

# Maladies métaboliques de l'adulte, ce que le réanimateur doit savoir

## Metabolic diseases in adults, what should critical care physician know?

A. Servais · J.-B. Arnoux · L. Dupic · A. Brassier · V. Valayannopoulos · C. Legendre · P. de Lonlay

Reçu le 3 mai 2014 ; accepté le 12 septembre 2014  
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

**Résumé** Les décompensations de maladies héréditaires du métabolisme (MHM) par intoxication ou par déficit énergétique constituent des situations d'urgence diagnostique et thérapeutique, compte tenu du risque élevé de mortalité immédiate ou de séquelles irréversibles. Elles peuvent se révéler par un tableau neurologique (coma, somnolence, confusion souvent fébrile), une défaillance aiguë d'un organe (cœur, foie, rein) ou d'un tissu (hématologique, musculaire avec rhabdomyolyse), un état de choc ou une défail-

lance multiviscérale. Les signes biologiques suspects sont une cytolyse hépatique, une hypoglycémie, une acidose métabolique, un taux de prothrombine bas, une hyperammoniémie qui peut être isolée dans les déficits du cycle de l'urée. En cas de coma, plusieurs maladies par intoxication endogène doivent être évoquées : un déficit du cycle de l'urée, une acidurie organique ou une leucinose. Est évocatrice la mise en évidence d'un facteur déclenchant tel un jeûne prolongé ou une situation de catabolisme (infection, chirurgie) ou un apport protéique alimentaire plus important qu'habituellement. En urgence, la complication majeure est l'œdème cérébral. Le pronostic est corrélé à la durée du coma et le cas échéant au pic d'ammoniémie. Le traitement sera débuté avant la confirmation diagnostique. Une défaillance cardiovasculaire ou multiviscérale est le témoin d'un déficit énergétique massif. Il doit faire suspecter un déficit énergétique lié à un déficit de la  $\beta$ -oxydation des acides gras, surtout si les symptômes sont apparus dans un contexte de catabolisme et/ou de jeûne prolongé.

A. Servais (✉) · C. Legendre

Service de néphrologie et transplantation adulte,  
centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme  
de l'enfant et de l'adulte, APHP, hôpital Necker-Enfants Malades,  
149 rue de Sèvres, F-75015 Paris, France  
e-mail : aude.servais@nck.aphp.fr

J.-B. Arnoux · A. Brassier · V. Valayannopoulos · P. de Lonlay  
Service de métabolisme pédiatrique,  
centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme  
de l'enfant et de l'adulte, APHP, hôpital Necker-Enfants Malades,  
149 rue de Sèvres, F-75015 Paris, France

L. Dupic

Service de réanimation et surveillance continue  
médicochirurgicale pédiatrique,  
APHP, hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres,  
F-75015 Paris, France

AA = acide aminé

AG = acide gras

AIV = acidémie isovalérique

AMM = acidémie méthylmalonique

AP = acidémie propionique

AS = arginase

ASL = arginino-succinate lyase

ASS = arginino-succinate synthétase

$\beta$  OAG = bêta-oxydation des acides gras

CAApI = chromatographie des acides aminés plasmatiques

CAOu = chromatographie des acides organiques urinaires

CPS = carbamylphosphate synthétase I

MHM = maladie héréditaire du métabolisme

MSUD = *maple syrup urine disease* = leucinose

NAGS = N-acétyl glutamate synthase

OTC = ornithine transcarbamylase

**Mots clés** Déficit du cycle de l'urée · Ornithine transcarbamylase · Leucinose · Acidurie organique · Déficit de la  $\beta$ -oxydation des acides gras

**Abstract** Destabilization of inborn metabolic diseases by intoxication or energy deficiency represents one diagnostic and therapeutic emergency due to the high risk of mortality and irreversible sequelae. Diagnosis is assessed in the presence of neurological symptoms including coma, somnolence and confusion, especially with fever; shock and multisystem organ failure; acute organ (heart, liver, or kidney) and tissue failure (hematologic, muscle). Biological signs including liver cytolysis, hypoglycemia, metabolic acidosis, prolonged prothrombin time, and increased serum ammonium support the clinical hypothesis; however, normal biological tests do not definitively exclude any metabolic disease such as urea cycle disorders in which serum ammonium may be solely increased. In case of coma, intoxications in relation to urea cycle disorder, organic aciduria or maple syrup urine disease should be considered. Prolonged fasting, hypercatabolic situation

(infection, surgery) or increased protein intake are triggering factor. The major resulting acute complication is brain edema. Prognosis is correlated to the duration of coma and to the level of serum ammonium. Treatment should be started before diagnosis confirmation. Cardiovascular or a multisystem organ failure may be in relation to energetic deficiency. Fatty acid  $\beta$ -oxidation defect should be hypothesized, especially in case of catabolism or prolonged fasting.

**Keywords** Urea cycle disorder · Ornithine transcarbamylase · Maple syrup urine disease · Organic aciduria · Fatty acid  $\beta$ -oxidation defect

## Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) correspondent à plus de 500 affections, toutes rares mais qui, prises collectivement, représentent un grand nombre de patients. Elles ont en commun le déficit de fonctionnement d'une (ou plusieurs) enzyme(s), par mutation d'un (ou plusieurs) gène(s), résultant en une accumulation de substrat(s) en amont et/ou une carence en aval de produit(s).

D'un point de vue physiopathologique, les MHM peuvent schématiquement être classées en trois groupes. Un groupe correspond à l'ensemble des maladies avec déficit de synthèse ou de catabolisme de molécules complexes. Ces maladies incluent les pathologies lysosomales, peroxysomales et les défauts de glycosylation des protéines. Les deux autres groupes incluent les maladies par intoxication endogène du fait de l'accumulation de substances toxiques en amont du déficit enzymatique et les maladies avec déficit énergétique par défaut de production de substrat(s) énergétique(s) en aval du déficit enzymatique.

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) par intoxication endogène et par déficit énergétique regroupent l'essentiel des situations d'urgences métaboliques, urgences à la fois diagnostiques et thérapeutiques compte tenu de la mortalité et des séquelles possibles en cas de retard à la prise en charge. En cas de suspicion de MHM, un traitement métabolique doit être initié avant même d'avoir la confirmation biologique.

Une MHM doit être suspectée devant de nombreux tableaux cliniques, à tout âge, lorsqu'aucune cause évidente n'est retrouvée et/ou si l'évolution d'une situation connue tel un sepsis ou un réveil d'anesthésie est étrangement défavorable (coma, défaillance multiviscérale). Les signes cliniques initiaux peuvent être des troubles neurologiques tels un coma, une somnolence, une confusion, surtout en contexte fébrile ; un état de choc ou une défaillance multiviscérale ; une défaillance aiguë d'un organe (cœur, foie, rein) ou d'un tissu (hématologique, rhabdomyolyse). Les signes bio-

logiques suspects peuvent être une cytolysé hépatique, une hypoglycémie, une acidose métabolique, un taux de prothrombine bas, mais un bilan biologique en apparence normal ne doit pas faire exclure une maladie métabolique : c'est le cas des déficits du cycle de l'urée où seule l'ammoniémie peut être élevée.

## Examens biologiques simples à réaliser en urgence devant une suspicion de MHM

Ils permettent, dans l'urgence, de dépister de manière simple la plupart des décompensations aiguës des MHM traitables. Un avis spécialisé à la réception de ces résultats peut être nécessaire. Il s'agit d'une ammoniémie (le résultat doit être obtenu dans l'heure), d'une glycémie, d'une lactatémie, d'un ionogramme sanguin, d'une calcémie, du pH artériel, d'une cétonurie (bandelette urinaire), des transaminases, des gamma-glutamyltransférases, des créatine-phosphokinases (CPK), du taux de prothrombine et du facteur V. Il est nécessaire de réaliser en urgence une chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAApI), un profil des acylcarnitines plasmatiques et une chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu), mais les résultats ne seront pas obtenus immédiatement. Les traitements auront néanmoins été initiés avant la confirmation diagnostique.

Le ionogramme sanguin permet de calculer le trou anionique :  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ . S'il est  $>20$  mmol, il s'agit d'une acidose métabolique (la bicarbonatémie est habituellement basse). Le composant acide qui s'accumule dans le plasma du patient est alors le lactate, un corps cétonique ou un acide organique. Un bilan biologique normal n'exclut pas une MHM.

## Coma par intoxication endogène

Un coma par intoxication engage le pronostic vital, tout délai de prise en charge spécialisée est une perte de chance. Les critères cliniques évocateurs d'une maladie d'intoxication sont la mise en évidence d'un facteur déclenchant tel un jeûne prolongé ou une situation de catabolisme (infection, chirurgie) ou un apport protéique alimentaire plus important qu'habituellement. Il s'y associe éventuellement des mouvements anormaux et parfois une odeur particulière (« pieds en sueur » pour l'acidurie isovalérique, « sirop d'érable » pour la leucinoïse). Finalement tous les troubles de la conscience sans cause évidente doivent faire évoquer une MHM par intoxication. Plusieurs maladies doivent être évoquées : un déficit du cycle de l'urée, une acidurie organique ou une leucinoïse.

## Les déficits du cycle de l'urée

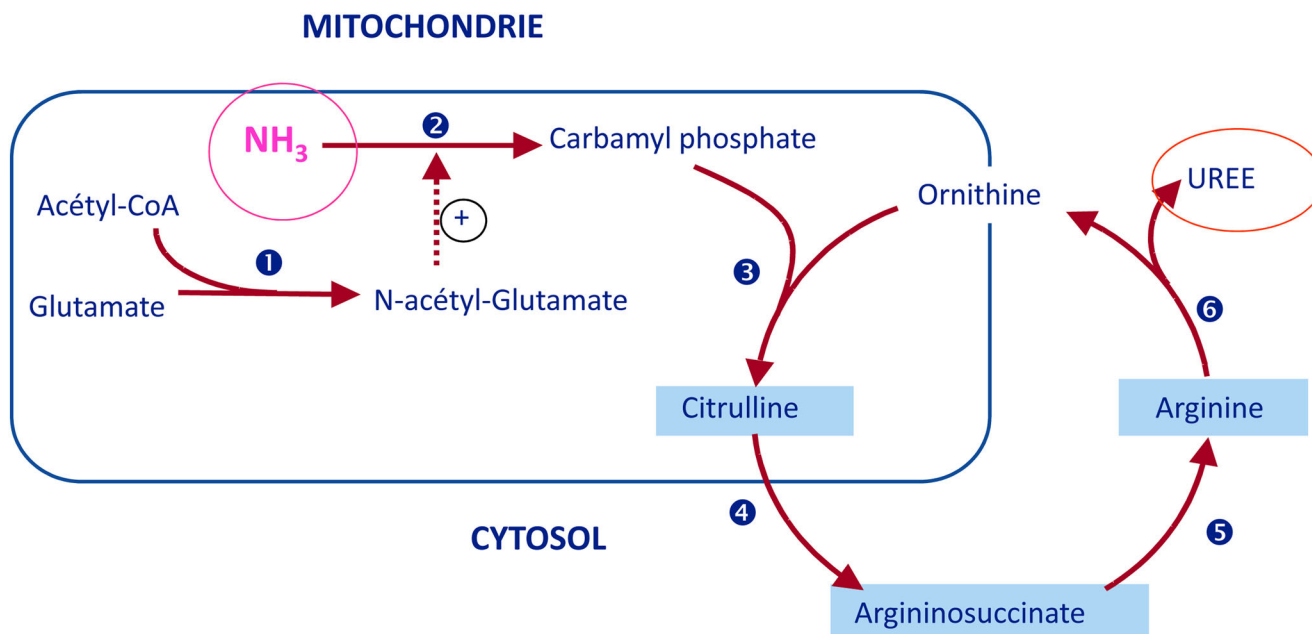
Les déficits du cycle de l'urée sont des erreurs innées de la détoxication de l'ammonium ou de la synthèse de l'arginine en raison d'un déficit du cycle de l'urée (Fig. 1). L'incidence estimée est de 1 sur 8000. L'élimination de l'azote ammoniacal nécessite le fonctionnement de six enzymes qui composent le cycle de l'urée : trois enzymes mitochondriales : N-acétyl glutamate synthase (NAGS), carbamylphosphate synthétase I (CPS) et ornithine transcarbamylase (OTC) ; et trois enzymes cytosoliques : arginino-succinate synthétase (ASS), arginino-succinate lyase (ASL) et arginase (AS). Seul le foie possède tous ces enzymes du cycle de l'urée. De ce fait, il est seul capable d'assurer la fonction d'épuration azotée. Les déficits héréditaires du cycle de l'urée sont liés au déficit de l'une des six enzymes. Ces déficits enzymatiques sont responsables d'une diminution de la production d'urée urinaire ; l'ammoniaque n'étant plus éliminé sous forme d'urée s'accumule dans le sang, entraînant une hyperammoniémie.

Toutes ces affections sont de transmission autosomique récessive en dehors du déficit en OTC de transmission liée à l'X. La variabilité d'expression phénotypique du déficit en OTC est liée au phénomène d'inactivation de l'un des chromosomes X chez les filles et au caractère plus ou moins partiel du déficit enzymatique lié à la nature de la mutation.

Les patients se présentent avec une hyperammoniémie et le diagnostic peut être fait à n'importe quel âge. En cas de délai diagnostique, il existe un risque majeur de décès ou de séquelles neurologiques. La présentation clinique est variable (Tableau 1), aiguë ou chronique, la plupart des symptômes étant neurologiques hépatiques ou gastro-intestinaux, mais peu spécifiques. Les crises hyperammoniémiques sont favorisées par un événement catabolique, une surcharge protidique inhabituelle ou l'administration de certains médicaments (corticoïdes, valproate de sodium,

**Tableau 1** Signes cliniques associés à une décompensation d'un déficit du cycle de l'urée

Présentation aiguë	Présentation chronique
Troubles de la conscience : de la somnolence au coma	Confusion, léthargie
Encéphalopathie aiguë	Céphalées, ataxie, dysarthrie, tremblements
Convulsions	Retard mental
Vomissements, anorexie	Aversion pour les protéines, régime végétarien
Défaillance multiviscérale	Douleurs abdominales, vomissements
Troubles psychiatriques	Hépatomégalie, cytolysse



**Fig. 1** L'élimination de l'azote ammoniacal nécessite le fonctionnement de six enzymes qui composent le cycle de l'urée : 1) N-acétyl glutamate synthase (NAGS) ; 2) carbamylphosphate synthétase I (CPS) ; 3) ornithine transcarbamylase (OTC) (trois enzymes mitochondriales) ; 4) arginino-succinate synthétase (ASS) ; 5) arginino-succinate lyase (ASL) ; et 6) arginase (AS) (trois enzymes cytosoliques). Seul le foie possède la totalité des six enzymes du cycle de l'urée. De ce fait, seul le foie est capable d'assurer la fonction d'épuration azotée. En cas de déficit en l'une de ces enzymes, il existe un risque d'hyperammoniémie

L-asparaginase/pegaspargase). La période du post-partum est une période à risque chez les femmes.

Le diagnostic est évoqué sur des examens biologiques simples : hyperammoniémie (valeur normale  $<50 \mu\text{mol/l}$  chez l'adulte), alcalose respiratoire (ou absence d'acidose), insuffisance hépatique avec cytolysse (inconstante), parfois cétose. La CAAPl et le dosage de l'acide orotique urinaire permettent ensuite le plus souvent de préciser le diagnostic étiologique. Une augmentation de la glutamine et de l'alanine sur la CAAPl est évocatrice d'un déficit du cycle de l'urée primaire. On regarde ensuite la citrulline, l'arginine, l'acide argino-succinique et l'ornithine et le dosage urinaire de l'acide orotique pour s'orienter vers un déficit précis. Le diagnostic sera confirmé par un dosage enzymatique sur fibroblastes (citrullinémie, acidémie argino-succinique), sur globules rouges (arginase) ou sur foie (OTC, CPS) selon les enzymes. Dans ces derniers cas, on préférera l'étude moléculaire à partir d'une simple prise de sang (acide désoxyribonucléique [ADN] génomique ou ADNc à partir de fibroblastes ou leucocytes). Le rare déficit en NAGS bénéficie d'un test diagnostique et thérapeutique au carbamylglutamate (Carbaglu®). Si l'administration de cet analogue pharmacologique du N-acétylglutamate entraîne la normalisation des ammoniémies, le diagnostic de déficit en NAGS est très probable et sera confirmé par l'étude moléculaire. Le traitement est alors très simple et repose sur l'administration pluriquotidienne et définitive de carbamylglutamate. Un régime très modérément hypoprotidique sera proposé par sécurité.

En urgence, la complication majeure qu'il faut craindre en présence d'une hyperammoniémie est l'œdème cérébral. En effet, le mécanisme d'élimination de l'ammonium passe par sa transformation en glutamine. Les neurones métabolisent la glutamine en glutamate qui est un neurotransmetteur. L'augmentation intracérébrale neuronale et astrocytaire d'ammonium génère une augmentation intracérébrale de la glutamine ce qui majore l'osmolarité intracellulaire et est responsable de l'œdème cérébral.

Le pronostic est corrélé à la durée du coma et au pic d'ammoniémie. Le traitement vise à normaliser la concentration d'ammonium et à mettre en œuvre un traitement symptomatique de l'œdème cérébral pour éviter une décompensation de l'hypertension intracrânienne secondaire à cet œdème. Les principes de prise en charge qui visent à optimiser la pression de perfusion cérébrale sont transposés de la traumatologie crânienne et restent vrais dans ce contexte. L'osmothérapie et l'optimisation de l'hémodynamique systémique seront associées à l'épuration exogène et endogène de l'ammonium. Il est nécessaire d'obtenir un équilibre azoté chez ces patients, ce qui suppose : (i) de diminuer les sources d'azote exogène (arrêt des apports protidiques) ; (ii) de rétablir une excrétion de l'azote excédentaire grâce à des chélateurs d'azote médicamenteux permettant une excrétion (hors urée) d'azote ; (iii) de maintenir une disponibilité en arginine

suffisante (en apportant de l'arginine ou de la citrulline en fonction du déficit enzymatique) pour assurer les besoins de la synthèse protidique ; (iv) d'instituer et maintenir un apport calorique suffisant à bloquer le catabolisme protéique par perfusion de glucosé à 10 %.

En phase aiguë, il faut bien entendu mettre rapidement en route le traitement symptomatique adapté, notamment réhydratation et correction des troubles hydroélectrolytiques. Si l'ammoniémie est très élevée, supérieure à  $150\text{--}200 \mu\text{mol/L}$  chez l'adulte, il faut considérer l'épuration de l'ammoniaque par hémodiafiltration ou dialyse, avant même le transfert vers une unité spécialisée. Le traitement médicamenteux repose sur l'administration d'épurateurs : benzoate de sodium, ou phénylbutyrate de Na (Ammonaps®). Le Tableau 2 synthétise ces éléments thérapeutiques. Si l'ammoniémie est supérieure à  $1000 \mu\text{mol/l}$  et ce de façon prolongée, le pronostic est sombre et la décision de poursuivre la réanimation doit faire l'objet d'une décision collégiale avec avis spécialisé.

L'efficacité du traitement est évaluée sur l'ammoniémie qui doit être dosée toutes les quatre heures et sur la surveillance de la CAAPl, en particulier de la glutamine. Il faut faire attention au surdosage en épurateur au cas où l'hémodiafiltration n'est

**Tableau 2** Traitement d'urgence des décompensations de déficits enzymatiques du cycle de l'urée

- Mesures symptomatiques de réanimation (ventilation mécanique si coma, réhydratation) dont notamment mesures de lutte contre l'œdème cérébral ;
- épuration extrarénale prolongée (10-15 heures) si ammoniémie  $> 150\text{--}200 \mu\text{mol/L}$  et jusqu'à une concentration  $< 80 \mu\text{mol/L}$  ;
- augmentation de l'excrétion d'azote par administration d'épurateurs :
  - 1) en 1<sup>ère</sup> intention benzoate de sodium  $250 \text{ mg/kg IV}$  en 120 minutes, puis  $250\text{--}500 \text{ mg/kg/j}$ , sans dépasser  $12 \text{ g/j}$  ;
  - 2) en cas de persistance ou d'aggravation de l'hyperammoniémie, phénylbutyrate de sodium
  - 3) Ammonaps® cp à  $500 \text{ mg}$ ,  $250 \text{ mg/kg}$  en 120 minutes puis  $250 \text{ mg/kg/j}$  en quatre prises, sans dépasser  $12 \text{ g/j}$  ;
  - 4) en cas de forme d'emblée sévère, association des deux médicaments ;
- arrêt des apports azotés ;
- institution d'une nutrition glucido-lipidique pour bloquer le catabolisme protidique ;
- supplémentation en arginine pour assurer les besoins de la synthèse protidique : chlorhydrate d'arginine  $250 \text{ mg/kg}$  en 2 h puis  $250 \text{ mg/kg/j}$  ;
- si déficit connu en NAGS ou si déficit enzymatique non encore identifié : administration de carbamylglutamate (Carbaglu®)  $100 \text{ mg/kg}$  puis  $25\text{--}62,5 \text{ mg/kg}$  toutes les 6 h (cp à  $200 \text{ mg}$ ).



pas prévue, ainsi qu'à la surcharge en sodium, car la perfusion et les épurateurs (benzoate et phénylbutyrate de Na) en contiennent une quantité importante (risque d'œdème cérébral majoré par la surcharge sodée). À long terme, le traitement repose sur l'association de médicaments épurateurs de l'ammoniac (benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium), d'acides aminés participant au cycle de l'urée (citrulline et/ou arginine en fonction du déficit enzymatique) et surtout d'un régime hypoprotidique dont la sévérité doit être adaptée à la tolérance individuelle, variable d'un sujet à l'autre.

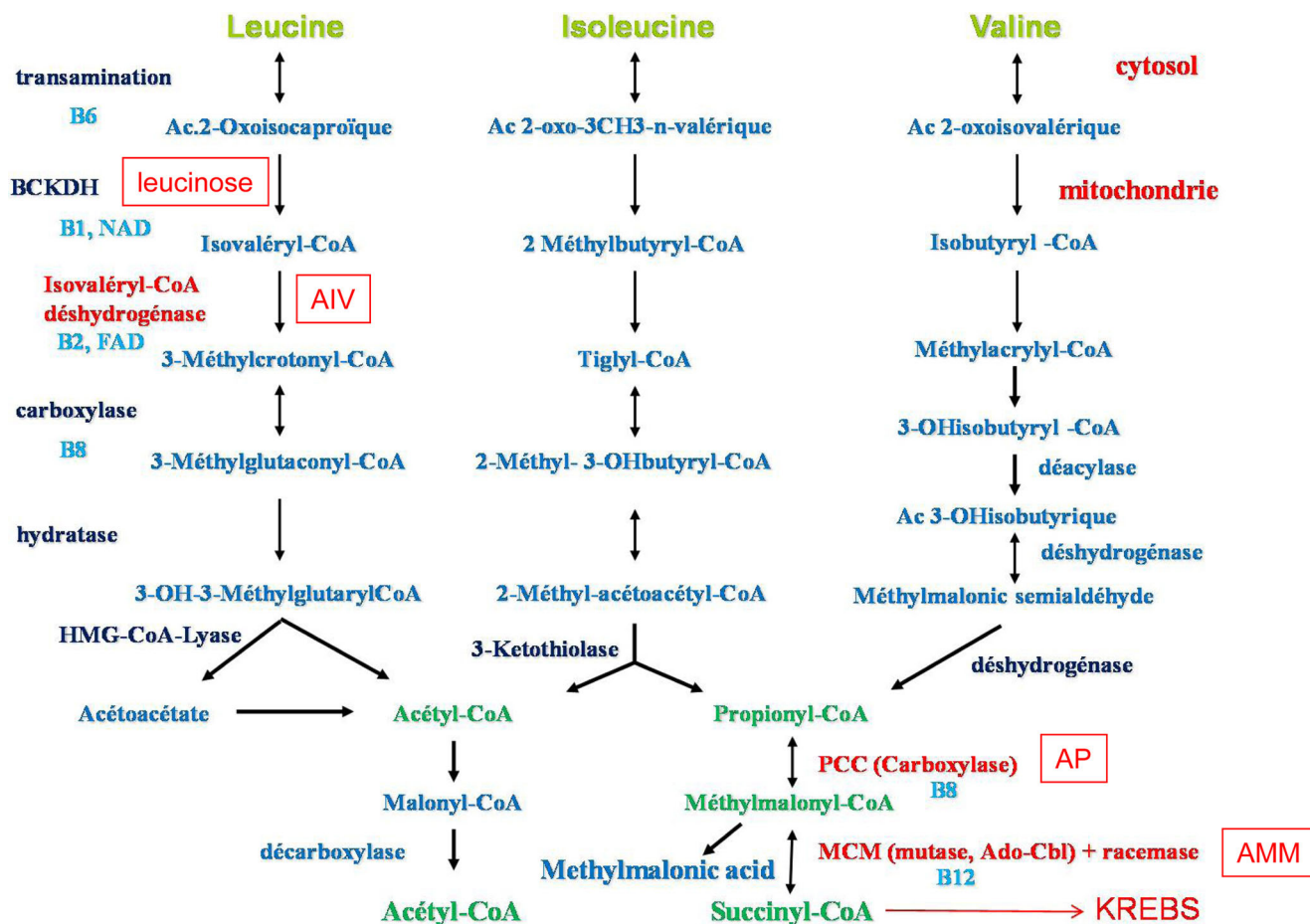
**Les aciduries organiques**

L'acidémie isovalérique (AIV) provient d'un bloc enzymatique sur la voie de dégradation de la leucine. L'acidémie méthylmalonique (AMM) et l'acidémie propionique (AP) résultent d'un bloc enzymatique sur la voie de dégradation de quatre acides aminés essentiels : valine, isoleucine, méthionine, thréonine (Fig. 2). Il s'agit de maladies autosomiques récessives.

Le diagnostic est le plus souvent fait dans la petite enfance mais le réanimateur adulte pourra être amené à prendre en charge un patient chez lequel la pathologie est connue. Il existe cependant des formes plus modérées, en particulier d'AMM, dont le diagnostic est plus tardif.

En cas d'AMM ou d'AP, l'accumulation dans l'organisme des métabolites situés en amont du bloc enzymatique réalise un tableau d'intoxication endogène. Non seulement la toxicité s'exerce sur de nombreux organes (cerveau, foie, rein, cœur, peau, système hématopoïétique), mais elle entraîne aussi un dysfonctionnement profond du métabolisme mitochondrial. Il existe des formes d'AMM sensibles à la vitamine B12 et des formes d'AP sensibles à la biotine (vitamine B8) dont le traitement est simple et repose exclusivement, une fois le diagnostic établi, sur la vitaminothérapie à dose pharmacologique. Ces formes sont cependant rares.

Les formes typiques se révèlent habituellement en période néonatale par un coma progressif avec acidocétose, trou



**Fig. 2** L'acidémie isovalérique (AIV) provient d'un bloc enzymatique sur la voie de dégradation de la leucine. L'acidémie méthylmalonique (AMM) et l'acidémie propionique (AP) résultent d'un bloc enzymatique sur la voie de dégradation de quatre AA essentiels : valine, isoleucine, méthionine, thréonine. La leucinoase est due à un déficit du complexe BCKDH (*branched chain alpha-oxoacid deshydrogenase*)

anionique élevé, hyperammoniémie et pancytopenie. Malgré une prise en charge précoce et adaptée, le suivi pourra être émaillé de décompensations survenant à la faveur d'une infection ou de toute autre situation d'hypercatabolisme, ou lors d'un écart de régime parfois minime. Ces décompensations aiguës mettent en jeu le pronostic vital et risquent d'entraîner des séquelles neurologiques graves. Il existe en outre des complications viscérales fréquentes et graves survenant à long terme, dont le mécanisme n'est pas encore clairement élucidé mais semble lié à un dysfonctionnement énergétique mitochondrial : myocardiopathie (AP), troubles psychiatriques (AP), insuffisance rénale (AMM), nécrose aiguë des noyaux gris centraux (AP et AMM), pancréatite...

Les signes cliniques de décompensation sont une asthénie inhabituelle, une déshydratation, des troubles du comportement, des signes neurologiques (ataxie, tremblements, hypotonie), des troubles digestifs, une hyperventilation en cas d'acidose, une atteinte cutanée (vésicules, bulles), une pancréatite aiguë ou chronique, un diabète, une insuffisance rénale, une myocardiopathie, une myopathie progressive ou une nécrose aiguë des noyaux gris centraux. Le plus souvent, le risque de décompensation des AIV est modéré et la présentation clinique est moins sévère. Dans ce cas, aux signes neurologiques s'ajoutent presque toujours des troubles digestifs (constipation, syndrome pseudo-occlusif). En pleine décompensation, il existe en outre une très forte odeur de pieds caractéristique.

La décompensation entraîne une acidose métabolique avec trou anionique élevé et une cétose, associées éventuellement à une hyperammoniémie, une hyperlactacidémie, une pancytopenie et une hyperuricémie. La CAApl, la CAOu et le profil des acylcarnitines aident au diagnostic. Afin d'éviter le catabolisme endogène, une perfusion glucidolipidique sera mise en place dès l'admission, associée à un arrêt complet des apports protidiques. Le traitement comporte de la L-Carnitine à la dose de 200 mg/kg/jour et en cas d'acidémie isovalérique de la L-glycine (100-250 mg/kg). Du N-carbamyl glutamate est administré en cas d'hyperammoniémie > 100  $\mu\text{mol/l}$  (dose de charge de 50 mg/kg puis dose d'entretien de 100 mg/kg/j en quatre prises orales). S'il est indisponible ou en cas d'hyperammoniémie plus sévère, du benzoate de sodium est prescrit à la dose de 250 mg/kg/j ou du phénylbutyrate de  $\text{Na}^+$  (Ammonaps<sup>®</sup>) à la dose de 200 mg/kg/jour per os. En cas de décompensation sévère, une hémofiltration peut être mise en place, en se méfiant du risque d'hypovolémie. Au long court, le régime hypoprotidique vise à limiter la production de propionate à partir des acides aminés précurseurs.

### La leucinose

La leucinose ou MSUD (*maple syrup urine disease*) est due à un déficit du bloc enzymatique de la décarboxylation oxydative des céto-acides issus de la désamination des trois acides aminés ramifiés leucine (LEU), valine (VAL) et isoleu-

cine (ILE) (Fig. 2). Il résulte de ce déficit, une accumulation dans les tissus des trois acides aminés précurseurs, des trois céto-acides correspondants, et l'apparition constante d'alloisoleucine. L'acide 3-céto-2-méthylvalérique provenant de l'isoleucine et son dérivé hydroxylé dégagent une odeur très caractéristique comparée à celle du sirop d'érable. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive.

Le diagnostic est porté le plus souvent en période néonatale devant un coma mais il existe des formes partielles qui peuvent être diagnostiquées plus tardivement. Il existe des formes aiguës intermittentes avec accès de coma ou de léthargie avec ataxie, possible hypoglycémie, parfois associée à une hémiplégie, une hémianopsie, un œdème cérébral. Il existe aussi des formes chroniques progressives avec signes digestifs et retard mental.

Il n'y a pas de traitement médicamenteux épurateur. Un régime hypoprotidique strict et un mélange d'acides aminés dépourvu des précurseurs sont prescrits dans le but de limiter les apports en leucine et de relancer l'anabolisme pour éviter l'accumulation de leucine.

Les patients même bien suivis risquent d'avoir des décompensations en cas d'écart alimentaire ou de situation catabolique. Une décompensation peut être diagnostiquée sur un dosage de leucine fait dans une situation à risque. Les signes cliniques apparaissent uniquement si les taux sont très élevés : il s'agit d'un tableau d'hypertension intracrânienne avec céphalées, vomissements, confusion ou uniquement discrets troubles du comportement. Il convient de se méfier chez l'adulte de l'existence de tableaux cliniques frustrés malgré un taux de leucine élevé.

Le bilan biologique montre l'absence d'acidose, des lactates normaux et une ammoniémie normale. La CAApl permet de détecter l'élévation de la concentration de leucine et des autres AA ramifiés ainsi que la présence d'alloisoleucine caractéristique de cette pathologie.

La prise en charge consiste à mettre en place une nutrition entérale continue glucidolipidique, (ou parentérale en cas d'intolérance digestive), afin de bloquer le catabolisme, puis de transférer en urgence le patient vers un centre hospitalier de référence qui mettra en place le traitement « d'urgence » (nécessitant obligatoirement le mélange d'acides aminés sans les précurseurs). Dans le centre hospitalier de référence, le traitement d'urgence d'une leucinose nécessite de pouvoir mesurer les concentrations de leucine plusieurs fois par jour et de débiter une épuration endogène consistant en un apport glucidolipidique sans protéine, un mélange d'acides aminés dépourvu des précurseurs de la maladie, un régime « d'urgence » adapté comportant nutrition entérale ou parentérale continue avec apport énergétique élevé (Tableau 3). Le traitement médical et diététique est disponible sous forme orale (avec nutrition entérale continue) ou sous forme parentérale. L'épuration exogène par hémofiltration ou hémodialyse conventionnelle doit être envisagée

<b>Tableau 3</b> Exemple de protocole thérapeutique en cas de leucinose décompensée
<b>Perfusions</b>
Mélange acides aminés IV pour leucinose décompensée (AA 52 g/l ; 200 kCal/L ; 390 mOsm/l) : 1,5 à 2 g/kg/24h soit 1500 à 2000 mL/24h selon le poids. Clinoleic® ou Intralipide® 20 % (2000 kCal/L ; 270 mOsm/l) IV : 500 mL/24h. Glucosé 10 % (400 kCal/L ; 555 mOsm/L) IV : 1500 à 2000 mL/24h, selon poids + 9 g par litre de NaCl, à majorer en cas de suspicion d'œdème cérébral + KCl selon ionogramme.
<b>Per os</b>
Valine 600 mg/j, à adapter à la CAA Isoleucine 900 mg/j, à adapter à la CAA Régime d'urgence
CAA : chromatographie des acides aminés

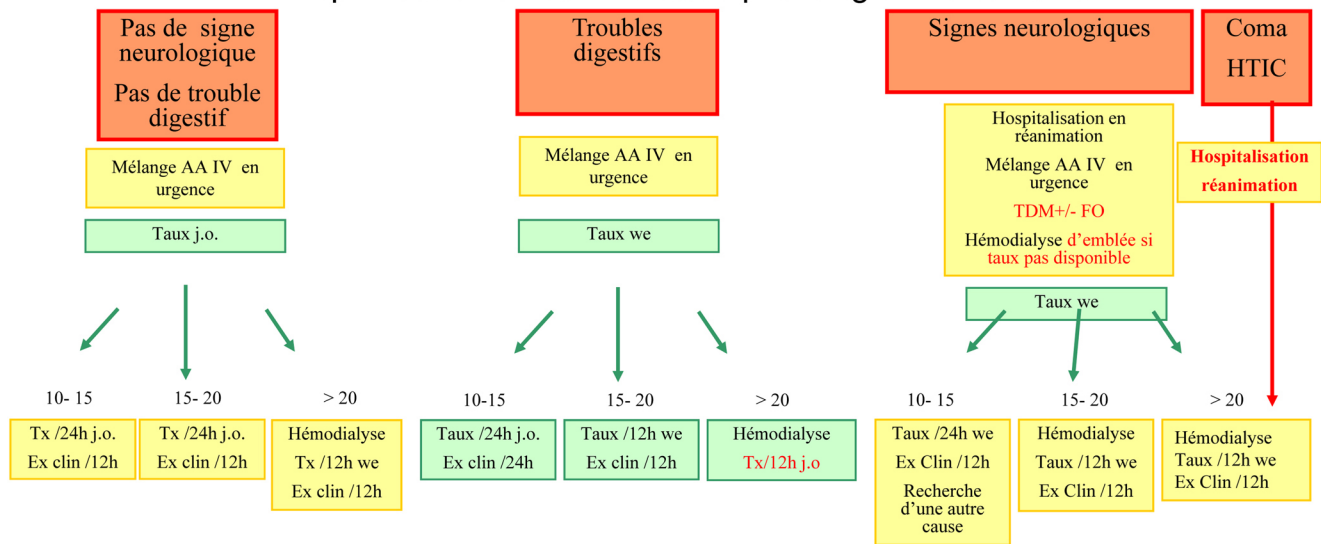
pour des taux de leucine supérieurs à 20 mg/100 mL (soit 1500 µmol/L) ou en cas de troubles neurologiques même en l'absence de résultat du dosage. L'arbre décisionnel proposé est représenté sur la Figure 3. Une supplémentation en valine et isoleucine, deux acides aminés ramifiés qui s'épurent plus vite que la leucine, peut être nécessaire avant l'introduction de la leucine si les taux sont inférieurs aux valeurs recommandées. Leur carence peut gêner la baisse du taux de leucine. Ils ne peuvent être apportés que par voie orale.

### Défaillance multiviscérale révélant ou compliquant une MHM

Une défaillance cardiovasculaire ou multiviscérale est dans ce contexte le témoin d'un déficit énergétique massif. Il survient brutalement et doit faire suspecter essentiellement :

- un déficit énergétique lié à une « cytopathie mitochondriale » (non traitable).

### Décompensation leucinose adulte Hospitalisation si taux > 10 et/ou pathologie intercurrente



Prendre en compte :

- Taux de Leucine habituel de base
- Durée d'exposition à la maladie
- Facteur déclenchant (infection, catabolisme, manque de compliance)
- facteur de risque supplémentaire d'HTIC (hyperglycémie...)
- Durée et cinétique de l'hyperleucinémie
- Se méfier des signes neurologiques frustrés: céphalées, vomissements, dysarthrie, troubles de la marche, troubles du comportement...

AA: acides aminés;  
TDM: tomodensitométrie;  
FO: fond d'oeil  
Ex clin: examen clinique  
HTIC: hypertension intracrânienne  
j.o. : jours ouvrables  
we : y compris week-ends et jour fériés

Fig. 3 Arbre décisionnel de prise en charge d'une leucinose décompensée

- un déficit de la bêta-oxydation des acides gras (traitable) qui sera suspecté si les symptômes sont apparus dans un contexte de catabolisme et/ou de jeûne prolongé et associent une rhabdomyolyse aiguë et/ou une hypoglycémie sans cétose, une atteinte cardiaque (cardiomyopathie, trouble de rythme cardiaque), une hyperammoniémie le plus souvent modérée, une hyperlactatémie, une insuffisance hépatique aiguë.

La Figure 4 représente le métabolisme des acides gras et la cétogénèse. Les lipides ingérés sont stockés sous forme de

triglycérides à chaînes longues et utilisés sous forme d'acides gras (AG). La bêta-oxydation des acides gras ( $\beta$ -OAG) permet la synthèse d'acétyl-CoA dont l'utilisation directe (par la néoglucogénèse et le cycle de Krebs) ou indirecte par le biais des corps cétoniques est une source énergétique et permet la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) mitochondrial. Ce dernier est nécessaire au fonctionnement des cellules musculaires et cardiaques à l'état de base et pour la majorité des tissus en cas de situations de catabolisme ou de jeûne.

L'éviction du jeûne est essentielle dans le traitement. En effet, il existe un risque d'hypoglycémie liée à un défaut de

### Biochimie: Oxydation des acides gras et métabolisme des corps cétoniques

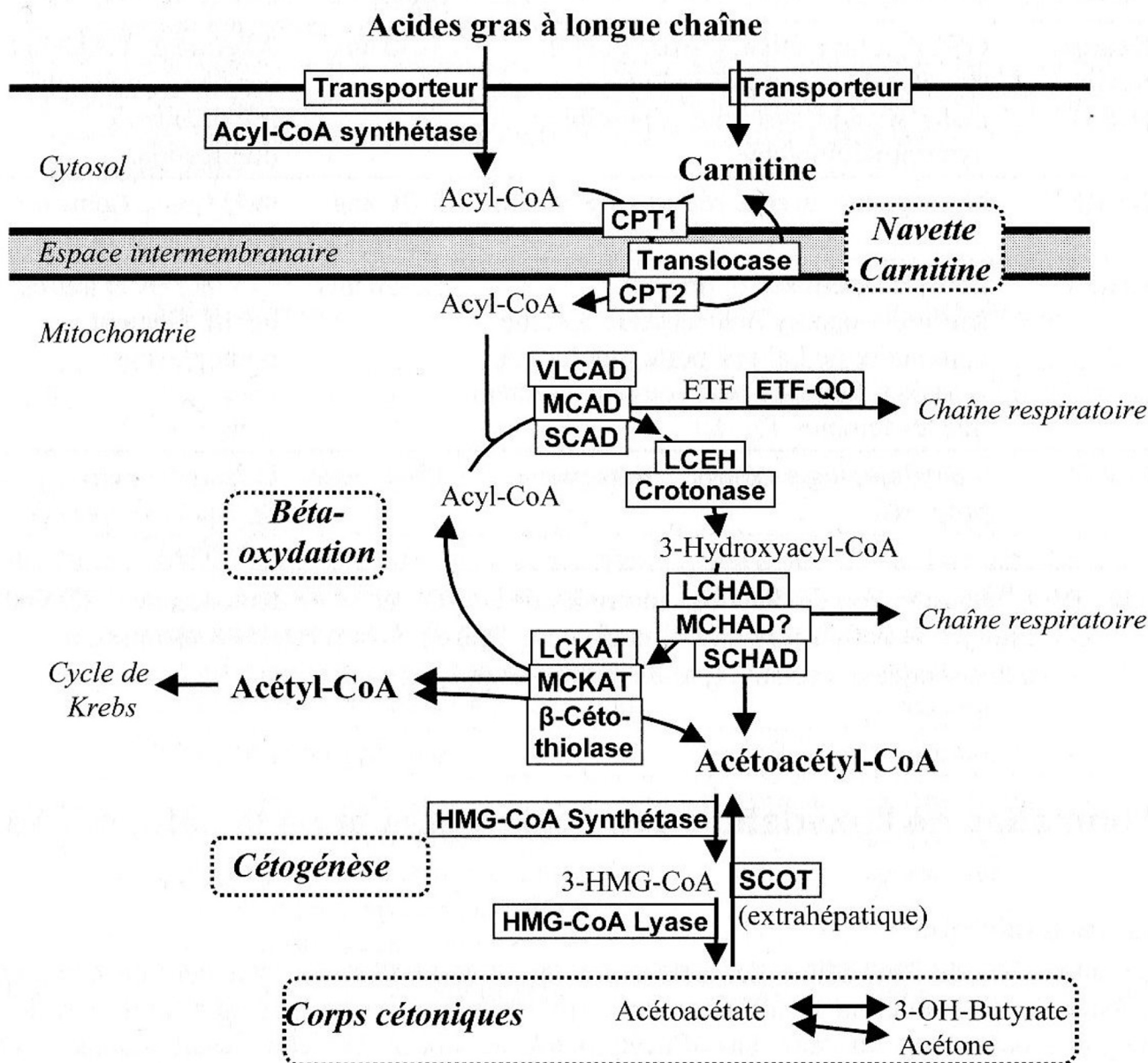


Fig. 4 Oxydation des acides gras et métabolisme des corps cétoniques



néoglucogénèse par défaut d'acétyl-CoA, un mauvais fonctionnement du cycle de Krebs par carence d'acétyl-CoA, et à un défaut d'ATP provenant du cycle de Krebs, car les enzymes de la néoglucogénèse sont ATP-dépendantes. Ces hypoglycémies sont particulièrement sévères car il existe un défaut de synthèse de corps cétoniques (CC) qui sont des substrats énergétiques remplaçant le glucose (particulièrement pour le cerveau). La défaillance multiviscérale est liée à un défaut énergétique (mauvais fonctionnement du cycle de Krebs et défaut d'ATP). Un apport énergétique par des substrats autorisés est donc essentiel au traitement.

Les symptômes peuvent aussi être liés à une toxicité des AG accumulés en amont du déficit enzymatique. Les déficits de la  $\beta$ -OAG sont souvent diagnostiqués dans les deux premières années de vie, lors des premières gastroentérites. Chez les patients plus âgés, il existe des accidents aigus de rhabdomyolyse ou de défaillance cardiaque, de faiblesse musculaire généralisée avec hypotonie, et des cardiomyopathies chroniques hypertrophiques ou dilatées.

Le diagnostic de déficit de l'OAG est orienté par l'étude des concentrations sanguines de glucose, lactate, pyruvate, ammonium, corps cétoniques, AG libres, mais surtout par un dosage de carnitine totale et libre complété par une chromatographie des acides organiques urinaires et du profil des acylcarnitines plasmatiques. Ces prélèvements doivent être réalisés en situation aiguë. Le diagnostic définitif repose sur l'étude de l'oxydation des AG dans les lymphocytes ou les fibroblastes à partir de l'incorporation d'AG à chaînes courte, moyenne et longue marqués, ou le plus souvent par l'étude moléculaire d'un gène après orientation du profil des acylcarnitines plasmatiques.

Il faut éviter le jeûne prolongé. Pour les déficits de l'oxydation des AG à chaînes longues (TCL), par exemple les déficits en LCHAD et en VLCAD, il faut limiter les lipides sous forme d'AG à chaînes longues et les remplacer par des triglycérides à chaîne moyenne. En cas de décompensation, il faut bloquer la lipolyse par un apport glucidique continu. Il convient de supprimer totalement les lipides tant que le diagnostic n'est pas confirmé. Le traitement médicamenteux comporte de la L-Carnitine à débiter à 100 mg/kg/j, puis à adapter en fonction des taux de carnitine plasmatique.

La surveillance biologique repose sur le dosage des métabolites plasmatiques et urinaires en situation d'équilibre : acylcarnitines plasmatiques, chromatographie des acides organiques urinaires, glycémie, lactates, 3-OH-butyrates, acétoacétate, ammoniémie, CPK et bilan hépatique.

En cas de décès inexpliqué, la recherche d'une MHM par la réalisation d'un bilan métabolique est nécessaire, en particulier dans l'objectif d'un dépistage familial.

## Rhabdomyolyse aiguë dans le cadre d'une MHM

Les rhabdomyolyses d'origine métabolique sont habituellement déclenchées par une fièvre, un jeûne, une anesthésie ou un effort physique. À l'état de base, les CPK sont normales et peuvent l'être encore en début de décompensation, alors même que le patient se plaint déjà de douleurs musculaires intenses. Un traitement doit être introduit d'emblée, puisque les CPK augmenteront massivement dans les heures qui suivent. Les principales causes métaboliques sont :

- un déficit de la  $\beta$ -OAG ;
- des mutations du gène LPIN1, responsables d'épisodes de rhabdomyolyses sévères (CPK > 10 000 UI/L) et précoces (1<sup>er</sup> épisode avant l'âge de six ans). Un tiers des patients décède au cours d'un épisode, majoritairement suite à un arrêt cardiaque précoce au cours de l'accès, liée à une hyperkaliémie mais aussi par probable atteinte myocardique favorisant un trouble du rythme. Une prise en charge d'emblée en réanimation est conseillée ;
- la glycogénose de type V (Mac Ardle), pathologie connue chez l'adulte, susceptible de provoquer une myoglobinurie avec insuffisance rénale aiguë après un exercice physique.

Le traitement repose sur une hyperhydratation avec une perfusion de glucosé à 10 % avec 4 g/L de NaCl (et des bicarbonates en cas de LPIN1, pas de potassium) et de la L-carnitine (déficit de la  $\beta$ -OAG).

## Conclusion

La prise en charge en urgence des décompensations de MHM chez l'adulte est multidisciplinaire et justifie une rapide et étroite collaboration entre le réanimateur et le métabolicien. Il s'agit d'urgences à la fois diagnostiques et thérapeutiques compte tenu de la mortalité et des séquelles possibles en cas de retard à la prise en charge.

**Liens d'intérêts :** A. Servais, J.-B. Arnoux, L. Dupic, A. Brassier, V. Valayannopoulos, C. Legendre et P. de Lonlay déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Juvet P, Touati G (2002) Maladies héréditaires du métabolisme: ce que le réanimateur d'enfants peut transmettre au réanimateur d'adultes. *Réanimation* 11:433-9
2. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, et al (2012) Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 7:32

3. de Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, et al (2012) Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Springer Verlag
4. Clay AS, Hainline BE (2007) Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 132:1368–78
5. Ogier de Baulny H, Dionisi-Vici C, Wendel U (2012) Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Saudubray J, van den Berghe G, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases*: Springer 279-89
6. Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, et al (2009) Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease. *Brain* 132(Pt 4):903–18
7. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, et al (2010) Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab* 99:333–45
8. Servais A, Arnoux JB, Lamy C, et al (2013) Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inher Metab Dis* 36:939–44
9. Gouyon JB, Semama D, Prevot A, et al (1996) Removal of branched-chain amino acids and alpha-ketoisocaproate by haemofiltration and haemodiafiltration. *J Inher Metab Dis* 19: 610–20