow + lac +/+++	FSC N ou anémie gluc : N ou \downarrow + Ca : N	Lac/pyruvate,acétoacé tate/ β -OH-butyrate ac.organiques ur. études enzymatiques
déficits β -oxydation des ac. gras (FAO)	acidose ++ c.cet 0/+	NH3 \uparrow +/++ lac +/++	FSC :N gluc : \downarrow +/++ Ca : N ou \downarrow +	acides organiques u. profil acylcarnitine carnitine

MMA = methylmalonic aciduria, PA = propionic aciduria, IVA = isovaleric aciduria,
 MCD = multiple carboxylase deficiency, MSUD = maple sirup urine disease,
 NKH = non-ketotic hyperglycinemia, PC = pyruvate carboxylase,
 PDH = pyruvate dehydrogenase, TCA = tricarboxylic acid cycle (= cycle de Krebs),
 RCD = respiratory chain disease, FAO = fatty acid oxydation

Diagnostic différentiel de quelques autres modes de présentations:

- **convulsions** : souvent tardives dans l'évolution des MHM, à l'exception des pathologies suivantes :
 - convulsions pyridoxine-dépendantes
 - hyperglycinémie non cétosique
 - déficits en sulfite oxydase
 - maladies peroxysomiales (p.ex. Zellweger)

- **hypotonie** : symptôme peu spécifique ; dans le contexte d'une MHM, l'hypotonie est souvent associée à une encéphalopathie : cf DD encéphalopathie rechercher d'éventuelles malformations, signes dysmorphiques

hypotonie apparemment isolée à la naissance :
 - maladies neuromusculaires sévères
 - dystrophie myotonique de Steinert
 - myasthénie
 - syndrome de Prader-Willi (difficultés alimentaires fréquentes)
 - CDG

- **hépatomégalie + hypoglycémie + convulsions** :
 - glycogénose (GSD type 1 ou 3)
 - déficit néoglucogénèse
 - hyperinsulinisme sévère (pas d'hépatomégalie)

- **insuffisance hépatique / hypoglycémie+ascite+oedèmes** :
 - intolérance héréditaire au fructose
 - galactosémie
 - tyrosinémie type 1
 - hémochromatose néonatale
 - déficits de la chaîne respiratoire

- **ictère cholestatique intrahépatique, plateau pondéral, diarrhées** :
 - déficit en α -1 antitrypsine
 - Byler (= progressive familiar intrahepatic cholestasis, PFIC)
 - déficit synthèse acides biliaires
 - maladies peroxysomiales (p.ex. Zellweger)
 - Niemann-Pick type C (= NPC)
 - CDG (=Congenital Disorder of Glycosylation)
 - défauts de biosynthèse du cholestérol (Smith-Lemli-Opitz...)
 - déficit de la β -oxydation des acides gras : LCHAD
(= long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)

Autres signes cliniques à rechercher : odeur anormale
problèmes cutanés, eczéma rebelle
texture anormale des cheveux
signes dysmorphiques

MHM se présentant avec une odeur particulière (à rechercher au niveau du cerumen)

<u>maladie</u>	<u>odeur</u>
phénylcétonurie	moisi, souris
tyrosinémie	moisi ou chou bouilli ou /et beurre rance
sirop d'érable (=leucinose)	sirop d'érable, sucre brûlé
acidémie isovalérique	fromage, sueur, pieds
acidurie glutarique de type 2	sueur, pieds
déficit en 3-methylcrotonyl CoA carboxylase	urine de chat
déficits multiples en carboxylase	urine de chat
acidémie méthylmalonique	acide
cystinurie	soufre
triméthylaminurie et diméthylglycinurie	poisson pourri

**MESURES D'URGENCE LORS DE SUSPICION DE
DECOMPENSATION METABOLIQUE AIGUË :**

1. **Contacter les consultants métaboliques (réseau métabolique)** pour faire le diagnostic différentiel, organiser si nécessaire le dosage en urgence des acides aminés et acides organiques et décider de l'administration d'éventuels traitements spécifiques.
2. **Stop alimentation habituelle**
3. **Perfusion de glucose iv :**
 - si suspicion d'acidurie organique, MSUD ou pathologie du c. de l'urée : **12-15 mg/kg/** glucose (nécessite G15-20%, poser voie centrale + ajouter insuline iv en débutant à 0.05 U/kg/h et monter jusqu'à 1 U/kg/h si nécessaire, pour maintenir une glycémie entre 6-8 mmol/l)
 - si suspicion de glycogénose, galactosémie, intolérance au fructose, anomalies de la bêta oxydation des acides gras, néoglucogenèse, chaîne respiratoire : **6-8 mg/kg/**
 - **contrôler gazométrie + glycémie aux heures.** Si péioration d'une acidose lactique sous perfusion de glucose: suspicion de déficit en PDH ou chaîne respiratoire : diminuer les apports de glucose autour de 4 mg/kg/ et ajouter des intralipides
4. **Bilan à prélever simultanément, lors de l'épisode aigu :**
 - sang : **gazométrie, reflor**
formule sanguine complète, Quick, PTT
iono : glucose, sodium, potassium, chlore, CO₂, calcium, ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatase alcaline, GGT, urée, créatinine, prot
ammonium
lactate, pyruvate, corps cétoniques (= β -hydroxybutyrate, acétoacétate)
acides aminés sanguins
profil de l'acylcarnitine

(en Néonatalogie : en 1^{ère} intention, si index de suspicion peu élevé, prélever uniquement les dosages marqués en gras, si index de suspicion élevé : ad bilan complet)
 - urine : **stix** (pH, glucose, corps cétoniques), spot (Ca, créat, prot)
recherche de **corps réducteurs** (toujours avec stix urinaire simultané)
acides aminés
acides organiques
 - divers LCR : congeler 1 ml
RX thorax, ECG, US cardiaque, US cérébral, EEG

5. si décès imminent en l'absence de diagnostic :

prélever 10 ml de sang dans tube vert (hépariné), centrifuger et congeler le plasma
prélever 10 ml de sang dans tube rouge, laisser coaguler, centrifuger et congeler le sérum
prélever 3 ml de sang EDTA dans tube violet, pour mise en banque d'ADN (génétique médicale)
remplir une carte Guthrie
congeler 20 ml d'urine
congeler 2x1ml de LCR
biopsie cutanée stérile pour culture de fibroblastes
à discuter : biopsies foie, muscle à congeler en azote liquide, puis -80°C

LABORATOIRE

!!! pour obtenir des résultats interprétables, il est impératif de respecter pour chaque analyse les consignes mentionnées ci-dessous (conditions préanalytiques) telles que :

- le moment du prélèvement (en aigu, à jeûn)
 - la technique de prélèvement (sans garrot)
 - le type de tube (avec ou sans anticoagulant, héparine, EDTA ou autre)
 - délai et conditions de transport (sur glace, en urgence, à l'abri de la lumière)
 - nécessité de centrifuger le prélèvement
 - congélation
 - formulaire de demande
-
- **ammonium** : prélever si possible sans garrot (1 ml sang, tube vert hépariné) . Transport urgent sur glace. (LCCC HUG, section urgence 24h/24)
 - **acides aminés sanguins** min.1.2 ml de sang hépariné (2 microtainers verts pleins), prélever lors de l'événement aigu, sinon : minimum 4 heures après le dernier repas, centrifuger immédiatement au labo de pédiatrie et congeler le plasma (LCC CHUV, Diogène ECA chimie + 2 étiquettes patient, RPA fiche 172).
 - **acides gras libres**, 0.5 ml sang natif (1 microtube Eppendorf transparent ou tube rouge), centrifuger immédiatement au labo de pédiatrie et congeler le sérum (LCC CHUV, Diogène ECA chimie + 2 étiquettes, RPA fiche 7)
 - **acides aminés urinaires et acides organiques urinaires**, 5 ml urine (tube beige), apporter immédiatement au labo de pédiatrie pour congélation (LCC CHUV, Diogène ECA chimie, RPA fiche 171 et 838)
 - **acylcarnitines plasmatiques** : min. 0.6 ml de sang hépariné (1 microtainer vert plein), prélever de préférence lors de l'événement aigu, centrifuger immédiatement au labo de pédiatrie et congeler le plasma (LCC CHUV, Diogène ECA chimie + 2 étiquettes patient, RPA fiche 213).
 - **CDG** : 0.5 ml sang natif (1 microtube Eppendorf transparent ou tube rouge), (LCC CHUV, Diogène ECA chimie, RPA fiche 1235)

- **corps cétoniques** (lactate, pyruvate, acétoacétate, β -hydroxybutyrate = « cétonémie paradoxale ») doivent être prélevés si possible sans garrot. Le dosage s'effectue dans un **tube à bouchon noir contenant 1 ml d'acide (PCA)**, fourni par le laboratoire, à garder sur glace. Ajouter exactement 1 ml de sang et agiter vigoureusement. Transport urgent sur glace ou congeler. (LCCC HUG, section routine, RPA fiche 1006/ prochainement LCC CHUV, Diogène ECA chimie)
Nb : le terme « recherche d'une acétonémie paradoxale » correspond au dosage de lactate + pyruvate + acétoacétate + β -hydroxybutyrate, immédiatement avant un repas et 1h après le repas ; en général, on effectue cette analyse sur 2 repas (4 prélèvements au total ; mettre en place une voie veineuse qui reflue, demander éventuellement instructions aux infirmières de l'unité métabolique, tél. 24554)
- **cholestérol, 7-dehydro** : 1 ml de sang hépariné (2 microtainers verts), centrifuger immédiatement au labo de pédiatrie et congeler le plasma (LCC CHUV, Diogène ECA chimie + 2 étiquettes patient, RPA fiche 1182)
- **créatine/guanidinoacetate (urine)** : 5 ml urine à congeler de suite au labo de pédiatrie, demande manuelle sur formulaire ECA divers, labo LCC CHUV
- **créatine/guanidinoacetate (sang)** : 0.6 ml de sang hépariné (1 microtainer vert), centrifuger immédiatement au labo de pédiatrie et congeler le plasma, demande manuelle sur formulaire ECA divers, labo LCC CHUV
- **screening lysosomal (oligosaccharides, mucopolysaccharides, arylsulfatase urinaires)** : 20 ml urine à congeler de suite au labo péd dans 2 tubes avec bouchon à vis, envoi Universitätlinik Inselspital Bern, Institut für Klinische Chemie, Zentrale Annahme 3010 Berne, Tél. (031) 632 95 35, demande Diogène ECA chimie + formulaire « analyses lysosomiales » + 1 étiquette patient, RPA fiches 909, 556, 1043
- **neurotransmetteurs + métabolites folates = « amines biogènes »** : 1 ml LCR tube violet (EDTA) (jeter les premiers 0.5 ml de la ponction), apporter immédiatement au labo péd. pour congélation, garder à l'abri de la lumière, (Dr N. Blau, Abt. Für Klinische Chemie und Biochemie, Universität-Kinderklinik, Steinwiesstrasse 75, 8032 ZURICH, demande Diogène ECA chimie + formulaire Dr. Blau, RPA fiche 1231)
- **ptérines** : 5-10 ml urine urine (2 tubes rouges ou tube avec bouchon à vis bleu) apporter immédiatement au labo péd. pour congélation, à protéger de la lumière + 2 ml sang tube violet (EDTA), centrifuger immédiatement au labo de pédiatrie et congeler le plasma, à protéger de la lumière, 1 ml LCR tube violet (EDTA) (jeter les premiers 0.5 ml de la ponction), apporter immédiatement au labo péd. pour congélation, garder à l'abri de la lumière, (Dr N. Blau, Abt. Für Klinische Chemie und Biochemie, Universität-Kinderklinik, Steinwiesstrasse 75, 8032 ZURICH, formulaire Dr. Blau + demande Diogène ECA chimie, RPA fiche 587)
- **purines + pyrimidines** : 2-5 ml urine (tube rouge ou tube avec bouchon à vis bleu) apporter immédiatement au labo péd. pour congélation (Desk des laboratoires centraux, BH18-100, 1011-Lausanne, demande Diogène ECA chimie, RPA fiche 1258), contact 021 314 4154
- **VLCFA = acides gras à très longues chaînes** : prélever à jeûn (min. 4h après dernier repas ; tube vert (hépariné), 2 ml de sang, centrifuger immédiatement au labo de pédiatrie et congeler le plasma (Inselspital, demande Diogène ECA chimie + 2 étiquettes, RPA fiche 596)
- **mise en banque ADN** (2-3 ml sang EDTA, tube violet, envoi c/Dr. M. Morris, DGM, CMU 9^{ème} étage, formulaire « demande d'analyse de génétique moléculaire », disponible sous <http://www.medgen.unige.ch/diagmol/html/demandes.html>)

ainsi que signature du formulaire de consentement SSGM disponible sous http://www.ssgm.ch/sections/pdf/current/publications/SSGM_fr%20v1.pdf

NB : en semaine, entre 7h et 18h, tout prélèvement sur glace (ammonium, corps cétoniques) destiné au LCCC est à envoyer par le circuit de transports urgents, tél. 55 541
Vérifiez toujours que l'heure de prélèvement, votre nom et votre N^o de bip figurent sur la demande d'examen

BILAN LORS DE SUSPICION DE MYOPATHIE MITOCHONDRIALE

Tissus analysables : muscle (1^{er} choix dans la majorité des cas)
fibroblastes (biopsie de peau)
foie
sang (génétique uniquement)

Biopsie de muscle à ciel ouvert

5 mm x 5 mm x 10 mm (ou équivalent): effectuée habituellement par le CDC d'orthopédie.

☞ **1/3 du fragment (soit 50-100 mg) doit impérativement être congelé dans de l'azote en salle d'op** (un délai de 15' n'est pas acceptable) et servira à la détermination de l'activité enzymatique de la chaîne respiratoire à l'Inselspital de Berne (analyse sous la responsabilité du Dr J.M. Nuoffer 031 632 95 69).

⇒ Organiser à l'avance l'emprunt d'un container d'azote liquide + tubes de congélation

Placer le fragment d'environ 3 mm Ø x10mm dans un petit tube de congélation, attacher une ficelle au tube pour pouvoir le ressortir du container d'azote, coller une étiquette avec le nom du patient sur l'autre extrémité de la ficelle, mettre le tube dans le container d'azote en laissant l'extrémité de la ficelle à l'extérieur. Bien refermer le container d'azote.

⇒ La biopsie doit être apportée dans le container à l'ECA (HUG 5^{ème} étage, 68 27 371) pour **envoi sur glace sèche** (avant jeudi 15h).

☞ Adresse pour l'envoi

**Universitätsklinik Inselspital Bern
Institut für Klinische Chemie
Zentrale Annahme
3010 Berne**

(tél. 031 632 95 35)

remplir un formulaire « ECA divers », nom de l'analyse = « activité de la chaîne respiratoire », (cas échéant, ajouter sur ce formulaire « + quantification de l'ADN mitochondrial (recherche) »)

☞ **les 2/3 restants du fragment servant à l'histologie** doivent être apportés à l'état frais (sur une compresse humidifiée avec du NaCl dans un petit pot à bouchon bleu, ne pas congeler !), dans les 15' suivant le prélèvement au CMU 5^{ème} étage, par transporteur express (à organiser)

comme pour une bx extemporanée). Avertir Dr Lobrinus (79 24 917), pour organiser un traitement adéquat, notamment pour la microscopie électronique.

☞ cas échéant, une recherche de mutations dans l'ADN mitochondrial peut être faite par le Dr M. Morris, div. Génétique médicale CMU 9^{ème} étage (tél 95 692) de préférence dans le muscle que dans le sang.

☞ à titre de recherche, le Dr A. Schaller, div. Génétique humaine, Dép. Pédiatrie, Université de Berne (tél. 031 632 95 48), effectue des quantifications d'ADN mitochondrial dans le muscle et le sang.

Quantité nécessaire pour le muscle : 10 mg (qui seront prélevés sur la biopsie de muscle congelée envoyée au Dr Nuoffer), pour le sang : 4-10 ml de sang EDTA à envoyer à temp. ambiante à la même adresse que pour le muscle. (remplir un formulaire « ECA divers », nom de l'analyse = « quantification de l'ADN mitochondrial (recherche) »)

Biopsie de foie

La détermination enzymatique dans le foie s'effectue également à Berne.

Taille de la biopsie :

☞ pour le dosage enzymatique : quantité 50 mg, soit 2 carottes de 1.5 mm Ø x 20mm à mettre dans un petit tube de congélation fourni avec le container d'azote, congeler dans l'azote en suivant les instructions ci-dessus.

☞ pour l'histologie du foie : carotte 1,5 mm Ø x 20 mm, ou si à ciel ouvert : pyramide 1 cm de côté x 1.5 cm de profondeur : à mettre sur une compresse humidifiée avec du NaCl dans un petit pot à bouchon bleu.). Avertir Dr Rubbia (79 24 903), pour organiser un traitement adéquat, notamment pour la microscopie électronique.

SVP prévenir Dr I. Kern (bip 79 27 370) de la date de la biopsie afin d'avertir les labos concernés et coordonner les analyses

Biopsie de peau

pour lignée de fibroblastes : demander à l'avance un flacon contenant du milieu de transport au laboratoire du Dr Nuoffer. Désinfecter la peau avec un **désinfectant ne contenant pas d'iode** et prélever stérilement un fragment de 3mm Ø dans toute l'épaisseur cutanée, mettre dans le flacon de transport, **garder à température ambiante**, envoyer via l'ECA à :

☞ Adresse pour l'envoi

**Universitätsklinik Inselspital Bern
Institut für Klinische Chemie
Zentrale Annahme
3010 Berne**

(tél. 031 632 95 35)

remplir un formulaire « ECA divers », nom de l'analyse = « activité de la chaîne respiratoire »

Selon les situations, la mise en culture peut également s'effectuer au laboratoire de cytogénétique (Dr S. Dahoun bip 79 95 691) ou au labo suivant :

Division Pédiatrie Moléculaire, Dr L. Bonafé, Clinique Infantile CI-02-34

CHUV, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne

Pour en savoir plus :

Inborn Metabolic Diseases, diagnosis and treatment

J. Fernandes, J.-M. Saudubray, G. van den Berghe

Springer, 3rd ed. 2000

Excellent ouvrage de base

(disponible à la bibliothèque de Pédiatrie)

The metabolic and molecular bases of inherited disease

C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle

McGraw Hill, 8th ed. 2001

Textbook très complet en 4 volumes

(disponible à la bibliothèque de Pédiatrie)

Vademecum metabolicum, Manuel de Pédiatrie Métabolique

J. Zschocke, G.F.Hoffmann

Schattauer, 2005

L'essentiel dans la poche

(disponible gratuitement chez Milupa Metabolics en Allemagne tél +49 6172 99 11 87)

Metabolism

C.J. Coffee

Integrated Medical Sciences, Fence Creek publishing, 1998

Excellent ouvrage pour revoir les voies métaboliques dans une perspective clinique

(disponible à la bibliothèque de Pédiatrie)

articles :

Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth.

J.V. Leonard, A.A. Morris

Acta Paediatr., vol 95, pp 6-14 (2006)

(téléchargeable sur internet)

Le dépistage sélectif des maladies métaboliques au cabinet du pédiatre.

L. Bonafé, D. Ballhausen

Paediatrica, vol 16, pp 11-14 (2005)

(téléchargeable sur internet)