



**HAL**  
open science

# Maladies métaboliques héréditaires à risque de décompensation en pédiatrie : améliorer la prise en charge du patient par la coordination entre les différents acteurs

Anais Reichling Aubrion

## ► To cite this version:

Anais Reichling Aubrion. Maladies métaboliques héréditaires à risque de décompensation en pédiatrie : améliorer la prise en charge du patient par la coordination entre les différents acteurs. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01585362

**HAL Id: dumas-01585362**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01585362>**

Submitted on 11 Sep 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**MEMOIRE**  
**du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**de PHARMACIE HOSPITALIERE**

soutenu le 25 avril 2017

par Anais REICHLING épouse AUBRION  
née le 14 novembre 1988 à Luxembourg

conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

SUJET

**MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES A  
RISQUE DE DECOMPENSATION EN PEDIATRIE :  
AMELIORER LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT  
PAR LA COORDINATION ENTRE LES DIFFERENTS  
ACTEURS**

---

JURY

Président : M. le Professeur Michel BOULOUARD

Membres : M. le Professeur Jacques BROUARD

Mme le Docteur Alina ARION

Mme le Docteur Marie NOWOCZYN

Mme le Docteur Cécile BREUIL

## Remerciements

**A Monsieur le Professeur Michel BOULOUARD**, pour avoir accepté d'être le président de ce jury et de prendre part à ce projet. Soyez assuré de mon respect et de ma plus profonde gratitude.

**A Monsieur le Professeur Jacques BROUARD**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Cécile BREUIL**, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour ta disponibilité, pour tes nombreuses relectures et tes précieux conseils. Sois assurée de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

**A Madame le Docteur Alina ARION**, pour m'avoir proposé ce sujet rempli d'intérêt et pour m'avoir initiée au monde relativement complexe des maladies héréditaires du métabolisme. Reçois ici mes sincères remerciements pour la confiance que tu m'as accordée dans la réalisation de ce travail.

**A Madame le Docteur Marie NOWOCZYN**, pour avoir accepté de juger ce travail, pour ta disponibilité et pour tes conseils.

**A ma mère**, Nicole, qui m'a constamment encouragée tout au long de mes études.  
Merci pour ton soutien et ton écoute.

**A ma sœur**, Nono, pour ta présence dans les moments de doute et tes encouragements. Merci d'être toujours là pour moi.

**A Antoine**, pour ta présence, ta patience et ton humour. Je tiens à te remercier pour ton soutien moral ininterrompu et tes nombreux conseils tout au long de ma thèse.  
Merci d'avoir cru en moi. Je t'aime.

**A Armelle et Jean-Marc**, pour votre soutien et surtout pour vos bons petits plats qui m'ont souvent réconforté.

**A Clem**, pour ta joie de vivre, ta gentillesse et ton amitié sans faille.

**A mes co-internes de pharma**, pour avoir partagé ces quatre années d'internat.  
Dédicace spéciale pour **Cam**, **Mélina** et **Pri** pour tous les bons moments passés et à venir. D'ailleurs à quand la prochaine session ski ?

**A mes co-internes médecins**, pour m'avoir fait partager toutes vos connaissances dans le domaine de la pédiatrie. Petite dédicace pour **Hélène** et **Aurore** : la « team petit » à jamais dans mon cœur.

**A Florence, Ophélie et Joseph**, pour tout ce que vous m'avez appris. J'ai énormément apprécié travailler à vos côtés. Florence, j'espère que le petit bouledogue trône toujours fièrement dans ton bureau.

**A toute l'équipe de la pharmacie de l'hôpital Robert Bisson de Lisieux**, pour votre professionnalisme, votre dynamisme et votre soutien durant ce travail.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
1 Maladies par intoxication .....	5
1.1. Déficits du cycle de l'urée .....	5
1.2. La leucinose.....	9
1.3. Tyrosinémie de type I.....	13
1.4. Acidurie glutarique de type I.....	15
1.5. Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie .....	17
1.6. Les aciduries organiques .....	19
1.7. Anomalies héréditaires du métabolisme du fructose.....	22
1.7.1. Intolérance héréditaire au fructose.....	22
1.7.2. Fructosurie essentielle .....	24
1.7.3. Déficit en fructose 1,6-bisphosphatase .....	24
2 Maladies énergétiques.....	25
2.1. Déficit d'oxydation des acides gras (AG) .....	25
2.2. Déficits de la cétogénèse et de la cétolyse .....	27
2.2.1. Déficit de la cétogénèse.....	27
2.2.2. Déficit de la cétolyse .....	29
2.3. Glycogénoses .....	30

3	Anomalies de synthèse et du catabolisme de molécules complexes.....	33
3.1.	Déficit en mévalonate kinase .....	33
4	Facteurs de décompensation aiguë.....	36
5	Prise en charge diététique des maladies héréditaires du métabolisme .....	38
5.1.	Rôle de l'équipe diététique.....	38
5.2.	Régime de croisière et régime d'urgence .....	38
5.3.	Principes du traitement nutritionnel.....	38
5.3.1.	Maladies héréditaires par intoxication protéique.....	39
5.3.2.	Maladies par intoxication glucidique .....	39
5.3.3.	Maladies héréditaires par déficit énergétique.....	40
6	Prise en charge biochimique des maladies héréditaires du métabolisme.....	41
6.1.	Bilan d'orientation .....	41
6.1.1.	Dans le sang .....	41
6.1.2.	Dans les urines .....	42
6.2.	Bilan métabolique de première intention.....	42
6.2.1.	Chromatographie des acides aminés.....	42
6.2.2.	Chromatographie des acides organiques urinaires.....	43
6.2.3.	Profil des acylcarnitines .....	44
6.2.4.	Carnitine libre et totale .....	44
6.3.	Bilan métabolique de deuxième intention .....	45

Partie II : ETUDES EXPERIMENTALES .....	46
1 Etat des lieux des connaissances du personnel médical et pharmaceutique	47
1.1. Objectifs .....	47
1.2. Matériel et méthode .....	47
1.2.1. Construction du questionnaire .....	47
1.2.2. Phase pré-test.....	48
1.2.3. Sélection de l'échantillon .....	49
1.2.4. Phase de diffusion du test.....	49
1.3. Résultats .....	49
1.3.1. Questionnaire 1 : Pharmaciens.....	49
a) Répondants.....	49
b) Réponses .....	50
1.3.2. Questionnaire 2 : Pédiatres.....	68
a) Répondants.....	68
b) Réponses .....	69
2 Revue des dossiers des patients atteints de MHM-RD.....	82
2.1. Introduction .....	82
2.2. Méthode.....	82
2.3. Résultats .....	83
2.3.1. Revue des hospitalisations .....	83
2.3.2. Revue des consultations .....	83
2.3.3. Association des deux listes .....	83

2.4.	Analyse des données.....	85
2.4.1.	Symptômes présentés .....	85
2.4.2.	Diagnostic causal retenu de décompensation de MHM .....	85
2.4.3.	Episodes de décompensation selon l'âge et la durée d'hospitalisation	88
2.4.1.	Episodes de décompensation selon la saisonnalité .....	89
2.4.2.	Evolution du nombre de décompensations sur 10 ans .....	90
2.5.	Analyse en sous-groupes des décompensations de MHM-RD .....	90
2.5.1.	Répartition selon le type de MHM-RD.....	90
a)	Décompensations d'acidurie glutarique .....	93
b)	Décompensations d'acidurie isovalérique .....	93
c)	Décompensations en cas d'anomalie de la cétolyse .....	97
d)	Décompensations de déficit de la bêta-oxydation des acides gras .....	98
e)	Décompensations en cas de déficit du cycle de l'urée .....	99
f)	Décompensations de déficit en mévalonate kinase .....	100
g)	Décompensations de fructosémie .....	101
h)	Décompensations de glycogénose type I.....	102
i)	Décompensations de leucinose.....	102
3	Revue des procédures de l'établissement .....	103
3.1.	Services cliniques et urgences pédiatriques .....	103
3.2.	Service pharmacie .....	103
3.3.	Laboratoire.....	104
3.4.	Centre de régulation SAMU .....	104



4	Discussion .....	105
4.1.	Etat des lieux des connaissances du personnel médical et pharmaceutique.....	105
4.2.	Revue des dossiers des patients atteints de MMH-RD.....	106
4.3.	Revue des procédures de l'établissement .....	108
4.4.	Mise en place d'outils et procédures partagés .....	109
4.4.1.	Procédure en pédiatrie.....	109
4.4.2.	Métabo-book : outil partagé de prise en charge.....	109
5	CONCLUSION .....	111
	TABLE DES FIGURES .....	113
	ANNEXES .....	118
1	Questionnaire destiné aux pharmaciens et aux internes en pharmacie.....	119
2	Questionnaire destiné aux pédiatres.....	125
3	Liste des régimes d'urgence et des patients concernés disponible à la pharmacie du CHU de Caen .....	129
4	Bon spécifique d'exploration des MHM.....	131
5	Procédure de prise en charge des MHM en réanimation pédiatrique .....	133
6	Métabo-Book .....	140
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	141

## INTRODUCTION

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM), encore appelées erreurs innées du métabolisme, sont des maladies rares (1/5000 à 1/500 000 naissances) mais souvent graves. Elles sont liées à des mutations affectant des gènes codant pour des protéines enzymatiques, des protéines-canaux, des protéines transporteuses, des récepteurs ou des protéines impliquées dans la transmission du signal intra/intercellulaire. A l'heure actuelle, on dénombre environ 500 maladies mais elles pourraient être 4000 à 6000 si l'on tient compte du nombre de gènes codant pour ces protéines (1).

En France, la filière G2M (**G**roupement des **M**aladies Héréditaires du **M**étabolisme) a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de MHM et de favoriser la coordination entre les différents acteurs au service du patient. Labellisée en Février 2014, elle s'articule autour de 11 centres de référence, de 3 centres de compétence, du réseau de laboratoires français impliqués dans le diagnostic, la prise en charge et les associations de patients (2).

Le Centre Hospitalier Universitaire de Caen, en attente de labellisation comme centre de compétence, suit actuellement 75 patients pédiatriques atteints de maladies héréditaires du métabolisme, dont 22 sont à risque de décompensations aiguës (MHM-RD).

Les maladies héréditaires du métabolisme se répartissent en quatre grandes classes : les maladies d'intoxication liées à une accumulation de métabolites toxiques (exemple : les déficits du cycle de l'urée), les maladies du métabolisme énergétique (exemple : déficit de l'oxydation des acides gras), les maladies vitamino-dépendantes et les anomalies de synthèse ou du catabolisme des molécules complexes (3).

Les manifestations cliniques apparaissent le plus fréquemment en période néonatale ou pendant l'enfance. Cependant, la révélation à l'âge adulte n'est pas si exceptionnelle et de plus en plus de MHM sont diagnostiquées après la troisième décade. Le tableau clinique est le plus souvent aspécifique mais le foie, le cœur, le muscle, le système nerveux central et le rein sont souvent touchés (4).

Les facteurs de décompensation aiguë d'une maladie métabolique sont nombreux (hyperthermie, infections, jeûne prolongé, chirurgie, anesthésie etc.) et peuvent entraîner des séquelles très sévères, notamment neurologiques, voire le décès de l'enfant (5,6).

La prise en charge des décompensations aiguës constitue une urgence diagnostique et nécessite l'intervention coordonnée d'une équipe multidisciplinaire composée d'un pédiatre métabolicien, d'un biologiste, d'une diététicienne et d'un pharmacien. La coordination entre ces professionnels de santé est essentielle pour améliorer le délai de prise en charge du patient, facteur pronostique déterminant sur sa morbi-mortalité (7,8).

L'objectif principal de cette étude est d'établir un état des lieux des connaissances et des pratiques des pharmaciens, des internes en pharmacie et des internes en pédiatrie concernant les maladies héréditaires du métabolisme à risque de décompensation.

L'objectif secondaire de ce travail est d'établir un état des lieux des passages au CHU de Caen pour décompensation de MHM, d'étudier les principales causes de décompensation et les différents symptômes présentés par ces patients. Nous réaliserons également un état des lieux des procédures disponibles au sein de notre établissement.

Dans un premier chapitre l'analyse bibliographique présente les MHM-RD, leurs facteurs de décompensation, leurs prises en charge diététique et médicamenteuse.

La partie expérimentale détaille les trois axes de l'étude : questionnaires évaluant l'état des connaissances, revue des dossiers et état des procédures ; avant de reprendre ces éléments dans une discussion générale afin d'ouvrir sur la mise en place de moyens d'information et procédures adaptés aux besoins et attentes des praticiens.

## **PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

# 1 Maladies par intoxication

Les MHM par intoxication étudiées sont le déficit du cycle de l'urée, la leucinose, la tyrosinémie de type I, l'acidurie glutarique de type I, l'intolérance aux protéines dibasiques, les aciduries organiques et les anomalies héréditaires du métabolisme du fructose.

## 1.1. Déficits du cycle de l'urée

### 1.1.1. Généralités

Le cycle de l'urée constitue le premier cycle métabolique identifié dès 1932 par Krebs et Hensenleit. Ce cycle, exclusivement hépatique, permet d'éliminer l'azote par transformation de l'ammoniaque toxique pour le système nerveux en urée, non toxique. L'ammoniaque provient de la dégradation des protéines alimentaires exogènes et du catabolisme des protéines endogènes. Il se divise en six étapes catalysées par 3 enzymes intramitochondriales (la N-acétylglutamate synthétase, la carbamoylphosphate synthétase 1, l'ornithine transcarbamylyase) et 3 enzymes intracytosoliques (l'arginosuccinate synthétase, l'arginosuccinate lyase et l'arginase 1) (Figure 1) (9).

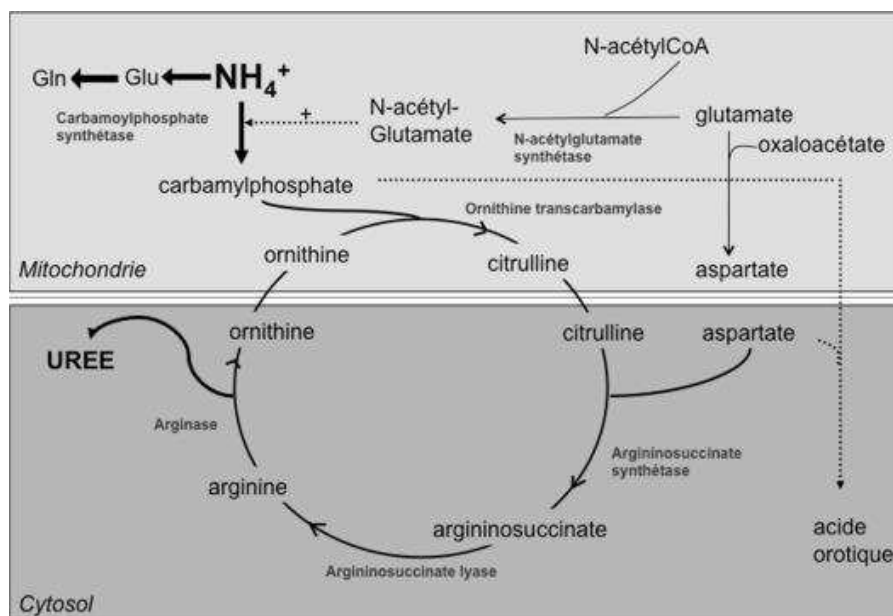


Figure 1: Cycle de l'urée d'après Maillot F. *et al* (9).

Les déficits du cycle de l'urée appartiennent aux maladies d'intoxication et se caractérisent par le déficit de l'une des enzymes impliquées dans le fonctionnement du cycle. Le déficit en ornithine transcarbamylase (OTC) est le plus fréquent avec une incidence estimée à 1/14 000 naissances. Sa transmission est liée à l'X. Les autres déficits sont de transmission autosomique récessive (9).

### **1.1.2. Tableau clinique**

Le déficit peut atteindre les enzymes intracytosoliques tout comme les enzymes intramitochondriales. La pathologie la mieux décrite à ce jour est le déficit en OTC du fait de son incidence (10).

Dans la majorité des cas, les symptômes apparaissent pendant la première semaine de vie, après un intervalle libre, car le placenta maternel n'assure plus l'élimination de l'ammoniac toxique (11). En fonction de l'activité enzymatique résiduelle, les symptômes peuvent également se manifester après un intervalle libre plus long.

Dans les formes aiguës, le tableau clinique se compose d'une détresse neurologique progressive avec vomissements, anorexie, somnolence, état de mal convulsif et coma pouvant entraîner le décès par œdème cérébral. La persistance de séquelles neurologiques dépend de la durée et de la gravité de l'encéphalopathie (12,13).

### **1.1.3. Diagnostic**

Le diagnostic de décompensation aiguë d'un déficit du cycle de l'urée doit être évoqué en cas d'hyperammoniémie associée à une alcalose respiratoire. En situation physiologique, l'ammoniémie est inférieure à 50  $\mu\text{mol/L}$  pour le nourrisson et inférieure à 100  $\mu\text{mol/L}$  pour le nouveau-né. Le diagnostic biochimique spécifique du déficit enzymatique se fait sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques associée

au dosage de l'acide orotique urinaire, marqueur hautement spécifique des déficits du cycle de l'urée. L'enzymologie et la biologie moléculaire permettent de confirmer le diagnostic. Les prélèvements sanguins et urinaires sont à réaliser le plus tôt possible lors de la prise en charge (14).

#### **1.1.4. Traitement**

Le traitement repose sur une épuration endogène en urgence. Elle associe l'instauration d'un régime d'urgence caractérisé par l'arrêt des apports protidiques et par un apport énergétique suffisant sous forme glucido-lipidique afin de limiter le catabolisme endogène des protéines (1,5 à 2g de lipides/kg/jour). Le débit glucidique est variable selon l'âge de l'enfant : 10 mg/kg/min chez le nouveau-né, 8 mg/kg/min chez le nourrisson, 6 mg/kg/min jusqu'à l'âge de 8 ans et 4 mg/kg/min pour les enfants âgés entre 8 et 10 ans. (14).

Le traitement repose également sur l'utilisation de médicaments épurateurs de l'ammoniaque tels que le benzoate de sodium disponible sous forme d'ampoules injectables ou de poudre pour voie orale et le phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®) disponible sous forme de comprimés ou de granulés (15).

Si l'ammoniémie est comprise entre 100 et 200  $\mu\text{mol/L}$ , la posologie recommandée de benzoate de sodium est de 250 mg/kg/jour en quatre prises IV. Si l'ammoniémie est supérieure à 200  $\mu\text{mol/L}$ , il est nécessaire d'administrer du benzoate de sodium (dose de charge de 250 mg/kg sur deux heures, puis 400mg/kg/jour en quatre fois par voie IV sans dépasser 12g/jour) et du phénylbutyrate de sodium (250 mg/kg en deux heures puis 250 mg/kg/jour en quatre fois) (10).



L'Ammonul®, association iso-osmolaire de benzoate de sodium (10%) et de phénylacétate de sodium (10%), s'utilise à la posologie de 250 mg/kg/jour par voie parentérale et nécessite une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (11).

Le Phéburane® (phénylbutyrate de sodium) se présente sous forme de granulés multicouches permettant de masquer l'odeur et le mauvais goût de l'Ammonaps® (phénylbutyrate de sodium). L'objectif de cette nouvelle forme galénique est d'améliorer l'observance du patient. La posologie recommandée est de 250 mg/kg/jour (16).

En cas de déficit en NAGS ou en CPS, l'acide carglumique (Carbaglu®) peut être utilisé comme activateur du cycle de l'urée. La posologie est de 100 mg/kg/j en 4 prises par voie orale (14,17).

Il est également nécessaire de supplémenter en arginine qui devient un acide aminé essentiel en cas de déficit du cycle de l'urée (sauf en cas de déficit en arginase). L'absence de supplémentation entraîne une augmentation de l'ammoniémie. La posologie est de 250 mg/kg par voie intraveineuse sur une heure et demie à deux heures (dose de charge) suivi de 250 mg/kg/j par voie intraveineuse à la seringue électrique. L'épuration extra-rénale est obligatoire lorsque l'ammoniémie dépasse 500 µmol/l chez le nourrisson et 200 µmol/l chez l'adolescent (14).

## 1.2. La leucinose

### 1.2.1. Généralités

La leucinose est une maladie métabolique héréditaire rare (incidence de 1/185 000 naissances) à transmission autosomique récessive. Elle est liée à un déficit en alpha-cétodécarboxylase, enzyme qui intervient dans la décarboxylation oxydative irréversible de trois acides aminés ramifiés (la leucine, l'isoleucine et la valine) entraînant leur accumulation dans le sang, les urines et les tissus (Figure 2) (18).

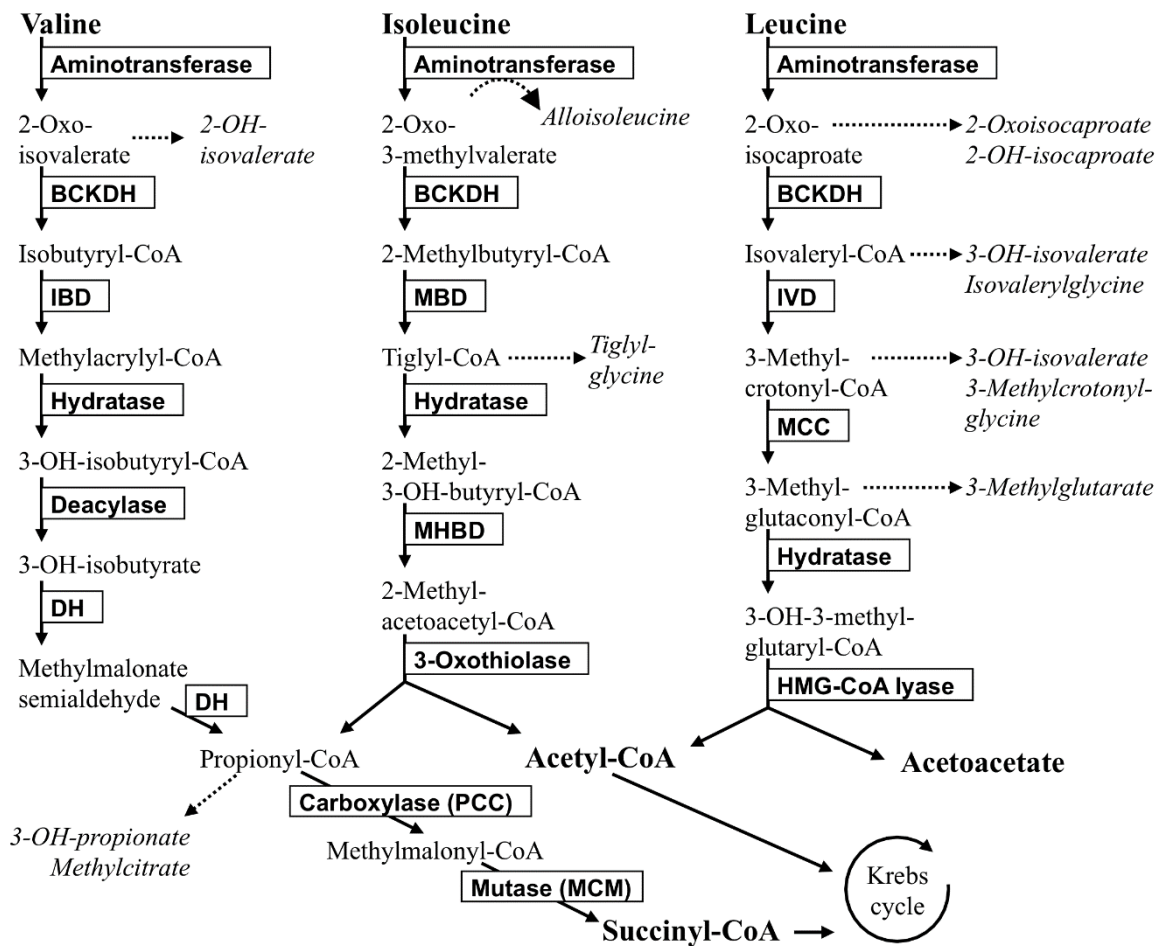


Figure 2 : Premières étapes du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée d'après Zschocke J. *et al* (13).

### **1.2.2. Tableau clinique**

La symptomatologie se caractérise par une atteinte neurologique du fait du caractère neurotoxique de la leucine. Le délai d'apparition des symptômes est fonction de l'activité résiduelle de l'enzyme. La forme classique, associée à un déficit subtotal de l'enzyme, débute après un intervalle libre de quelques jours. Elle se caractérise par une anorexie, une somnolence associées à des troubles neurologiques tels que des mouvements lents et anormaux, des troubles de la conscience et un syndrome pyramidal. L'enfant présente typiquement une hypotonie axiale associée à une hypertonie des membres. Les urines présentent également une odeur caractéristique de sirop d'érable ou de curry. Les formes à révélation plus tardives sont caractérisées par un déficit partiel de l'enzyme et entraînent une encéphalopathie avec retard mental (13,19,20).

### **1.2.3. Diagnostic**

Grâce à une réaction colorée, le test à la DNPH (dinitrophénylhydrazine) met en évidence la présence de céto-acides ramifiés dans les urines fraîches. Le test est positif si on observe la formation d'un précipité trouble, blanchâtre lors de la mise en contact des urines du patient avec un volume identique de DNPH. La chromatographie des acides aminés affirme le diagnostic. L'alloisoleucine constitue un marqueur biochimique pathognomonique. L'analyse moléculaire confirme le diagnostic (10,18).

### **1.2.4. Traitement**

Il est à débiter en urgence car le délai de prise en charge conditionne le pronostic de la maladie. Le traitement fait appel à une épuration endogène qui comprend l'instauration d'un régime d'urgence sans protéines et hypercalorique glucido-lipidique

transitoire associé à un mélange d'acides aminés dépourvu de leucine, de valine et d'isoleucine afin de relancer l'anabolisme protéique (18).

Au long cours, l'enfant reçoit un régime hypoprotidique composé d'aliments diététiques dépourvus de protéines et d'un substitut d'acides aminés dépourvu de leucine, de valine et d'isoleucine. Ce substitut est utilisé également en urgence, lorsque la tolérance orale le permet.

Le laboratoire Nutricia Nutrition Clinique propose différents substituts d'acides aminés adaptés à l'âge de l'enfant. Le MSUD Anamix Infant®, poudre pour nourrisson jusqu'à 12 mois, est composée d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne, de prébiotiques, d'acides aminés essentiels et non essentiels (la poudre est dépourvue d'isoleucine, de leucine et de valine), de glucides, lipides, vitamines, sels minéraux et oligo-éléments. MSUD 2 Prima® est une poudre (mélange d'acides aminés exempt d'isoleucine, de leucine et de valine) à mélanger avec une boisson, du jus, de la purée ou compote de fruits qui convient à partir de 1 an. Le métabolicien peut également prescrire du MSUD Anamix junior® (de 1 à 10 ans) ou du MSUD Maxamaid® (de 1 à 8 ans). Le MSUD Lophlex®, le MSUD Maxamum® et le MSUD 2-secunda® sont réservés aux grands enfants et aux adolescents (18).

En cas d'intolérance digestive, l'équipe médicale peut avoir recours à la solution d'acides aminés pour leucinose décompensée AP-HP®. Il s'agit d'une préparation hospitalière destinée aux décompensations aiguës de leucinose à administrer par perfusion continue par voie périphérique, ou intraveineuse centrale (voie à privilégier car la voie périphérique expose à un risque de thrombophlébite au niveau du point de perfusion du fait de l'osmolarité de la préparation) (21). Depuis janvier 2017, le mélange d'acides aminés utilisés par voie intraveineuse est en rupture de stock du fait d'un arrêt de fabrication par le sous-traitant. En attendant la reprise de fabrication par

la société Orphan-Europe/Recordati, il est recommandé d'utiliser un mélange d'acides aminés par voie orale, par exemple celui habituellement pris par le patient, à la posologie de 2g/kg/24h toutes les deux heures. En cas d'impossibilité d'utilisation de la voie orale, le mélange doit être administré par nutrition entérale (22).

Un apport en leucine et isoleucine peut s'avérer nécessaire si leurs taux plasmatiques sont trop faibles. Une hémofiltration est nécessaire si le taux de leucine est supérieur à 1500  $\mu\text{mol/L}$  (23).

### 1.3. Tyrosinémie de type I

#### 1.3.1. Généralités

Cette maladie autosomique récessive est due à un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase, enzyme impliquée dans la dernière étape de la dégradation de la tyrosine (Figure 3). Il en résulte une accumulation de métabolites néphrotoxiques et hépatotoxiques responsables des signes cliniques. Cette pathologie affecte 1/100 000 naissances (24).

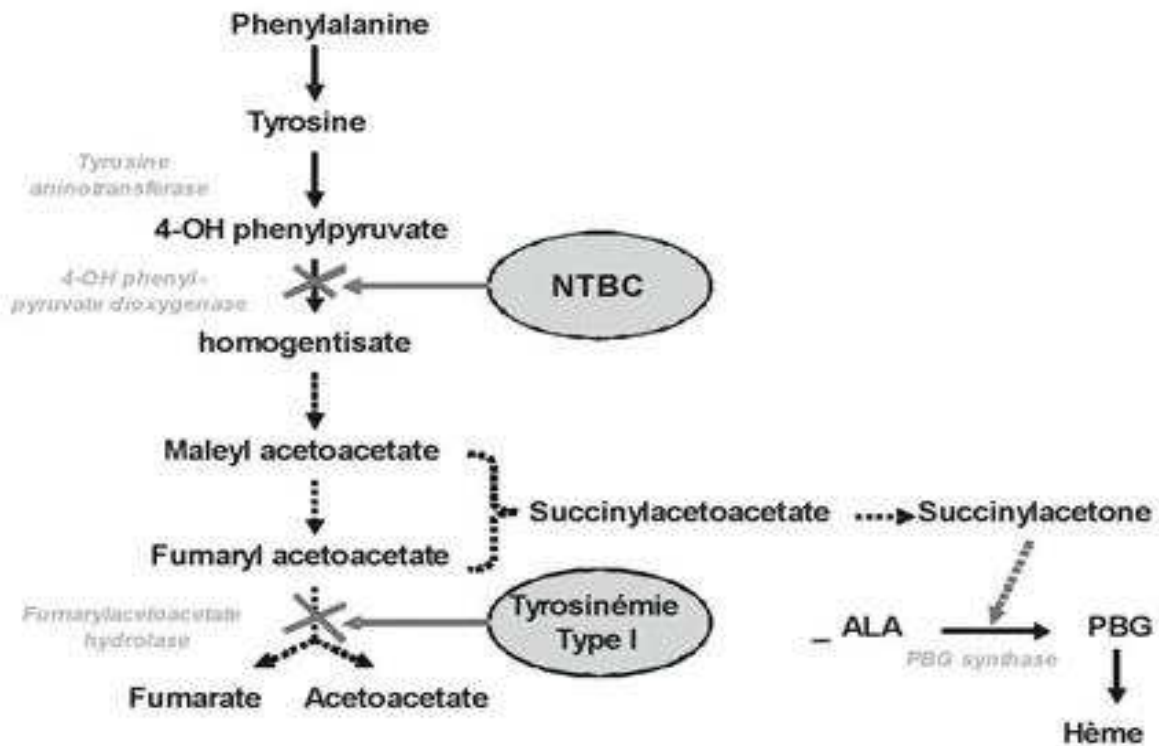


Figure 3 : Etapes du catabolisme de la tyrosine d'après De Lonlay P. *et al* (10)  
NTBC = Orfadin®.

### **1.3.2. Tableau clinique**

Les signes cliniques apparaissent souvent dans les premières semaines de vie, après un intervalle libre. Le nourrisson présente des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), une atteinte rénale et une insuffisance hépatique sévère associée à un syndrome hémorragique. Ce tableau peut se compliquer d'une septicémie et de crises tyrosinémiques caractérisées par une dystonie et des accès de polynévrite porphyrique.

Ces crises porphyriques sont dues à l'inhibition de la porphobilinogène synthase (PBG synthase) par le métabolite succinylacétoacétate et le métabolite succinylacétone, tous deux issus de la réduction et de la décarboxylation du maleylacétoacétate et du fumarylacétoacétate (Figure 2) (13,25).

### **1.3.3. Diagnostic**

L'analyse des urines révèle la présence d'acide delta aminolévulinique. La chromatographie en phase gazeuse réalisée sur les urines met en évidence la présence de succinyl acétone. Il est possible de compléter le bilan par un dosage enzymatique sur fibroblaste (10,24,26).

### **1.3.4. Traitement**

La prise en charge diététique consiste à mettre en place un régime d'urgence sans protéines afin de normaliser la tyrosinémie. Le traitement médical fait appel à la nitisinone (Orfadin®), par voie orale. C'est un inhibiteur compétitif de la 4 - hydroxyphénylpyruvate dioxygénase dont la posologie est de 1mg/kg/jour en deux prises par voie orale. Dans certains cas, le métabolicien peut être amené à augmenter la posologie à 2mg/kg/jour (27,28).

## 1.4. Acidurie glutarique de type I

### 1.4.1. Généralités

L'acidurie glutarique de type I est une maladie autosomique récessive liée à un déficit enzymatique sur la voie du catabolisme de la L-lysine, du L-tryptophane et de la L-hydroxylysine. L'enzyme déficiente s'appelle la glutaryl-coA deshydrogénase (Figure 4). Il en résulte une accumulation de glutarylcarnitine, d'acide glutarique et de 3-hydroxyglutarique. L'incidence de cette maladie neurométabolique héréditaire est de 1/50 000 naissances (29,30). L'acidurie glutarique est à la fois une maladie par intoxication (accumulation d'acide glutarique) et par déficit énergétique (diminution des corps cétoniques)

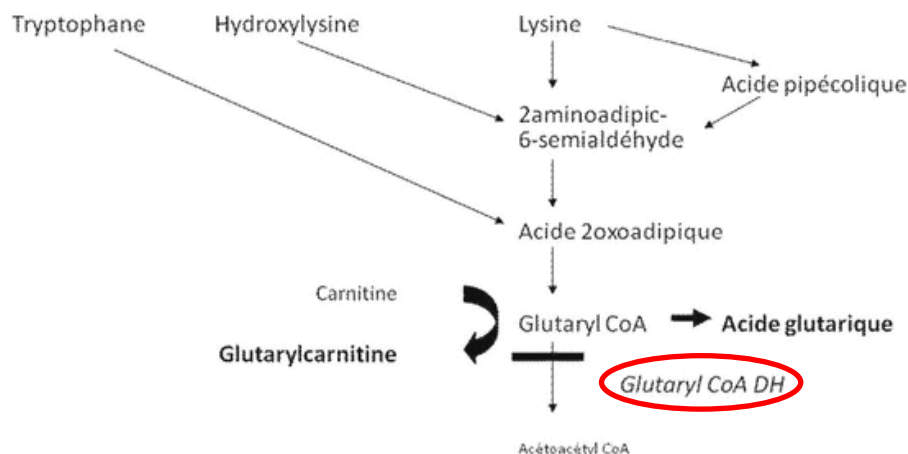


Figure 4 : Catabolisme de la lysine, du tryptophane et de la L-hydroxylysine d'après De Lonlay P. *et al* (10).

### 1.4.2. Tableau clinique

Les épisodes de décompensation aiguë surviennent en général entre 10 mois et 5 ans. Le tableau clinique correspond à des crises encéphalopathiques caractérisées par un syndrome extrapyramidal (dyskinésie), une hypotonie (perte du maintien de la tête, régression motrice) associée à une dystonie généralisée. Des convulsions ou des



mouvements anormaux peuvent compléter le tableau clinique (13,29). Suite à ces épisodes neurologiques, 30% des enfants auront des séquelles légères (voire une absence de séquelles), 50 % auront des séquelles motrices graves tandis que 20 % décèderont (31). A l'étape pré-symptomatique, un gros périmètre crânien doit attirer l'attention.

#### **1.4.3. Diagnostic**

Le diagnostic biochimique repose sur l'augmentation de deux métabolites situés en amont du déficit enzymatique, l'acide 3-OH-glutarique et l'acide glutarique, sur la chromatographie des acides organiques urinaires. Le profil des acylcarnitines révèle un pic de glutarylcarnitine. Le diagnostic radiologique fait appel à l'IRM cérébrale qui retrouve un élargissement des vallées sylviennes et des espaces sous-arachnoïdiens prétemporaux (32). La confirmation du diagnostic fait appel au dosage enzymatique et à la biologie moléculaire (23).

#### **1.4.4. Traitement**

Kolker et al. ont émis des recommandations quant à la prise en charge de l'acidurie glutarique de type I. En cas de décompensation aiguë, l'enfant doit être hospitalisé afin d'initier un protocole d'urgence qui vise à relancer l'anabolisme grâce à un apport de glucides et de lipides, à réduire le taux d'acide glutarique et d'acide 3-hydroxyglutarique accumulés grâce à un régime sans protéines pendant 24 à 48 heures, à amplifier l'élimination physiologique et prévenir le déficit en carnitine secondaire grâce à l'utilisation de carnitine IV, Levocarnil® (posologie de 100 mg/kg/jour) (33).

## **1.5. Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie**

### **1.5.1. Généralités**

L'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie est due à un déficit de transport des acides aminés dibasiques que sont la lysine, l'arginine et l'ornithine. Il en résulte une baisse de leur absorption intestinale associée à une augmentation de leur élimination urinaire responsable de l'arrêt du cycle de l'urée. Cette maladie métabolique autosomique récessive atteint davantage les populations italiennes et finlandaises avec une prévalence de 1/60 000 (34,35).

### **1.5.2. Tableau clinique**

Les symptômes sont liés à l'hyperammoniémie et sont donc semblables à ceux observés chez les patients souffrant d'un déficit du cycle de l'urée.

L'épisode de décompensation se caractérise par des troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée) et neurologiques (baisse de la conscience, coma hyperammonémique voire décès de l'enfant) (13).

Dans une étude rétrospective descriptive réalisée sur 15 patients atteints d'une intolérance aux protéines dibasiques, 27 % des enfants présentent une encéphalopathie hyperammonémique au moment du diagnostic et 53 % ont un retard mental modéré (36).

### **1.5.3. Diagnostic**

Le diagnostic biochimique est évoqué sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques devant des concentrations plasmatiques en arginine, ornithine et lysine diminuées. La réalisation d'une chromatographie des acides aminés urinaires confirme le diagnostic par augmentation de leur excrétion urinaire (35).

#### **1.5.4. Traitement**

En cas d'hyperammoniémie, il est essentiel d'arrêter les apports protidiques et d'instaurer un régime glucido-lipidique (le débit glucidique est variable selon l'âge ; 1,5-2g de lipides/kg/jour) afin de limiter le catabolisme. Le métabolicien peut avoir recours à des médicaments épurateurs de l'ammoniaque (le benzoate de sodium, le phénylbutyrate de sodium). Le traitement repose également sur l'administration de citrulline à la posologie de 50 à 100 mg/kg/jour en trois prises. Au niveau du foie, la citrulline est métabolisée en arginine et en ornithine permettant ainsi de relancer le cycle de l'urée (10,37).

## 1.6. Les aciduries organiques

### 1.6.1. Généralités

Les aciduries organiques sont des maladies métaboliques héréditaires par intoxication caractérisées par l'accumulation de métabolites intermédiaires, appelés acides organiques. On distingue trois aciduries (encore appelées acidémies) organiques principales que sont (Figure 5) :

- L'acidurie propionique, liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase (PCC) responsable de l'accumulation d'acide propionique ;
- L'acidurie méthylmalonique liée à un déficit en méthylmalonyl-CoA-mutase (MCM mutase) entraînant l'accumulation d'acide méthylmalonique ;
- L'acidurie isovalérique liée à un déficit en isovaléryl-CoA-deshydrogénase, provoquant ainsi l'accumulation d'acide isovalérique (10).

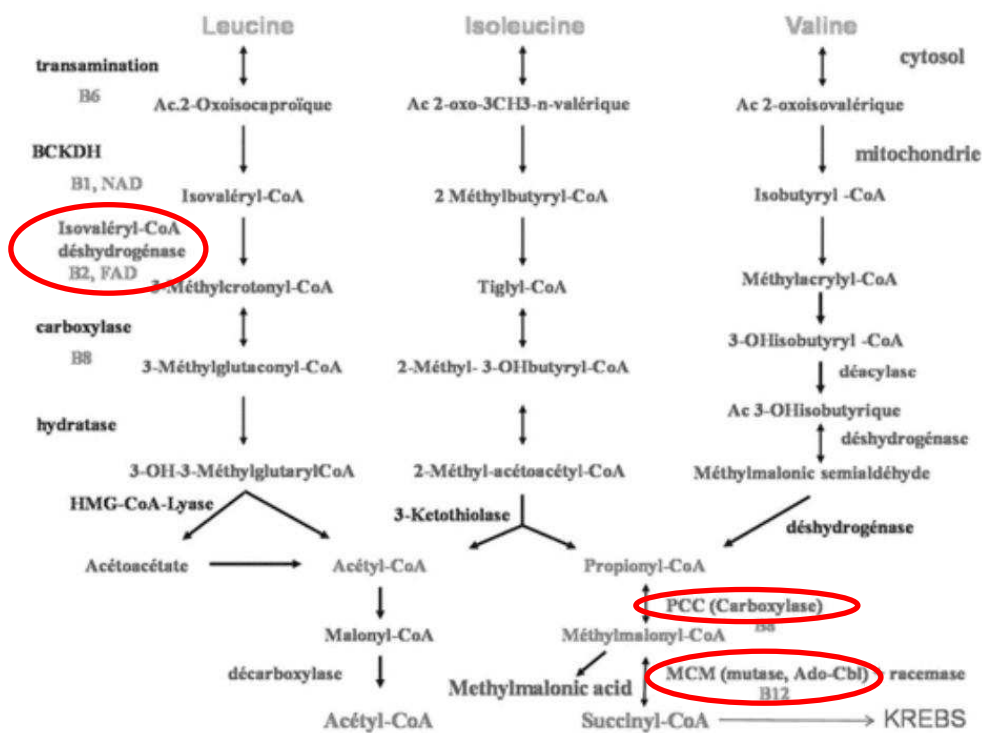


Figure 5 : Etapes du catabolisme des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) d'après De Lonlay P. et al (10).

### **1.6.2. Tableau clinique**

L'accumulation des acides organiques au sein de nombreux organes est responsable des signes cliniques de la maladie. En cas de décompensation aiguë, l'enfant présente des troubles digestifs (difficultés alimentaires, déshydratation, vomissements, diarrhées, nausées) souvent associés à des troubles neurologiques (léthargie, somnolence, troubles de la vigilance, hypotonie axiale, hypertonie segmentaire, myoclonies, troubles neuro-végétatifs) (38,39). Dans l'étude rétrospective et comparative d'une série de 80 patients, Nizon M et al. montrent que le nombre de décompensations ne constitue pas un facteur pronostic quant à l'évolution neurologique à long terme. Ils constatent cependant que l'acidémie propionique présente un pronostic neurologique plus sévère comparé aux deux autres aciduries. L'acidurie isovalérique constitue l'acidurie organique qui présente le meilleur pronostic (40). La pancréatite aiguë, la myocardiopathie, l'insuffisance rénale et l'atteinte du système nerveux (noyaux gris centraux) constituent les principales complications (41). La présence de bulles ou de vésicules au niveau cutané constitue un critère de gravité (10).

### **1.6.3. Diagnostic**

Le tableau biochimique est très riche. Les dosages sanguins révèlent une acidocétose associée à une hyperammoniémie et à une hypoglycémie ou une hyperglycémie (42). Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires, la chromatographie des acides aminés plasmatiques et le profil des acylcarnitines (43). Le dosage enzymatique et la biologie moléculaire permettent de le confirmer. Un diagnostic précoce permet un meilleur pronostic neurologique (40).

#### **1.6.4. Traitement**

En cas de décompensation aiguë, le traitement diététique consiste à arrêter l'apport protidique et à relancer l'anabolisme grâce à une nutrition entérale à débit constant (NEDC) glucido-lipidique hypercalorique. Les apports énergétiques glucido-lipidiques sont apportés par voie intraveineuse ou entérale continue afin de relancer l'anabolisme.

Le traitement médicamenteux épurateur repose sur l'administration de L-Carnitine (Levocarnil®) per os ou IV à la posologie de 100mg/kg/jour. En cas d'hyperammoniémie, le traitement se compose de benzoate de sodium et de phénylbutyrate de sodium. L'acidurie isovalérique nécessite l'administration de L-Glycine (100 à 250 mg/kg/jour) par voie orale. L'hémodilution doit être envisagée en cas de coma, d'acidocétose sévère ou d'hyperammoniémie (ammoniémie supérieure à 300 µmol/L chez le nourrisson ; ammoniémie supérieure à 200 µmol/L chez l'enfant supérieur à 8 ans). La transplantation hépatique ou la transplantation rénale doivent être discutées devant des épisodes de décompensation trop fréquents (43,44).

## 1.7. Anomalies héréditaires du métabolisme du fructose

Parmi les anomalies héréditaires du métabolisme du fructose, on dénombre trois maladies : l'intolérance héréditaire au fructose, la fructosurie essentielle et le déficit en fructose 1,6-bisphosphatase.

### 1.7.1. Intolérance héréditaire au fructose

#### a) Généralités

Cette maladie autosomique récessive est liée à un déficit en aldolase B, enzyme impliquée dans le métabolisme hépatique du fructose (Figure 6). Il en résulte une accumulation de fructose-1-phosphate. L'incidence de la maladie est de 1/30 000 (45).

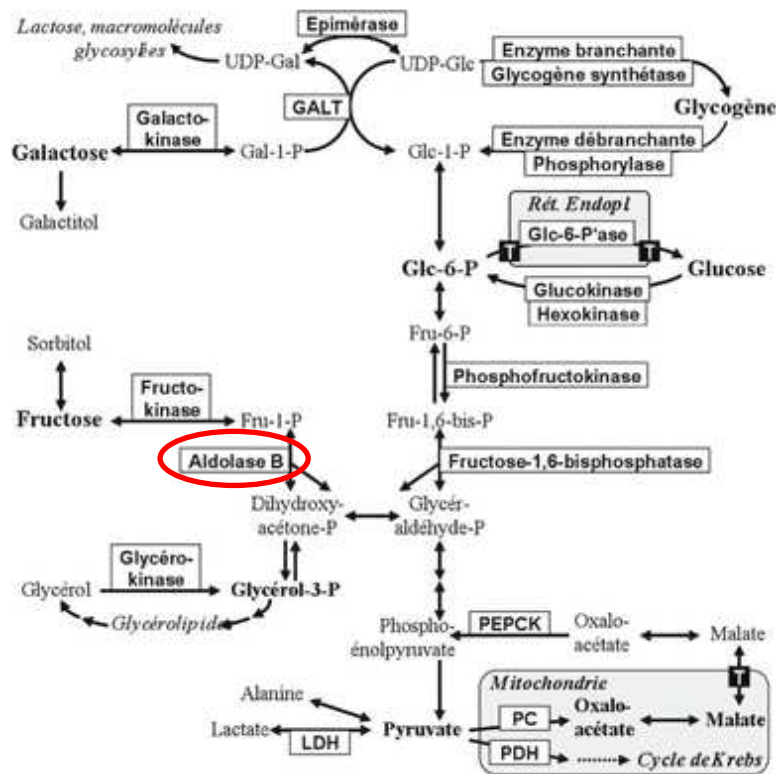


Figure 6 : Métabolisme du fructose d'après De Lonlay P. *et al* (10).

### **b) Tableau clinique**

Les symptômes se caractérisent par des troubles digestifs (vomissements, nausées), des malaises survenant suite à la prise d'un repas riche en fructose ou en saccharose (sueurs, pâleur, tremblements), de troubles neurologiques (apathie, coma, convulsions) associés dans les formes graves à une insuffisance hépatocellulaire et une hépatomégalie. Cette forme aiguë, présentée par le nourrisson ou le nouveau-né, peut mettre en jeu le pronostic vital (46). En général, les enfants présentent un dégoût pour les aliments sucrés et les éliminent instinctivement de leur alimentation.

### **c) Diagnostic**

Les examens biochimiques révèlent une atteinte hépatique (cytolyse hépatique, élévation de la bilirubine, baisse des facteurs du complexe prothrombique et du fibrinogène, hypoalbuminémie, voire CIVD) associée à une tubulopathie rénale (acidose métabolique, hyperchlorémie, hypermagnésémie, hypokaliémie et hypophosphorémie). On peut également retrouver des signes hématologiques (anémie, thrombopénie, troubles de l'hémostase), une hyperlactacidémie, une lactaturie, une hyperuricémie et une uraturie. L'hypoglycémie est retrouvée dans une faible proportion de cas. La présence d'une fructosurie oriente le diagnostic. Celui-ci est confirmé par biologie moléculaire (10).

### **d) Traitement**

Dans les formes sévères, le traitement repose sur l'arrêt alimentaire et l'apport de glucose. En cas de troubles de la coagulation, la mise en place d'une perfusion de plasma frais congelé ou d'une exsanguinotransfusion peuvent s'avérer nécessaire. Suite à l'exclusion du fructose, les symptômes régressent en quelques jours (10,46).



### **1.7.2. Fructosurie essentielle**

Cette maladie autosomique récessive est liée à un déficit en fructokinase hépatique (fréquence 1/130 000). Il en résulte une accumulation de fructose. La découverte est souvent fortuite car les patients sont asymptomatiques. Le diagnostic repose sur une chromatographie des sucres (47).

### **1.7.3. Déficit en fructose 1,6-bisphosphatase**

#### **a) Généralités**

Cette maladie autosomique récessive est liée à un déficit en fructose 1,6-bisphosphatase, enzyme impliquée dans la néoglucogenèse. Son incidence précise demeure inconnue (48).

#### **b) Tableau clinique**

La symptomatologie se caractérise par des malaises hypoglycémiques associés à une acidose métabolique. Ces accès hypoglycémiques surviennent à jeun et sont associés à une acidose lactique. L'auscultation au moment de l'accès aigu retrouve une hépatomégalie modérée (47).

#### **c) Diagnostic**

L'enzymologie et la biologie moléculaire permettent de confirmer le diagnostic.

#### **d) Traitement**

Le traitement repose sur l'apport de glucose par perfusion intraveineuse et sur la correction de l'acidose (13).

## 2 Maladies énergétiques

### 2.1. Déficit d'oxydation des acides gras (AG)

#### 2.1.1. Généralités

L'oxydation mitochondriale des acides gras permet de fournir de l'énergie à l'organisme à partir des triglycérides stockés dans les tissus adipeux. C'est l'une des principales sources d'énergie cellulaire fournissant jusqu'à 80% des besoins totaux durant le jeûne. Ce processus biochimique constitue une source d'énergie alternative, notamment en situation de jeûne. Le cœur, les muscles et le foie sont les principaux consommateurs d'AG (49).

Chaque étape de l'oxydation des acides gras peut être altérée : déficit primaire en carnitine, déficits du transport des AG à chaîne longue (AGCL), déficit des enzymes spécifiques de la bêta oxydation des AGCL, à chaîne courte (AGCC) ou à chaîne moyenne (AGCM) et déficits du système de transport d'électrons (Figure 7) (50).

Actuellement, une quinzaine de déficits sont décrits. Le déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (appelé MCAD pour « medium-chain acyl-Coa dehydrogenase ») constitue le déficit le plus fréquent. En France, la prévalence est estimée à 1/15 000 (51).

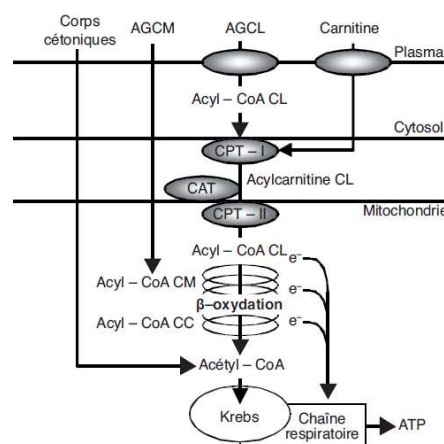


Figure 7 : Oxydation des acides gras à chaîne moyenne (AGCM) et à chaîne longue (AGCL) d'après Labarthe *et al.* (50)

### **2.1.2. Tableau clinique**

Biologiquement, le tableau de décompensation aiguë se caractérise par une hypoglycémie hypocétosique (responsable de malaises), une acidose métabolique et une hyperammoniémie (51).

Cliniquement, l'enfant peut présenter une fatigue, une hypothermie, une atteinte hépatique associée à une hépatomégalie et des signes neurologiques à type de convulsions ou de coma. Des cas de morts subites par trouble du rythme cardiaque sont également rapportés (52). Il est à noter que le premier épisode de décompensation entraîne 18 % de décès et 10 % de séquelles neurologiques tels que des troubles du comportement, d'apprentissage et de la mémoire, des crises d'épilepsie ou un retard intellectuel (53,54).

### **2.1.3. Diagnostic**

Le diagnostic biochimique repose sur le dosage de la carnitine totale et libre associé à une chromatographie des acides organiques urinaires et au profil des acylcarnitines plasmatiques. Les tests génétiques (gène ACADM) et l'étude de l'oxydation dans les fibroblastes ou les lymphocytes permettent de confirmer le diagnostic. La mesure de l'activité enzymatique peut compléter le bilan (51).

### **2.1.4. Traitement**

La prise en charge diététique des épisodes de décompensation aiguë consiste à mettre en place un régime d'urgence. Celui-ci a pour objectif de bloquer la lipolyse et de relancer l'anabolisme métabolique grâce à un apport glucidique (10mg/kg/min) continu par voie entérale ou parentérale en cas d'intolérance digestive. Le traitement médical repose sur la L-carnitine à la posologie de 100 à 200 mg/kg/jour par voie orale ou intraveineuse (51). Comme dans le régime de croisière, le régime d'urgence des déficits de la bêta oxydation des acides gras exclut totalement les lipides.

## 2.2. Déficits de la cétogénèse et de la cétolyse

### 2.2.1. Déficit de la cétogénèse

La cétogénèse est une voie métabolique qui permet la formation de corps cétoniques par le foie (Figure 8). Ces corps cétoniques, au nombre de trois (l'acétone, l'acide acétylacétique et l'acide  $\beta$ -hydroxybutyrique), sont utilisés par les tissus périphériques (le cerveau, le rein, le cœur, les muscles) comme substrat énergétique en cas de jeûne prolongé (55).

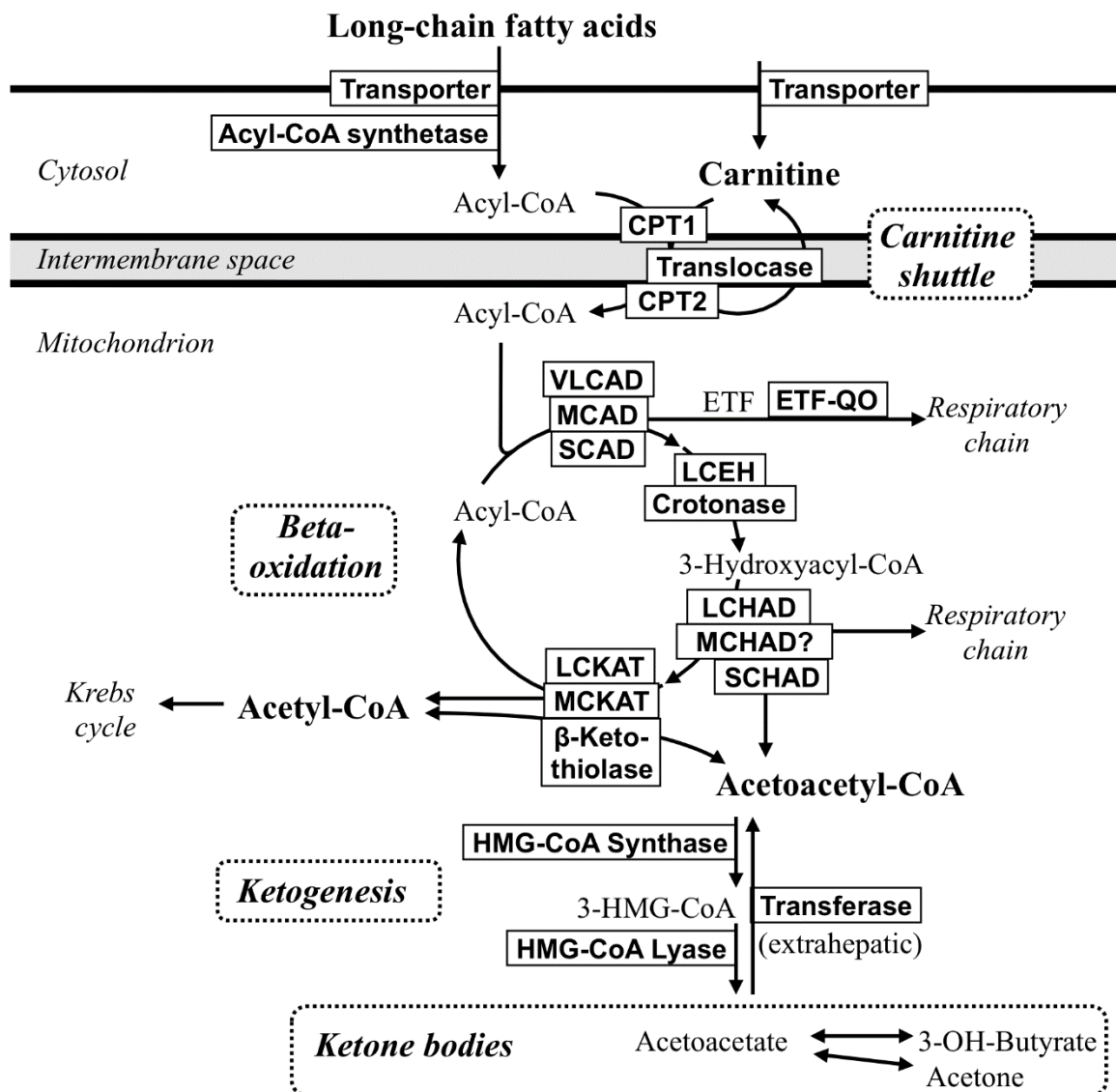


Figure 8 : Etapes de la cétogénèse d'après d'après Zschocke J. et al (13)

### **a) Déficit en HMG-CoA synthétase**

Le déficit en HMG-CoA synthétase est une maladie métabolique héréditaire rare qui se transmet sur un mode autosomique récessif. Les épisodes de décompensation se caractérisent par une hypoglycémie hypocétotique, des troubles neurologiques (coma ou convulsions) souvent associés à une hépatomégalie. Le bilan biologique retrouve une hypoglycémie et une augmentation des acides gras libres sans augmentation des corps cétoniques. La chromatographie des acides organiques urinaires est aspécifique. Le diagnostic est confirmé par biologie moléculaire. Le traitement repose sur un apport glucosé par voie IV (56,57).

### **b) Déficit en HMG-CoA lyase**

Le déficit en HMG-CoA lyase est une maladie métabolique héréditaire rare qui se transmet sur un mode autosomique récessif. Cette enzyme intervient à la fois dans la cétogenèse et le catabolisme de la leucine. Les épisodes de décompensation se caractérisent par une hypoglycémie sans cétose, des troubles neurologiques (troubles de la vigilance, coma, hypotonie) souvent associés à une hépatomégalie et des troubles digestifs. Le bilan biologique retrouve une hypoglycémie, une acidose, une hyperammoniémie et des corps cétoniques en faible quantité. La chromatographie des acides organiques urinaires met en évidence des métabolites spécifiques. Le diagnostic est confirmé par mesure de l'activité enzymatique sur fibroblaste et par biologie moléculaire. Le traitement nécessite des apports importants de glucose, l'administration de carnitine par voie intraveineuse, la correction de l'acidose et de l'hyperammoniémie (58). Le régime est pauvre en graisse et limité en protéines.

### **2.2.2. Déficit de la cétolyse**

Le déficit de la cétolyse est lié à une incapacité des tissus périphériques à utiliser les corps cétoniques synthétisés par le foie. La cétose élevée persiste à l'état nourri. Le tableau clinico-biologique se compose d'une acidocétose sévère associée à une polypnée, une hypo ou une normoglycémie et de troubles neurologiques (coma, hypotonie, troubles de la conscience). Le diagnostic est évoqué devant cette cétose permanente et la présence de certains composés spécifiques à la chromatographie des acides organiques urinaires. Il est confirmé par mesure de l'activité enzymatique et biologie moléculaire. Le traitement repose sur l'apport de glucose et sur la correction de l'acidose (59).

## 2.3. Glycogénoses

### 2.3.1. Généralités

Les glycogénoses sont liées à un défaut de fonctionnement d'une enzyme ou d'un transporteur impliqué dans le métabolisme du glycogène. Elles sont rares (incidence de 1/100 000 naissances) et se transmettent essentiellement sur un mode autosomique récessif. La glycogénose de type I (encore appelée maladie de von Gierke) est la plus fréquente et la plus sévère des glycogénoses. Elle est liée à un déficit en glucose-6-phosphatase hépatique (glycogénose type Ia), enzyme clé de la régulation de la glycémie ou à un défaut du transporteur du glucose-6 phosphate dans la lumière du réticulum endoplasmique (glycogénose type Ib) (Figure 9) (60).

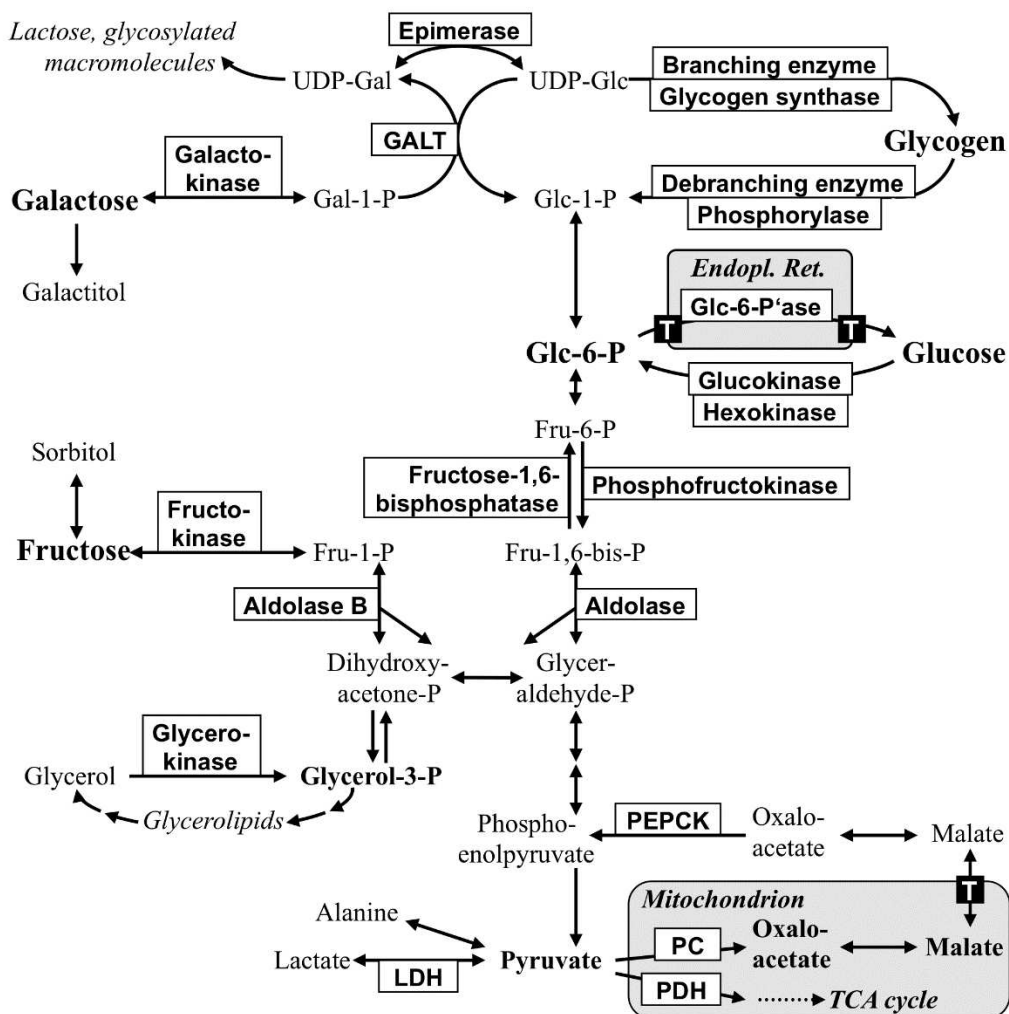


Figure 9 : Etapes du métabolisme du glycogène (glycogénolyse et glycolyse) d'après Zschocke J. *et al.* (13)

### **2.3.2. Tableau clinique**

En cas de glycogénose de type I, l'enfant présente dès les premières semaines de vie (ou les premiers mois de vie) des manifestations métaboliques aiguës telles que des hypoglycémies de jeûne court avec acidose lactique, des convulsions hypoglycémiques, parfois des épistaxis et une hépatomégalie molle. La néphromégalie se constitue plus tardivement du fait de l'accumulation de glycogène.

La glycogénose type Ib entraîne une neutropénie responsable d'infections bactériennes, des troubles digestifs (diarrhée) voire une inflammation intestinale chronique (61,62).

### **2.3.3. Diagnostic**

Le diagnostic est à évoquer devant des hypoglycémies très importantes lors d'un jeûne court qui ne répondent pas à l'injection de glucagon (1mg SC). Le bilan biologique révèle une hyperlactatémie au moment des hypoglycémies, une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie, une hyperuricémie et une élévation des transaminases. L'étude génétique permet de confirmer le diagnostic (62).

### **2.3.4. Traitement**

Le traitement est principalement diététique et repose sur des apports continus en glucides. Lors du diagnostic chez le nourrisson, il est nécessaire de mettre en place une NEDC durant plusieurs jours afin de baisser l'acidose, de normaliser les triglycérides et les lactates.

Par la suite, le régime se compose de repas très fréquents dans la journée (toutes les 2 à 3 heures) et d'une nutrition entérale la nuit. Les repas sont constitués de glucides d'absorption lente afin de maintenir la glycémie. Ils sont pauvres en fructose et galactose pour limiter l'hyperlactatémie et l'accumulation de glycogène dans le foie.



Un traitement entéral par Modulen® peut être instauré dans les glycosés type Ib en cas de poussée inflammatoire digestive. Il s'agit d'un mélange polymérique en poudre, normoénergétique et normoprotidique, enrichi en lipides, sans lactose et sans gluten. Cette nutrition est riche en TGF- $\beta$ 2 et en acides gras  $\omega$ -3, permettant ainsi de diminuer l'inflammation et de favoriser la cicatrisation (63).

Le traitement médicamenteux comprend du Zyloric® (allopurinol) en cas d'hyperuricémie, du bicarbonate de sodium (2 à 3 g) en cas d'acidose lactique et un hypolipémiant si le bilan révèle une hypertriglycéridémie. Pour la glycosé type Ib, le traitement repose également sur l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) afin de traiter la neutropénie (64).

### **3 Anomalies de synthèse et du catabolisme de molécules complexes**

#### **3.1. Déficit en mévalonate kinase**

##### **3.1.1. Généralités**

Le déficit en mévalonate kinase est une maladie autosomique récessive rare (prévalence inférieure à 1/1000 000), liée au déficit de cette kinase, enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoïdes (Figure 10) (65).

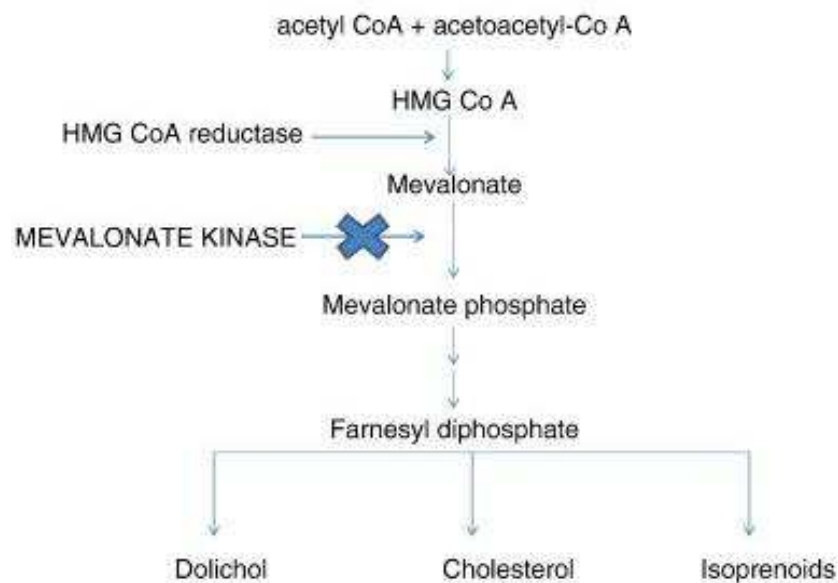


Figure 10 : voie de synthèse endogène du cholestérol, d'après Prasad C. *et al* (66)

##### **3.1.2. Tableau clinique**

Les symptômes varient en fonction de l'activité résiduelle de l'enzyme. Le déficit partiel se caractérise par des formes moins graves appelées syndrome hyper-IgD (HIDS) tandis que le déficit complet entraîne des formes létales d'acidurie mévalonique (67).

### **a) Syndrome hyper-IgD (HIDS)**

Dès la première année de vie, l'enfant présente des épisodes récidivants d'hyperthermies qui subsistent entre 3 et 6 jours. Le tableau clinique se compose également de troubles digestifs (vomissement, diarrhée, douleurs abdominales), de maux de tête, d'adénopathies, de douleurs articulaires, d'atteintes cutanées (maculopapules, urticaire) et d'aphtes buccaux (66). Ces manifestations sont combinées à des degrés variables.

### **b) Acidurie mévalonique**

Les signes cliniques évocateurs d'un épisode aigu sont une hyperthermie, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), des douleurs articulaires, une hépatomégalie douloureuse associés à un rash cutané. L'enfant peut présenter également des troubles neurologiques (retard psychomoteur, convulsions, ataxie cérébelleuse progressive et hypotonie), une dysmorphie, un retard staturo-pondéral et un déficit visuel progressif. En cas d'absence de traitement adapté, le décès survient avant l'âge de 2 ans (67). Les épisodes aigus sont présents parfois dès les premières semaines de vie et se succèdent à intervalles relativement réguliers.

### **3.1.3. Diagnostic**

Le bilan biologique retrouve un syndrome inflammatoire marqué associé à une anémie inflammatoire. En cas de HIDS, on retrouve un taux anormalement élevé d'acide mévalonique urinaire uniquement au moment des pics fébriles. En cas d'acidurie mévalonique, celui-ci est constamment élevé. Le diagnostic est confirmé par des examens génétiques (68).

#### **3.1.4. Traitement**

Lors des crises hyperthermiques, le traitement repose sur l'utilisation, le plus précocement possible, de corticoïdes : Célestène® (bétaméthasone) 10-15 gouttes/kg ou Solupred® (prednisolone) 1- 2 mg/kg. Les AINS ont une efficacité moindre. En cas de formes sévères ou de non réponse, le pédiatre peut être amené à prescrire une biothérapie telle que l'anakinra (Kineret®), antagoniste du récepteur de type I de l'interleukine-1, ou le canakinumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1 $\beta$  (67).

#### **4 Facteurs de décompensation aiguë**

La décompensation se définit comme une période de rupture de l'équilibre métabolique pendant laquelle l'organisme est incapable de revenir à un état lui permettant de fonctionner normalement.

Les décompensations aiguës des formes chroniques peuvent être liées à un apport protéique inhabituel ou excessif au cours d'un repas (diversification alimentaire, plats riches en protéines...), à un régime hypocalorique draconien à visée amaigrissante, à un retard, un refus alimentaire ou une perte d'appétit, à un écart de régime même minime ou à une alimentation artificielle lors de l'hospitalisation (10).

Toute période de catabolisme protéique, déclenchée par exemple par des infections bactériennes ou virales, peut entraîner une crise de décompensation aiguë. Les hémorragies digestives sont également à rechercher car elles augmentent la charge protéique et donc peuvent être à l'origine d'une décompensation. Un état de stress, une fièvre, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), un effort musculaire intense (une marche prolongée par exemple) ou un traumatisme peuvent constituer des facteurs de décompensation métabolique (19).

La vaccination n'est pas contre-indiquée chez les enfants atteints de maladies métaboliques héréditaires. Les vaccins contre la grippe, la varicelle et le rotavirus sont particulièrement recommandés. Afin d'éviter toute décompensation aiguë lors d'une vaccination, il est important de réduire l'apport protéique 48 heures avant l'injection (69).

Certains médicaments tels que les glucocorticoïdes sont un facteur de décompensation aiguë car ils augmentent le catabolisme protéique sauf en cure courte. Les chimiothérapies peuvent également entraîner une décompensation par

augmentation du taux d'urée. C'est notamment le cas pour la L-asparaginase qui est indiquée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, les méningites leucémiques et les lymphomes non hodgkiniens. Le valproate de sodium ou valpromide et l'aspirine peuvent être à l'origine d'une hyperammoniémie iatrogène et donc entraîner une décompensation aiguë (70,71).

## **5 Prise en charge diététique des maladies héréditaires du métabolisme**

### **5.1. Rôle de l'équipe diététique**

La diététicienne a un rôle majeur au sein de l'équipe pluriprofessionnelle. Elle compose des régimes afin de garantir un bon contrôle métabolique, tout en assurant un état nutritionnel satisfaisant.

Elle joue un rôle primordial dans l'éducation des parents afin qu'ils puissent eux-mêmes préparer les régimes adaptés à l'enfant (connaissance des aliments autorisés, calcul du régime, recettes etc). La diététicienne effectue un suivi régulier en consultation et réexplique si besoin les principes du régime. Elle participe également à l'éducation nutritionnelle de l'enfant pour qu'il se familiarise dès le plus jeune âge, à la préparation des repas (10).

### **5.2. Régime de croisière et régime d'urgence**

Le régime de croisière correspond au régime habituel de l'enfant, en dehors de tout contexte de décompensation. Le régime d'urgence est instauré dans les situations de décompensation aiguë. Sa rapidité de mise en place constitue un facteur pronostique déterminant (parfois avant tout signe clinique, dès la présence d'un facteur de risque de décompensation) (10).

### **5.3. Principes du traitement nutritionnel**

Les maladies héréditaires par intoxication et celles par déficit énergétique sont éligibles à la mise en place d'un traitement nutritionnel (72).

### **5.3.1. Maladies héréditaires par intoxication protéique**

Le régime de croisière repose sur un traitement nutritionnel hypoprotidique afin de limiter l'accumulation du métabolite toxique. Le besoin minimum en protéines est propre à chaque enfant et doit être réévalué régulièrement. Ce régime nécessite une classification des aliments selon leur teneur en protéines. Les aliments contenant peu ou pas de protides sont permis à volonté (exemples : beurre, confitures, sirops de fruits etc.) tandis que les aliments riches en protides sont interdits (exemples : viandes, poissons, œufs, charcuterie etc.). Il est nécessaire de compléter ce régime par des minéraux, des vitamines et des oligoéléments afin de couvrir les besoins de l'enfant. En cas de régime très strict, la diététicienne peut avoir recours à des mélanges d'acides aminés (exempt du ou des acides aminés impliqués dans la MHM) afin de couvrir les besoins azotés de l'enfant.

Lors d'un épisode de décompensation aiguë, le régime d'urgence vise à limiter le catabolisme et à promouvoir l'anabolisme protidique tout en fournissant un apport énergétique suffisant. Le traitement nutritionnel doit être hypercalorique et aprotéique (maximum 48-72 heures). Une fois la situation maîtrisée, les protéines peuvent être réintroduites lentement (73).

### **5.3.2. Maladies par intoxication glucidique**

En cas de fructosémie, le traitement repose sur l'arrêt alimentaire et l'apport de glucose.



### **5.3.3. Maladies héréditaires par déficit énergétique**

Dans le déficit de la bêta oxydation des acides gras, le régime repose sur un traitement nutritionnel hyperglucidique afin de corriger le déficit énergétique lié à l'hypoglycémie. L'objectif est de conserver une glycémie satisfaisante. L'apport protidique est libre. Le régime d'urgence ne contient pas de lipides. Dans le régime de croisière, il est nécessaire de restreindre les apports lipidiques ou d'apporter des lipides sous forme de triglycérides à chaînes moyennes (exemple : MCAD) (73).

## **6 Prise en charge biochimique des maladies héréditaires du métabolisme**

### **6.1. Bilan d'orientation**

#### **6.1.1. Dans le sang**

Le bilan inclut le gaz du sang et le ionogramme afin de rechercher une acidose métabolique, liée à l'accumulation de composés acides en amont du déficit enzymatique (calculée par le trou anionique). Le bilan comporte également une numération de la formule sanguine, un bilan hépatique (ALAT, ASAT, gammaGT, TP, facteur V) associé au dosage de la lactatémie et de la glycémie. Selon le contexte, il est également important de réaliser un dosage de l'acide urique et des CPK totales. Le dosage de l'ammoniémie s'effectue par prélèvement sanguin dans un tube EDTA (bouchon violet) à placer immédiatement dans de la glace. Le tube est à acheminer en urgence au laboratoire (délai inférieur à trente minutes). Les résultats évocateurs d'une MHM sont une hypoglycémie, une hyperammoniémie, une hyperlactatémie, une acidose métabolique et/ou atteinte hépatique (cytolyse, cholestase ou insuffisance hépatocellulaire). Les résultats sont à interpréter en fonction du tableau clinique du patient (Figure 11) (8).

<b>Examens biologiques d'orientation</b>	<b>Hypothèses d'orientation</b>
Normal	Leucinose
Acidocétose avec trou anionique élevé	Acidurie organique
Hyperammoniémie	Anomalie du cycle de l'urée Acidurie organique Anomalie de la bêta oxydation
Insuffisance hépato-cellulaire,	Galactosémie Tyrosinémie de type I Fructosémie Hémochromatose Déficit en transaldolase
Hyperlactatémie majeure	Cytopathie mitochondriale Déficit en pyruvate déshydrogénase Déficit en pyruvate carboxylase Déficit multiple en carboxylase

Figure 11 : Orientations diagnostiques en fonction du bilan biologique initial selon Lamireau D. *et al* (6)

### **6.1.2. Dans les urines**

Il est nécessaire de réaliser une bandelette urinaire à la recherche d'une cétose. Elle est pathologique chez le nouveau-né et hautement évocatrice de MHM (13).

Il existe un test de dépistage rapide colorimétrique à la dinitrophénylhydrazine (DNPH) qui permet de détecter les acides alpha-cétoniques en cas de leucinose. Le résultat devra être confirmé par une autre technique du fait de faux positifs et de faux négatifs.

Le Sulfitest®, qui se présente sous forme de bandelettes spéciales, s'effectue au lit du malade et permet de détecter le déficit en sulfate oxydase (74).

L'odeur des urines peut orienter vers une leucinose (odeur sucrée « sirop d'érable »), une acidurie isovalérique ou un déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase (MADD) (18).

## **6.2. Bilan métabolique de première intention**

### **6.2.1. Chromatographie des acides aminés**

La chromatographie des acides aminés (chromatographie en phase liquide à haute performance, détection par spectrophotométrie après coloration à la ninhydrine) est effectuée à partir de 2 ml de sang (minimum 1ml) prélevés sur un tube hépariné, de préférence après un jeûne d'au moins huit heures afin de limiter les interférences liées au régime alimentaire (Figure 12). Les excipients des médicaments peuvent également interférer (glycine et lysine notamment). Le prélèvement est à acheminer au laboratoire dans de la glace fondante en urgence (délai inférieur à 3 heures) (74).

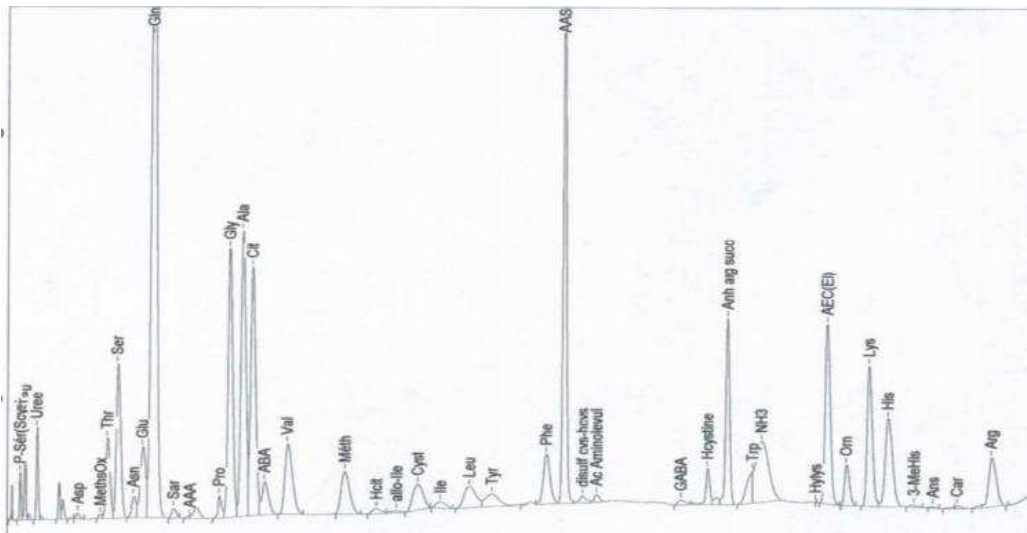


Figure 12 : Exemple de chromatographie d'acides aminés, chaque pic correspond à un acide aminé et est quantifié sur son étalon interne – laboratoire du CHU de Caen

### 6.2.2. Chromatographie des acides organiques urinaires

La méthode utilisée est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (Figure 13). Elle est effectuée sur la première miction après la décompensation aiguë ou sur les premières urines du matin (10 ml). Le prélèvement doit être transmis au laboratoire dans la glace. Cette analyse est indispensable au diagnostic des aciduries organiques, des anomalies de la cétogenèse et de la cétolyse, de la tyrosinémie de type I, des aciduries glutariques...(74)

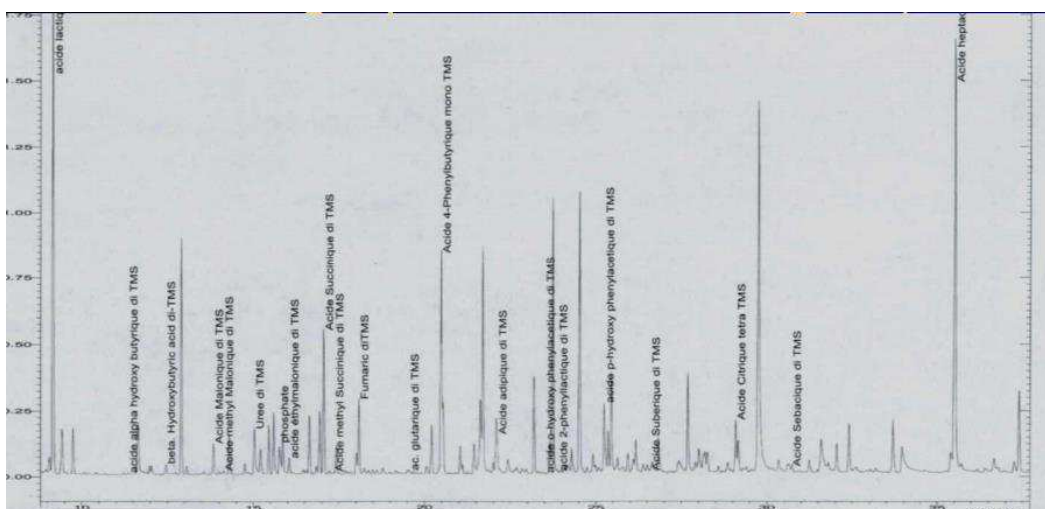


Figure 13 : Exemple de chromatographie d'acides organiques urinaires, chaque pic correspond à un acide organique identifié par comparaison de son spectre de masse avec une bibliothèque. Quantification par gamme externe – laboratoire du CHU de Caen

### 6.2.3. Profil des acylcarnitines

Le profil des acylcarnitines est réalisé à partir de plasma (2ml de sang sur tube hépariné) ou de sang séché sur papier buvard, de préférence à jeun ou au cours de l'épisode critique notamment pendant l'hypoglycémie. La méthode utilisée est la spectrométrie de masse en tandem (Figure 14). Cette étude est indiquée en cas de suspicion d'aciduries organiques, de déficits de l'oxydation des acides gras (74).

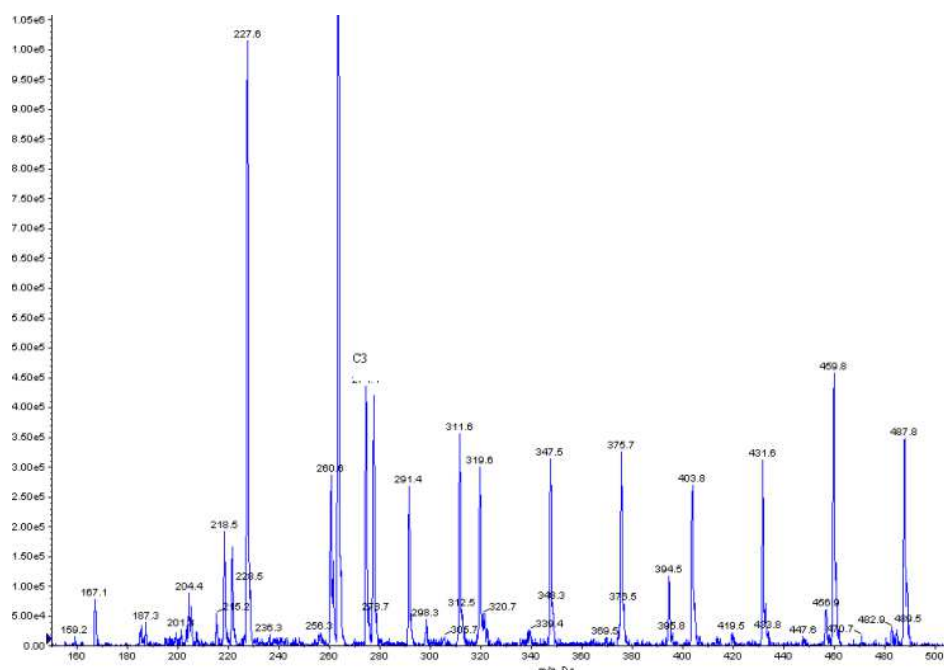


Figure 14 : Exemple de profil des acylcarnitines, chaque pic correspond à une acylcarnitine. Quantification de chaque acylcarnitine sur son étalon interne – laboratoire du CHU de Caen

### 6.2.4. Carnitine libre et totale

Cet examen biologique est à réaliser en parallèle du profil des acylcarnitines. En effet, la formation des acylcarnitines peut être diminuée en cas de baisse de la carnitine libre (déficit primaire ou secondaire). Le dosage s'effectue par spectrométrie de masse en tandem à partir de 2 ml de sang sur tube hépariné, de préférence à jeun (13).

### **6.3. Bilan métabolique de deuxième intention**

Parmi les bilans indiqués en deuxième intention, on retrouve les points redox, le bilan lipidique, la biopsie de peau pour culture de fibroblaste etc (74).

Il est parfois nécessaire de réaliser des analyses spécialisées pour le dosage d'un métabolite particulier.

Lorsque les examens cliniques et biologiques sont en faveur d'une maladie héréditaire du métabolisme, le diagnostic doit être confirmé par l'étude de l'activité enzymatique de l'enzyme suspectée déficitaire et/ou des analyses génétiques. La confirmation du diagnostic se réalise en général dans un laboratoire appartenant à un centre de référence (13).

Dans tous les cas, l'établissement du diagnostic ne doit jamais retarder la mise en route du traitement. En règle générale, « surtraiter » n'est pas toxique (17).

## **Partie II : ETUDES EXPERIMENTALES**

# **1 Etat des lieux des connaissances du personnel médical et pharmaceutique**

## **1.1. Objectifs**

L'objectif principal de ce travail est d'effectuer une revue de l'état des connaissances des internes en pharmacie, des internes en pédiatrie et des pharmaciens concernant la prise en charge des MHM-RD.

L'objectif secondaire est d'évaluer leurs besoins en outils d'aide à la prise en charge des patients en décompensation aiguë de MHM-RD.

## **1.2. Matériels et méthodes**

J'ai préalablement réalisé un stage de 6 mois dans le service de pédiatrie du CHU de Caen, amené à devenir centre de compétence dans le domaine des MHM. Ce stage m'a permis de découvrir leur diversité et la complexité de leur prise en charge.

### **1.2.1. Construction du questionnaire**

L'utilisation d'un questionnaire nous a semblé être la méthode la plus appropriée.

Deux questionnaires distincts ont été construits : le premier questionnaire était destiné aux pharmaciens et aux internes en pharmacie (Annexe 1), le second était destiné aux internes en pédiatrie (Annexe 2).

Les deux questionnaires ont été élaborés grâce à l'outil informatique Google Forms®. Dans le questionnaire 1, les questions fermées ont été privilégiées. Le questionnaire 2 comporte des questions fermées et ouvertes afin de ne pas influencer les réponses diagnostiques.



Lors de la formulation et l'élaboration des deux questionnaires, les questions courtes ont été privilégiées afin de favoriser la bonne compréhension des énoncés. L'ordre des questions a été choisi pour être simple et logique.

La longueur des questionnaires a été limitée à 17 questions, certaines comprenant des sous-questions. Nous avons fait ce choix dans le but de limiter les abandons entraînant une perte de données.

Une introduction permet de préciser l'objectif de l'étude et le temps nécessaire pour y répondre. Elle garantit l'anonymat et la confidentialité des réponses.

Chacun des deux questionnaires se compose de trois parties : les connaissances sur les MHM et leurs traitements, les attentes en terme d'outils d'aide à la prise en charge et le statut du répondant.

### **1.2.2. Phase pré-test**

Avant diffusion à l'échantillon, nous avons réalisé un pré-test afin de s'assurer de la qualité du questionnaire. Ce test a permis de s'assurer de la clarté du questionnaire, de sa cohérence, de la pertinence des questions et du temps nécessaire pour y répondre.

Le questionnaire 1 a été testé par un pharmacien tandis que le questionnaire 2 a été testé par un pédiatre, pour être représentatif de l'échantillon de chacun des destinataires des questionnaires.

Cet essai a permis la modification de quelques questions. La durée de réponse au questionnaire est inférieure à 10 minutes.

Les questionnaires ont été diffusés à l'ensemble des destinataires par messagerie électronique.

### **1.2.3. Sélection de l'échantillon**

Les pharmaciens du CHU de Caen (n=12), les internes en pharmacie (excepté les internes en biologie médicale, n=40) et les internes en pédiatrie (n=41) en stage au sein des hôpitaux de Basse Normandie de mai à novembre 2016 ont été inclus dans l'étude.

### **1.2.4. Phase de diffusion du test**

Les questionnaires ont été diffusés par messagerie électronique à partir du 16 septembre 2016. Deux relances ont été envoyées à un mois d'intervalle. Nous avons clôturé les questionnaires le 30 novembre 2016.

## **1.3. Résultats**

### **1.3.1. Questionnaire 1 : Pharmaciens**

#### **a) Répondants**

75% des pharmaciens et 55% des internes en pharmacie interrogés ont répondu au questionnaire. Les internes sont à différents stades de leur formation : 18% en deuxième semestre d'internat, 27% en quatrième semestre, 37% en sixième semestre, 9% en septième semestre et 9% en huitième semestre (Figure 15).

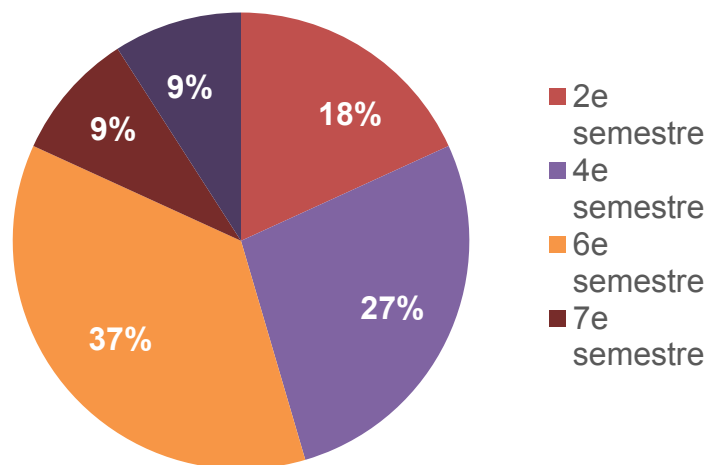


Figure 15 : Stade de formation des répondants – Internes - Questionnaire Pharmacie

La majorité des internes qui ont répondu au questionnaire appartiennent à la filière pharmacie hospitalière (91%) comparé à la filière Innovation Pharmaceutique et Recherche (4,5%) et industrie (4,5%). Les biologistes n'ont pas été interrogés.

## b) Réponses

### a - Nombre et fréquence des maladies héréditaires du métabolisme

Les maladies métaboliques héréditaires sont à la fois peu fréquentes et nombreuses comme le retrouvent 51,6% des répondants (les bonnes réponses sont \* identifiées dans la Figure 16, puis dans les suivantes). L'analyse en sous-groupes montre une répartition semblable de leurs réponses, et confirme pour les internes comme pour les pharmaciens une forte majorité pour les deux réponses correctes (Figure 16).

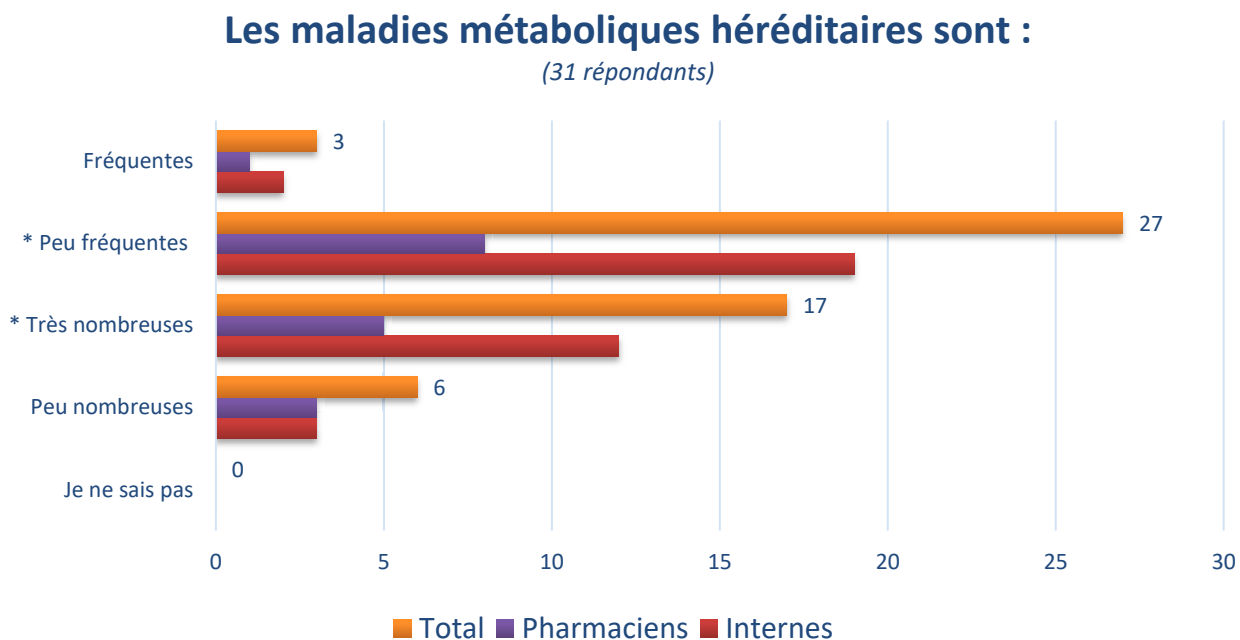


Figure 16 : Nombre et fréquence des MHM - Questionnaire Pharmacie

## b - Causes de décompensation aiguë de maladies héréditaires du métabolisme

Concernant les facteurs de décompensation aiguë des MHM, 12,9% des répondants retrouvent l'ensemble des facteurs corrects proposés. Les infections bactériennes ou virales (n=26), la prise d'une corticothérapie (n=23) et la fièvre (n=21) sont les facteurs les plus souvent sélectionnés par les répondants. La prise de chimiothérapie est relevée de façon plus importante par les internes que par les pharmaciens. L'analyse en sous-groupes retrouve par ailleurs une répartition semblable des réponses entre internes et pharmaciens (Figure 17).

### La décompensation aiguë d'une MHM peut être causée par :

(31 répondants)

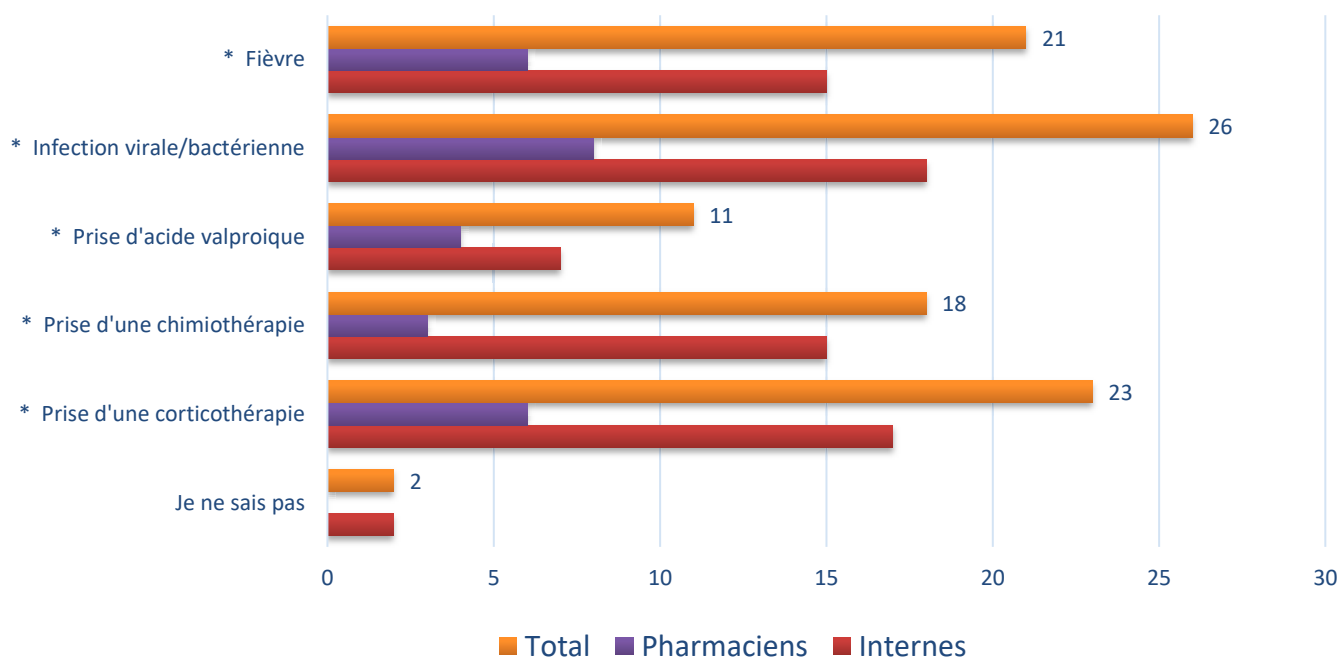


Figure 17: Causes de décompensation aiguë - Questionnaire Pharmacie

### c - MHM à risque de décompensation

Parmi les MHM proposées, le déficit de la bêta oxydation des acides gras (n=13), la leucinose (n=12) et le déficit du cycle de l'urée (n=12) sont retrouvés comme maladie à risque de décompensation par les répondants. En revanche la phénylcétonurie est relevée par 58% des répondants. Il s'agit bien d'une maladie métabolique héréditaire mais qui ne comporte pas de risque de décompensation (Figure 18).

L'analyse en sous-groupes relève plus de bons choix de la leucinose chez les pharmaciens.

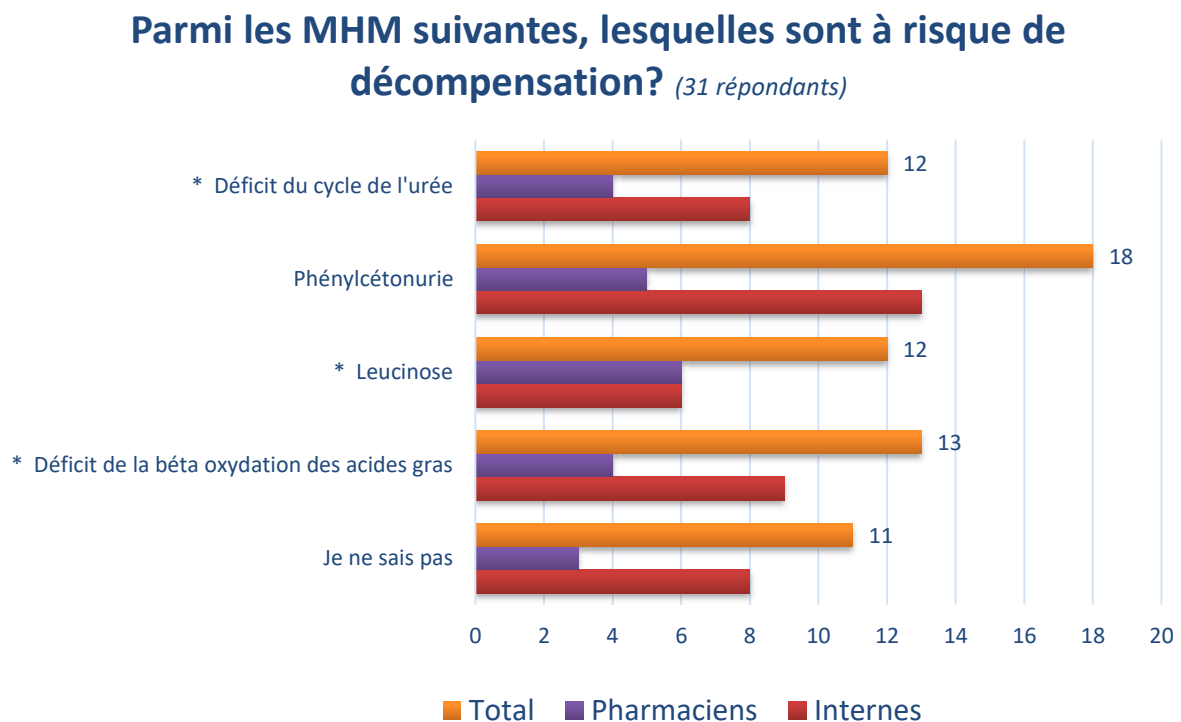


Figure 18 : MHM à risque de décompensation - Questionnaire Pharmacie

#### d - Le phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®)

Sur cette question portant sur l'Ammonaps®, 6,4% des répondants retrouvent la totalité des bonnes réponses. Il constitue un traitement d'urgence chez les patients atteints d'un déficit du cycle de l'urée comme le confirment 11 répondants. Celui-ci se présente à la fois sous forme de comprimés (n=10) et de granulés (n=21), et sa posologie quotidienne doit être répartie de façon égale sur les repas (n=15), mélangé à des aliments solides ou liquides directement avant son administration (n=12). Chacune de ces caractéristiques est individuellement relevée par plus d'un tiers des répondants. L'analyse en sous-groupes montre qu'une plus forte proportion d'internes ne connaît pas ce médicament (36%) par rapport aux pharmaciens (11%). Elle ne relève pas d'autre différence dans le choix des propositions (Figure 19).

### Le phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®) :

(31 répondants)

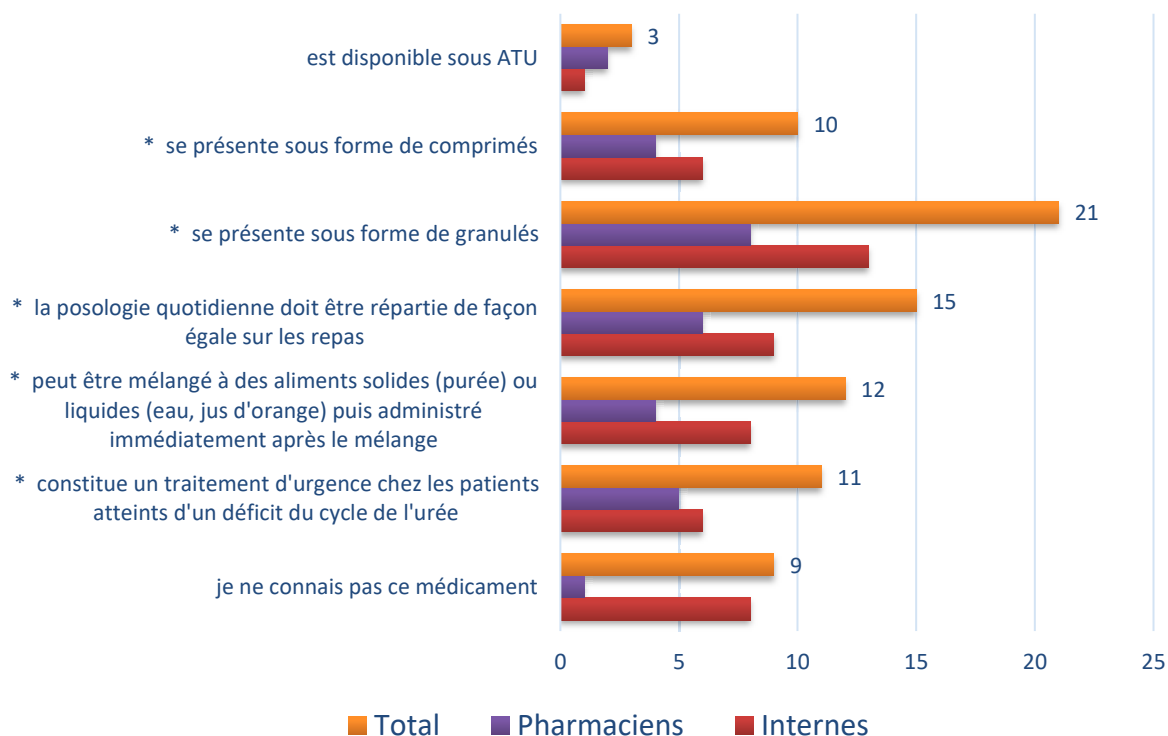


Figure 19 : Le phénylbutyrate de sodium(Ammonaps®) - Questionnaire Pharmacie

## e - Phénylacétate de sodium associé au benzoate de sodium (Ammonul®)

L'Ammonul® est disponible sous ATU (n=8) et constitue un traitement d'urgence chez les patients atteints d'un déficit du cycle de l'urée (n=6). Il présente un risque de nécrose en cas d'extravasation (n=3). Il est notable que 68% des répondants déclarent ne pas connaître ce traitement ce qui peut expliquer le faible taux de bonnes réponses individuelles et l'absence de bonne réponse globale à cette question (Figure 20).

L'analyse en sous-groupes met en avant que la grande majorité des répondants ne connaissant pas ce traitement sont des internes (86%), ce qui peut expliquer que les pharmaciens aient un meilleur taux de bonnes réponses individuelles.

### Phénylacétate de sodium associé au benzoate de sodium (Ammonul®) : (31 répondants)

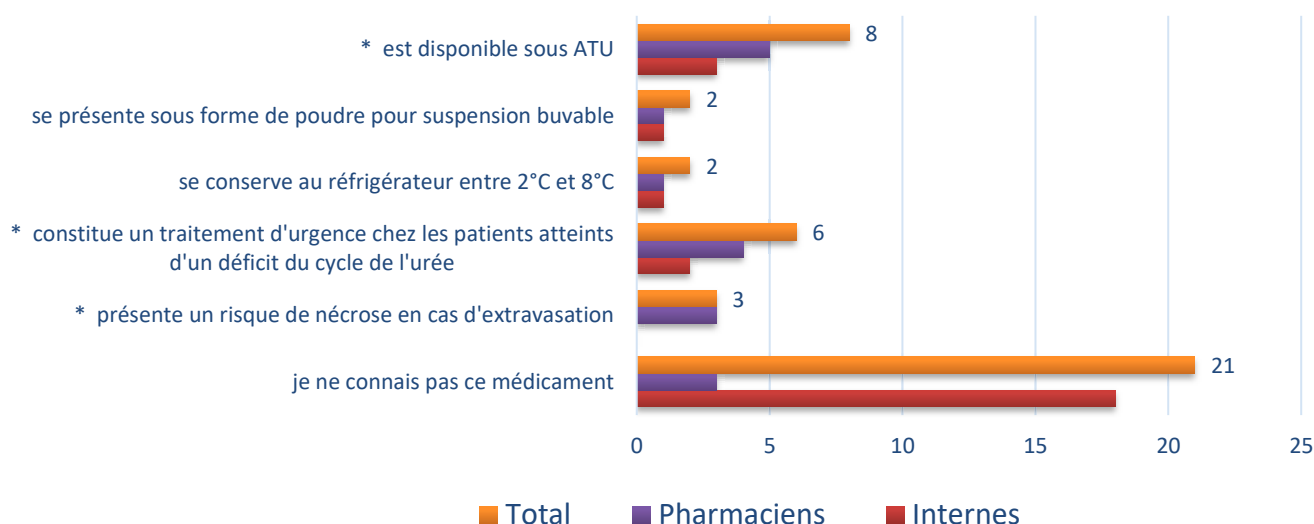


Figure 20 : Phénylacétate de sodium associé au benzoate de sodium (Ammonul®) - Questionnaire Pharmacie

## f - Acide carglutamique (Carbaglu®)

Certains répondants retrouvent les caractéristiques de l'acide carglutamique, qui est un traitement d'urgence chez les patients atteints d'un déficit du cycle de l'urée (n=7), se conserve au réfrigérateur (n=9), et est à risque de réaction sympathomimétique en cas de surdosage. Cependant la plupart des répondants ne connaissent pas ce traitement (61%).

L'analyse en sous-groupes révèle une plus forte méconnaissance de ce traitement chez les internes (68%) que chez les pharmaciens (44%). Il n'y a pas d'autre différence entre les deux groupes par ailleurs (Figure 21).

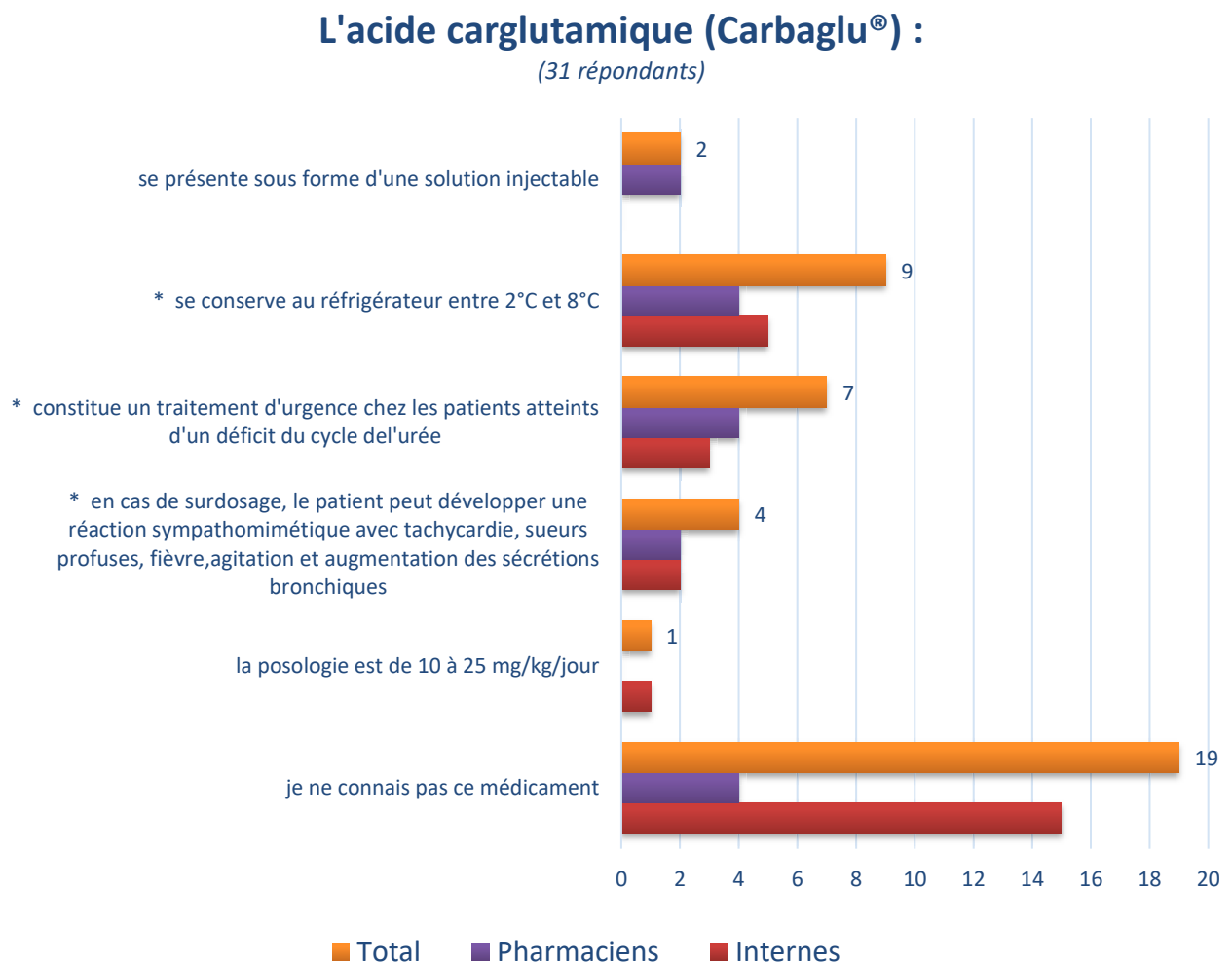


Figure 21 : Acide carglutamique (Carbaglu®) - Questionnaire Pharmacie



## g - Le benzoate de sodium, au CHU de Caen

Les caractéristiques du benzoate de sodium sont retrouvées partiellement par les répondants. Il est indiqué en cas d'hyperammoniémie (n=19), est disponible sous forme de sachets (n=17) ou sous forme injectable (n=13) et se conserve à température ambiante (n=16). Peu d'entre eux retiennent la posologie de 250 mg/kg/j (n=3). 29% des répondants ne connaissent pas ce produit (Figure 22).

L'analyse en sous-groupes révèle une plus forte méconnaissance de ce traitement chez les internes (32%) que chez les pharmaciens (22%). Il n'y a pas d'autre différence entre les deux groupes.

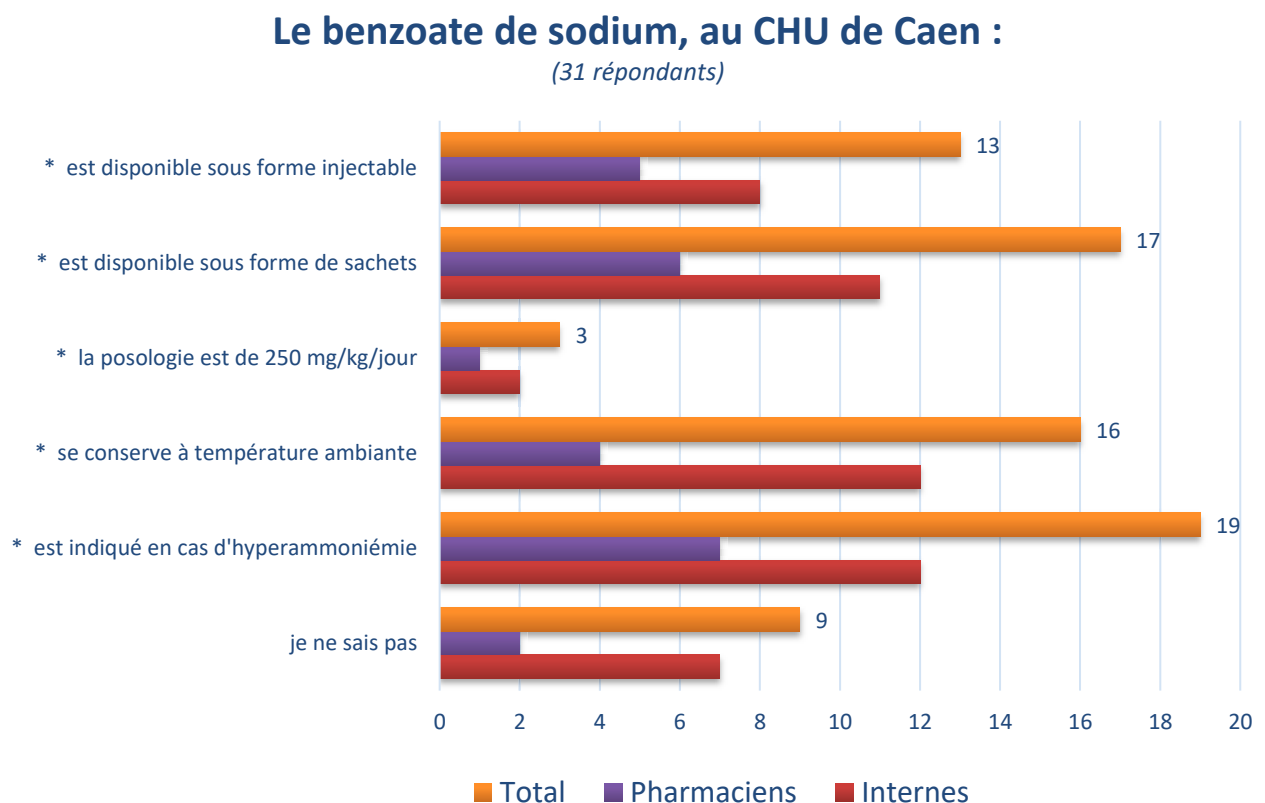


Figure 22 : Le benzoate de sodium au CHU de Caen - Questionnaire Pharmacie

## h - Les traitements disponibles à la pharmacie du CHU de Caen

Les trois traitements disponibles à la pharmacie du CHU sont identifiés par les répondants : le benzoate de sodium (n=23), le phénylbutyrate de sodium (n=23), et l'acide carginique (n=10). Le mélange d'acides aminés pour leucine (n=9), le phosphate de pyridoxal et l'Ammonul® ont été identifiés à tort par certains. Enfin 26% des répondants ne se positionnent pas sur ces traitements (Figure 23).

L'analyse en sous-groupes révèle une plus forte méconnaissance de ce traitement chez les internes (32%) que chez les pharmaciens (11%). Il n'y a pas d'autre différence entre les deux groupes.

### Parmi les traitements suivants, lesquels sont disponibles à la pharmacie du CHU?

(31 répondants)

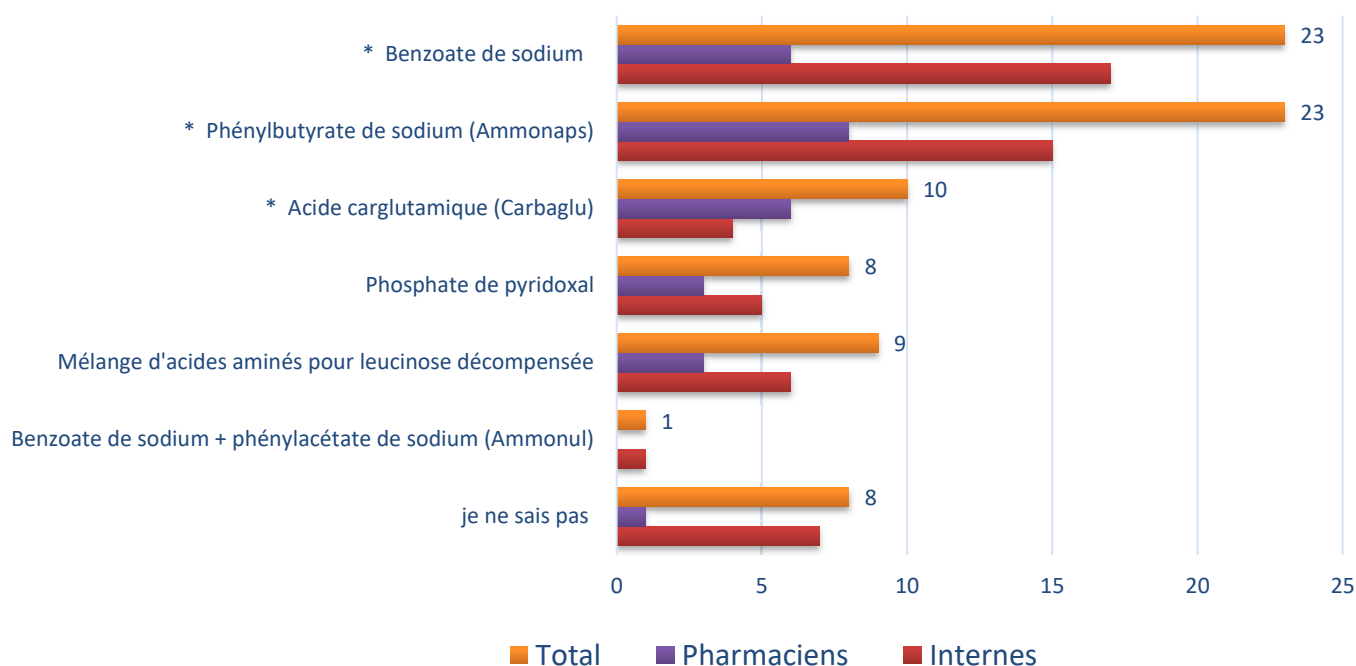


Figure 23 : Les traitements de MHM disponibles à la pharmacie du CHU - Questionnaire Pharmacie

### i - Poches pour leucinose décompensée indisponibles

En cas d'absence de poches pour leucinose décompensée au CHU de Caen, la majorité des répondants demandent une mise à disposition en urgence auprès de l'APHP (90%) (Figure 24).

L'analyse en sous-groupes montre que seuls quelques internes ne relèvent pas le degré d'urgence de la demande et la renvoient au service (4,5% des internes) ou la reportent au lendemain (9% des internes).

### **En garde, vous recevez une ordonnance pour des poches d'acides aminés pour leucinose décompensée. Après vérification, il n'y en a pas au CHU de Caen.**

#### **Que faites-vous ?**

(30 répondants)

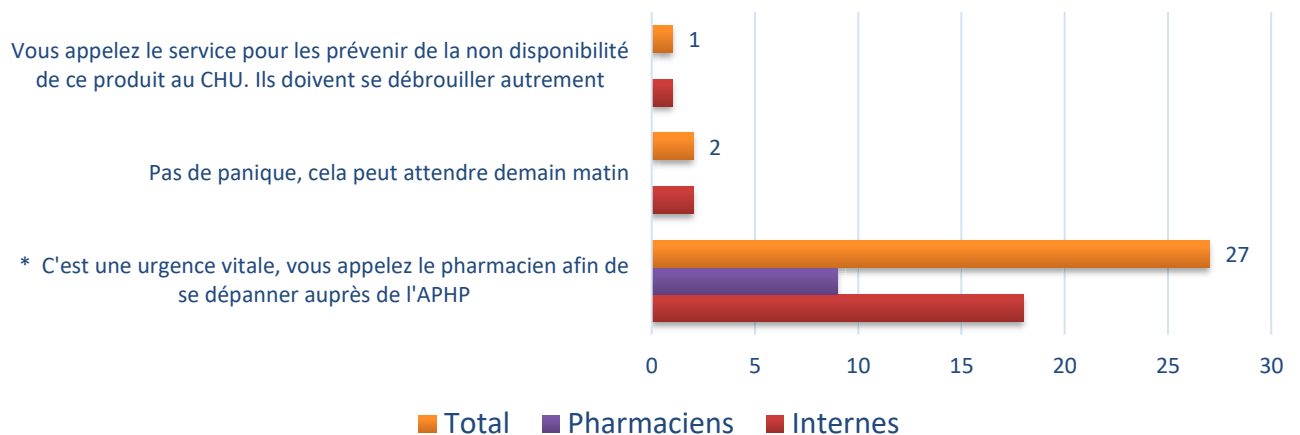


Figure 24 : Conduite à tenir en cas d'absence de poches pour leucinose décompensée au CHU de Caen - Questionnaire Pharmacie

## j - Demande de benzoate de sodium en garde

La demande de benzoate de sodium sur la période de garde est prise en charge en urgence par 35% des répondants. Par ailleurs 39% connaissent son emplacement de stockage. En revanche 10% ne relèvent pas le degré d'urgence de la délivrance du traitement et reportent la demande. 29% déclarent ne pas connaître ce traitement (Figure 25).

L'analyse en sous-groupes montre que le degré d'urgence est mieux identifié par les pharmaciens (56% des pharmaciens) que par les internes (27% des internes), tout comme le lieu de stockage du traitement (respectivement 44% des pharmaciens ; 36% des internes). L'analyse en sous-groupes révèle également une plus forte méconnaissance de ce traitement par les internes (36% des internes) que par les pharmaciens (11% des pharmaciens). Il n'y a pas d'autre différence entre les deux groupes.

### En garde, le pédiatre vous appelle pour du benzoate de sodium en sachet :

(31 répondants)

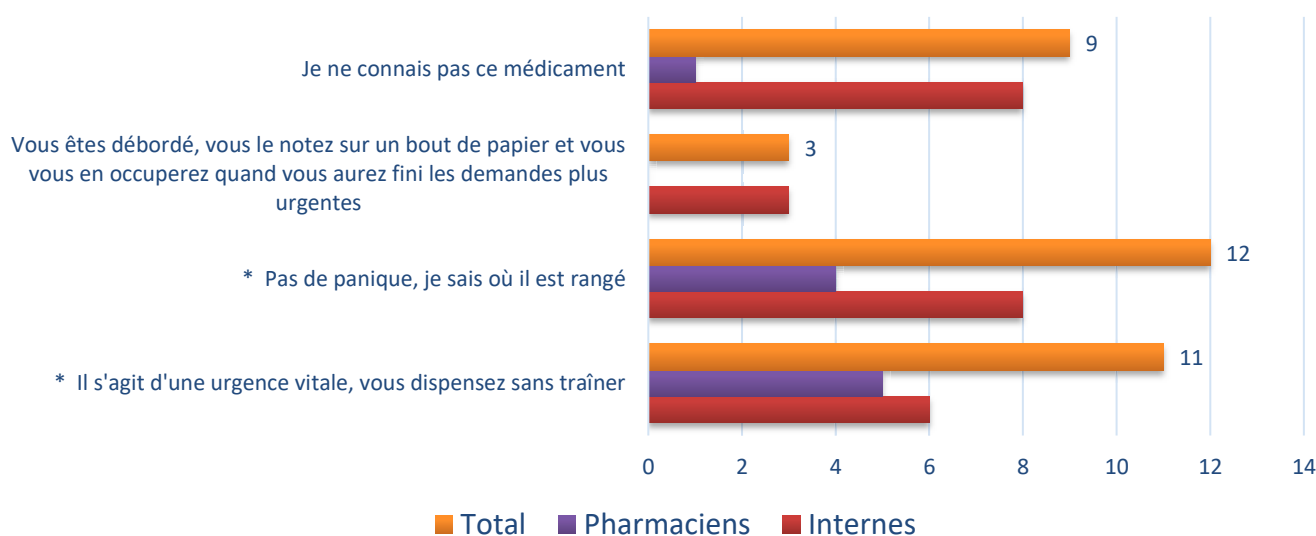


Figure 25 : Conduite à tenir en cas de demande de benzoate de sodium en garde - Questionnaire Pharmacie

### k - Demande de MSUD Anamix Junior® en garde

La demande de MSUD Anamix Junior® sur la période de garde est prise en charge en urgence par 32% des répondants. En revanche 6% ne relèvent pas le degré d'urgence de la délivrance du traitement et reportent la demande au lendemain et à d'autres intervenants. Par ailleurs 61% déclarent ne pas connaître ce traitement (Figure 26).

L'analyse en sous-groupes montre que le degré d'urgence est mieux identifié par les pharmaciens (89% des pharmaciens) que par les internes (9% des internes), Celle-ci révèle également une plus forte méconnaissance de ce traitement par les internes (86% des internes) que par les pharmaciens (0% des pharmaciens).

### En garde, vous avez une demande de sachets MSUD Anamix Junior®, que répondez vous?

(31 répondants)

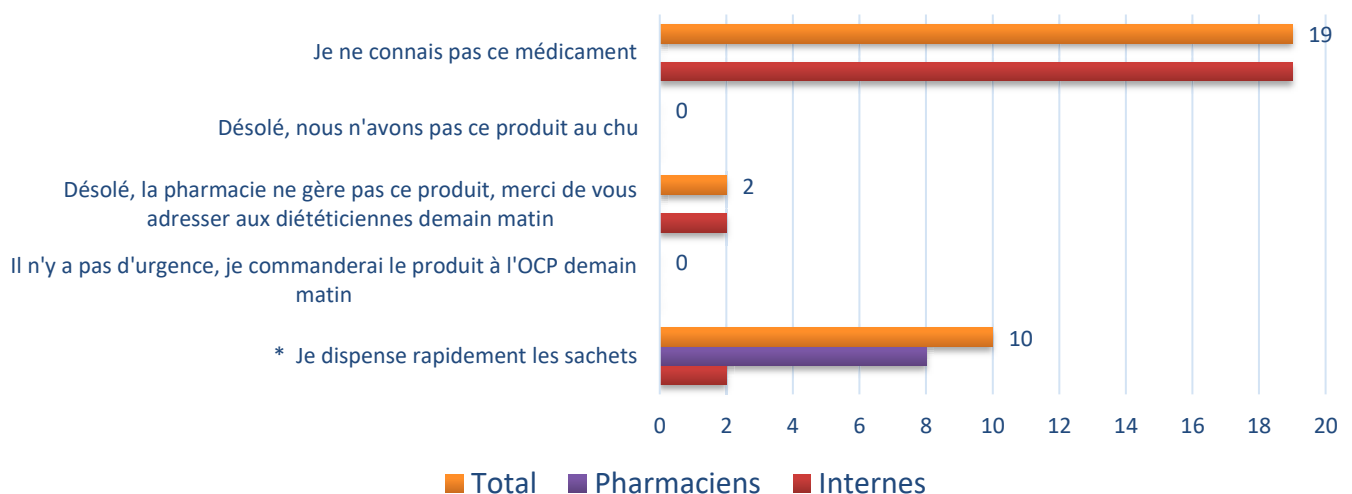


Figure 26 : Conduite à tenir en cas de demande de MSUD Anamix Junior® en garde - Questionnaire Pharmacie

## I - Demande de Maxamaid XlysLowtry® en garde

La demande de Maxamaid XlysLowtry® sur la période de garde est prise en charge en urgence par 77% des répondants mais 71% ne connaissent pas le médicament. En revanche, 3% des répondants reportent la demande au lendemain sans relever le degré d'urgence de la délivrance du traitement et 13% pensent que le produit est fourni par les diététiciennes (Figure 27).

### En garde, vous avez une demande de boîte de Maxamaid XlysLowtry®, que répondez vous?

(31 répondants)

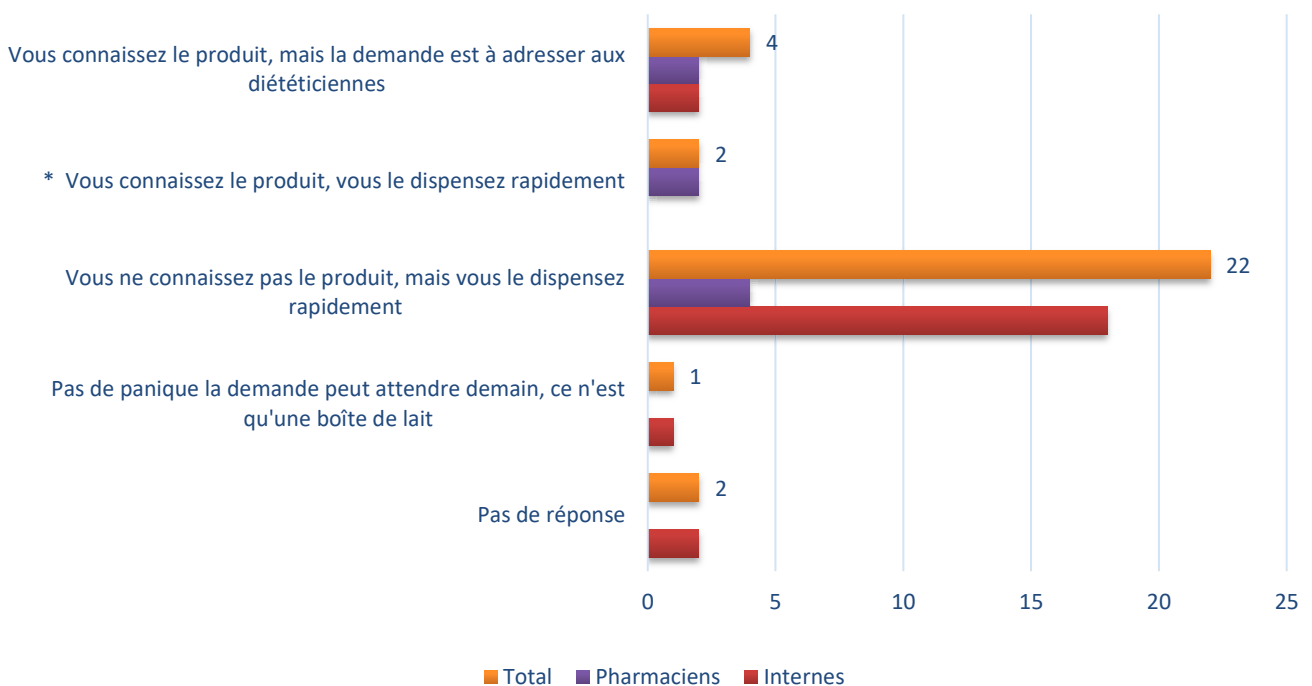


Figure 27 : Conduite à tenir en cas de demande de Maxamaid XlysLowtry en garde - Questionnaire Pharmacie

m - Stage au sein d'un hôpital avec un service de pédiatrie

Seulement 17% des répondants n'ont pas exercé dans un hôpital comportant un service de pédiatrie tandis que 70% ont exercé en CHU.

L'analyse en sous-groupes montre une proportion semblable d'exercice en CHU entre internes (73%) et pharmaciens (63%) au cours de leur formation (Figure 28).

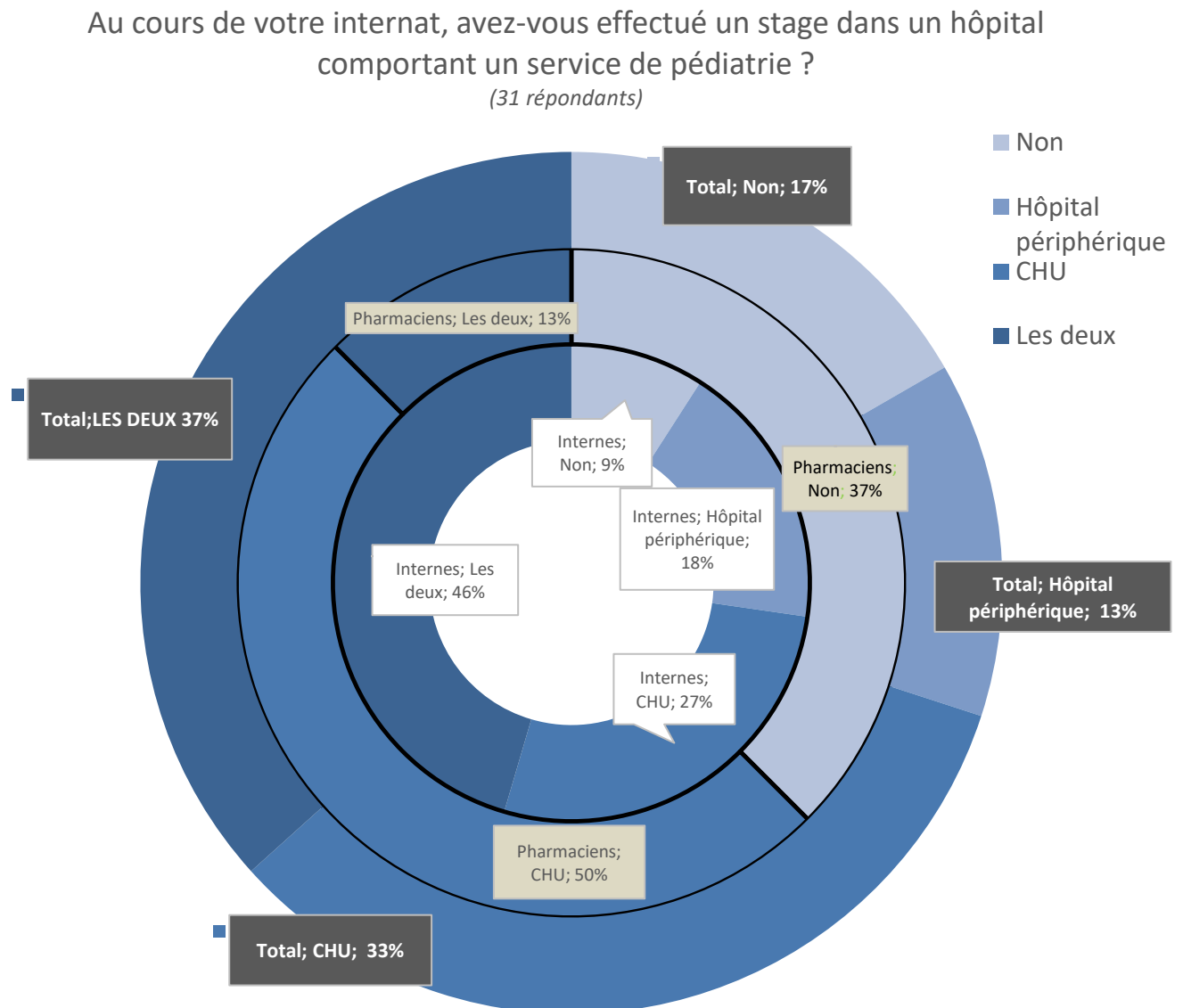


Figure 28 : Formation dans un hôpital comportant un service de pédiatrie - Questionnaire Pharmacie

n - Documents de référence

La plupart des répondants ne connaissent pas la présence de documents de prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU (72%, Figure 29). L'analyse en sous-groupes montre que ces documents sont mieux connus des pharmaciens (50%) que des internes (21%), y compris chez ceux déjà passés en stage au CHU (31%, Figure 30).

Existe-t-il des documents concernant la prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU de caen ?  
(31 répondants)

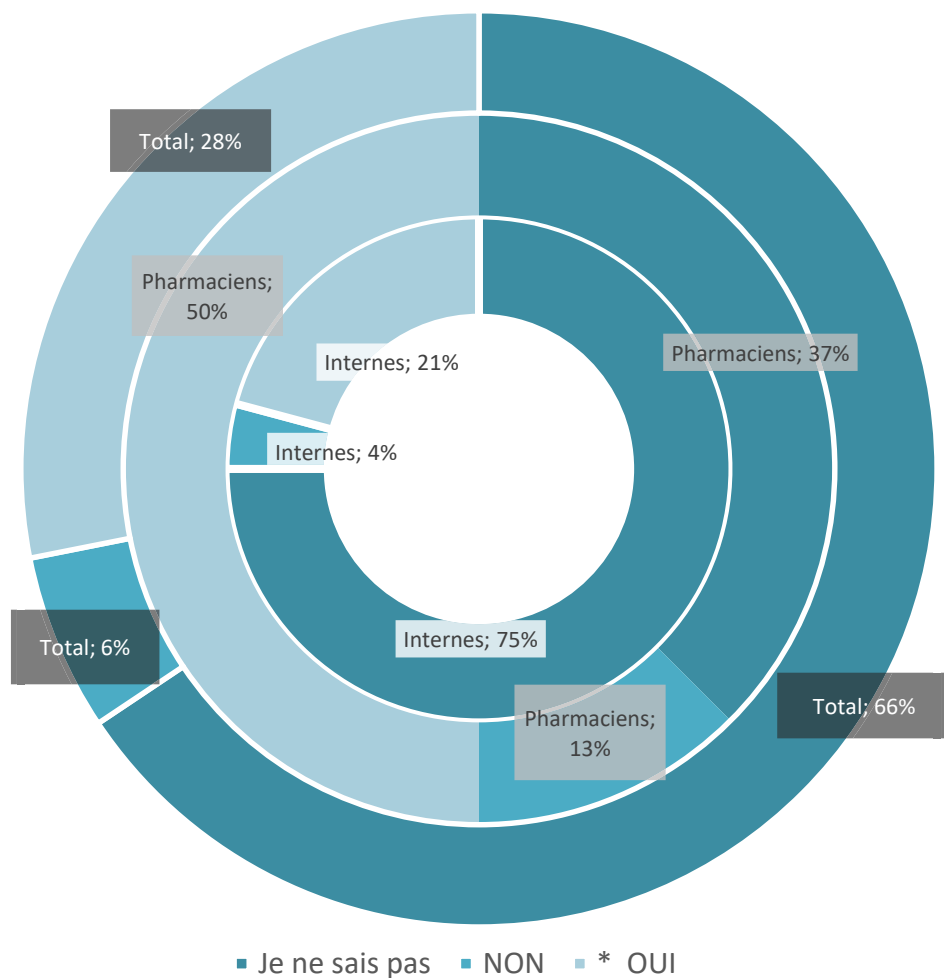


Figure 29 : Existence de documents de prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU – internes en pharmacie et pharmaciens - Questionnaire Pharmacie



Existe-t-il des documents concernant la prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU de caen - Internes  
(24 répondants)

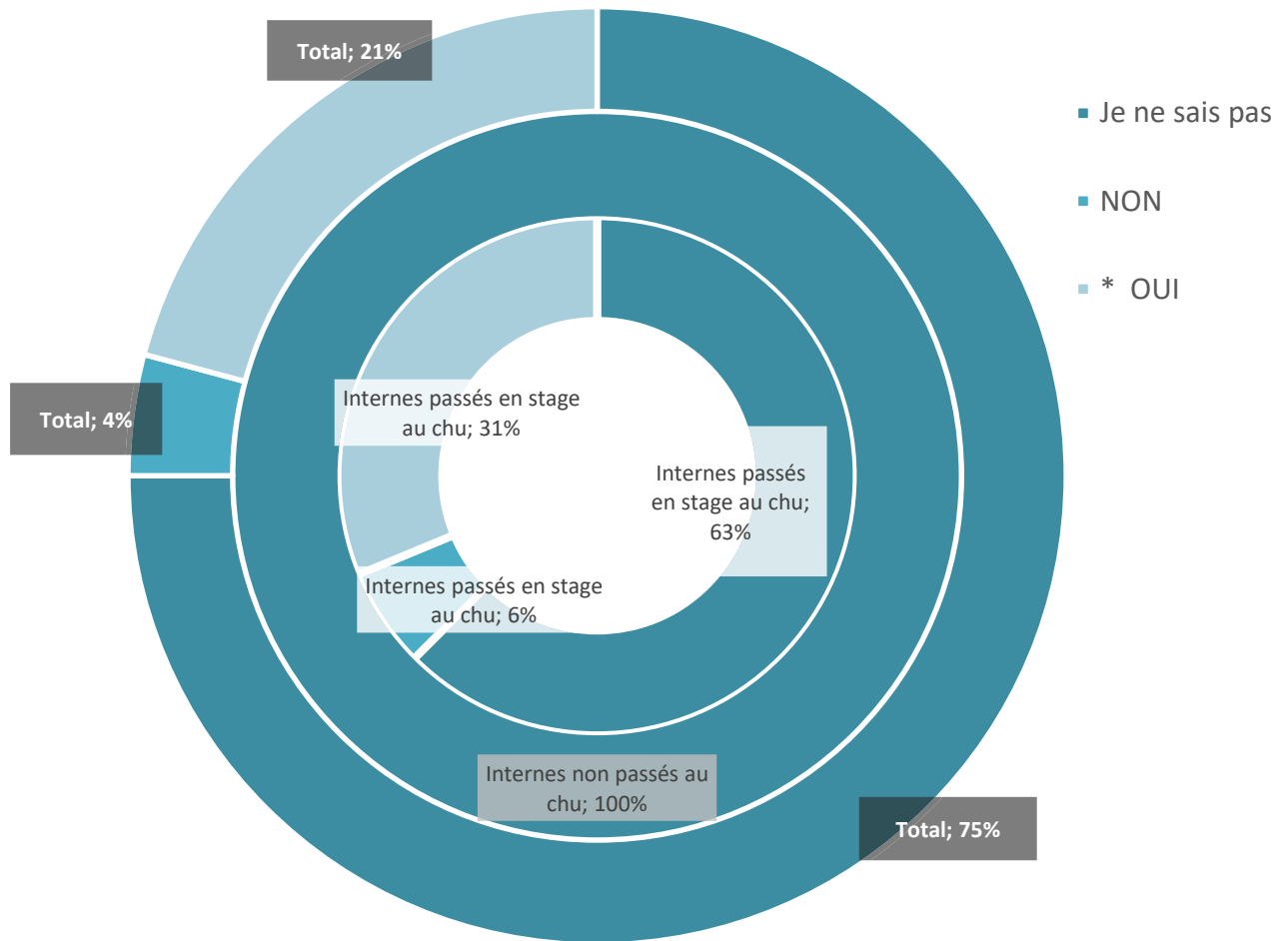


Figure 30 : Existence de documents de prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU - internes passés en stage au CHU ou non - Questionnaire Pharmacie

Les répondants connaissant l'existence des documents de référence en citent plusieurs types (10 formats cités). La moitié d'entre eux citent un document réellement existant à la pharmacie du CHU de Caen (Figure 31). Cinq personnes connaissent leurs emplacements (Figure 32).

## De quel type de documents s'agit-il?

(8 répondants)

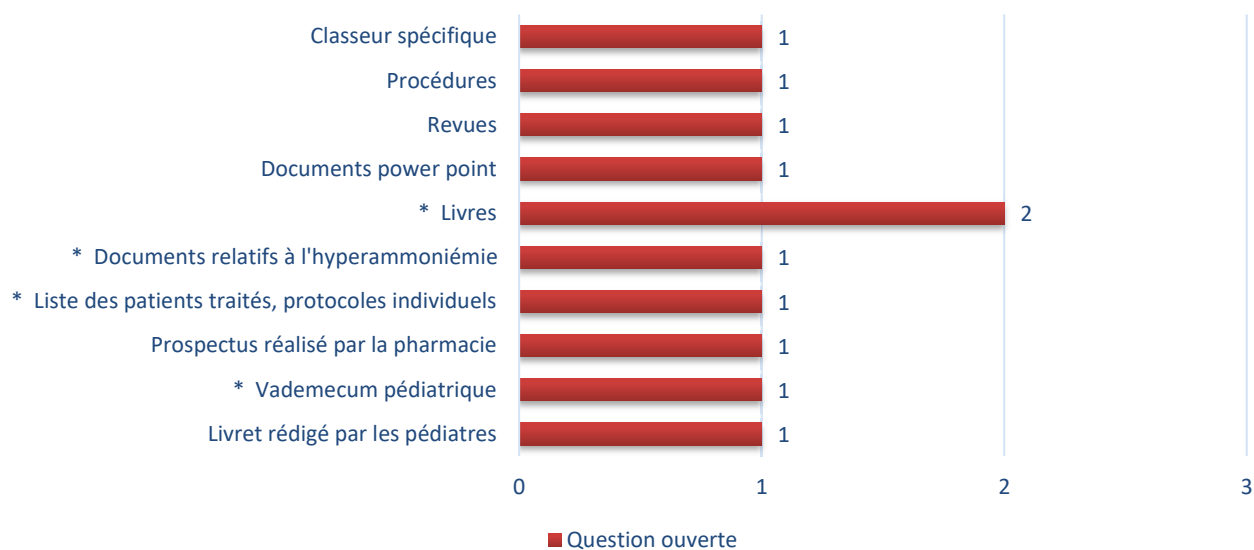


Figure 31 : Documents de prise en charge des MHM disponibles à la pharmacie du CHU de Caen - Questionnaire Pharmacie

## Où sont-ils rangés?

(9 répondants)

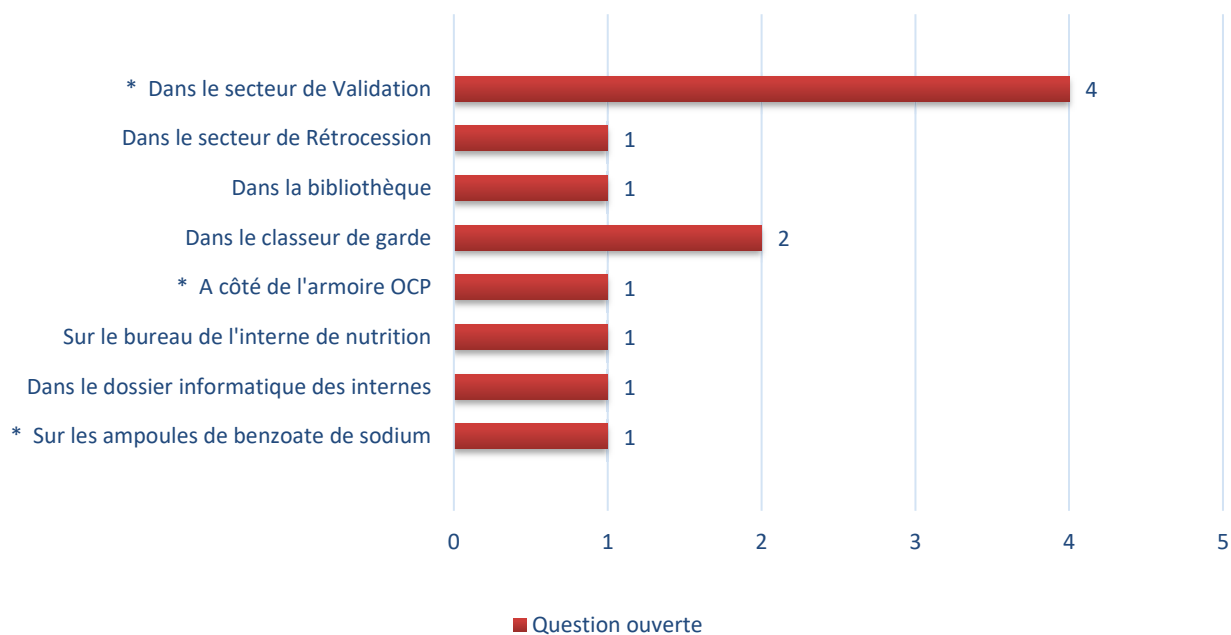


Figure 32 : Emplacement des documents de prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU de Caen - Questionnaire Pharmacie

o - Expérience de dispensation de médicaments en lien avec les MHM

Une forte proportion de répondants possède une expérience de délivrance de traitements de MHM (84%). L'analyse en sous-groupes montre que les pharmaciens ont plus d'expérience sur ce point (100% des pharmaciens) comparé aux internes (77%) (Figure 33).

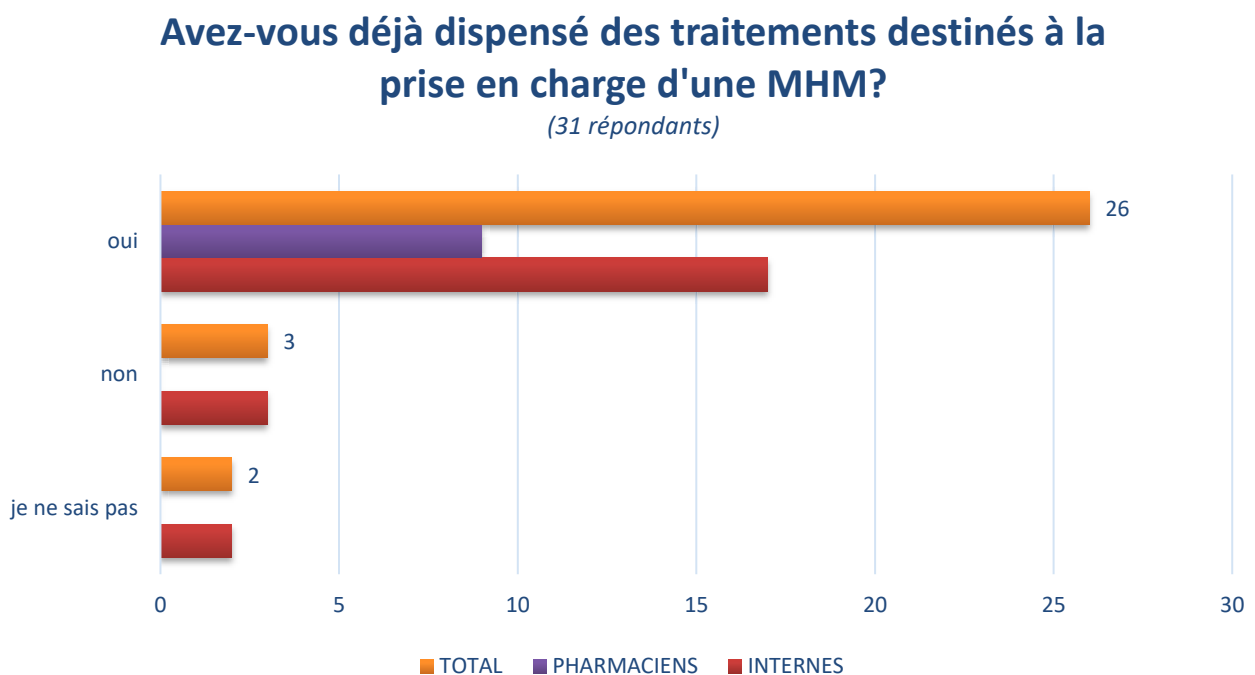


Figure 33 : Expérience de dispensation de traitements en lien avec les MHM - Questionnaire Pharmacie

p - Besoin d'outils pédagogiques

Les répondants sont unanimes concernant le besoin d'outils pédagogiques concernant les MHM. Sur question ouverte, une forte majorité se dégage en faveur de la mise à disposition de fiches de synthèse rassemblées dans un guide pratique (Figure 34).

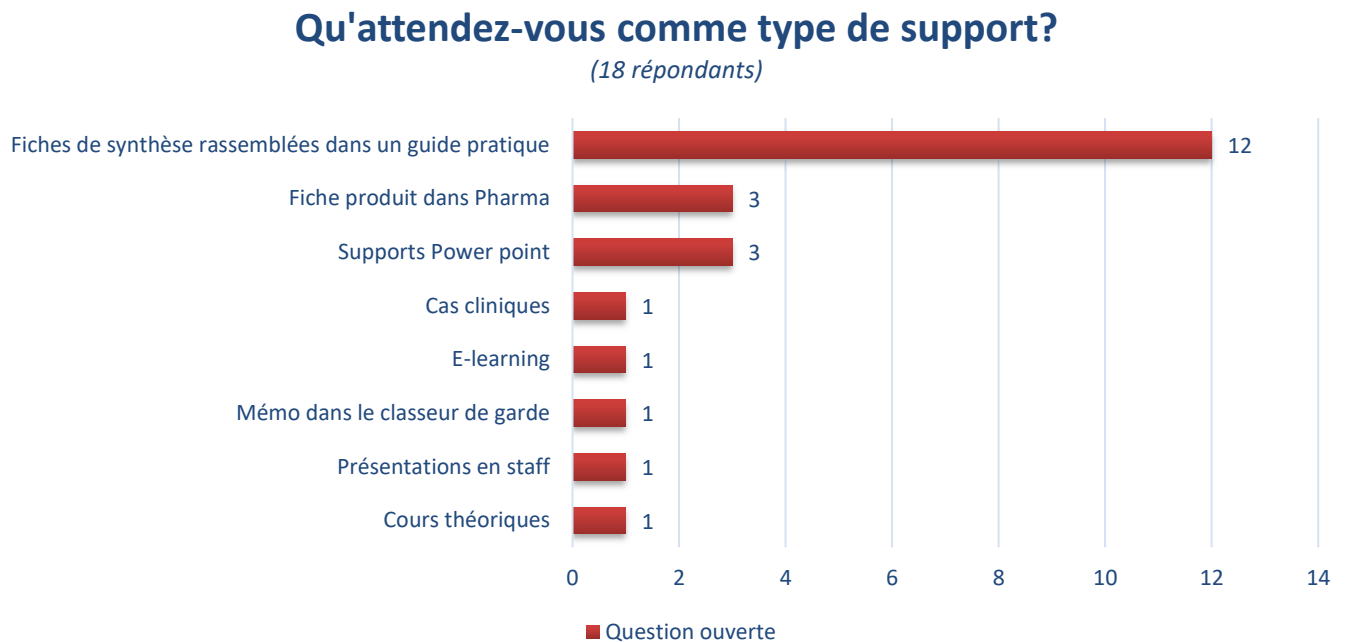


Figure 34 : Type de support de prise en charge des MHM souhaité - Questionnaire Pharmacie

### 1.3.2. Questionnaire 2 : Pédiatres

#### a) Répondants

Parmi les personnes interrogées 51% des internes en pédiatrie ont répondu à l'enquête.

Ces internes sont à différents stades de leur formation : 5% en 1<sup>e</sup> semestre d'internat, 9% en deuxième semestre, 24% en quatrième semestre, 5% en cinquième semestre, 29% en sixième semestre, 9% en septième semestre et 19% en huitième semestre (Figure 35).

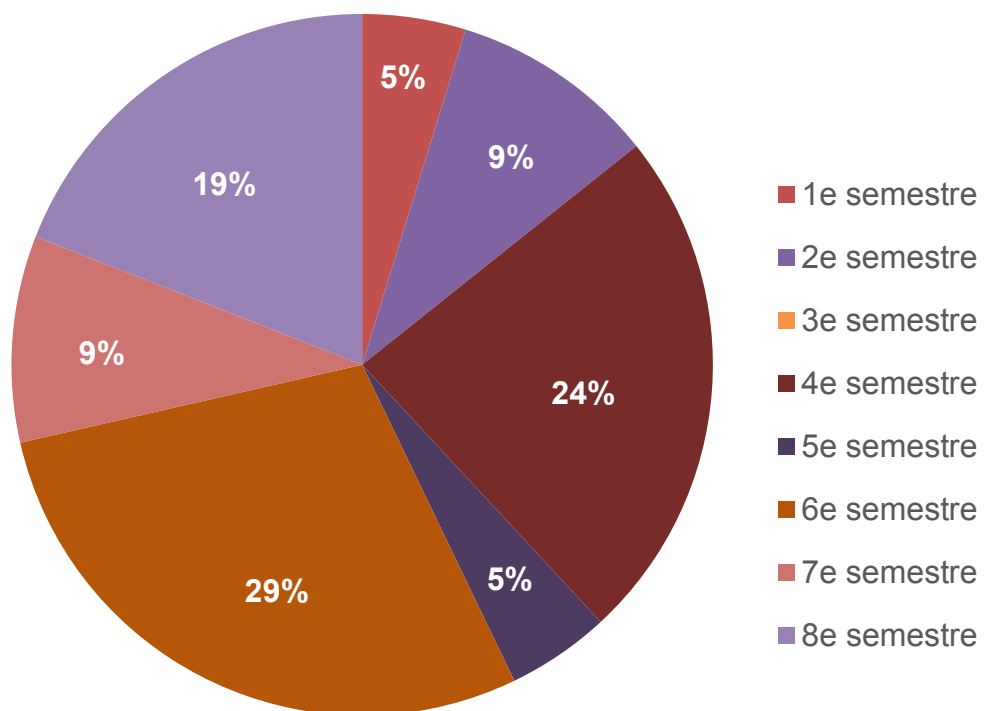


Figure 35 : Stade de formation des répondants – Questionnaire pédiatrie

## b) Réponses

### a - Nombre et fréquence des MHM

Les maladies métaboliques héréditaires sont à la fois peu fréquentes et nombreuses comme le retrouvent 76% des répondants (les bonnes réponses sont \* identifiées dans la Figure 36 et les suivantes). Une forte proportion des répondants retrouve séparément qu'elles sont peu fréquentes (n=19), et très nombreuses (n=16) (Figure 36).

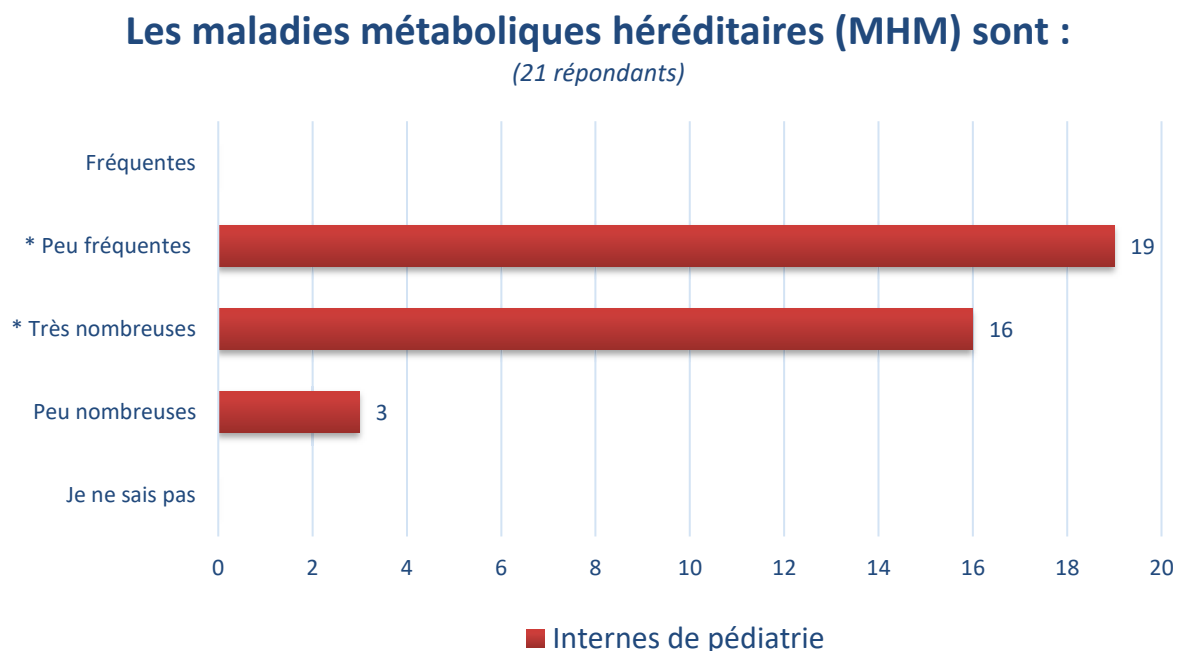


Figure 36 : Nombre et fréquence des MHM – Questionnaire pédiatrie

## b - Causes de décompensation des MHM

Concernant les facteurs de décompensation aiguë des MHM, 29 % des répondants retrouvent l'ensemble des facteurs corrects proposés. Les infections bactériennes ou virales (n=21), la fièvre (n=21), la prise d'une chimiothérapie (n=16) sont les facteurs les plus souvent sélectionnés par les répondants. La prise d'acide valproïque (n=10) ou d'une corticothérapie (n=8) ont également été citées mais dans une plus faible proportion (Figure 37).

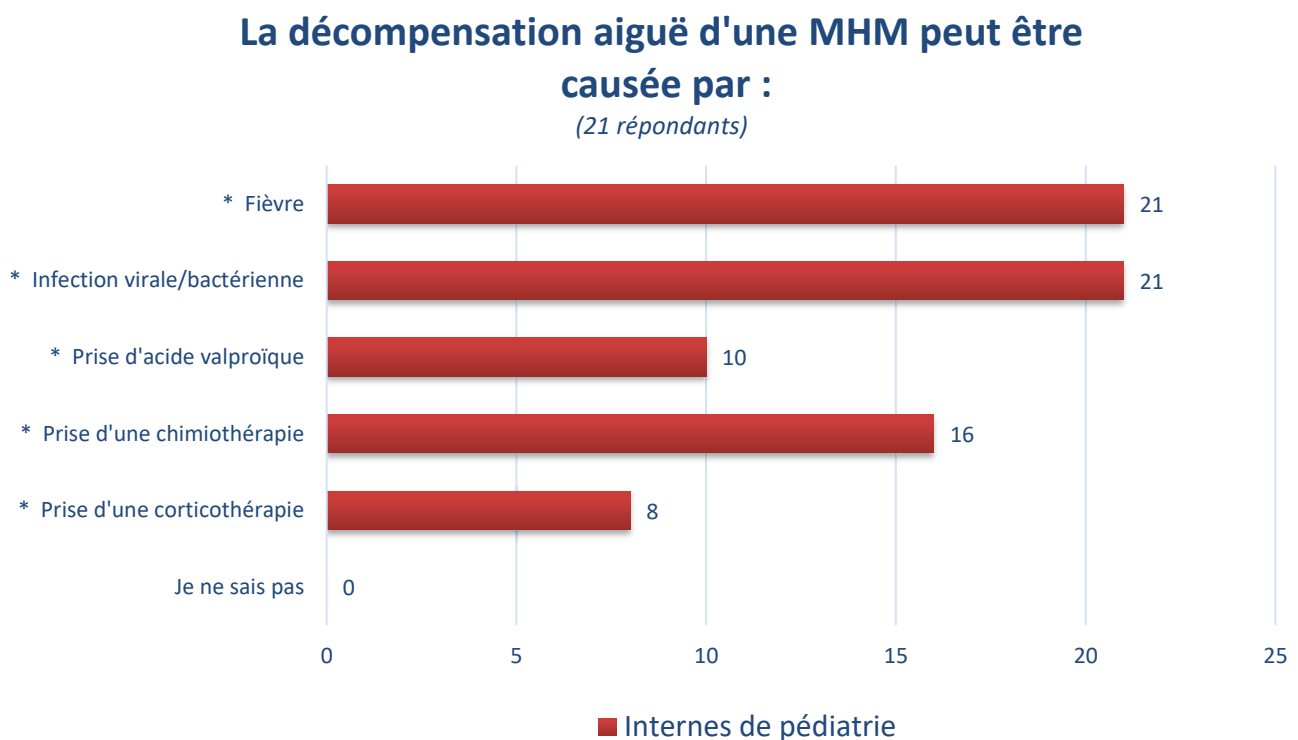


Figure 37 : Causes de décompensation aiguë de MHM – Questionnaire pédiatrie

### c - MHM à risque de décompensation

Parmi les propositions, 24% des répondants retrouvent l'ensemble des MHM à risque de décompensation. Séparément, le déficit du cycle de l'urée (n=19), le déficit de la bêta oxydation des acides gras (n=18), et la leucinose (n=15) sont retrouvés par les répondants. En revanche la phénylcétonurie est relevée par 43% des répondants. C'est une maladie métabolique héréditaire mais qui ne comporte pas de risque de décompensation (Figure 38).

#### Parmi les MHM suivantes, lesquelles sont à risque de décompensation? (21 répondants)

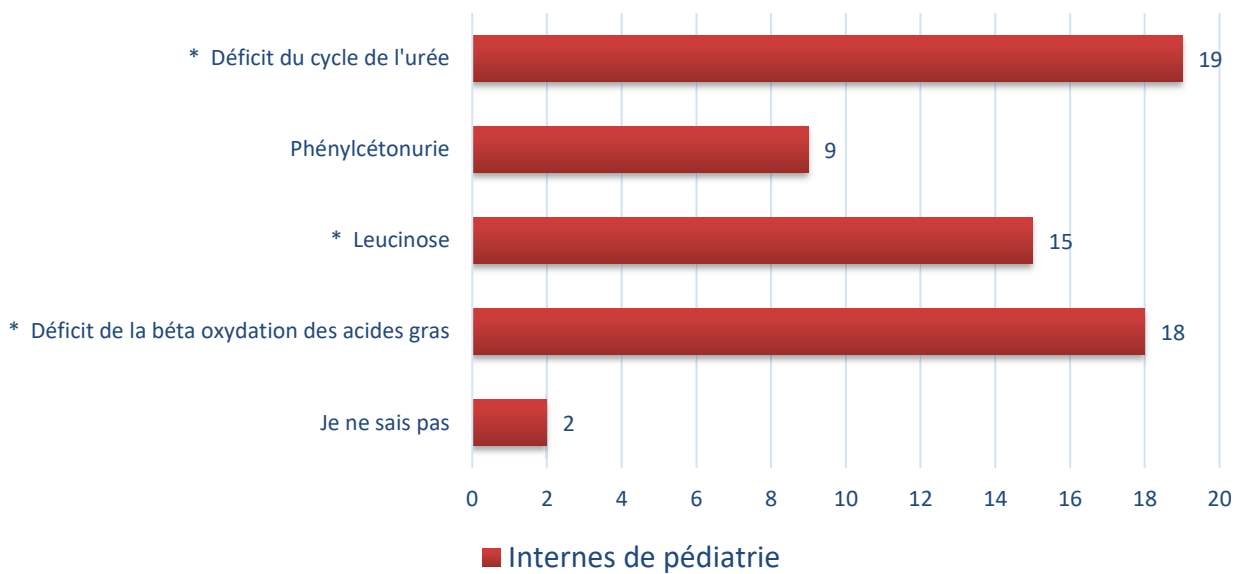


Figure 38 : MHM à risque de décompensation - Questionnaire pédiatrie



#### d - Signes cliniques de décompensation

Parmi les signes cliniques proposés, 29% des répondants relèvent l'ensemble des symptômes devant faire suspecter une MHM. Par ailleurs ils retrouvent séparément les hypoglycémies persistantes (n=21), les convulsions (n=21), le coma (n=20), l'insuffisance hépatique (n=19) et la défaillance cardiaque ou troubles du rythme (n=16) (Figure 39).

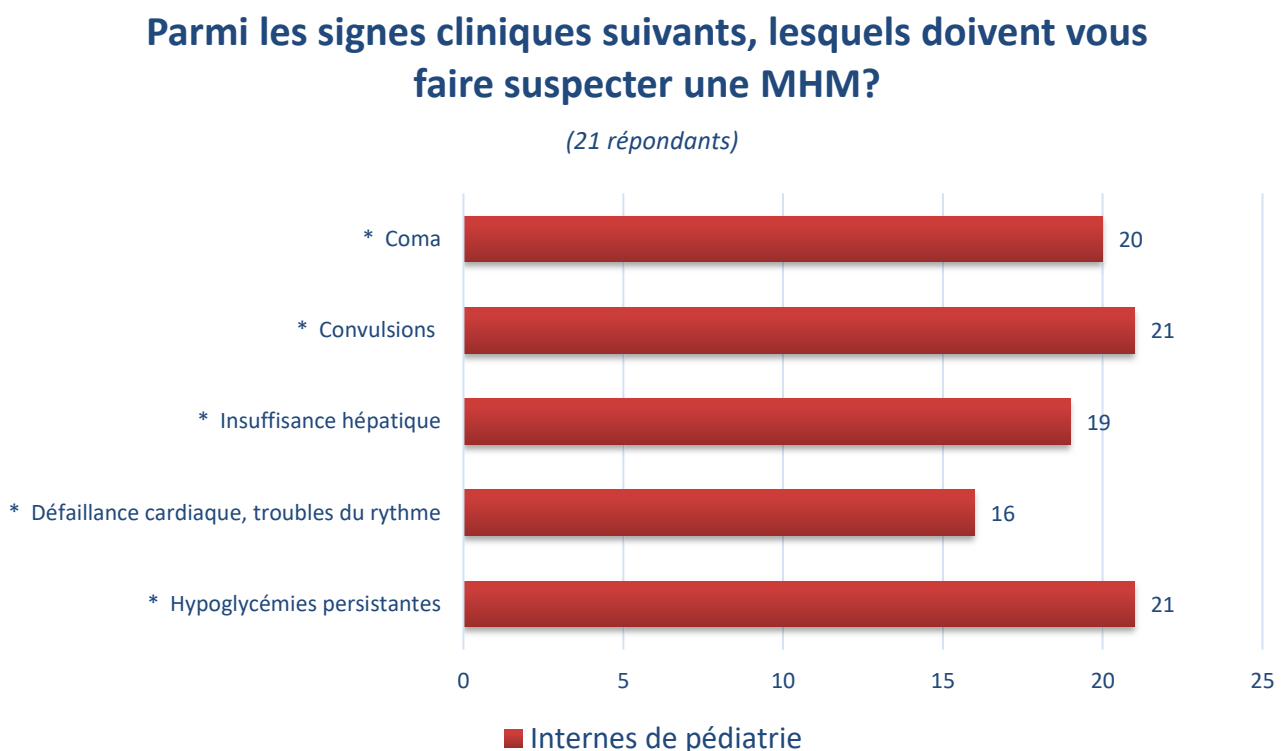


Figure 39 : Signes cliniques de décompensation - Questionnaire pédiatrie

## e - Bilan métabolique de découverte de MHM

Le bilan métabolique de découverte de MHM est complet pour 5% des répondants. Séparément le dosage de l'ammoniémie (n=21), la chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires (n=19), celle des acides organiques urinaires (n=20), la recherche de corps cétoniques (n=15) et le profil des acylcarnitines (n=14) sont correctement repris par la majorité des répondants. La biopsie de peau ne fait pas partie du bilan de première intention et n'a été sélectionnée par aucun des internes de pédiatrie (Figure 40).

### Parmi les bilans suivants, lesquels font partie du bilan métabolique de première intention?

(21 répondants)

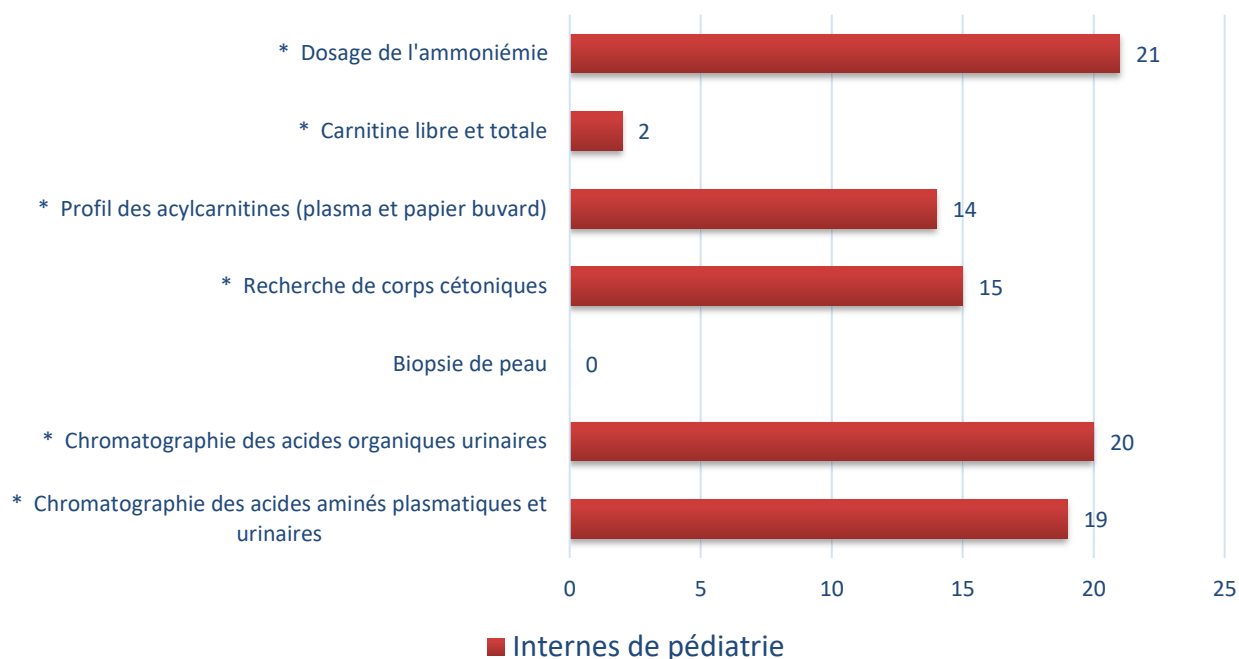


Figure 40 : Bilan métabolique de découverte de MHM - Questionnaire pédiatrie

#### f - Hyperammoniémie sans acidose ni cétose

Devant un tableau d'hyperammoniémie majeure sans acidose métabolique ni cétose, 52% des internes en pédiatrie donnent le bon diagnostic en évoquant un déficit du cycle de l'urée. Cependant 43% des répondants n'avancent aucun diagnostic (Figure 41).

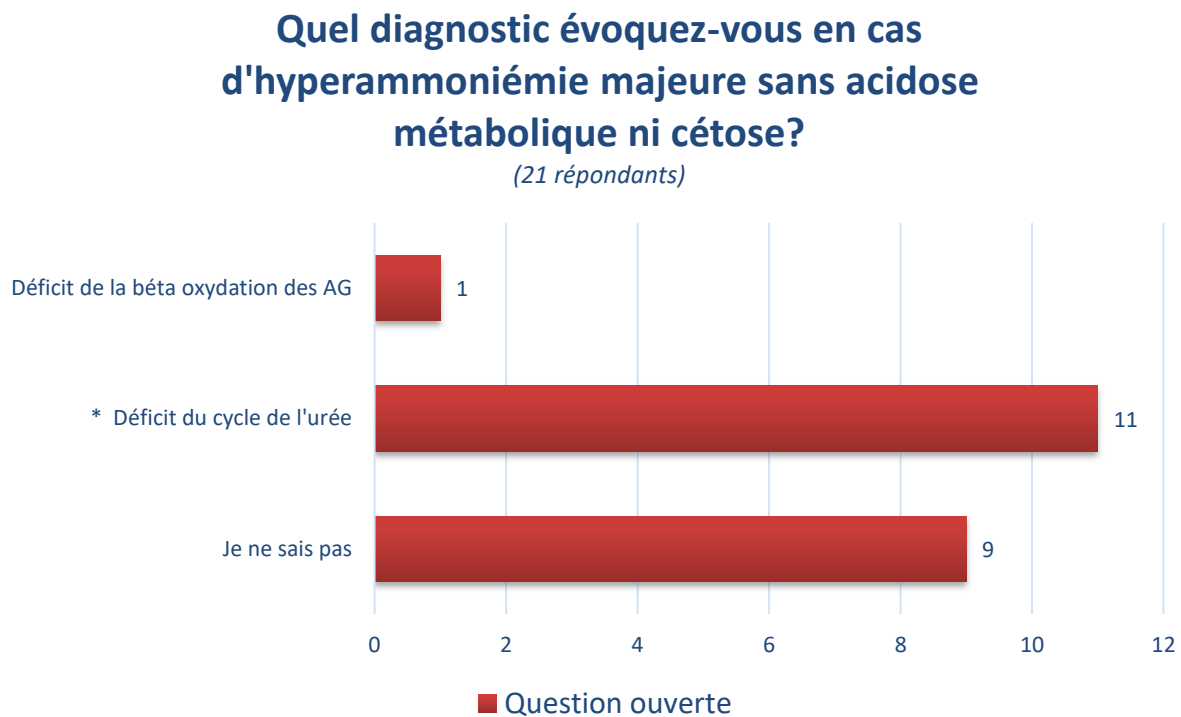


Figure 41 : Diagnostic évoqué devant hyperammoniémie sans acidose ni cétose - Questionnaire pédiatrie

g - Hypoglycémie sans cétose, hyperammoniémie, cytolysé hépatique, élévation des CPK et défaillance multiviscérale

Chez un patient présentant une hypoglycémie sans cétose, une hyperammoniémie, une cytolysé hépatique, une élévation des CPK et une défaillance multiviscérale, 48% des internes de pédiatrie donnent le bon diagnostic en évoquant un déficit de la bêta oxydation des acides gras. Cependant la même proportion de répondants n'avance aucun diagnostic (Figure 42).

**Quel diagnostic évoquez-vous en cas d'hypoglycémie sans cétose associée à une hyperammoniémie, une cytolysé hépatique, une élévation des CPK et une défaillance multiviscérale ?**

(21 répondants)

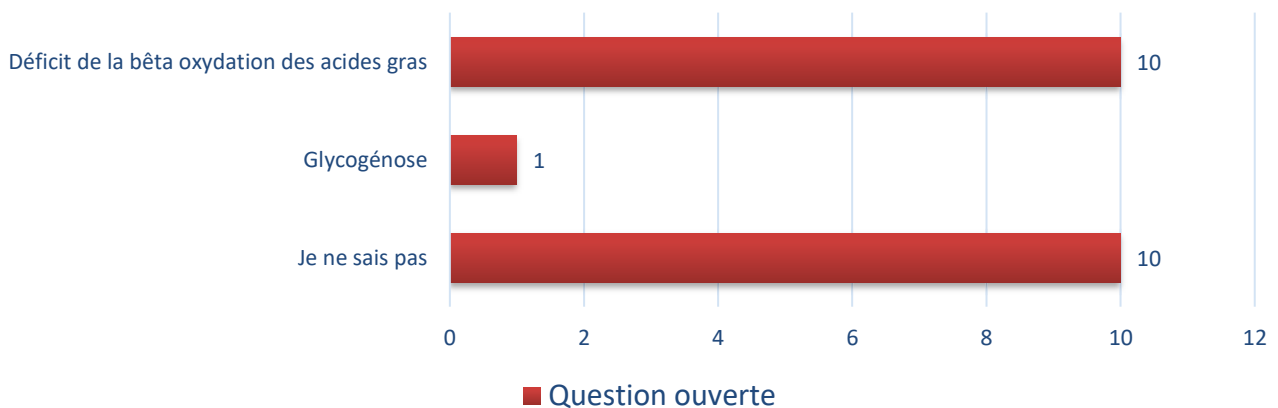


Figure 42: Diagnostic évoqué devant une hypoglycémie sans cétose, une hyperammoniémie, une cytolysé hépatique, une élévation des CPK et une défaillance multiviscérale - Questionnaire pédiatrie

#### h - Mode de révélation des MHM d'intoxication

La détresse neurologique est le mode de révélation le plus fréquent des MHM d'intoxication comme le retrouvent 76% des répondants.

#### i - La mise en œuvre du traitement des MHM aigus

Une grande majorité de répondants (95%) confirment l'urgence de la mise en œuvre du traitement des MHM aigus.

#### j - Régime d'urgence

Les objectifs du traitement d'urgence des MHM sont retrouvés par 33% des internes de pédiatrie. Ils consistent à supprimer les apports toxiques (n=16) et relancer l'anabolisme endogène par un apport énergétique suffisant (n=12). Le catabolisme endogène en revanche ne doit pas être favorisé (Figure 43).

**Vous prenez en charge un patient atteint d'une MHM aiguë. Le centre de référence des MHM vous dit de prescrire un régime d'urgence. Quel(s) est(sont) l'objectif(s)?** (21 répondants)

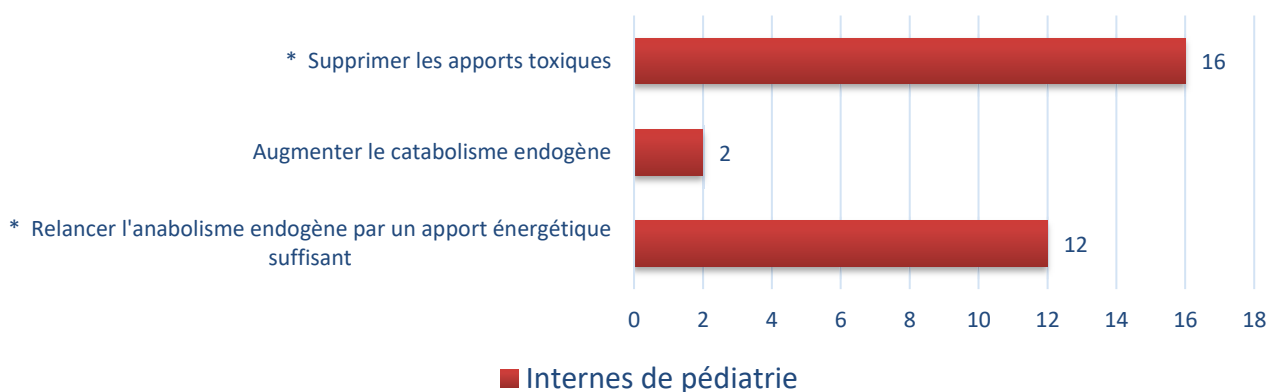


Figure 43 : Objectifs du régime d'urgence - Questionnaire pédiatrie

### k - Médicaments disponibles au CHU

La moitié des répondants pensent connaître des médicaments destinés aux MHM disponibles au CHU de Caen (52%). La L-Carnitine (Levocarnil®) (n=8), la vitamine B6 (Becilan®) (n=1) et la laronidase (Aldurazyme®) sont les médicaments spontanément cités. Une personne ne se souvient plus (Figure 44).

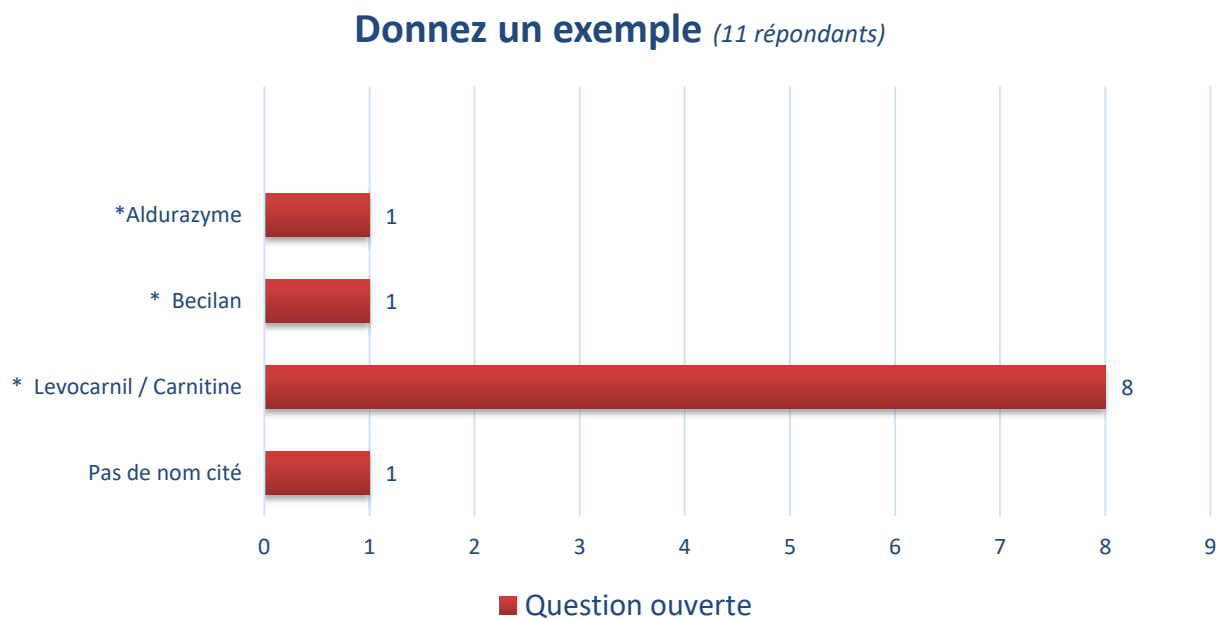


Figure 44 : Exemples de médicaments destinés aux MHM disponibles à la pharmacie - Questionnaire pédiatrie

## I - Formation au CHU de Caen

La majorité des internes répondants ont effectué un stage au CHU de Caen (86%). La plupart des internes (85%), y compris ceux n'étant pas passés en stage au CHU, confirme la présence dans le service de documents concernant la prise en charge des MHM au CHU de Caen (Figure 45).

### Selon vous, existe-t-il des documents concernant la prise en charge des MHM au CHU de Caen?

(20 répondants)

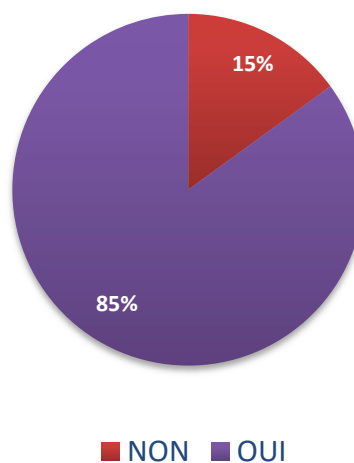


Figure 45 : Documents de prise en charge des MHM au CHU de Caen - Questionnaire pédiatrie

Une grande majorité des internes connaissent la présence des protocoles individuels de prise en charge des patients (n=12). Le classeur des régimes et le livre de référence sont également cités (n=4 ; n=4). Deux internes ayant connaissance de documents ne se prononcent pas sur leur nature (Figure 46). Les répondants connaissent l'emplacement de ces documents : aux urgences pédiatriques (n=14) et dans le service de pédiatrie (n=4) (Figure 47).

### De quels types de documents s'agit-il?

(16 répondants)

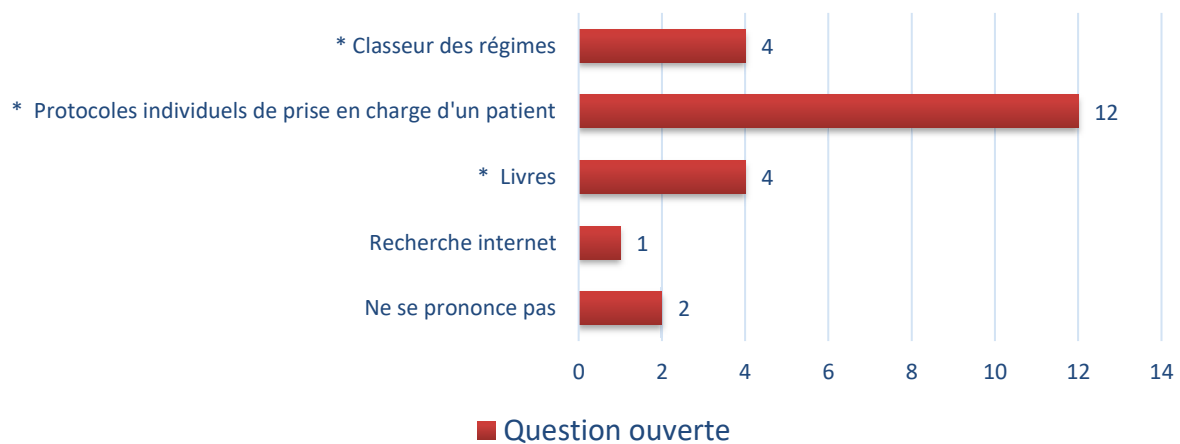


Figure 46 : Documents de référence des MHM disponibles en pédiatrie - Questionnaire pédiatrie

### Où sont-ils rangés?

(14 répondants)

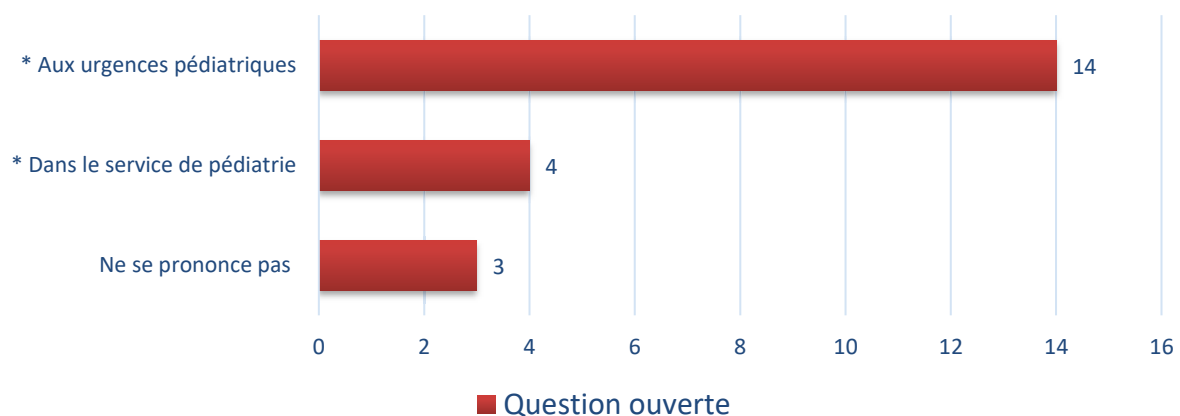


Figure 47 : Lieu de rangement des documents de prise en charge des MHM – Questionnaire pédiatrie



### m - Expérience de prise en charge de patient MHM

Une forte proportion d'internes a déjà traité un patient atteint de MHM durant leur formation (76%) (Figure 48), principalement des déficits de la bêta oxydation des acides gras (n=12) et des cas de leucinose (n=6) (Figure 49).

### Avez-vous déjà pris en charge un enfant atteint d'une MHM ? (21 répondants)

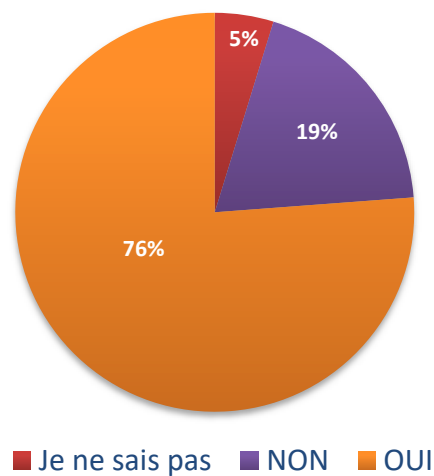


Figure 48 : Expérience de prise en charge de patient atteint de MHM - Questionnaire pédiatrie

### De quelle pathologie s'agissait-il? (14 répondants)

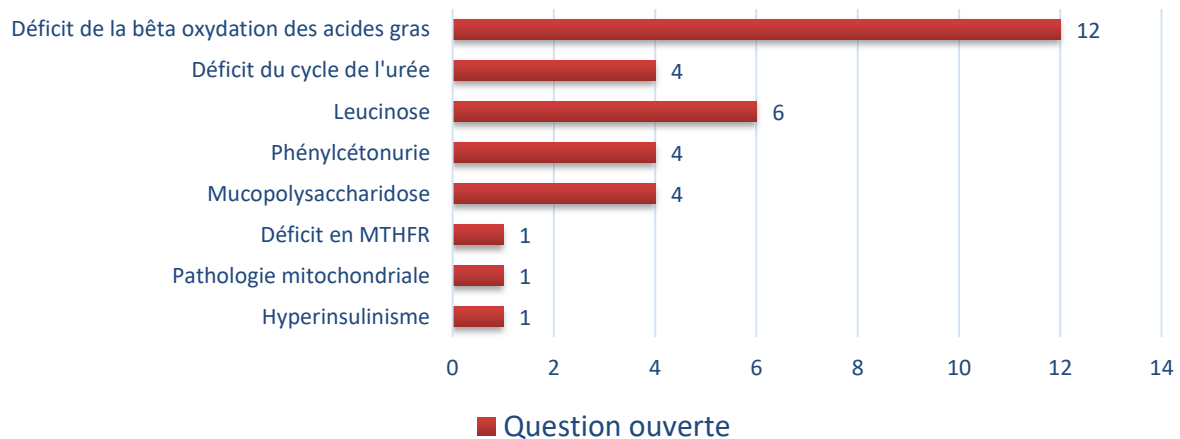


Figure 49 : Pathologies MHM déjà traitées - Questionnaire pédiatrie

n -Besoin d'outils pédagogiques

Les répondants sont unanimes concernant le besoin d'outils pédagogiques concernant les MHM.

## **2 Revue des dossiers des patients atteints de MHM-RD**

### **2.1. Introduction**

Afin d'établir un état des lieux des passages au CHU de Caen pour décompensation de MHM, nous effectuons une revue des dossiers cliniques. Cette analyse rétrospective a pour objectif d'évaluer les symptômes, les principales causes de décompensation et le nombre d'hospitalisations qui s'en suivent.

### **2.2. Méthode**

Sont recrutés tous les patients atteints de MHM-RD suivis au CHU depuis janvier 2005. Leurs passages depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005 sont recueillis auprès du Département d'Information Médicale (DIM), puis analysés selon les codages de la Classification Internationale des Maladies version 10 (CIM10), et l'examen des comptes rendus d'hospitalisation.

Par ailleurs, nous croisons ces informations avec la liste de la file active des patients MHM-RD suivis par la pédiatre référente des MHM du CHU de Caen.

Nous analysons tous les comptes rendus de consultation et d'hospitalisation de ces patients disponibles dans USV2 CROSSWAY® afin de rechercher les épisodes de décompensation de leur MHM. Nous relevons les facteurs de décompensation, les symptômes présentés, la nécessité d'un traitement d'urgence et la durée d'hospitalisation au décours. Les données sont analysées sous Microsoft Excel 2016®.

## **2.3. Résultats**

### **2.3.1. Revue des hospitalisations**

Nous obtenons auprès du DIM une liste de 131 068 hospitalisations au CHU de Caen sur la période choisie. Le calcul de l'âge du patient lors de son hospitalisation permet de sélectionner les patients pédiatriques, laissant 5347 passages compatibles. Le filtrage des codes CIM10 présents dans cette liste nous donne 1008 codages différents. Parmi cette liste nous sélectionnons les 24 codages en rapport avec les MHM. La sélection de ces codages dans la liste des 5347 passages nous référence 160 passages différents (Figure 50).

### **2.3.2. Revue des consultations**

La file active des patients suivis par le pédiatre référent du CHU dénombre 75 patients atteints de MHM dont 22 sont à risque de décompensation.

### **2.3.3. Association des deux listes**

La combinaison de ces listes rassemble 112 patients différents. La lecture de leurs 827 comptes rendus de consultation ou d'hospitalisation disponibles dans USV2 CROSSWAY® nous permet d'exclure les patients n'ayant pas décompensé et les erreurs de codages. Cette analyse retrouve 23 patients atteints de MHM-RD ayant présenté 139 épisodes de décompensation (ED). Pour chacun de ces épisodes nous relevons les facteurs de décompensation, les symptômes présentés, la nécessité d'un traitement d'urgence et la durée d'hospitalisation au décours.

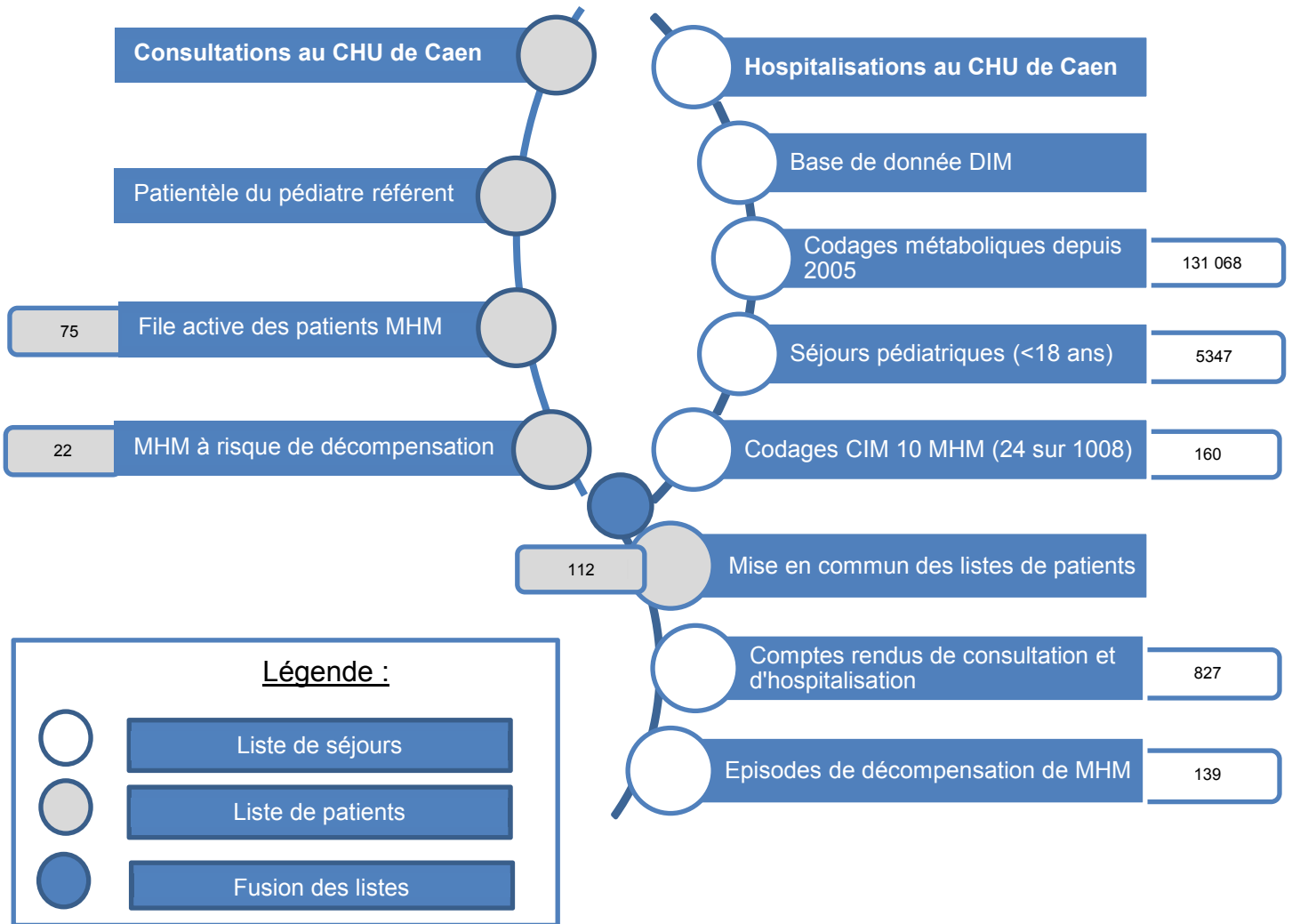


Figure 50 : Algorithme de sélection des dossiers de passages au CHU de Caen pour décompensation de MHM-RD

## **2.4. Analyse des données (23 patients - 139 ED)**

### **2.4.1. Symptômes présentés**

Pour chaque épisode de décompensation analysé, nous relevons depuis les comptes rendus les 3 symptômes principaux présentés (Figure 51). La revue des passages pour décompensation de MHM expose un panel de 26 présentations différentes. Les vomissements (n=58), la fièvre (n=50), l'anorexie (n=36), l'asthénie (n=24) et la diarrhée (n=12) sont les principaux symptômes présentés lors de ces épisodes de décompensation. Les troubles du comportement sont également fortement représentés. Ils rassemblent les comportements inhabituels ou inappropriés (n=10), la somnolence (n=5) et l'enfant geignard (n=3). Une absence totale de symptômes ressort dans une proportion non négligeable des épisodes (n=7) (découverte totalement fortuite ou au cours d'un suivi régulier programmé).

### **2.4.2. Diagnostic causal retenu de décompensation de MHM**

Le diagnostic causal de décompensation retenu est dans la plupart des cas d'origine infectieuse : pharyngite (n=25) ; gastro-entérite (n=14) ; autre virose (n=11) ; angine (n=3). Par ailleurs l'écart de régime est représenté de façon notoire (n=17). Les épisodes de décompensation peuvent également être liés à la découverte de la maladie métabolique héréditaire (n=12). Dans de nombreux cas la décompensation n'est liée à aucun facteur déclenchant identifié au cours de l'hospitalisation (n=24) (Figure 52).

## Symptômes présentés lors des décompensations de MHM

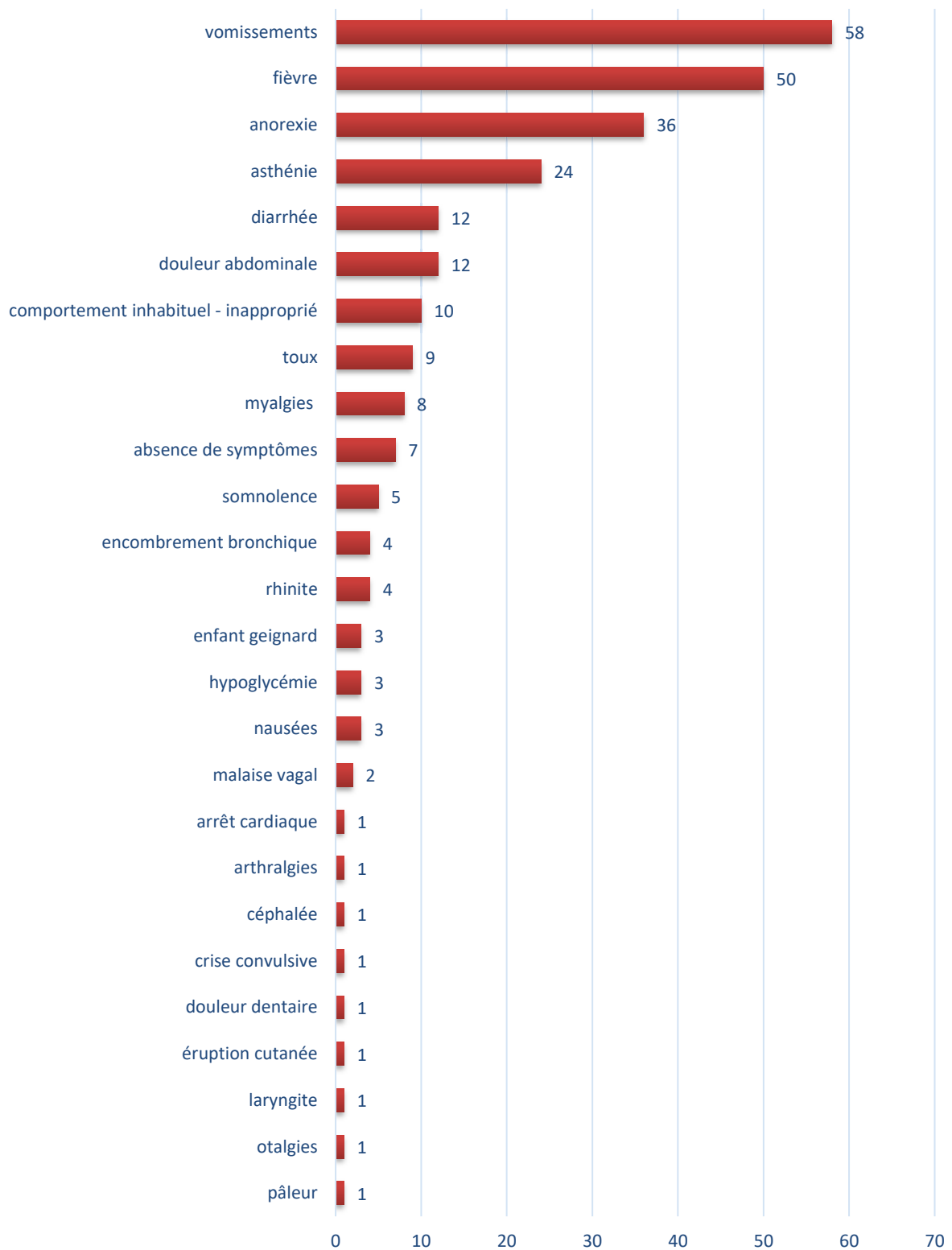


Figure 51 : Principaux symptômes présentés lors des décompensations de MHM-RD

## Diagnostic causal retenu de décompensation de MHM

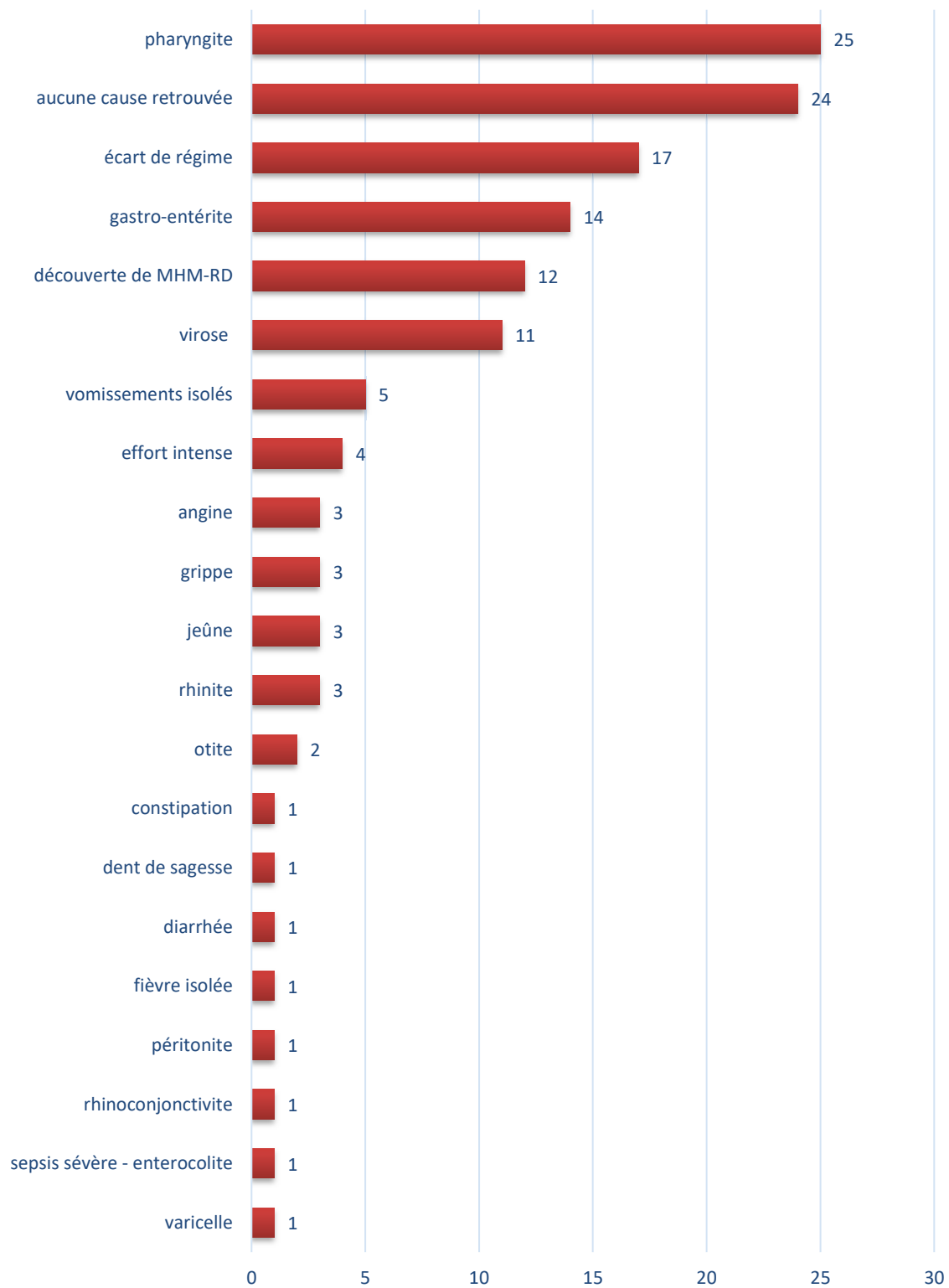


Figure 52 : Diagnostic causal retenu de décompensation de MHM



### 2.4.3. Episodes de décompensation selon l'âge et la durée d'hospitalisation

Cette étude montre que deux groupes de décompensation selon l'âge se dessinent, de 0 à 6 ans puis de 12 à 17 ans (Figure 53). La durée d'hospitalisation au décours d'une décompensation est souvent courte (moyenne 5,23 jours écart type 9,67). Quelques hospitalisations plus longues concernent les nouveau-nés, au moment du bilan de découverte de la maladie métabolique avec pour certains patients un transfert au centre de référence (Figure 54).

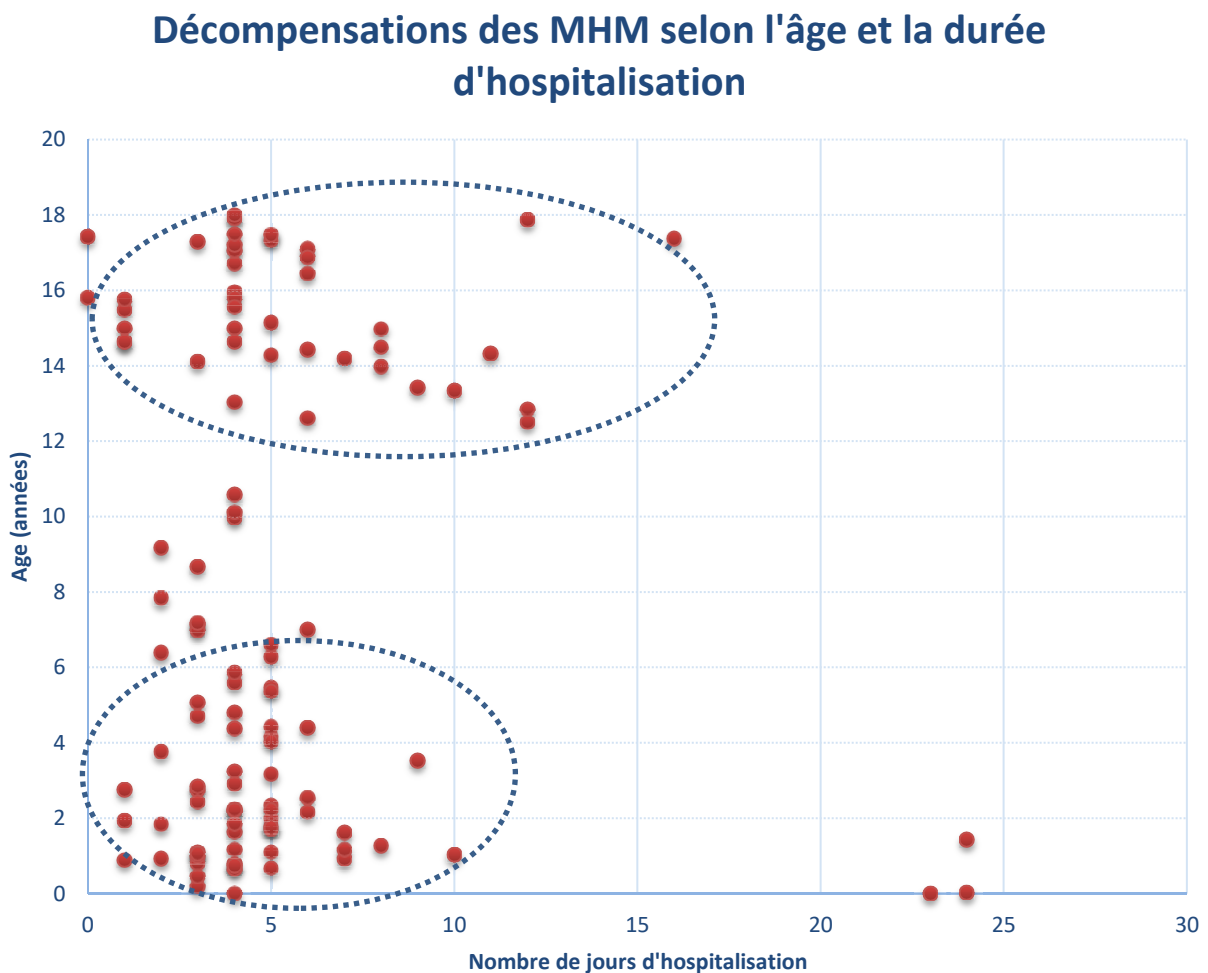


Figure 53: Répartition des décompensations de MHM selon l'âge du patient et la durée d'hospitalisation

## Nombre d'hospitalisations en fonction de leur durée

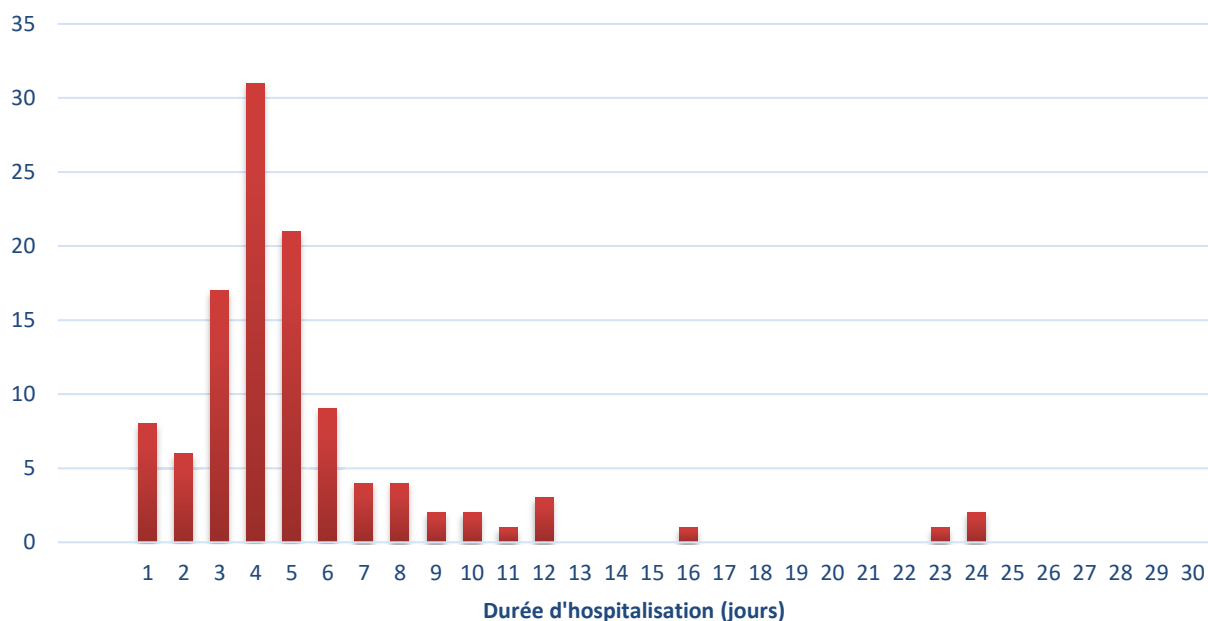


Figure 54: Nombre d'hospitalisations pour décompensation de MHM en fonction de leur durée

### 2.4.1. Episodes de décompensation selon la saisonnalité

Sur la période de 10 ans étudiée, les épisodes de décompensation de MHM ont lieu principalement durant la saison hivernale (Figure 55).

## Saisonnalité des épisodes de décompensation

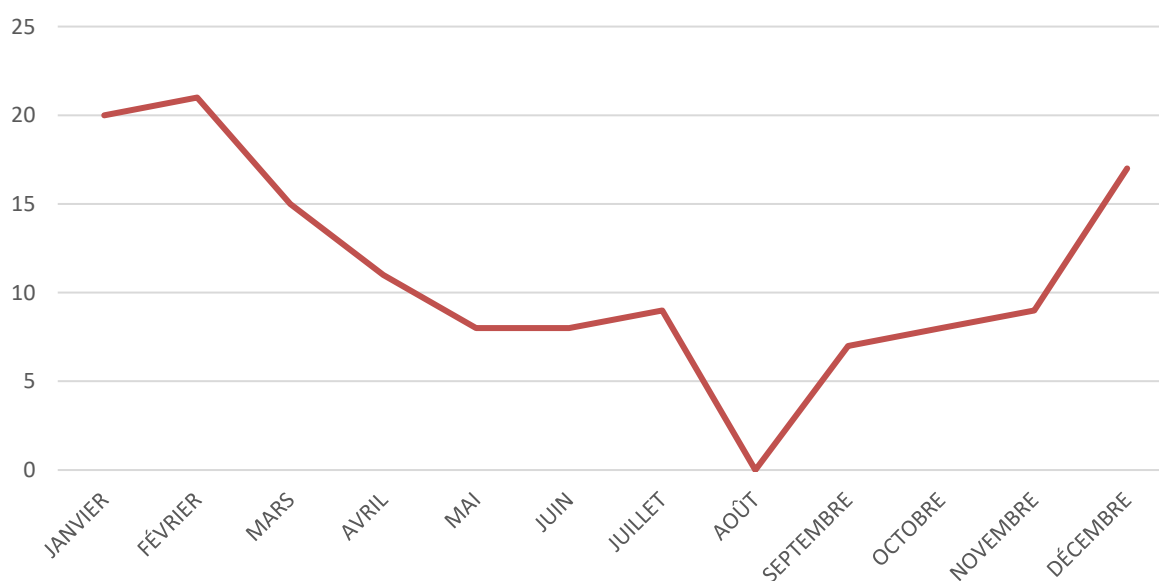


Figure 55 : Répartition des épisodes de décompensation de MHM-RD en fonction de la saisonnalité

### **2.4.2. Evolution du nombre de décompensations sur 10 ans**

Le nombre de décompensations de MHM suivies au CHU de Caen est en constante augmentation depuis 10 ans, atteignant un maximum de 28 épisodes en 2016 (Figure 56).

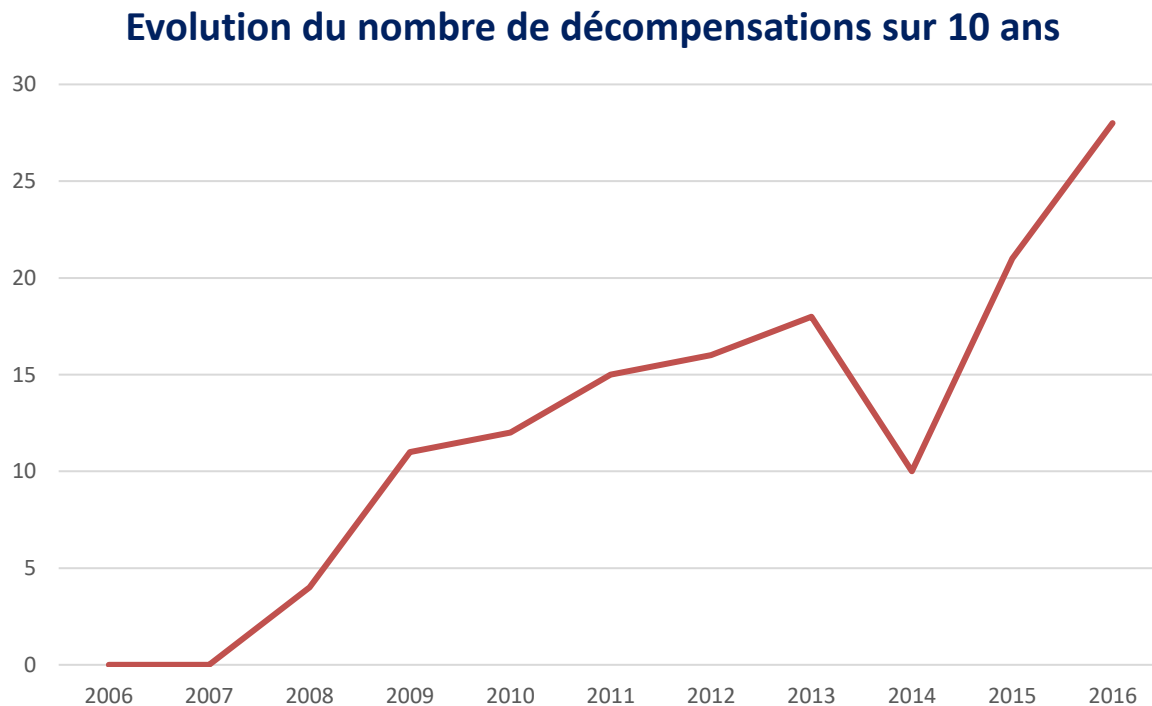


Figure 56: Evolution du nombre de décompensations de MHM sur 10 ans au CHU de Caen

### **2.5. Analyse en sous-groupes des décompensations de MHM-RD**

Nous effectuons une revue des épisodes de décompensation, pour chacune des neuf MHM-RD différentes étudiées, selon les symptômes, le diagnostic de décompensation retenu, la durée d'hospitalisation et l'âge du patient. Cette analyse en sous-groupes a pour objectif de dégager les particularités propres à chacune de ces MHM-RD lors de leurs épisodes de décompensation.

#### **2.5.1. Répartition selon le type de MHM-RD**

La proportion de patients atteints de chaque catégorie de MHM-RD est représentée dans la Figure 57. La moitié des patients sont atteints d'un déficit du cycle de l'urée

(31%) ou de la bêta oxydation (22%). Suivent ensuite la leucinose (9%), l'acidurie isovalérique (13%), la glycogénose de type 1 (9%). Le déficit en mévalonate kinase, la fructosémie, l'acidurie glutarique et les anomalies de la cétolyse représentent chacun 4% des patients (Figure 57).

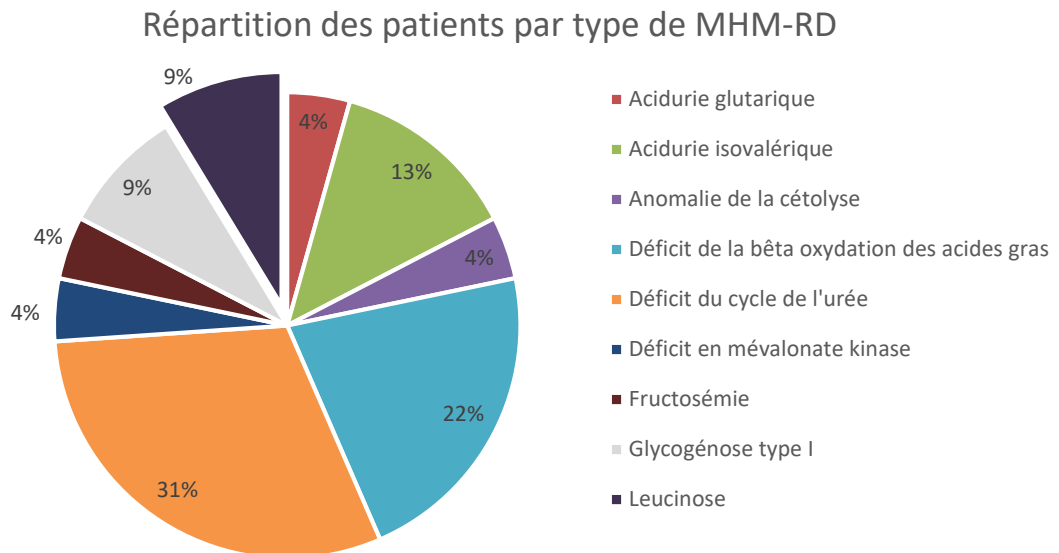


Figure 57 : Répartition globale des patients par type de MHM-RD

L'analyse rassemble 9 types de MHM-RD. Les décompensations analysées sont issues principalement du déficit du cycle de l'urée (37%), du déficit de la bêta oxydation des acides gras (25%), de la leucinose (14%). Les autres maladies étudiées (le déficit en mévalonate kinase, les anomalies de la cétolyse, les aciduries glutarique et isovalérique, la fructosémie et la glycogénose type I) se partagent le quart des décompensations restantes (Figure 58).

### Représentation globale des épisodes de décompensation

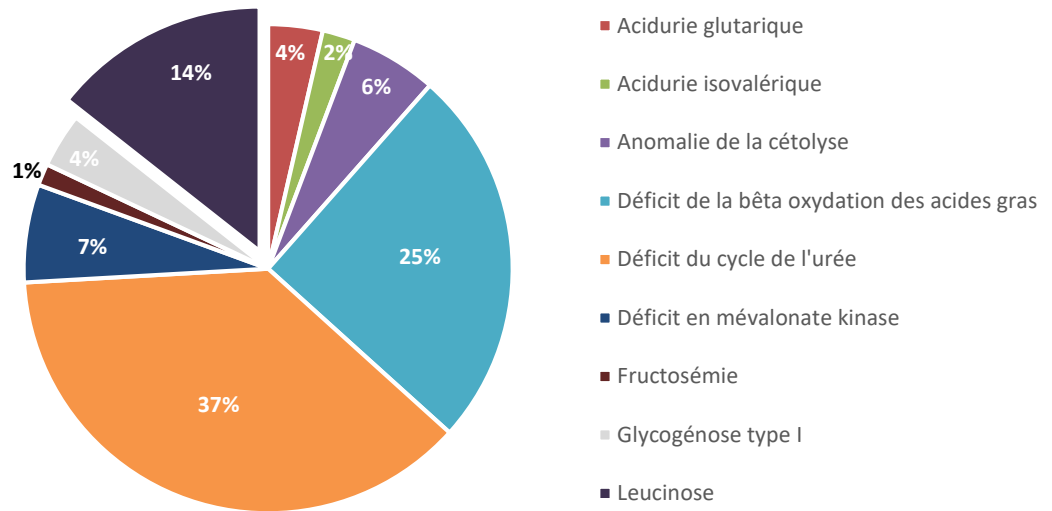


Figure 58 : Représentation globale des épisodes de décompensation de MHM-RD

La variabilité des effectifs de patients représentant chacune des maladies influe sur la représentation de leurs décompensations respectives. Nous recherchons la proportion de décompensation par maladie en tenant compte du nombre de malades pour chaque maladie. La proportion de décompensation, à incidence identique, est équivalente pour chacune des maladies, à l'exception de trois d'entre elles : l'acidurie isovalérique, la fructosémie et la glycogénose de type 1 (Figure 59).

### Représentation globale des épisodes de décompensation

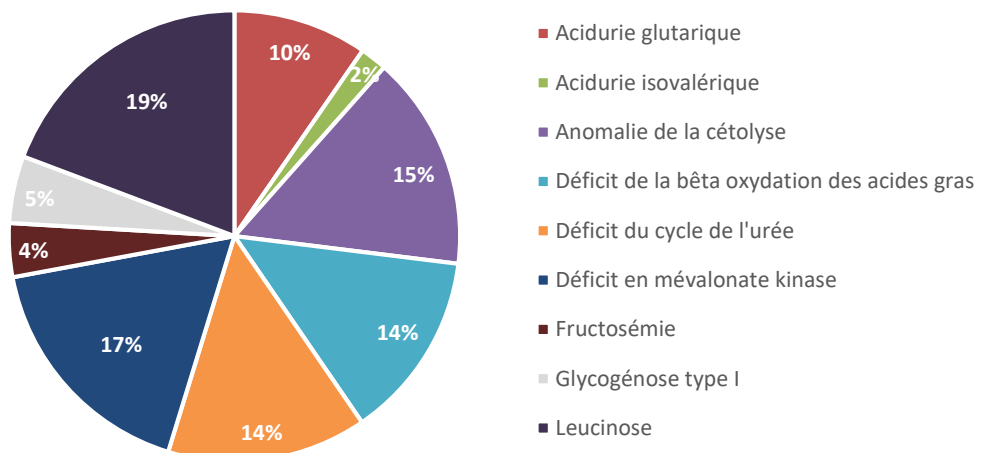


Figure 59 : Proportion de décompensation par MHM-RD à incidences identiques

**a) Décompensations d'acidurie glutarique (1 patient – 5 ED)**

Les principaux symptômes présentés dans les épisodes de décompensation des aciduries glutariques observés suivent la tendance globale des autres MHM-RD avec des vomissements (n=2), de la fièvre (n=2) et de la diarrhée (n=2) (Figure 60). Les diagnostics posés sont d'origine infectieuse (pharyngite n=2 ; grippe n=1 ; gastroentérite n=1) (Figure 61). La découverte de l'acidurie glutarique représente également un des épisodes étudiés. Les épisodes de décompensation sont rares (n=5) avec un âge compris entre 1 et 2 ans (Figure 62). La durée d'hospitalisation au décours d'une décompensation de la maladie est comprise entre 4 et 8 jours (Figure 63).

**b) Décompensations d'acidurie isovalérique (3 patients – 3 ED)**

Les épisodes de décompensation d'acidurie isovalérique retrouvés se manifestent par des symptômes frustrés et non spécifiques (anorexie n=1 ; somnolence n=1 ; découverte fortuite au cours du suivi n=2) (Figure 60). Ces décompensations sont marquées également par l'absence de diagnostic causal retrouvé (n=2) (Figure 61). Un épisode correspond à celui de découverte de la maladie et son transfert au centre de référence. En revanche les autres épisodes de décompensation n'ont pas nécessité d'hospitalisation au décours (Figure 62).

## Symptômes présentés - analyse par type de MHM-RD

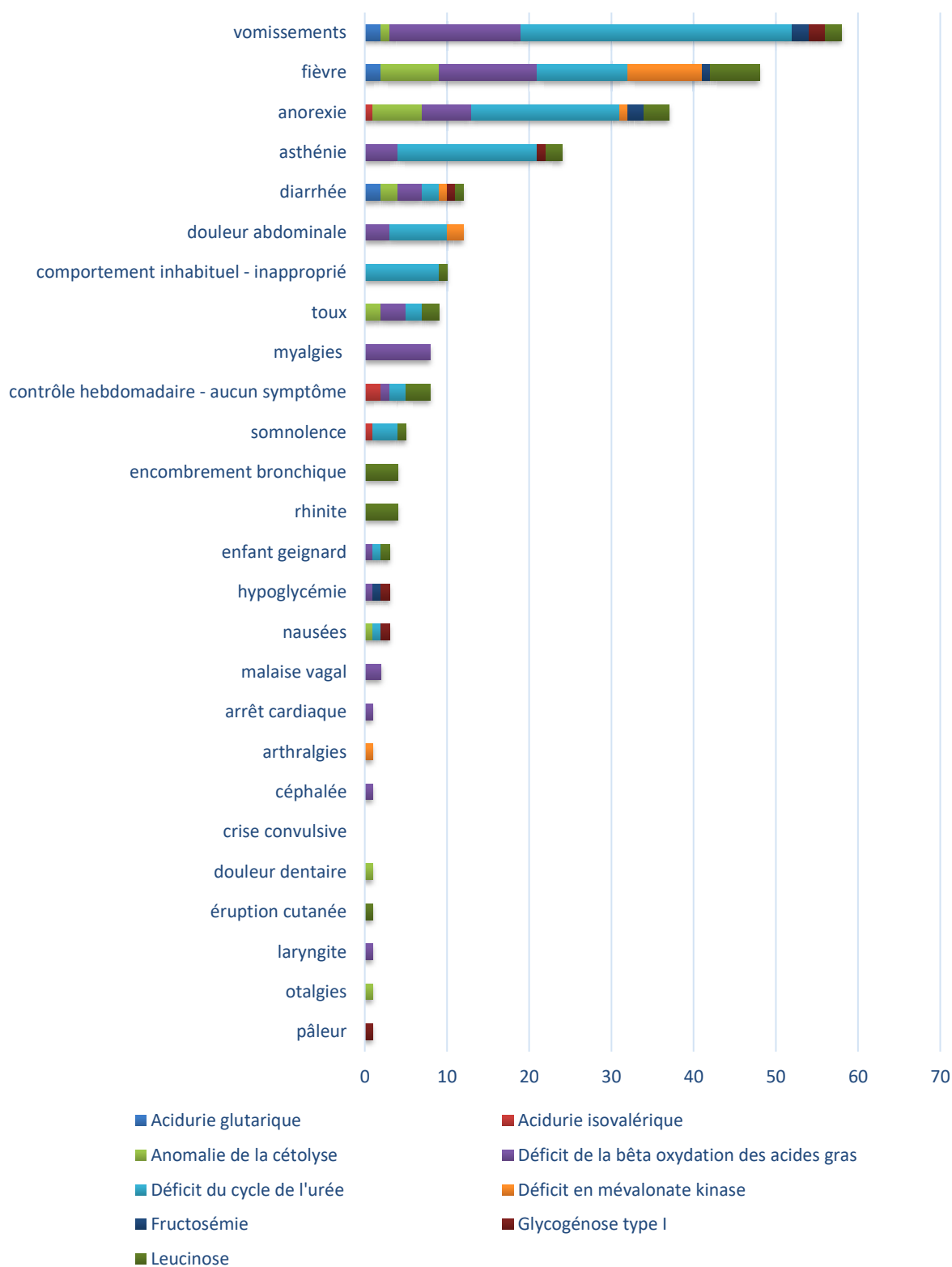


Figure 60 : Analyse des symptômes présentés lors des décompensations selon le type de MHM-RD

## Diagnostic causal de décompensation retenu -analyse par type de MHM-RD

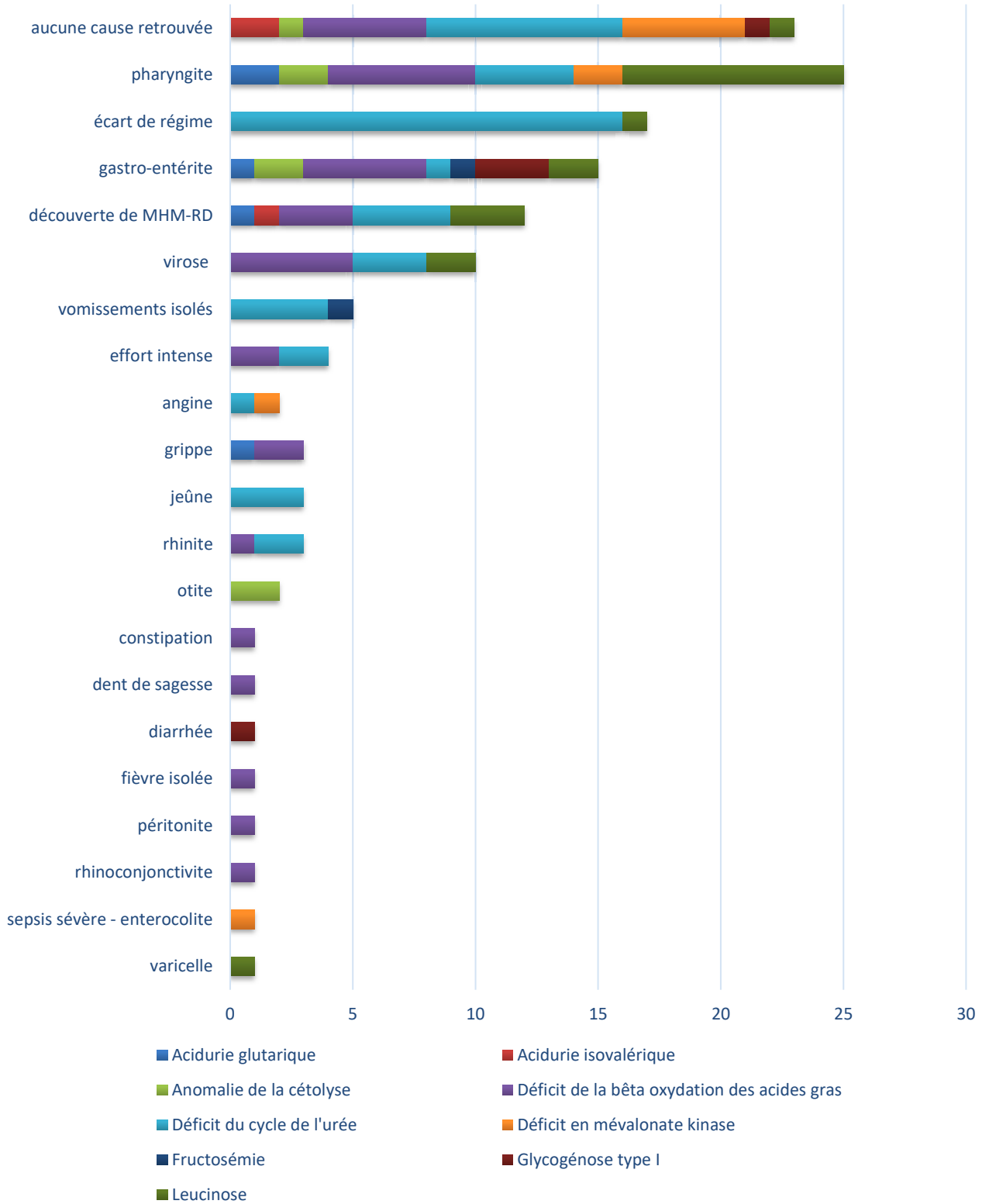


Figure 61 : Diagnostic causal de décompensation selon le type de MHM-RD



## Représentation des durées d'hospitalisations pour décompensation de MHM en fonction de l'âge du patient et sa maladie métabolique

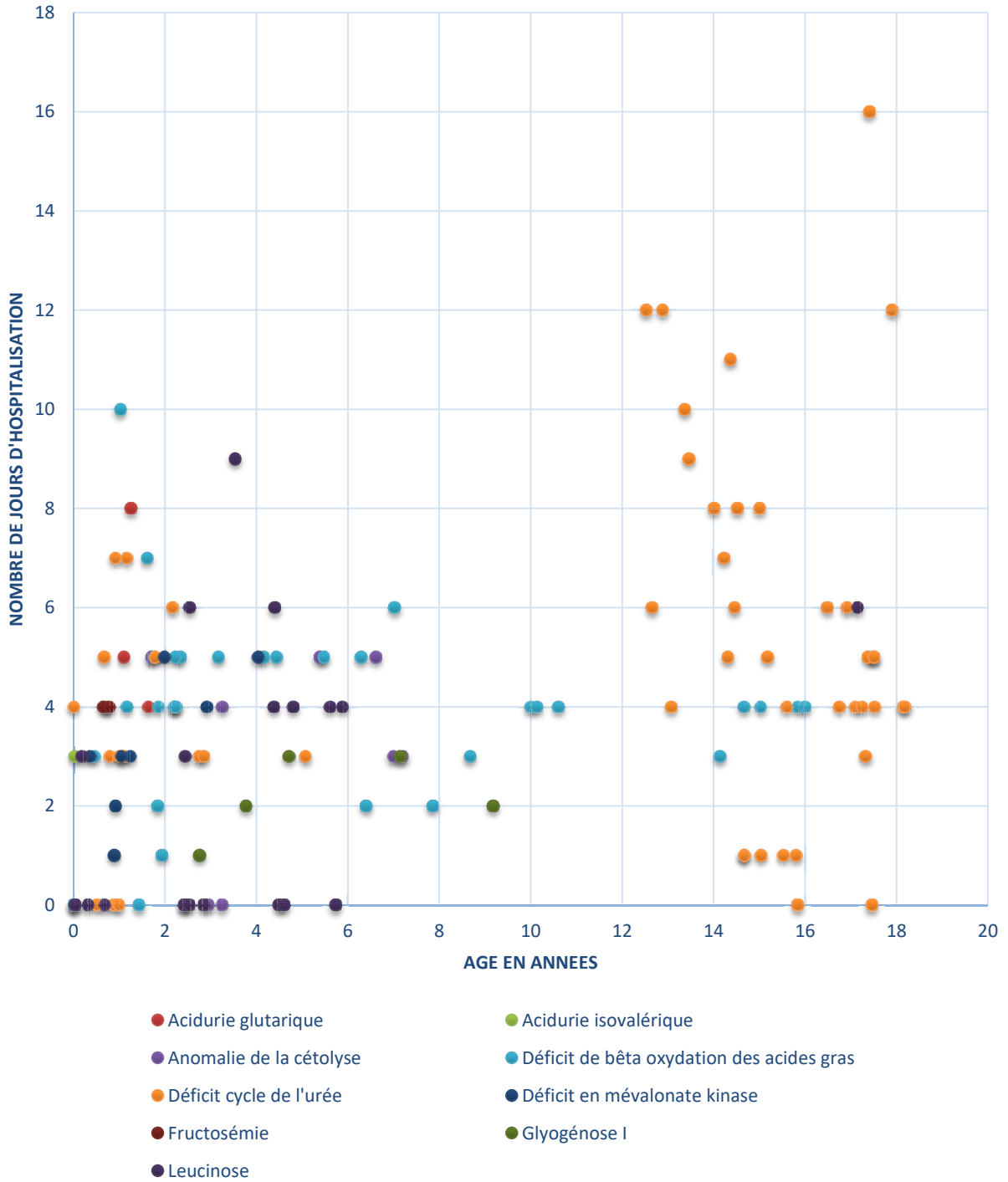


Figure 62 : Analyse des décompensations par âge et durée d'hospitalisation selon le type de MHM-RD

### c) Décompensations en cas d'anomalie de la cétolyse (1 patient - 8 ED)

Lors de ses épisodes de décompensation, le patient atteint présente principalement de la fièvre (n=7) et des symptômes digestifs : anorexie et troubles alimentaires (n=6), diarrhée (n=2), nausées (n=1), vomissements (n=1) ; mais également toux (n=2) et douleurs dentaires (n=1) (Figure 60). Le facteur déclenchant identifié est majoritairement infectieux : pharyngite (n=2), gastroentérite (n=2), otite (n=2) (Figure 61). La cause n'est pas retrouvée pour un épisode de décompensation. Ces épisodes observés sont survenus entre 1 et 8 ans (Figure 62) et l'hospitalisation au décours varie de 0 (n=2) à 5 jours (Figure 63).

#### Décompensation par âge et durée d'hospitalisation pour l'acidurie glutarique, l'acidurie isovalérique, les anomalies de la cétolyse et la fructosémie

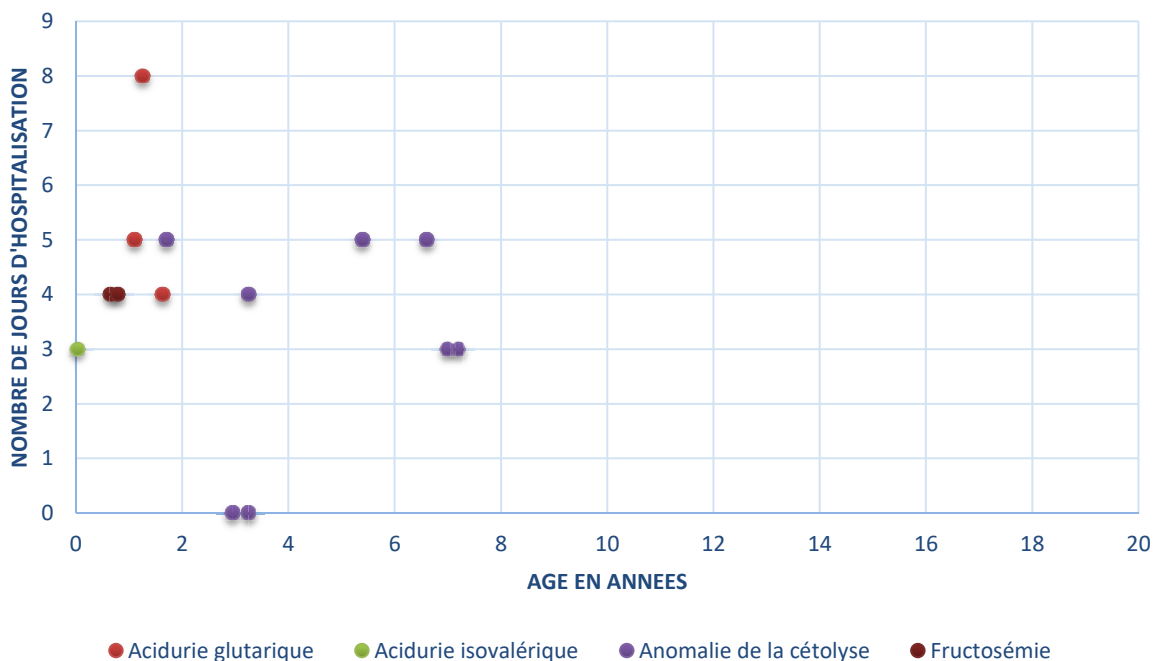


Figure 63 : Analyse des décompensations par âge et durée d'hospitalisation - représentation de 4 MHM-RD

#### **d) Décompensations de déficit de la bêta-oxydation des acides gras (5 patients – 35 ED)**

Les symptômes présentés dans les épisodes de décompensation de déficit de la bêta-oxydation des acides gras sont variés (Figure 60). On retrouve principalement des vomissements (n=16), de la fièvre (n=12), et des myalgies en part importante et spécifique (n=8 sur 8 épisodes retrouvés toutes MHM-RD confondues). Viennent ensuite l'anorexie (n=6), l'asthénie (n=4), la diarrhée (n=3), les douleurs abdominales (n=3), la toux (n=3), le malaise (n=2), les céphalées (n=1), la laryngite (n=1) et le comportement geignard (n=1). Un épisode de décompensation se manifeste par un arrêt cardiaque (n=1), qui correspond au mode de découverte de la maladie chez ce patient.

Les causes de décompensation identifiées sont, ici également, souvent d'origine infectieuse (Figure 61) : pharyngite (n=6), gastroentérite (n=5), virose (n=5), grippe (n=2), péritonite (n=1), rhinite (n=1), conjonctivite (n=1), fièvre isolée (n=1). Pour deux épisodes, la pratique d'un effort intense est identifiée comme cause de décompensation. Par ailleurs aucune cause de décompensation n'est retrouvée pour 5 épisodes tandis que 3 décompensations révèlent la maladie.

Les épisodes de décompensations observés sont notoirement étalés entre la naissance et l'âge de 16 ans (Figure 64). La durée d'hospitalisation au décours reste stable autour de la moyenne de 4,70 jours (Ecart type 3,88 ; [0-24]).

## Décompensation par âge et durée d'hospitalisation pour les déficits de la bêta oxydation des acides gras et du cycle de l'urée

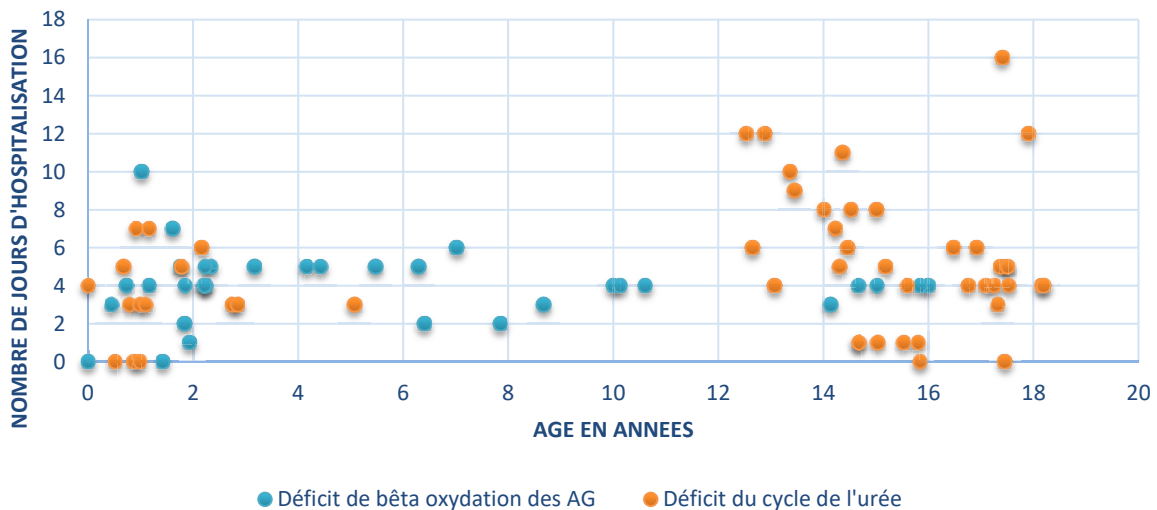


Figure 64: Analyse des décompensations par âge et durée d'hospitalisation - Les déficits de la bêta oxydation des acides gras et du cycle de l'urée

### **e) Décompensations en cas de déficit du cycle de l'urée (7 patients – 52 ED)**

Les épisodes de décompensation de déficit du cycle de l'urée retrouvés se manifestent principalement par des signes généraux (Figure 60) : vomissements (n=33), anorexie (n=18), asthénie (n=17), fièvre (n=11), troubles du comportement (n=9). Ce dernier symptôme semble assez spécifique des décompensations de déficit du cycle de l'urée (9 épisodes sur les 10 recensés toutes MHM-RD confondues). Par ailleurs on retrouve également des douleurs abdominales (n=7), une somnolence (n=3), une toux (n=2), de la diarrhée (n=2), un comportement geignard (n=1). Pour deux épisodes, la découverte de la décompensation est fortuite.

Les causes de décompensation retrouvées sont notoirement liées à l'alimentation (Figure 61) : écart de régime (n=16 épisodes sur les 17 recensés toutes

MHM-RD confondues), vomissements isolés (n=4), jeûne (n=3), gastroentérite aiguë (n=1). Ils peuvent s'associer également au cadre des troubles alimentaires : pharyngite (n=4) et angine (n=1). La pratique d'efforts intenses peut entraîner des épisodes de décompensation (n=2). Par ailleurs quatre épisodes de décompensation sont liés à la découverte de la maladie. Pour huit épisodes, la cause de décompensation n'est pas identifiée.

Les épisodes de décompensation se répartissent en deux phases : la petite enfance (0 à 5 ans), puis l'adolescence (13 à 18 ans) (Figure 64). La durée moyenne d'hospitalisation est de 5,0 jours, ([0-16], écart type 3,65). Celles-ci sont plus longues dans la phase d'adolescence que dans la phase de petite enfance.

#### **f) Décompensations de déficit en mévalonate kinase (1 patient – 9 ED)**

Le symptôme présenté majoritairement dans les décompensations de déficit en mévalonate kinase est la fièvre (n=9) (Figure 60). De façon moins importante on retrouve également la douleur abdominale (n=2), la diarrhée (n=1), l'anorexie (n=1) et les arthralgies (n=1).

Dans la majorité des cas l'étiologie de décompensation n'est pas retrouvée (n=5) (Figure 61). Pour les autres cas un épisode infectieux explique cette décompensation (pharyngite n=2, angine n=1, sepsis n=1).

Les épisodes retrouvés s'étalent entre 0 et 4 ans et n'excèdent pas 5 jours d'hospitalisation (Figure 65).

## Décompensation par âge et durée d'hospitalisation pour le déficit en mévalonate kinase et la leucinoase

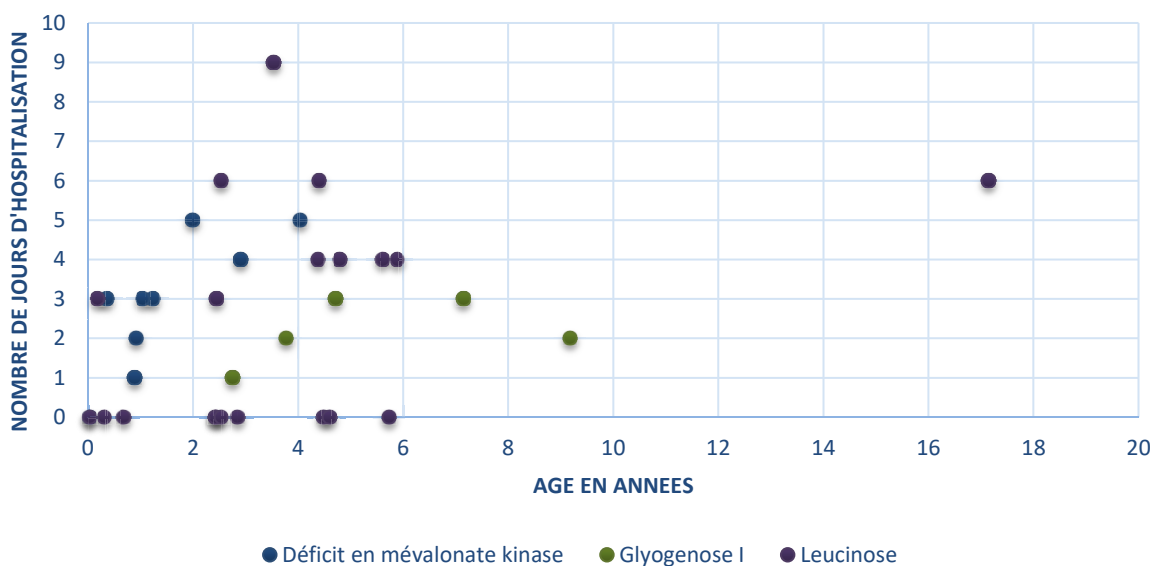


Figure 65 : Analyse des décompensations par âge et durée d'hospitalisation - Déficit en mévalonate kinase et leucinoase

### g) Décompensations de fructosémie (1 patient – 2 ED)

Le relevé des dossiers retrouve peu de décompensations de fructosémie à analyser (n=2). Ces épisodes se sont révélés par des vomissements (n=2), une anorexie (n=2), de la fièvre (n=1) et une hypoglycémie (n=1) (Figure 60).

Les diagnostics sont respectivement une gastroentérite et des vomissements isolés (Figure 61).

Ces épisodes se sont déroulés à 8 et 9 mois de vie et ont aboutis chacun à 4 jours d'hospitalisation (Figure 63).

#### **h) Décompensations de glycogénose type I (2 patients – 5 ED)**

L'analyse des décompensations de la glycogénose de type I relève la présence de vomissements (n=2), d'une asthénie, d'une diarrhée, d'une hypoglycémie et de nausées (respectivement n=1) (Figure 60).

Les causes retenues sont la gastroentérite (n=3) ou la diarrhée isolée (n=1), laissant un épisode sans diagnostic (Figure 61).

Les décompensations sont étalées entre 2 et 9 ans pour une durée moyenne d'hospitalisation au décours de 2,2 jours [1 à 3 jours] (Figure 65).

#### **i) Décompensations de leucinose (2 patients – 20 ED)**

Les symptômes présentés dans les épisodes de décompensation de leucinose sont variés (Figure 60). On retrouve principalement la fièvre (n=6), une rhinite (n=4), une anorexie (n=3), une asthénie (n=2), des vomissements (n=2), une toux (n=2) et un comportement inhabituel ou geignard (n=2). Plus rarement, la décompensation se manifeste par une diarrhée (n=1), une somnolence (n=1) ou une éruption (n=1). Trois épisodes de décompensation sont découverts de façon fortuite.

Les causes de décompensation identifiées sont principalement infectieuses : pharyngite (n=9), gastroentérite (n=2), virose (n=2), varicelle (n=1), écart de régime (n=1) (Figure 61). Un épisode n'a pas de cause identifiée, et trois autres ont révélé la maladie métabolique sous-jacente.

Les décompensations se situent principalement entre 0 et 6 ans et nécessitent en moyenne 3,6 jours d'hospitalisation ([0-24], écart type 5,23) (Figure 65).

### **3 Revue des procédures de l'établissement**

#### **3.1. Services cliniques et urgences pédiatriques**

Pour chaque patient atteint de MHM-RD appartenant à la file active de suivi au CHU, un protocole reprenant le régime d'urgence à administrer est disponible dans le service de pédiatrie, et régulièrement mis à jour par l'équipe de diététique du service en lien avec le centre de référence et le pédiatre référent local.

Ces protocoles sont également disponibles aux urgences pédiatriques, associés à un protocole individuel de prise en charge clinique. Ceux-ci sont rassemblés dans un classeur dédié et régulièrement mis à jour par le pédiatre référent. Ceux-ci sont également référencés dans le dossier patient USV2 ® du CHU de Caen. Ils sont datés en 2045 ce qui permet au document d'être systématiquement le premier à apparaître dans la chronologie du dossier patient à chaque création de séjour.

#### **3.2. Service pharmacie**

L'équipe de diététique fournit au service une liste régulièrement mise à jour des régimes d'urgence et des patients concernés (Annexe 3).

Les médicaments, destinés au traitement des MHM, référencés au CHU de Caen sont également identifiés au niveau régional via la procédure de gestion, détention et utilisation des médicaments d'urgence.



### **3.3. Laboratoire**

Le laboratoire dispose de trois protocoles en lien avec les MHM : les protocoles hypoglycémie, anasarque et péri-mortem. Il existe également un bon spécifique d'exploration diagnostique des MHM (Annexe 4). Il n'existe pas de procédure spécifique aux prélèvements à réaliser en urgence en cas de décompensation de MHM-RD.

### **3.4. Centre de régulation SAMU**

Il existe un référencement des patients dits « remarquables » pour lesquels les coordonnées sont enregistrées dans la base logicielle RRAMU® du centre de régulation, afin que l'appelant soit directement identifié comme patient « remarquable ». Par ailleurs un classeur rassemblant les protocoles individuels de prise en charge de ces patients est présent en salle de régulation. Cependant aucun patient atteint de MHM-RD n'y est référencé à ce jour.

## **4 Discussion**

### **4.1. Etat des lieux des connaissances du personnel médical et pharmaceutique**

Cette étude nous a permis d'établir un état des lieux des connaissances et des pratiques des pharmaciens, des internes en pharmacie et des internes en pédiatrie concernant les MHM-RD. Les internes en pédiatrie ont un meilleur taux de bonnes réponses que les internes en pharmacie aux questions portant sur les MHM et leurs causes de décompensation, contrairement aux questions concernant les thérapeutiques des MHM-RD que les pharmaciens maîtrisent mieux. Les internes en pharmacie ont des connaissances sur les MHM plus faibles que les pharmaciens. Ces résultats sont cohérents avec la filière et la progression de leur formation, qui justifie d'avoir un sénior référent disponible. Les internes en pédiatrie connaissent mieux l'existence de documents de référence dans leur service (63%) que les pharmaciens (50%), et les internes en pharmacie (21%). Les internes en pédiatrie sont les premiers intervenants dans la prise en charge des décompensations de patients atteints de MHM-RD ce qui explique leur meilleure connaissance de documents de support. Ces résultats mettent en avant les domaines de compétence de chacun et la nécessité d'une étroite collaboration entre professionnels afin d'améliorer la prise en charge du patient. Les répondants sont unanimes quant au besoin d'outil pédagogique concernant les MHM qui leur permettrait de parfaire leurs connaissances et d'avoir un support pratique au quotidien.

Afin d'éviter un biais d'échantillonnage, la totalité des internes en pharmacie et en pédiatrie de Basse Normandie a été sollicitée pour participer au questionnaire. La moitié des internes interrogés ont répondu au questionnaire (55% en pharmacie, 51% en pédiatrie). Les pharmaciens du CHU étaient également interrogés avec un taux de

réponse de 75%. Nous avons fait le choix de ne pas interroger les pédiatres car ils ont mis en place les procédures relatives aux MHM-RD et auraient constitué un biais important dans l'analyse des réponses. Les taux de réponses sont satisfaisants dans les trois groupes et sont équivalents à ceux référencés dans la littérature pour ce type de questionnaire électronique (75). Nous n'avons pas retrouvé de questionnaire similaire d'évaluation des connaissances des MHM-RD dans la littérature.

#### **4.2. Revue des dossiers des patients atteints de MMH-RD**

Cette étude nous a permis d'établir un état des lieux des passages pour décompensation de MHM au CHU de Caen (en cours de labellisation centre de référence), sur une période de 10 ans.

La prévalence des MHM-RD étant rare (1), nous avons choisi d'effectuer cette analyse sur une période suffisamment longue, dans le CHU référent de secteur afin d'obtenir un recueil exhaustif des épisodes de décompensation pris en charge. Nous avons recherché tous les compte rendus de passage pour décompensation de MHM-RD par une méthode croisée. D'une part, nous avons recueilli la file active des patients suivis en consultation par le pédiatre référent des MHM du CHU de Caen. D'autre part, nous avons obtenu la liste des hospitalisations dont le codage correspondait au CIM-10 maladie métabolique. La combinaison des deux listes nous a permis d'obtenir la liste des patients atteints de MHM-RD concernés, en limitant le biais de mémorisation du pédiatre sur la première liste, et les erreurs de codage sur la seconde. L'analyse de l'ensemble des comptes rendus de consultation et d'hospitalisation de ces 23 patients retrouve 139 épisodes de décompensation en 10 ans. L'effectif de patients concernés est modéré, mais attendu dans le cadre d'une maladie rare, et exhaustif sur cette

période (grâce au recueil croisé). Au-delà des patients, ce sont leurs 139 épisodes de décompensations qui sont la base du recueil et l'objet de l'étude.

L'analyse de ces passages a permis de dresser une cartographie des épisodes de décompensations de MHM pris en charge au CHU de Caen. Les principaux symptômes présentés sont les troubles digestifs, la fièvre, l'asthénie ; qui sont peu spécifiques (4). Les causes identifiées sont généralement virales ou liées à un écart de régime. La répartition saisonnière correspond aux périodes épidémiques hivernales. Deux périodes de décompensation sont identifiables : la petite enfance et l'adolescence. La première correspond aux périodes de découverte de la MHM et de diversification de l'alimentation. La seconde peut correspondre à une période de transition vers l'âge adulte, de transformation physique et psychique qui interagissent sur la maladie comme sur l'observance du régime alimentaire.

La durée moyenne d'hospitalisation des épisodes de décompensation était de 5,2 jours, mais ne prenait pas en compte les transferts au centre de référence (Hôpital Necker, Paris). Les décès en cours d'hospitalisation constituaient également un biais. Nous avons considéré la période de suivi de 10 ans suffisamment longue pour éviter le biais de patient immortel (76). En revanche cette période d'étude entraîne un risque de patients perdus de vue ou ayant changé de centre de compétence.

Le nombre de décompensations de MHM suivies au CHU de Caen est en constante augmentation depuis 10 ans, atteignant 28 épisodes en 2016. Cette augmentation décennale peut être liée à l'amélioration des pratiques : les MHM sont mieux diagnostiquées, entraînant une augmentation de l'incidence ; elles sont mieux traitées,

augmentant l'espérance de vie des patients et la prévalence des MHM. En revanche l'amélioration des pratiques peut constituer un biais de sur-traitement : les patients étiquetés MHM peuvent être hospitalisés pour surveillance et recevoir le traitement d'urgence afin d'anticiper la décompensation. Il peut exister également un biais de recrutement puisqu'au fil des années la file active des patients suivis au CHU de Caen est en augmentation. De plus, on peut émettre l'hypothèse que les séjours en lien avec les MHM sont mieux codés dans la CIM-10 qu'auparavant.

#### **4.3. Revue des procédures de l'établissement**

Cette revue des procédures de l'établissement montre l'existence de protocoles de prise en charge individuels aux urgences et dans le service de pédiatrie. Cependant il n'existe pas de procédure globale de prise en charge pour des patients nouveaux ou non suivis au CHU.

Il n'existe pas de procédure spécifique pour les analyses de laboratoire à réaliser en cas de décompensation de MHM. La pharmacie du CHU ne dispose pas non plus de procédure spécifique aux MHM-RD. Le centre de régulation du SAMU du Calvados dispose de protocoles individuels pour patients dits remarquables, mais aucun patient atteint de MHM-RD n'y est référencé à ce jour.

Cette étude appuie la nécessité de mise en place de procédures et d'outils, spécifiques et partagés entre les différents acteurs de la prise en charge de ces patients à risque.

#### **4.4. Mise en place d'outils et procédures partagés**

##### **4.4.1. Procédure en pédiatrie**

Une procédure de prise en charge des MHM en réanimation pédiatrique a été élaborée grâce à la collaboration entre la pédiatre et la biologiste référentes des MHM au CHU de Caen, les réanimateurs pédiatriques, le pharmacien référent du service de pédiatrie et l'investigateur principal de cette étude. Elle se compose de 4 parties : la classification des MHM, leurs présentations cliniques, le bilan biologique d'orientation à réaliser, les traitements d'urgence à instaurer et leur disponibilité à la pharmacie. Chaque partie a été rédigée par son référent. Cette procédure est en cours de diffusion dans les services concernés et de référencement sur la plateforme partagée GED (Annexe 5).

##### **4.4.2. Métabo-book : outil partagé de prise en charge**

Suite à l'évaluation de l'état des connaissances des différents professionnels, il apparaissait le besoin d'un support partagé d'aide à la prise en charge des MHM. Il existe déjà au sein de l'établissement un guide de poche de l'alimentation et de la nutrition pédiatrique destiné aux internes. Nous avons choisi de reprendre ce format pratique et déjà très utilisé au quotidien dans l'établissement. Nous avons élaboré un outil porté sur les MHM sous forme de guide pratique destiné aux internes en pédiatrie et en pharmacie.

Ce guide (Annexe 6) reprend dans une première partie la prise en charge biochimique des MHM, en précisant les prélèvements biologiques à réaliser, leurs conditions et délais d'acheminement. Ensuite nous avons présenté chacune des MHM-RD abordées dans cette étude en quatre parties : généralités, tableau clinique, diagnostic biologique et traitement. Dans une troisième partie figure la liste des médicaments

référencés à la pharmacie du CHU de Caen, classés selon leur disponibilité. La dernière partie détaille les contacts joignables au CHU de Caen et au centre de référence Necker de Paris. Ce guide est actuellement en cours de validation par l'établissement avant sa diffusion aux internes.

## **5 CONCLUSION**

Ce travail nous a permis de mettre en avant l'importance d'une coordination pluriprofessionnelle lors de la prise en charge des maladies héréditaires (pharmaciens, pédiatres, biologistes et diététiciennes). Chaque acteur possède des connaissances spécifiques dans son domaine et elles sont complémentaires.

La revue des dossiers de décompensations de MHM prises en charge au CHU de Caen sur les dix dernières années nous a permis de dresser la cartographie de leurs symptômes et causes de survenue. Celle-ci a également mis en avant les âges de survenue (petite enfance et adolescence), la saisonnalité hivernale, et l'augmentation constante des épisodes suivis depuis 10 ans. Dans l'avenir, l'objectif serait de poursuivre de façon prospective cette cartographie sur les prochains épisodes de décompensation.

Cette étude a mis en avant la nécessité de mise en place de procédures et d'outils, spécifiques et partagés entre les différents acteurs de la prise en charge de ces patients à risque. La coordination entre ces différents professionnels a permis d'aboutir à la rédaction d'une procédure concernant les MHM. Cet outil est indispensable à la prise en charge des patients car il s'agit à la fois de maladies rares et nécessitant une extrême rapidité de prise en charge.

Le centre de régulation SAMU du Calvados dispose de protocoles individuels pour patients dits remarquables, mais aucun patient atteint de MHM-RD n'y est référencé à ce jour. Il serait nécessaire d'intégrer les patients atteints de MHM suivis au CHU de Caen à cette liste afin d'améliorer la rapidité de leur prise en charge. En effet, en cas



d'appel d'un patient étiqueté MHM, une équipe médicale peut être envoyée sur place par le régulateur. Celle-ci pourrait ainsi emmener les traitements spécifiques nécessaires et les instaurer le plus rapidement possible sans attendre l'arrivée à l'hôpital. Cette demande est en cours d'examen auprès du SAMU.

Suite à l'évaluation de l'état des connaissances des différents professionnels, nous avons élaboré un support partagé d'aide à la prise en charge des MHM. La création d'un groupe de travail portant sur les modalités d'administration des différents traitements utilisés permettrait de compléter ce guide pratique. Ce groupe pluri-professionnel se composerait notamment de pédiatres, de pharmaciens et d'infirmières. En amont, une évaluation des pratiques professionnelles d'administration du traitement serait nécessaire. Par la suite, le Métabo-book pourrait être diffusé à d'autres établissements de Normandie afin d'harmoniser nos pratiques.

## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Cycle de l'urée d'après Maillot F. et al (9).....	5
Figure 2 : Premières étapes du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée d'après Zschocke J. et al (13).....	9
Figure 3 : Etapes du catabolisme de la tyrosine d'après De Lonlay P. et al (10).....	13
Figure 4 : Catabolisme de la lysine, du tryptophane et de la L-hydroxylysine d'après De Lonlay P. et al (10).....	15
Figure 5 : Etapes du catabolisme des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) d'après De Lonlay P. et al (10).....	19
Figure 6 : Métabolisme du fructose d'après De Lonlay P. et al (10). ....	22
Figure 7 : Oxydation des acides gras à chaîne moyenne (AGCM) et à chaîne longue (AGCL) d'après Labarthe et al. (50) .....	25
Figure 8 : Etapes de la céto-genèse d'après d'après Zschocke J. et al (13).....	27
Figure 9 : Etapes du métabolisme du glycogène (glycogénolyse et glycolyse) d'après Zschocke J. et al. (13) .....	30
Figure 10 : voie de synthèse endogène du cholestérol, d'après Prasad C. et al (66)	33
Figure 11 : Orientations diagnostiques en fonction du bilan biologique initial selon Lamireau D. et al (6).....	41
Figure 12 : Exemple de chromatographie d'acides aminés, chaque pic correspond à un acide aminé et est quantifié sur son étalon interne – laboratoire du CHU de Caen .....	43
Figure 13 : Exemple de chromatographie d'acides organiques urinaires, chaque pic correspond à un acide organique identifié par comparaison de son spectre de masse avec une bibliothèque. Quantification par gamme externe – laboratoire du CHU de Caen.....	43

Figure 14 : Exemple de profil des acylcarnitines, chaque pic correspond à une acylcarnitine. Quantification de chaque acylcarnitine sur son étalon interne – laboratoire du CHU de Caen .....	44
Figure 15 : Stade de formation des répondants – Internes - Questionnaire Pharmacie .....	49
Figure 16 : Nombre et fréquence des MHM - Questionnaire Pharmacie .....	50
Figure 17: Causes de décompensation aiguë - Questionnaire Pharmacie .....	51
Figure 18 : MHM à risque de décompensation - Questionnaire Pharmacie .....	52
Figure 19 : Le phénylbutyrate de sodium(Ammonaps®) - Questionnaire Pharmacie	53
Figure 20 : Phénylacétate de sodium associé au benzoate de sodium (Ammonul®) - Questionnaire Pharmacie .....	54
Figure 21 : Acide carglutamique (Carbaglu®) - Questionnaire Pharmacie .....	55
Figure 22 : Le benzoate de sodium au CHU de Caen - Questionnaire Pharmacie...	56
Figure 23 : Les traitements de MHM disponibles à la pharmacie du CHU - Questionnaire Pharmacie .....	57
Figure 24 : Conduite à tenir en cas d'absence de poches pour leucinose décompensée au CHU de Caen - Questionnaire Pharmacie.....	58
Figure 25 : Conduite à tenir en cas de demande de benzoate de sodium en garde - Questionnaire Pharmacie .....	59
Figure 26 : Conduite à tenir en cas de demande de MSUD Anamix Junior® en garde - Questionnaire Pharmacie .....	60
Figure 27 : Conduite à tenir en cas de demande de Maxamaid XlysLowtry en garde - Questionnaire Pharmacie .....	61
Figure 28 : Formation dans un hôpital comportant un service de pédiatrie - Questionnaire Pharmacie .....	62

Figure 29 : Existence de documents de prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU – internes en pharmacie et pharmaciens - Questionnaire Pharmacie .....	63
Figure 30 : Existence de documents de prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU - internes passés en stage au CHU ou non - Questionnaire Pharmacie.....	64
Figure 31 : Documents de prise en charge des MHM disponibles à la pharmacie du CHU de Caen - Questionnaire Pharmacie.....	65
Figure 32 : Emplacement des documents de prise en charge des MHM à la pharmacie du CHU de Caen - Questionnaire Pharmacie.....	65
Figure 33 : Expérience de dispensation de traitements en lien avec les MHM - Questionnaire Pharmacie .....	66
Figure 34 : Type de support de prise en charge des MHM souhaité - Questionnaire Pharmacie .....	67
Figure 35 : Stade de formation des répondants – Questionnaire pédiatrie.....	68
Figure 36 : Nombre et fréquence des MHM – Questionnaire pédiatrie.....	69
Figure 37 : Causes de décompensation aiguë de MHM – Questionnaire pédiatrie..	70
Figure 38 : MHM à risque de décompensation - Questionnaire pédiatrie.....	71
Figure 39 : Signes cliniques de décompensation - Questionnaire pédiatrie .....	72
Figure 40 : Bilan métabolique de découverte de MHM - Questionnaire pédiatrie.....	73
Figure 41 : Diagnostic évoqué devant hyperammoniémie sans acidose ni cétose - Questionnaire pédiatrie.....	74
Figure 42: Diagnostic évoqué devant une hypoglycémie sans cétose, une hyperammoniémie, une cytolyse hépatique, une élévation des CPK et une défaillance multiviscérale - Questionnaire pédiatrie.....	75
Figure 43 : Objectifs du régime d'urgence - Questionnaire pédiatrie .....	76

Figure 44 : Exemples de médicaments destinés aux MHM disponibles à la pharmacie - Questionnaire pédiatrie .....	77
Figure 45 : Documents de prise en charge des MHM au CHU de Caen - Questionnaire pédiatrie.....	78
Figure 46 : Documents de référence des MHM disponibles en pédiatrie - Questionnaire pédiatrie.....	79
Figure 47 : Lieu de rangement des documents de prise en charge des MHM – Questionnaire pédiatrie.....	79
Figure 48 : Expérience de prise en charge de patient atteint de MHM - Questionnaire pédiatrie.....	80
Figure 49 : Pathologies MHM déjà traitées - Questionnaire pédiatrie.....	80
Figure 50: Algorithme de sélection des dossiers de passages au CHU de Caen pour décompensation de MHM-RD .....	84
Figure 51 : Principaux symptômes présentés lors des décompensations de MHM-RD .....	86
Figure 52 : Diagnostic causal retenu de décompensation de MHM.....	87
Figure 53: Répartition des décompensations de MHM selon l'âge du patient et la durée d'hospitalisation .....	88
Figure 54: Nombre d'hospitalisations pour décompensation de MHM en fonction de leur durée .....	89
Figure 55 : Répartition des épisodes de décompensation de MHM-RD en fonction de la saisonnalité.....	89
Figure 56: Evolution du nombre de décompensations de MHM sur 10 ans au CHU de Caen.....	90
Figure 57 : Répartition globale des patients par type de MHM-RD.....	91

Figure 58 : Représentation globale des épisodes de décompensation de MHM-RD	92
Figure 59 : Proportion de décompensation par MHM-RD à incidences identiques...	92
Figure 60 : Analyse des symptômes présentés lors des décompensations selon le type de MHM-RD.....	94
Figure 61 : Diagnostic causal de décompensation selon le type de MHM-RD .....	95
Figure 62 : Analyse des décompensations par âge et durée d'hospitalisation selon le type de MHM-RD .....	96
Figure 63 : Analyse des décompensations par âge et durée d'hospitalisation - représentation de 4 MHM-RD .....	97
Figure 64: Analyse des décompensations par âge et durée d'hospitalisation - Les déficits de la bêta oxydation des acides gras et du cycle de l'urée.....	99
Figure 65 : Analyse des décompensations par âge et durée d'hospitalisation - Déficit en mévalonate kinase et leucinose.....	101

## **ANNEXES**

# **1 Questionnaire destiné aux pharmaciens et aux internes en pharmacie**

## LES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES

Bonjour à tous !

Je sollicite votre aide dans le cadre de mon projet de thèse qui porte sur les maladies métaboliques héréditaires en pédiatrie.

Je vous propose de remplir un questionnaire (qui ne vous prendra pas plus de 5 minutes) afin de réaliser un état des lieux des connaissances et des besoins de l'ensemble des professionnels de santé (interne en pharmacie, interne en pédiatrie, pharmaciens).

Petite précision : Ne vous inquiétez pas si vous ne savez pas répondre (ne trichez pas, c'est anonyme), l'objectif final de ma thèse est de mettre en place des outils adaptés à vos besoins afin de vous aider à prendre en charge ces pathologies complexes.

Merci d'avance pour votre aide.  
Anaïs AUBRION

### **Les maladies métaboliques héréditaires sont :**

- Fréquentes
- Peu fréquentes
- Très nombreuses
- Peu nombreuses
- Je ne sais pas

### **La décompensation aiguë d'une maladie métabolique héréditaire peut être causée par :**

- De la fièvre
- Des infections virales/bactériennes
- La prise d'acide valproïque
- La prise d'une chimiothérapie
- La prise d'une corticothérapie
- Je ne sais pas



**Parmi les maladies métaboliques suivantes, lesquelles sont à risque de décompensation ?**

- Déficit du cycle de l'urée
- Phénylcétonurie
- Leucinose
- Déficit de la bêta oxydation des acides gras
- Je ne sais pas

**Le phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®) :**

- est disponible sous ATU
- se présente sous forme de comprimés
- se présente sous forme de granulés
- la posologie quotidienne doit être répartie de façon égale sur les repas
- peut-être mélangé à des aliments solides (purée) ou liquides (eau, jus d'orange) puis administré immédiatement après le mélange
- constitue un traitement d'urgence chez les patients atteints de déficits du cycle de l'urée
- je ne connais pas ce médicament

**L'Ammonul® (phénylacétate de sodium + benzoate de sodium) :**

- est disponible sous ATU nominative
- se présente sous forme de poudre pour suspension buvable
- se conserve au réfrigérateur entre 2°C et 8°C
- constitue un traitement d'urgence chez les patients atteints d'un déficit du cycle de l'urée
- présente un risque de nécrose en cas d'extravasation
- je ne connais pas ce médicament

### **Le Carbaglu® (acide carglutamique)**

- se présente sous forme d'une solution injectable
- se conserve au réfrigérateur entre 2°C et 8°C
- constitue un traitement d'urgence chez les patients atteints d'un déficit du cycle de l'urée
- en cas de surdosage, le patient peut développer une réaction sympathomimétique avec tachycardies, sueurs profuses, fièvre, agitation et augmentation des sécrétions bronchiques
- la posologie est de 10 à 25 mg/kg/jour
- je ne connais pas ce médicament

### **Au CHU, le benzoate de sodium**

- est disponible sous forme injectable
- est disponible sous forme de sachets
- la posologie est de 250mg/kg/jour en une prise
- se conserve à température ambiante
- est indiqué en cas d'hyperammoniémie
- je ne sais pas

### **Parmi les traitements suivant, lesquels sont disponibles au CHU de Caen ?**

- Benzoate de sodium
- Phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®)
- Acide carglutamique (Carbaglu®)
- Phosphate de pyridoxal
- Mélange d'acides aminés pour leucinose décompensée
- Benzoate de sodium + phénylacétate de sodium (Ammonul®)
- Je ne sais pas

### **En garde, vous recevez une ordonnance pour des poches d'acides aminés pour leucinose décompensée. Après vérification, il n'y en a pas au CHU. Que faites-vous ?**

- Vous appelez le service pour les prévenir de la non disponibilité de ce produit au CHU, ils doivent se débrouiller autrement
- Pas de panique, ça peut attendre le lendemain matin
- C'est une urgence vitale, vous appelez le pharmacien d'astreinte afin de se dépanner auprès de l'AP-HP

**En garde, le pédiatre vous appelle pour du benzoate de sodium sachet**

- Pardon ? Je ne connais pas ce médicament
- Vous êtes débordés, vous le notez sur un bout de papier et vous vous en occuperez quand vous aurez fini les demandes plus urgentes
- Pas de panique, je sais où il est rangé
- Il s'agit d'une urgence vitale, vous dispensez sans trainer

**En garde, vous avez une demande de sachets MSUD Anamix Junior, que répondez-vous ?**

- Pardon ? (Je ne connais pas ce produit)
- Désolé, nous n'avons pas ce produit au CHU
- Désolé, la pharmacie ne gère pas ce produit, merci de vous adresser aux diététiciennes demain matin
- Il n'y a pas d'urgence, je commanderai le produit demain matin à l'OCP
- Je dispense rapidement les sachets

**En garde, vous avez une demande de boîte de Maxamaid XllysLowtry, que répondez-vous ?**

- Vous connaissez le produit mais la demande est à adresser aux diététiciennes
- Vous connaissez le produit, vous le dispensez rapidement
- Vous ne connaissez pas le produit, mais vous le dispensez rapidement
- Pas de panique, la demande peut attendre demain, ce n'est qu'une boîte de lait

**En pratique, avez-vous déjà réalisé un stage dans un hôpital comportant un service de pédiatrie ?**

- Oui
- Non

**Si oui, s'agissait-il :**

- D'un CHU
- D'un hôpital périphérique
- Les deux

**Existe-t-il un(des) document(s) concernant la prise en charge des maladies métaboliques héréditaires à la pharmacie du CHU de Caen ?**

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

**Si oui, de quels types de documents s'agit-il ?**

•

**Si oui, où sont-ils rangés ?**

•

**Avez-vous déjà dispensé des traitements destinés à la prise en charge d'une maladie métabolique héréditaire ?**

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

**Souhaiteriez-vous que l'on mette en place des outils pédagogiques concernant les maladies métaboliques héréditaires ?**

- Oui
- Non

**Si oui, quelles sont vos attentes ? (type de support, items abordés ...)**

•

**Êtes-vous :**

- Pharmacien
- Interne en pharmacie

**Si vous êtes interne, merci de préciser votre semestre :**

- 1<sup>er</sup>
- 2<sup>e</sup>
- 3<sup>e</sup>
- 4<sup>e</sup>
- 5<sup>e</sup>
- 6<sup>e</sup>
- 7<sup>e</sup>
- 8<sup>e</sup>

**Si vous êtes interne, quelle est votre filière ?**

- Pharmacie hospitalière
- IPR
- Industrie

## **2 Questionnaire destiné aux pédiatres**

LES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES
--

Bonjour à tous !

Je sollicite votre aide dans le cadre de mon projet de thèse qui porte sur les maladies métaboliques héréditaires en pédiatrie.

Je vous propose de remplir un questionnaire (qui ne vous prendra pas plus de 5 minutes) afin de réaliser un état des lieux des connaissances et des besoins de l'ensemble des professionnels de santé (interne en pharmacie, interne en pédiatrie, pharmaciens).

Petite précision : Ne vous inquiétez pas si vous ne savez pas répondre (ne trichez pas, c'est anonyme), l'objectif final de ma thèse est de mettre en place des outils adaptés à vos besoins afin de vous aider à prendre en charge ces pathologies complexes.

Merci d'avance pour votre aide.  
Anaïs AUBRION

**Les maladies métaboliques héréditaires sont :**

- Fréquentes
- Peu fréquentes
- Très nombreuses
- Peu nombreuses
- Je ne sais pas

**La décompensation aiguë d'une maladie métabolique héréditaire peut être causée par :**

- De la fièvre
- Des infections virales/bactériennes
- La prise d'acide valproïque
- La prise d'une chimiothérapie
- La prise d'une corticothérapie
- Je ne sais pas

**Parmi les maladies métaboliques suivantes, lesquelles sont à risque de décompensation ?**

- Déficit du cycle de l'urée
- Phénylcétonurie
- Leucinose
- Déficit de la bêta oxydation des acides gras
- Je ne sais pas

**Parmi les signes cliniques suivants, lesquels doivent vous faire évoquer une maladie métabolique héréditaire ?**

- Coma
- Convulsions
- Insuffisance hépatique
- Défaillance cardiaque, troubles du rythme
- Hypoglycémies persistantes

**Parmi les bilans suivants, lesquels font partie du bilan métabolique de 1ère intention ?**

- Chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires
- Chromatographie des acides organiques urinaires
- Biopsie de peau
- Recherche de corps cétoniques
- Profil des acylcarnitines (plasma et papier buvard)
- Carnitine libre et totales
- Dosage de l'ammoniémie

**Quel diagnostic évoquez-vous en cas d'hyperammoniémie majeure sans acidose métabolique ni cétose ?**

•

**Quel diagnostic évoquez-vous en cas d'hypoglycémie sans cétose associée à une hyperammoniémie, à une cytolyse hépatique, à une élévation des CPK et à une défaillance multiviscérale ?**

•

**La détresse neurologique constitue le mode de révélation le plus fréquent des maladies métaboliques d'intoxication.**

- Vrai
- Faux

**La mise en œuvre du traitement des maladies métaboliques aiguës constitue une urgence thérapeutique.**

- Vrai
- Faux

**Vous prenez en charge un patient atteint d'une maladie métabolique héréditaire aiguë. Le centre de référence des MMH vous dit de prescrire un régime d'urgence. Quel est l'objectif ?**

- Supprimer les apports de métabolites toxiques
- Augmenter le catabolisme endogène
- Relancer l'anabolisme endogène par un apport énergétique suffisant

**Connaissez-vous des médicaments destinés aux maladies métaboliques héréditaires disponibles au CHU de Caen ?**

- Oui
- Non

**Si oui donnez un exemple :**

- 

**Avez-vous déjà réalisé un semestre au CHU de Caen ?**

- Oui
- Non

**Selon vous, existe-t-il des documents concernant la prise en charge des maladies métaboliques héréditaires au CHU de Caen ?**

- Oui
- Non

**Si oui, de quels types de documents s'agit-il ?**

- 

**Si oui, où sont-ils rangés ?**

-



**Avez-vous déjà pris en charge un enfant atteint d'une maladie métabolique héréditaire ?**

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

**Si oui, de quelle(s) pathologie(s) s'agissait-il ?**

•

**Souhaitez-vous que l'on mette en place des outils pédagogiques concernant les maladies métaboliques héréditaires ?**

- Oui
- Non

**Dernière question, merci pour votre collaboration : Merci de préciser votre semestre :**

- 1<sup>er</sup>
- 2<sup>e</sup>
- 3<sup>e</sup>
- 4<sup>e</sup>
- 5<sup>e</sup>
- 6<sup>e</sup>
- 7<sup>e</sup>
- 8<sup>e</sup>

### **3 Liste des régimes d'urgence et des patients concernés disponible à la pharmacie du CHU de Caen**

#### **ENFANTS SUIVIS EN PEDIATRIE AYANT UNE MALADIE METABOLIQUE**

##### **Leucinose :**

- ❖ RAG. O. (30.06.2009)
  - Régime de croisière (domicile) 4 sachets de MSUD ANAMIX JUNIOR /jour
  - Régime d'urgence (hospitalisation) 4 sachets de MSUD JUNIOR /jour
- ❖ LEM. T. (12.05.1999)
  - Régime de croisière (domicile) pas de produits en pharmacie
  - Régime d'urgence (hospitalisation) 130g de MAXAMUM MSUD /j 320g de poudre /j

##### **B oxydation des acides gras :**

- ❖ MOS. N. (09.04.2014)
  - Régime de croisière (domicile) LIPISTART 150g/jour LIQUIGEN 25ml/j
  - Régime d'urgence (hospitalisation) LIPISTART 140g/jour LIQUIGEN 65 ml/jour
- ❖ MAD. C. (4.02.2006)
  - Régime de croisière (domicile) LIQUIGEN 30ml/j
  - Régime d'urgence (hospitalisation) LIQUIGEN 130 ml/jour

##### **Déficit en OCT :**

- ❖ MOR. B. (27.03.2015)
  - Régime de croisière (domicile) PFDI 45g/j
  - Régime d'urgence (hospitalisation) PFDI 100g/j
- ❖ MBO. M. (29.01.2012)
  - Régime de croisière (domicile) PEDIATRIC SERAVIT 10 g/jour
  - Régime d'urgence (hospitalisation) PFDI 100g/jour
- ❖ MBO. S. (18.12..2009)
  - Régime de croisière (domicile) PEDIATRIC SERA VIT 10g/jour
  - Régime d'urgence (hospitalisation) PFDI 100g/jour
- ❖ LEM. L. (02.07.1998)

- Régime d'urgence (Nutrition Entérale) PFDI 150g/jour
- Duocal super soluble 220g/jour
- Régime d'urgence (per os) pas de produits en pharmacie ( lait hypoprotidique + phléxy-vits)

❖ PAU. E. (25.03.2008)

- Régime de croisière (domicile) PEDIATRIC SERAVIT 10g/jour
- Régime d'urgence (hospitalisation) PFDI 100g/jour

**Glycogénose de type Ia :**

❖ BAR. E. (4.12.2004)

- Régime quotidien (domicile et hospitalisation) GLYCOSADE 150g/jour

**Galactosémie :**

❖ JAN. G. (11.12.2012)

- Régime quotidien (domicile et hospitalisation) PICOT SL

**Régimes cétoènes**

Ketocal

Service Diététique, janvier 2017

Ce document est propriété du CHU de Caen — Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

## 4 Bon spécifique d'exploration des MHM

<b>CHUCaen</b>	SUPPORT D'ENREGISTREMENT	BIOCH-SE-OOI
	DEMANDE D'EXPLORATION DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME	Version 05 du 13/03/2015
		page 1/2
Entité émettrice : POLE BIOLOGIE - PHARMACIE\Biochimie		
PATIENT (étiquette) Nom . Prénom Date de naissance Sexe : M F	DEMANDEUR Prescripteur : Téléphone : Hôpital/Service : Adresse :	PRELEVEMENT Date : Heure : Préleveur :

<u>DEMANDE D'EXAMEN</u>	SANG	URINES	LCR
ACIDES AMINES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACIDES ORGANIQUES		<input type="checkbox"/>	
ACIDE OROTIQUE		<input type="checkbox"/>	
CARNITINE LIBRE ET TOTALE	<input type="checkbox"/>		
HOMOCYSTEINE TOTALE	<input type="checkbox"/>		
7-DEHYDRO CHOLESTEROL	<input type="checkbox"/>		
ACYLCARNITINES	<input type="checkbox"/>	ou sang séché sur buvard (Guthrie)	
REDOX (feuille spécifique à compléter)	<input type="checkbox"/>		
Cf. conditions de prélèvement (chapitre suivant)			

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES INDISPENSABLES

ND • non déterminé

	OUI	NON	ND		OUI	NON	ND
Consanguinité				Dysmorphie			
Décès dans la fratrie				Arthropathies			
Retard de croissance				Anomalies osseuses			
Coma				Myopathie			
Convulsions				Myocardiopathie			
Retard mental				Troubles vasculaires			
Retard moteur				Troubles oculaires			
Troubles du comportement				Surdité			
Troubles du langage				Anomalie des cheveux			
Ataxie				Eczéma			
Spasmes en flexions				Anomalies de l'alimentation			
Hypotonie				Photosensibilité			
Hypertonie				Troubles respiratoires			
Vomissements				Hépatomégalie			
Difficultés d'alimentation				Leucodystrophie			

### SIGNES BIOLOGIQUES

	OUI	NON	ND		OUI	NON	ND
insuffisance hépatocellulaire				tubulopathie			
acidose métabolique				néphropathie			
cétose				Insuffisance rénale			
hyperammoniémie				anémie			
hyperlactacidémie				leucopénie			
hypoglycémie				thrombopénie			
hyperglycémie				enzymes musculaires			
uricémie				transaminases			
				hémostase			

Préciser succinctement le but de la demande :

CHUCAen	SUPPORT D'ENREGISTREMENT	BIOCH-SE-OOI
	DEMANDE D'EXPLORATION DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME	Version 05 du 13/03/2015
		page 2/2
Entité émettrice : POLE BIOLOGIE - PHARMACIE\Biochimie		

Indiquer le traitement dans sa totalité :

Préciser, s'il y a lieu, les régimes particuliers (pour les nourrissons préciser le lait donné) :

### CONDITIONS DE PRELEVEMENTS

**SANG** prélever le matin à jeun, 3 ml de sang veineux sur héparinate de lithium (tube vert), et ce, pour chaque demande.  
transmettre l'échantillon au laboratoire dans la glace fondante (isoler le tube dans un autre sachet plastique) délai < à 3h, en l'absence de glace, délai < à 1h.  
Au laboratoire, centrifuger le tube bouché à froid (+4<sup>0</sup> C), séparer le plasma dans un tube sec et congeler à <-15<sup>0</sup> C puis acheminer congelé au laboratoire.  
Pour le dosage du 7-déhydrocholestérol, le sérum (tube sec) est accepté.

**URINES** recueillir la totalité des urines de la nuit (avant toute prise de repas), les homogénéiser et prélever un échantillon de 15 ml (ou 3 tubes de 5ml urines) et transmettre au laboratoire l'échantillon placé dans la glace fondante, délai < à 3h, en l'absence de glace, délai < à 1h.  
En cas de transport différé ou de conservation prolongée, l'échantillon doit être centrifugé, décanté, congelé à < -15<sup>0</sup> C, puis acheminé congelé au laboratoire.

**LCR** 10 gouttes de LCR non hémorragique dans un tube sec.  
transmettre l'échantillon au laboratoire dans la glace fondante (isoler le tube dans un autre sachet plastique) délai < à 3h, en l'absence de glace, délai < à 1h.  
En cas de transport différé ou de conservation prolongée, l'échantillon doit être centrifugé, décanté, congelé à < -15<sup>0</sup> C, puis acheminé congelé au laboratoire. Pour le diagnostic d'hyperglycinémie sans cétose, un prélèvement de sang au même moment est nécessaire.

En cas d'EPISODE AIGU évocateur de maladie héréditaire du métabolisme, prélever le sang et recueillir les urines (pose d'un collecteur) pendant ou juste après l'épisode : préciser sur le bon la date et l'heure du prélèvement envoyé par rapport à l'épisode.

Téléphone secrétariat : 02 31 06 48 72

Biologistes : MH Read, F. Truquet 02 31 06 48 69

GSM : 07 60 07 77 00

Adresses mails : [read-mh@chu-caen.fr](mailto:read-mh@chu-caen.fr), [truquet-f@chu-caen.fr](mailto:truquet-f@chu-caen.fr)

### **ADRESSE POUR RECEPTION DES ECHANTILLONS**

CHU de CAEN - Biochimie tour Côte de Nacre niveau 03 Avenue de la Côte de Nacre cs 30001

Ce document est propriété du CHU de Caen — Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

## 5 Procédure de prise en charge des MHM en réanimation pédiatrique

# Maladies héréditaires métaboliques en réanimation pédiatrique

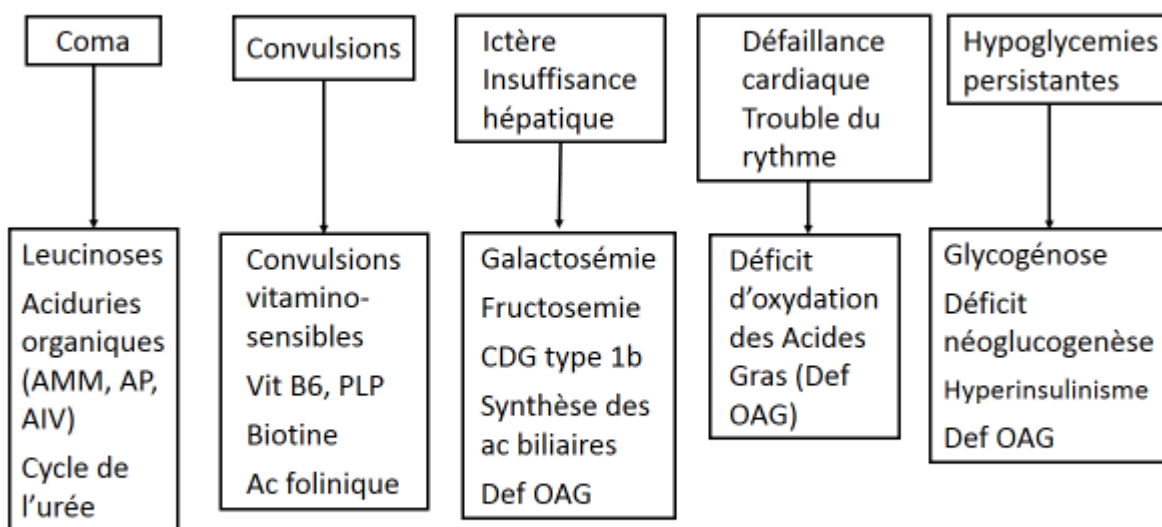
### I. Introduction

Il existe un grand nombre de maladies héréditaires du métabolisme (MHM), environ 500 actuellement identifiées.

Les MHM peuvent être regroupées dans 3 grands cadres physiopathologiques :

- a) Intoxications endogènes : Accumulation d'un métabolite toxique par interruption de sa dégradation suite à un déficit enzymatique. Parmi celles-ci, certaines sont traitables en urgence (notées par un \*), souvent par un régime diététique seul ou associé au traitement médicamenteux (épurateurs, cofacteurs vitaminiques etc.), d'où l'intérêt de les diagnostiquer vite.
- troubles catabolisme des acides aminés (phénylcétonurie\* = seule MHM dépisté à la naissance, leucinose\*, homocystinuries\*, tyrosinemies\*),
  - aciduries organiques\* (acidurie méthylmalonique AMM, propionique AP, iso valérique AIV, déficits multiples en carboxylase),
  - déficits du cycle de l'urée\*,
  - intolérances au galactose\* et au fructose\*,
  - intoxications aux métaux (Wilson, Menkès, hémochromatose),
  - Porphyrries.
- b) Troubles du métabolisme énergétique :
- déficits mitochondriaux (acidose lactique congénitale, déficits chaîne respiratoire, déficits oxydation des acides gras\*),
  - déficits énergétiques cytoplasmiques, (déficits glycolyse, glycogénoses, néoglucogénèse, hyperinsulinismes). Pour les glycogénoses et les hyperinsulinismes il existe des traitements spécifiques. L'urgence consiste à mettre l'enfant à l'abri du risque d'hypoglycémie mais avant tout de faire les prélèvements utiles lors de l'hypoglycémie.
  - Anomalies de synthèse ou du catabolisme des molécules complexes : maladies lysosomales, des peroxysomes, déficits héréditaires de la glycosylation des protéines CDG Sd, déficits héréditaires de la synthèse endogène du cholestérol et-des acides biliaires. Pour ces pathologies il n'y a pas de traitement ni d'ailleurs de diagnostic urgent à faire. Le diagnostic nécessite des tests spécifiques pouvant parfois aller jusqu'à la biopsie cutanée pour enzymologie ou biologie moléculaire.

## II. Quand évoquer une maladie héréditaire du métabolisme curable



Penser d'abord aux maladies curables et débiter un traitement d'urgence parallèlement aux investigations.

## III. Bilan de débrouillage :

Dans le sang : GDS (pH, BE), lactates, ionogramme (trou anionique), ammoniémie (transport dans de la glace), glycémie, bilan hépatique, hémostase, CPK, NFS

*Rappel calcul du trou anionique :  $(Na + K) - (Cl + RA)$ , ou plus fiable :  $(Na + K) - (Cl + RA + protéines (g/l)/4,5)$*

*Si hyperglycémie, utiliser la natrémie corrigée :  $Nac = Na m + [(gly - 5)/3]$*

Dans les urines : bandelette urinaire (recherche de cétose, pathologique chez le NNé ; alerte si hypoglycémie associée à une cétonurie faible ou absente = OAG ?) ; test urinaire à la DNPH sur urines fraîches pour diagnostic des leucinoses (disponible au laboratoire de Biochimie aux heures ouvrables WE et jours fériés compris)

Bilan métabolique de 1ere intention :

Chromatographies des acides aminés : plasma, urines (transport dans de la glace)

Chromatographies des acides organiques urinaires (transport dans de la glace),

Carnitine libre et totales (plasma)

Profil des acylcarnitines (plasma et papier buvard)

+/- LCR : CAA, lactate, pyruvate

Cartothèque sang et urines sur buvard (à envoyer en biochimie)

### Bilan métabolique de 2eme intention :

CDG (sur tube) ; points redox ; 7 dehydrocholestérol ; polyols urinaires ; Acides gras à très longues chaînes ; bilan lipidique..... (Orientés selon les signes cliniques ou les premiers éléments biochimiques)

Biopsie de peau (dans le sérum physiologique à T° ambiante) pour culture de fibroblastes et études ultérieures (étude enzymatique, génétique...)

± Tissus congelés : foie, muscle, cœur, rein... (cf. bilan péri-mortem de néonatalogie)

	Interv. libre	pH Acidose	Cétose	NH3	Lactate	Glycemie	Diagno.
Cycle de l'urée	oui	↗ ou N	⊖	↗↗↗	N	N	CAApl orotate u
Acidurie organique	oui	↘↘	++++	↗↗	N ou ↗	↗ ou N ou ↘	CAOu
Leucinose	oui	N	++	N ou ↗	N ou ↗	N	DNPHu CAApl
Krebs, mito, PDH, PC	Non	N ou ↘	⊖ à ++	N	↗ à ↗↗↗	N ↘	CAOu Enzymo
OAG	Non	N	⊖	N ou ↗	N	↘↘↘ (une seule)	Acyl Carnitines

### Orientation :

Acidose métabolique + trou anionique non lactique > 18 → aciduries organiques (en urgence : CAOu)

Hyperammoniémie modérée + acidose métabolique + cétose + hyper/ hypoglycémie → acidurie organique

Hyperammonémie majeure sans acidose ni cétose → cycle de l'urée (en urgence : CAA)

Hypoglycémie sans cétose + hyperammoniémie + cytolysé hépatique + élévation des CPK + défaillance multiviscérale → déficit OAG (en urgence : profil des acylcarnitines et CAOu)

### IV. Traitement d'urgence :

**En cas de suspicion de décompensation aiguë d'une MHM, n'hésitez pas à joindre le centre de référence de Necker 24h/24, (tel : 01 44 49 40 00, demander le Bip 210 aux heures ouvrables ou le poste 92697 les nuits/WE)**



1. Traitement non spécifique : supportive care (remplissage au serum phy si hypotension)
2. Hydratation :

Une réhydratation trop agressive ou utilisant des solutés hypotoniques et une alcalinisation intempestive peuvent provoquer ou aggraver un œdème cérébral. Elle doit être planifiée sur 48-72 h sans dépasser des quantités de 3 L/m<sup>2</sup>/24 h (entérale + parentérale). Le liquide de perfusion doit être le plus isotonique possible avec une concentration en sodium supérieur à 70 mmol/L. L'hydratation peut être débutée sur VVP, discuter l'intérêt d'un KTC. On utilisera TOUJOURS le sérum glucosé à 10% de façon à assurer un débit glucidique au moins égal au débit de production hépatique, auquel il faut rajouter des électrolytes : 5 g/l NaCl ; 1,5 g/l KCl (à adapter en fonction de la kaliémie corrigée) ; 1 g/l gluconate de calcium.

Les débits glucidiques habituels sont :

- 10 mg/kg/min chez le nouveau-né
- 8 mg/kg/min chez le nourrisson et enfant de < 8 ans
- 6 mg/kg/min chez enfant de 8 – 12 ans
- 3 - 4 mg/kg /min après 12 ans

Il est habituel de tolérer une acidose en cas de MHM, et de ne la corriger que si pH < 7,10 : 1-2 mmol/kg bicarbonates en Y sur 1 heure (1 mmol = 2 mL de bicarbonates 42 ‰ = 6 mL de bicarbonates 14 ‰), au coup par coup, après correction de l'hypokaliémie.

3. Prise en charge énergétique :

- Arrêt de l'alimentation si troubles neurologiques, discuter NEDC
- Supprimer les apports toxiques :
  - ARRET des protéines si hyperammoniémie, quelque soit sa cause (déf du cycle de l'urée, acidurie organique, intolérance aux prot dibasiques ou déf OAG, etc...)
  - ARRET des lipides si suspicion déficit OAG
  - ARRET du lactose si suspicion de galactosémie ou du fructose si suspicion de fructosémie
- Stopper le catabolisme et stimuler l'anabolisme : apports glucidiques importants (cf hydratation ci-dessus) et lipidiques (si pas de déficit OAG) medialipides 20% à 2 g/kg/j en Y sur VVP ou KTC.

#### 4. Traitement spécifique : « cocktail vitaminique »

- L. Carnitine IV (Lévocarnil®) : 200 mg/kg/j en IVSE ou NEDC
- Vitamine B12 (AMM, malabsorptions en B12, carences nutritionnelles, déficit du métabolisme des cobalamines) 1 mg x1/j en IM
- Vitamine B8 (biotine ou vitamine H) (AP, les déficits en pyruvate carboxylase et les déficits en holocarboxylase synthase et biotinidase, Sd de Leigh) : 10 mgx1/j PO
- Vitamine B1 (thiamine) (leucinoses, les déficits en PDH et les carences nutritionnelles en B1) : 100 mg x1/jour IV ou PO
- Vitamine B2 (Riboflavine) (acidurie glutarique de type II et de déficits de la chaîne respiratoire) 50 mg x1/jour PO.
- Vitamine B6 (pyridoxine) 100-500 mg/j PO ou IV
- Phosphate de Pyridoxal 30 mg/kg/j PO en cas d'échec de la pyrodoxine sur convulsions néonatales
- Acide folinique 10-50 mg/jour PO en 4 prises (plus efficace que l'acide folique B9)

Devant des symptômes non expliqués pouvant faire évoquer une cause vitaminique curable, un « cocktail » vitaminique doit être administré (résultats spectaculaires si maladie vitamino-sensible) :

- situation vitale/ AVC / convulsions sévères/ coma : B1-B8-B12
- acidose lactique : B1-B8-B2
- myocardiopathie : B1-B12-B6
- Leigh : B1-B8
- SHU : B12
- troubles psychiatriques aigus : B12-B6

#### 5. Epurateurs de toxiques

- Benzoate de sodium (dose max 12g/j):
  - si NH<sub>3</sub> entre 100 - 300 µmol/l : 250 mg/kg/j PO ou IV continu. (+/- Ammonaps associé)
  - Si NH<sub>3</sub> entre 300-500 µmol/l : dose de charge 250 mg/Kg sur 2 heures puis 400 mg/Kg/j en continu. A associer systématiquement à l'Ammonaps

- Si  $\text{NH}_3 > 500$  : EER d'emblée, tout en débutant le benzoate de Na et l'Ammonaps (cf ci-dessus et en majorant les doses de 30%, max 12g/j)
- Phenylbutyrate de sodium (Ammonaps®) : 250 mg/kg/j en 4 prises PO/ SNG (d'emblée si  $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{mol/l}$ )
- Carbamyl glutamate (carbaplu®) PO: dose de charge de 100mg/kg puis entretien de 100-200 mg/kg/j en 4 fois.
- L. Glycine (aciduries organiques : AIV) 250 mg/kg/j PO en 4 prises
- L. Arginine (cycle de l'urée) en IVSE 200 à 250 mg/kg/j ou NEDC (sauf déficit en arginase)
- Citrulline : qu'après réception de la CAA, en cas de déficit en OCT : 100 à 200 mg/kg/j PO

#### 6. Contrôle efficacité du traitement :

Bilan à réaliser à H6 : ionogramme, BH, ammoniémie, TP

#### 7. Epuration extra rénale :

Elle ne doit être réalisée qu'après avoir corrigé une éventuelle hypovolémie (en particulier dans les aciduries organiques). Tout en débutant le benzoate de Na (max 12g/j) et l'Ammonaps (max 12g/j) cf. ci-dessus et en majorant les doses de 30%. Elle doit être envisagée d'emblée en urgence en cas de coma par maladie d'intoxication

- si ammoniémie  $> 500 \mu\text{mol/L}$  chez le nouveau-né ( $>200 \mu\text{mol/L}$  chez le grand enfant et l'adulte) pour un déficit du cycle de l'urée ou une acidurie organique
- si taux de leucine  $> 20 \text{ mg/dL}$  en cas de leucinose (Leucine :  $1 \text{ mg/dL} = 76 \mu\text{mol/L}$ ), ou en cas de troubles neurologiques persistant

Ou l'envisager après 6 heures de traitement médical épurateur adapté

- si l'ammoniémie reste supérieure à 300-400  $\mu\text{mol/L}$  chez le nouveau-né (acidurie organique ou déficit du cycle de l'urée) ou si pas de diminution du  $\text{NH}_3$  d'au moins 25% chez le grand
- si le taux de leucine reste  $> 20 \text{ mg/dL}$  ( $1500 \mu\text{mol/L}$ ) en cas de leucinose.

Technique d'épuration extra-rénale : CCVHD ou CCVHDF, débit sang  $>7-10 \text{ ml/kg/min}$ , débit de dialysat élevé 1000 ml/h soit environ 8000 ml/h/  $1.73\text{m}^2$ , filtration et perte de poids selon le contexte, KT 6.5 fr minimum

**Liste des médicaments stockés à la pharmacie** (en date du 07/06/2015):

- L-carnitine.
  - Levocarnil® : ampoule buvable = 1g/10 mL.
  - Levocarnil® : ampoule injectable = 1 g/5 mL, IV.
  
- Épurateurs de l'ammoniaque : ils permettent l'excrétion de l'azote par des voies alternatives au cycle de l'urée :
  - benzoate de sodium : ampoule injectable IV, 1 g/10 mL
  - benzoate de sodium 1g en sachet
  - et/ou phénylbutyrate de sodium (Ammonaps® comprimés à 500 mg et granulés 940 mg/g de poudre) per os ;
  - Carbaglu® : acide carginique, comprimés à 200mg per os.
  
- Vitamines :
  - B12 : 1000 µg/2mL ampoule injectable ou buvable
  - B1 : Benerva® ampoule injectable 500 mg /5ml
  - B6 : Bécilan® (pyridoxine) solution injectable IV 250 mg/5 mL.
  
- Folate de calcium (LEDERFOLINE) 5 mg et 25 mg
  
- Arginine injectable 6.25% flacon de 400 ml
  
- Citrulline L gélule 500 mg

**Liste des médicaments non stockés à la pharmacie, commandable à l'OCP sur demande** (délai de réception de 24h) :

- B2 : Béflavine® comprimé 10 mg per os
  
- B8 : Biotine® (vitamine H) comprimés à 5mg per os.
  
- arginine buvable

**Liste des médicaments non stockés à la pharmacie, commande spéciale** (délai de réception plus long):

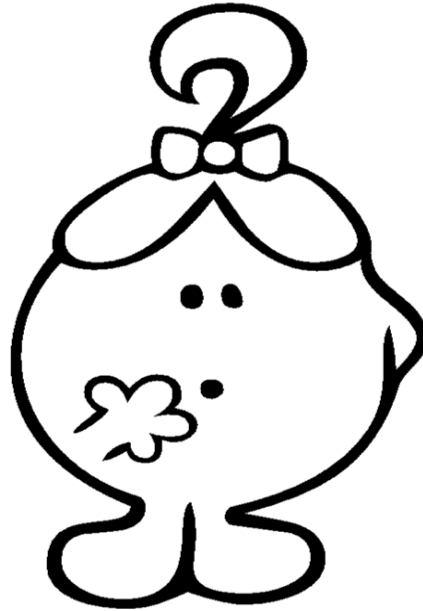
- Glycine 500 mg gélule
- phosphate de pyridoxal 30 mg gélule
- mélange d'acides aminés pour leucinose décompensée (APHP)
- Ammonul (ATU)

## 6 Métabo-Book

---

Guide des Maladies Métaboliques Héréditaires en pédiatrie  
destiné aux internes, médecins, pharmaciens et biologistes  
2016-2017

---



# Métabo-Book

---

**DR A. AUBRION REICHLING**

Interne DES Pharmacie hospitalière, CHU de Caen

**DR C. BREUIL**

Pharmacien, CHU de Caen

**DR A. ARION**

Pédiatre référent des maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Caen

**DR M. NOWOCZYN**

Biologiste référent des maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Caen

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sedel F. Maladies héréditaires du métabolisme en réanimation: explorations, stratégies diagnostiques et principes thérapeutiques. *Réanimation*. 2012 Sept;21(5):572–82.
2. Stirnemann J, Belmatoug N. Prise en charge des maladies orphelines, centres nationaux de référence. *Rev Rhum Monogr*. 2011 Sept;78(4):286–290.
3. Brassier A. Urgences métaboliques néonatales. *Pédiatrie - Maladies infectieuses*. 2015;10(4):1–19.
4. Labarthe F, Tardieu M, De Parscau L, Lamireau D. Signes néonataux des maladies héréditaires du métabolisme. *Arch Pédiatrie*. 2012;19(9):953–958.
5. Arnoux J-B. Maladies héréditaires du métabolisme en réanimation: peut-être pas si rares. *J Eur Urgences Réanimation*. 2016 Mar;28(1):2–3.
6. Lamireau D, Benoist J-F, Labarthe F. Maladies métaboliques en période néonatale: Quand y penser? *Arch Pédiatrie*. 2012;19(6):H156–H158.
7. Clavier E, Viande S, Munduteguy H, Bart V, Provôt S, Meunier P. Prise en charge d'un cas de leucinoïse décompensée: place de la PUI. *Pharm Hosp Clin*. 2016 Mar;51(1):92–93.
8. Arnoux J-B, Brassier A, Guemann A-S, Grisel C, De Lonlay P. Quand évoquer une maladie héréditaire du métabolisme devant des troubles de conscience? *J Eur Urgences Réanimation*. 2016 Mar;28(1):39–41.

9. Maillot F, Blasco H, Lioger B, Bigot A, Douillard C. Diagnostic et traitement des déficits du cycle de l'urée à l'âge adulte. *Rev Médecine Interne*. 2016 Oct;37(10):680–684.
10. De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D. *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*. Springer Science & Business Media; 2013.
11. Bonnemains C, Feillet F. Conduite à tenir devant une hyperammoniémie. *Arch Pédiatrie*. 2009 Juin;16(6):634–636.
12. Kouatchet A, Lebas E. Encéphalopathie hyperammonémique par déficit en enzyme du cycle de l'urée. *Réanimation*. 2007;16(4):302–309.
13. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum: manuel de pédiatrie métabolique*. Schattauer Verlag; 2005.
14. Häberle J, Boddart N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):32.
15. Husson MC. Hyperammoniémies par déficit enzymatique du cycle de l'urée, place du benzoate de sodium dans la prise en charge thérapeutique. *Dossier du CNHIM*. 2010;XXXI(3).

16. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence - Phéburane. [en ligne], 22 janvier 2014 (consulté le 06/01/2016)  
Disponible : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13341\\_PHEBURANE\\_PIC\\_INS\\_INS\\_AVIS1\\_CT13341.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13341_PHEBURANE_PIC_INS_INS_AVIS1_CT13341.pdf)
17. Labarthe F, Tardieu M, Benoist J-F, Lamireau D. Maladies métaboliques en période néonatale: comment traiter durant les 48 premières heures? Arch Pédiatrie. 2012;19(6):H161–H162.
18. De Rouvray C, Desport J-C, Boutet A, Plouvier L, Fayemendy P, Labarthe F, et al. La leucinose: définition, formes cliniques, diagnostic, prise en charge thérapeutique et diététique. Nutr Clin Métabolisme. 2011;25(2):80–85.
19. Cardoen L, Schiff M, Lambron J, Rega A, Virlovet A-L, Biran V, et al. Leucinose à révélation néonatale. Arch Pédiatrie. 2016;23(12):1291–1294.
20. Saudubray J-M. Maladie du sirop d'érable. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Mars 2004 (consulté le 03/09/2016)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=511](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=511)
21. Pallot D, Servais A, De Lonlay P, Lamireau D, Guyon F, Berleur M. Évaluation de la prise en charge de la décompensation de leucinose et place de la solution pour perfusion acides aminés pour leucinose décompensée AP–HP dans l'arsenal thérapeutique en France—résultats préliminaires. Pharm Hosp Clin. 2012;47:S13.



22. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Acides aminés pour leucinose décompensée AP-HP, solution pour perfusion - Rupture de stock [en ligne]. 13 Décembre 2016 (consulté le 01/03/2017).  
Disponible : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/ACIDES-AMINES-POUR-LEUCINOSE-DECOMPENSEE-AP-HP-solution-pour-perfusion-Rupture-de-stock>
23. Chabrol B, De Lonlay P, Cochat P, Collectif. Maladies métaboliques héréditaires. Doin Editions; 2011.
24. De Lonlay P. Tyrosinémie type 1. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Juin 2007 (consulté le 14/11/2016).  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=882](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=882)
25. Bessahraoui M, Rezak R, Azzouz SM. P-052–Tyrosenemie type I:«Pathologie hétérogène rare». Arch Pediatr. 2015;22(5):246.
26. Bouchetara A, Azzouz S, Terkihassaine R, Benmansour A, Meziani L, Semmana L. P278-Diagnostic d'une tyrosinemie. Arch Pédiatrie. 2010;17(6S1):119–120.
27. De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):8.
28. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence - ORFADIN [en ligne]. Juin 2007 (consulté le 10/11/2016)  
Disponible : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4515\\_orfadin\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4515_orfadin_.pdf)

29. Hoffmann G, Kölker S. Déficit en glutaryl CoA déshydrogénase. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Juin 2003 (consulté le 18/11/2016)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=25](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=25)
30. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. In: American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. Wiley Online Library; 2006;142(2):86–94.
31. Gouider-Khouja N, Youssef-Turki IB. L'acidurie glutarique type I: une cause méconnue de dystonie progressive. Rev Neurol. 2006;162(8):858–861.
32. Sfaihi L, Maaloul I, Hentati Y. Dystonie, macrocraie et convulsion : pensez à l'acidurie glutarique de type I. Arch Pédiatrie. 2013;8(20):900–902.
33. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations. J Inherit Metab Dis. 2011;34(3):677.
34. Palacín M, Bertran J, Chillarón J, Estévez R, Zorzano A. Lysinuric protein intolerance: mechanisms of pathophysiology. Mol Genet Metab. 2004;81:27–37.
35. Luisetti M. Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Novembre 2007 (consulté le 12/12/2016)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=470](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=470)
36. Mauhin W, De Lonlay P, Valayannopoulos V, De Blic J, Servais A, Arnoux JB. Intolérance aux protéines dibasiques, éclairage sur une véritable maladie systémique méconnue. Rev Médecine Interne. 2014;35:A56.

37. De Baulny HO, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):12–17.
38. Gargouri L, Abdallah RCB, Turki F, Mnif L, Halima NB, Chida AB, et al. Anomalies du catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée révélées par des vomissements: à propos de deux observations pédiatriques. *J Pédiatrie Puériculture.* 2012;25(1):18–21.
39. Cosson MA, Benoist JF, Touati G, Déchaux M, Royer N, Grandin L, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients. *Mol Genet Metab.* 2009;97(3):172–178.
40. Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, Arnoux J-B, Barbier V, Habarou F, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):148.
41. Saudubray JM. Acidémie propionique. *Encyclopédie Orphanet [en ligne].* Mars 2004 (consulté le 23/02/17).  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=35](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=35)
42. Feillet F, Bonnemaïn C. Les acidoses métaboliques d'origine... métabolique. *Arch Pédiatrie.* 2010;17(6):676–677.
43. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):130.

44. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):16–25.
45. De Lonlay P, Dubois S. Anomalies héréditaires du métabolisme des glucides. *Endocrinol-Nutr.* 2011:1-10.
46. Intolérance au fructose héréditaire. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. (consulté le 24/2/2017)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=469](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=469)
47. Touati G, Brivet M, de Baulny HO. Anomalies héréditaires du métabolisme du galactose et du fructose. *Pédiatrie.* 2005;2(1):151–161.
48. Déficit en fructose-1,6-diphosphatase. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. (consulté le 24/2/2017)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=348](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=348)
49. De Lonlay P, Djouadi F, Bonnefont JP et al. La -oxydation mitochondriale des acides gras : une voie métabolique essentielle du fonctionnement musculaire. *Arch Pédiatrie.* 2002;9(S2):175-178.
50. Labarthe F. Nouvelles approches thérapeutiques des anomalies de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale. *Arch Pédiatrie.* 2008 Jun 1;15(5):608–610.
51. Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, Labarthe F, Baruteau J, et al. Déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) : consensus français pour le dépistage, le diagnostic, et la prise en charge. *Arch Pédiatrie.* 2012 Fev;19(2):184–193.

52. Sevin C, Martin D, Rabier D, Brivet M, Saudubray JM. Malaises, morts subites et comas révélateurs des déficits de l'oxydation des acides gras. Arch Pédiatrie. 1997 Oct;4(10):1038–1040.
53. Olpin S. Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Février 2014 (consulté le 04/01/2016)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=42](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=42)
54. Matern D, Rinaldo P. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. GeneReviews. 2015
55. Kayser MA, Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JI, Jacob KN, et al. Disorders of ketone production and utilization. Mol Genet Metab. 2006;87(4): 281-283.
56. Sevin C. Déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthétase. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Février 2005 (consulté le 01/03/2017)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=35701](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=35701)
57. Aledo R, Mir C, Dalton RN, Turner C, Pié J, Hegardt FG, et al. Refining the diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2006;29(1):207–211.
58. Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique. Encyclopédie Orphanet [en ligne].  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=20](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=20)

59. Fukao T. Déficit en succinyl-CoA:3-cétoacide CoA transférase. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Septembre 2004 (consulté le 03/03/2017)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=832](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=832)
60. Labrune P, Trioche Eberschweiler P, Mollet Boudjemline A, Hubert-Buron A, Gajdos V. Glycogénoses. Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2010;1-13.
61. Labrune P, Eberschweiler PT, Boudjemline AM, Hubert-Buron A, Petit F, Gajdos V. Histoire naturelle des glycogénoses avec atteinte hépatique. Presse Med. 2008;37(7):1172–1177.
62. Rake J, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit PG. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr. 2002;161(1):S20–S34.
63. Rake J, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit PG. Guidelines for management of glycogen storage disease type I–European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr. 2002;161(1):S112–S119.
64. Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 2002;161(1):S120–S123.
65. HAAS D, Hoffmann G. Acidurie mévalonique. Encyclopédie Orphanet [en ligne]. Avril 2006 (consulté le 01/03/2017)  
Disponible : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=29](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=29)

66. Prasad C, Salvadori MI, Rupar CA. Severe phenotypic spectrum of mevalonate kinase deficiency with minimal mevalonic aciduria. *Mol Genet Metab.* 2012;107(4):756–759.
67. Galeotti C, Georgin-Lavialle S, Sarrabay G, Touitou I, Koné-Paut I. Le déficit en mévalonate kinase en 2016. *Rev Médecine Interne.* 2017; sous presse.
68. Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant (CeReMAI). Protocole National De Soins - Déficit en mévalonate kinase [en ligne]. Juillet 2015 (consulté le 01/03/2017).  
Disponible : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds\\_-\\_deficit\\_en\\_mevalonate\\_kinase\\_mkd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_deficit_en_mevalonate_kinase_mkd.pdf)
69. Menni F, Chiarelli G, Sabatini C, Principi N, Esposito S. Vaccination in children with inborn errors of metabolism. *Vaccine.* 2012;30(50):7161–7164.
70. Juvet P, Touati G. Maladies héréditaires du métabolisme : ce que le réanimateur d'enfants peut transmettre au réanimateur d'adultes. *Réanimation.* 2002;(11):433–439.
71. Granel B, Gavaret M, Le Baut X, Sautereau N, Rodriguez D, Rossi P, et al. Encéphalopathie hyperammonémique au valproate de sodium. *Rev Médecine Interne.* 2011;32(6):e72–e75.
72. De Lonlay P, Valayannopoulos V, Dubois S. Traitement diététique des maladies héréditaires du métabolisme. *Pédiatrie-Maladies infectieuses.* 2008:1-7.
73. Labarthe F, Villot S, Rouillet-Renoleau N. Nutrition des maladies métaboliques rares en pédiatrie. *Réanimation.* 2010;19(5):441–447.

74. Benoist J-F, Lamireau D, Labarthe F. Maladies métaboliques en période néonatale: enquête biochimique. Arch Pédiatrie. 2012;19(6):H159–H160.
75. Cummings SM, Savitz, LA, Konrad TR. Reported response rates to mailed physician questionnaires. Health Serv Res. 2001 Feb;35(6):1347–1355.
76. Kleist P. Les biais statistiques dans les revues d'observation. Forum Med Suisse. 2010;10(35):580–583.



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'U.F.R.

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.