HAL
open science

Quels apports glucidiques en post-opératoire de transplantation hépatique pour maladies métaboliques de type intoxication protéique ?

Victoire Thenot

To cite this version:

Victoire Thenot. Quels apports glucidiques en post-opératoire de transplantation hépatique pour maladies métaboliques de type intoxication protéique ?. Pédiatrie. 2019. dumas-03206941

HAL Id: dumas-03206941

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03206941

Submitted on 23 Apr 2021

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

ET DE LA GUYANE

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

2019

N° 2019ANTI0518

Quels apports glucidiques en post-opératoire de transplantation hépatique pour maladies métaboliques héréditaires d'intoxication protéique ?

Thèse de la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud, Université des Antilles, soutenue et examinée par les enseignants de la Faculté de Médecine de Paris Descartes pour le compte de la Faculté des Antilles.

Présentée et soutenue publiquement le 12 avril 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Victoire THENOT

Examinateurs de la thèse :

Madame Pascale DE LONLAY	Professeur et Présidente
Monsieur Mehdi OUALHA	Docteur et Directeur
Monsieur Sylvain RENOLLEAU	Professeur
Monsieur Narcisse ELENGA	Professeur
Madame Florence LACAILLE	Docteur

Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Pascal BLANCHET	**Chirurgie Urologique** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	**Dermatologie et vénéréologie** CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	**Ophtalmologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	**Chirurgie Digestive** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	**Chirurgie Orthopédique** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	**Maladies Infectieuses** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	**Neurologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	**Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11

Maryvonne DUEYMES-BODENES	**Immunologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers *(Suite)*	
Annie LANNUZEL	**Neurologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	**Psychiatrie Adulte** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	**Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention** CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR – PIERRE	**Parasitologie et Infectiologue** CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	**Anatomie Cytologie Pathologique** CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DE BANDT	**Rhumatologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Karim FARID	**Médecine Nucléaire** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	**Radiodiagnostic et imagerie Médicale** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	**Physiologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	**Radiodiagnostic et imagerie Médicale** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Sébastien BREUREC	**Bactériologie & Vénérologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Félix DJOSSOU	**Maladies infectieuses et tropicales** CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Nicolas VENISSAC	**Chirurgie thoracique et cardiovasculaire** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Moustapha DRAMÉ	**Épidémiologie, Économie de la Santé** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Christophe DELIGNY	**Médecine Interne** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	**Pédiatrie** CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Michel CARLES	**Anesthésie Réanimation** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89

Professeur de Médecine Générale	
Jeannie HELENE-PELAGE	**Médecine Générale** CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

Professeur Associé de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	**Médecine générale** Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Jocelyn INAMO	**Cardiologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épse CEPHISE	**Endocrinologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	**Nutrition** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	**Gastroentérologie hépatologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	**Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	**Hématologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Maître de Conférence des Université de Médecine Générale	
Philippe CARRERE	**Médecine générale** Ruelle de la colline Section Dupré 97141 VIEUX FORT Tel : 05 90 80 84 05

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale	
Franck MASSE	**Médecine générale** Maison de Santé de Ducos 1 Place Asselin de Beauville 97224 DUCOS Tel : 06 96 37 98 01

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BLAIZOT Romain	**Dermatologie** CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	**Endocrinologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
BUTORI Pauline	**Ophtalmologie** CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50 / 0690 00 93 95
CHAUMONT Hugo	**Neurologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
CHEVALLIER Ludivine	**Chirurgie Digestive et Viscérale** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
DUDOUIT Sylvain	**Chirurgie Orthopédique** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
DURTETTE Charlotte	**Médecine interne** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55
HENNO Florent	**Anesthésie-Réanimation** CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 1**0**
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	**ORL/Chirurgie maxillo faciale** CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60
JEREMIE Jean-Marc	**Psychiatrie** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44
LEFEVRE Benjamin	**Maladies infectieuses** CHU de Pointe-à-Pitre Tel : 05 90 89 10 10
MONFORT Astrid	**Cardiologie** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
(Suite)	
PARSEMAIN Aurélie	**ORL/Chirurgie maxillo faciale** CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60

PASQUIER Jérémie	**Maladies Infectieuses** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
PERROT Emmanuel	**Urologie** CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 95
POUY Sébastien	**Cardiologie** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72
RENARD Guillaume	**Chirurgie Orthopédique** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
ROLLE Amélie	**Réanimation** CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 1**0**
SAINTE-ROSE Vincent	**Parasitologie et Mycologie** CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne Tél. : 0594 39 53 59
SYLVESTRE Emmanuelle	**Maladies Infectieuses** CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
TRAMIER Ambre	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89

Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale	
BONIFAY Timothée	**Médecine Générale** CHU de Cayenne, Croix Rouge Tél. : 0594 39 50 50
CARPIN Jamila	**Médecine Générale** Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tél. : 0590 20 39 37
NIEMETZKI Florence	**Médecine Générale** CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50 poste 59 28
PLACIDE Axiane	**Médecine Générale** CHU de Martinique, Cabinet Tél. : 05 90 72 12 04

Professeurs EMERITES(au 31/08/2019)	
Serge ARFI	**Médecine interne** CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45

Georges JEAN-BAPTISTE	**Rhumatologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

Remerciements

Je tiens à remercier le Docteur Oualha, merci de m'avoir soutenue dans la réalisation de ce travail. Merci d'avoir été toujours disponible, à l'écoute et merci pour tes précieux conseils.

Au Professeur De Lonlay, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de soutenance de thèse.

Au Professeur Renolleau, merci de m'avoir acceptée 6 mois dans votre service en tant qu'inter-CHU. J'ai beaucoup appris au sein de votre équipe soudée, et bienveillante. Et merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Au Professeur Elenga, merci pour ce semestre à Cayenne qui restera inoubliable. Merci de m'avoir fait découvrir la richesse et la diversité de la pédiatrie générale au sein de votre service, de nous avoir permis de nous rendre dans les centres de santé le long du fleuve.Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Au Docteur Lacaille, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance de thèse.

Aux médecins qui m'ont formée en Martinique, en Guyane et en Guadeloupe, je vous en remercie.

Aux médecins de Paris qui m'ont accueillie pendant 1 an et demi, merci de m'avoir permis de découvrir les surspécialités, et la médecine universitaire.

A ma mère, merci d'être mon guide de vie et de m'avoir transmis le bonheur de ce métier.

A mon père, merci de m'avoir donné le gout de la persévérance pendant mes études, et de me soutenir dans mes choix.

A ma tante et marraine, Catherine, et mon oncle Daniel, merci pour votre soutien, vos précieux conseils et ces magnifiques souvenirs à travers le monde.

A mes grands-parents formidables : Jeanine, Michelle, Jean et Claude.

A ma famille Teychene-Coutet : Margaret, Arnaud, Carl, Marie, Jean-Christophe.

A ma famille Thenot : Karine, Marie-Josée, Jérôme, Stéphane, Tiffany, Andréa, Edouard, Charles.

A Grace, Marc, Coralie, Anaïs, Elodie, Gael, Gwen, Thibaut et la grande famille Robert-Almeida.

A ma famille de cœur, mes amis, merci pour votre soutien et votre présence : Clémence, Anastasia, Marion, Elise, Maud, Marine, Tiffany, Jessica, Sandra, Louise, Lou, Vanessa, Ivan, Marion, Thibaut, Julie, Nico, Julia, Betty, Etienne, Etienne, Kevin, Emilie, Kevin, Mika, Jules, Adrien, Sandro, Ben, Anna …

A mes co-internes,

Aux équipes paramédicales,

A tout ceux que j'oublie et qui font partie de ma vie,

Un grand merci à mes relecteurs et correcteurs : maman, Cléclé, Lilou et Alexis :)

A Alexis, merci de pour ta présence et ton précieux soutien quotidien. Et merci pour les statistiques !

Merci à toutes mes familles, ma Famille, d'être réunies en ce jour.

TABLE DES MATIERES

Résumé 14
Introduction 17
I. Contexte 17
II. Problématiques et hypothèses 19
III. Objectif 20
Matériels et méthodes 21
I. Population 21
II. Paramètres de la greffe hépatique 21
III. Paramètres biologiques relevés à l'admission et durant les premières 72 heures 21
IV. Paramètres glycémiques à l'admission et durant les premières 72 heures 22
V. Apports glucidiques, hydriques, lipidiques et caloriques 22
VI. Autres paramètres recueillis durant l'hospitalisation 22
VII. Analyse statistique 23
RESULTATS 24
I. Caractéristiques des populations 24
ANALYSE DESCRIPTIVE 26
I. Distribution des patients en fonction des glycémies à l'admission, J1, J2 et J3 26
A. A l'admission 26
B. J1 de la prise en charge 26
C. J2 de la prise en charge 27
D. J3 de la prise en charge 27
E. Au total 28
II. Distribution des mesures glycémiques en fonction des seuils 28
III. Evolution des apports glucidiques en fonction du temps 29
IV. Durée d'hospitalisation avec hyperglycémies sévères 30
A. Au total 30
B. A J1, J2 et J3 31

ANALYSE COMPARATIVE ET STATISTIQUE 31
V. Tolérance glucidique et facteurs associés 31
VI. Corticoïdes 33
VII. Désordres hydro-électrolytiques 34
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 34
I. Baisse des apports glucidiques 34
II. Insulinothérapie 36
III. Insulinothérapie et baisse des apports 37
IV. Exemple de profil glycémique en fonction des apports glucidiques chez un patient contrôle 38
DISCUSSION 39
I. Fréquence de l'hyperglycémie 40
II. Conséquences de l'hyperglycémie 40
III. Choix du seuil d'hyperglycémie 41
IV. Durée d'hyperglycémie 42
V. Apports glucidiques importants à l'admission 43
VI. Acidurie organique et déficit du cycle de l'urée : 2 profils de maladies métaboliques 45
A. Les corticoïdes 45
B. L'acidurie organique, une maladie mitochondriale et ubiquitaire 46
VII. Modifications thérapeutiques 47
VIII. Evolution de l'hyperglycémie 48
IX. Points forts de l'étude 49
X. Points faibles de l'étude 49
XI. Perspectives 49
CONCLUSION 50
ANNEXES 51
SERMENT D'HIPPOCRATE 53
BIBLIOGRAPHIE 54

Liste des abréviations

- ALAT : alanine aminotransférase
- AO : acidurie organique
- ASAT : aspartate aminotransférase
- DCU : déficit du cycle de l'urée
- EER : épuration extra-rénale
- GLUT-4 : glucose transporter type 4
- IL-1 : interleukine-1
- IL-6 : interleukine-6
- J1 : 1er jour
- J2 : 2ème jour
- J3 : 3ème jour
- MHM : maladies héréditaires du métabolisme
- TNF-alpha : tumor necrosis factor- alpha
- TP : taux de prothrombine

Résumé

Contexte :L'évolution des maladies héréditaires du métabolisme de type intoxication protéique peut-être défavorable malgré un traitement médical bien conduit. La greffe de foie restaure en partie les fonctions enzymatiques du métabolisme des acides aminés. En post-opératoire, il est préconisé de limiter le catabolisme par un apport calorique important, en grande partie glucidique.Cet apport conséquent en sucre, associé à la situation de stress post-opératoire, est à haut risque d'être associé à une hyperglycémie prolongée.

Objectif : Evaluer la tolérance glucidique post-opératoire (les premières 72 heures) des enfants greffés du foie pour maladies métaboliques héréditaires de type intoxication protéique.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoin, menée de 2011 à 2018, en Réanimation Pédiatrique de l'hôpital Necker, à Paris. Le groupe des patients présentant une maladie héréditaire du métabolisme était divisé en deux selon le type de maladies : le groupe des aciduries organiques (n=10), et le groupe des déficits du cycle de l'urée (n=6). Le groupe contrôle était composé de patients transplantés du foie pour autre étiologie (n=10). L'hyperglycémie sévère était définie par une glycémie ≥ 12 mmol/L

Résultats :. Six patients (60 %) du groupe acidurie organique avaient bénéficié d'une greffe combinée foie-rein. Les médianes des apports glucidiques à l'admission étaient de 4,6 mg/kg/min (2,5-8,3), 6,5 mg/kg/min (4,9-11,3) et 1,8 mg/kg/min (0,9-3,3) respectivement pour les patients des groupes acidurie organique, déficit du cycle de l'urée et contrôle (p = 0,011). Le nombre de patients présentant une hyperglycémie sévère (≥ 12 mmol/L) était de 10 (100 %), 8 (83 %) et 2 (20 %) respectivement pour les patients des groupes acidurie organique, déficit du cycle de l'urée et contrôle (p= 0,0007). La moyenne du nombre d'heures passées en hyperglycémie sévère était de 18,1 heures (± 15,5), 5,3 heures (± 7,1) et 1,7 heure (± 4,7) respectivement pour les patients des groupes acidurie organique, cycle de l'urée et contrôle (p = 0,0009). Une insulinothérapie était nécessaire pour 5 patients (50 %) du groupe acidurie organique et 2 patients (33 %) du groupe déficit du cycle de l'urée. Aucun patient de groupe contrôle n'avait nécessité d'insulinothérapie (p = 0,04).Les rapports « glycémies/apports glucidiques » étaient de 4 (0,6-36,6), 1,7 (0,7-5,1) et 2,6 (0,1-12,5) respectivement pour les groupes acidurie organique, déficit du cycle de l'urée, et le groupe contrôle (p = 0,0089).

Conclusion : Les apports glucidiques à l'admission en réanimation des patients transplantés du foie pour maladies héréditaires du métabolisme étaient importants et sont associés à des hyperglycémies fréquentes et prolongées.La tolérance des apports glucidiques étaitdifférente entre les deux groupes de patients présentant une maladie héréditaire de métabolisme. Elle

était moins bonnechez les patients atteintsd’acidurie organique. La diminution des apports glucidiques, notamment chez les patients du groupe acidurie organique, devrait être envisagée précocement.

Background: The evolution of inherited metabolic disorders of protein intoxication may be poor despite well-conducted medical treatment. Liver transplantation partially restores the enzyme function of the amino acids metabolism. High glucose intake is recommended in postoperativeliver transplantation for children with inherited metabolic disorders of protein intoxication. The significant glucose intake coupled with stress increases the riskof prolonged hyperglycemia.

Objective: To assess glucose intake and associated glycemic tolerancethe first 72 hours following liver or liver/kidney transplantation for inherited metabolic disorders of protein intoxication

Method: We performed a single case-control study, between January 2011 and December 2018 in the paediatric intensive care unit (PICU) of the Necker-Enfants Malades Hospital of Paris, which was constituted of 26 patients, divided into three different groups : 10 patients with organic acidemias, 6 patients with urea cycle disorders and 10 patients in the control group,Severe hyperglycemia was defined as >12 mmol/L.

Results: Six organic acidemias' patients (60 %) received combined liver-kidney transplants. During the first 3 days, the median glucose intake rate was 4,4 mg/kg/min (2,5-8,3), 6,5 mg/kg/min (4,9-11,3) and 1,8 mg/kg/min (0,9-3,3) respectively for transplanted patients for organic acidemias, for urea cycle disorders and for transplanted patient in the control group (p=0,011).10 (100 %) patients with organic acidemias, 5 (83 %) patients with urea cycle disorders and 2 (20 %) control patients developed sever hyperglycaemia. The average hours spent in severe hyperglycemia was 18,1 hours (15,5), 5,3 hours (7,1) and 1,7 hours (4,7), respectively for transplanted patient for organic aciduria groups, for urea cycle disorders and for transplanted patient in the control group (p = 0,0009). Insulin was required for 5 patients (50 %) transplanted for organic acidemias, 2 patients (33%) transplanted for urea cycle disorders. None of the control group patients required insulin (p = 0,04). The "glycemic level/glucose intake" ratio was 4 (0,6-36,6); 1,7 (0,7-5,1) and 2,6 (0,1-12,5) respectively for transplanted patient for organic acidemias patients, for urea cycle disorders and for transplanted patients in the group control (p = 0,0089).

Conclusion: Hyperglycemia is common in critically ill transplanted children with inherited metabolic disorders of protein intoxication who receive high glucose intake. As a result of these significant glucose intake, hyperglycemia was more frequent in these patients. The tolerance of glucose intake varied between the two groups of patients with inherited metabolic disorders. Decreasing the glucose intake, especially in patients of organic acidemias, should be suggested to ensure moreeffective glycemic control.

Introduction

I. Contexte

Les maladies héréditaires du métabolisme peuvent être classées en trois groupes par leur mécanisme physiopathologique : les maladies d'intoxication protéique ou glucidique, les maladies liées à un déficit du métabolisme énergétique, et les maladies affectant la synthèse ou le catabolisme des molécules complexes[1].

Les maladies d'intoxications sont secondaires à l'accumulation de métabolites toxiques retenus en amont d'un bloc enzymatique. Elles peuvent concerner la voie de dégradation des protéines ou des glucides.

La dégradation des protéines exogènes (alimentation) et endogènes aboutit à la production d'acides aminés dans le sang (*cf* figure 1). Ces-derniers sont dégradés par des enzymes spécifiques. En effet, leur groupement alpha-aminé, comportant l'azote, est transféré sous forme d'ammoniaque et dégradé en urée au niveau du foie par six réactions enzymatiques successives appelées « cycle de l'urée ». L'acide aminé dépourvu de sa fonction azotée devient alors un acide organique indispensable au cycle de Krebs pour la production d'énergie.

Un déficit enzymatique entraine l'accumulation des acides aminés ou des acides organiques concernés par l'enzyme déficitaire, ou l'accumulation de substances toxiques comme l'ammoniaque.

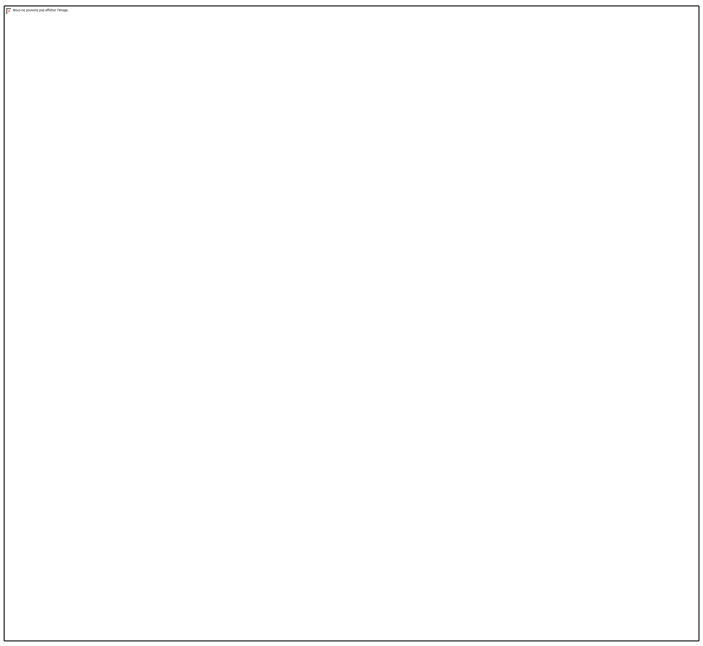


Figure 1 : Labarthe *et al.* Réanimation 2010

Les maladies d'intoxication aux protéines les plus fréquentes sont (cf. annexes) :

1) **les leucinoses**

2) **les déficits du cycle de l'urée**(figure 2-annexe). Ils comprennent principalement les déficits en ornithine transcarbamylase (OTC), les déficits en carbamylphosphate synthétase (CPS 1), les citrullinémies, les aciduries arginino-succiniques (AAS), les argininémies. Le foie possède la totalité des six enzymes du cycle de l'urée.

3) **les aciduries organiques**regroupant l'acidémie propionique, l'acidémie méthylmalonique et l'acidémie isovalérique(figure 3-annexe).

Le traitement des maladies métaboliques d'intoxication protéique comporte un régime hypo protidique.

L'évolution de ces maladies peut être défavorable et engendrer des complications malgré un régime diététique et un traitement médical bien conduit. En 2013, Nizon *et al.* avaient montré à propos d'une cohorte de 80 patients suivie sur 11 ans, que chez des patients présentant une acidurie propionique, l'examen neurologique était anormal chez 37 % des patients, et que l'évaluation cognitive était anormale chez 53 %. En ce qui concerne l'acidémie methylmalonique, 24% des patients présentaient un examen neurologique anormal et 30% une évaluation cognitive anormale[2]. La greffe de foie restaure en partie les fonctions enzymatiques du métabolisme des acides aminés. Cette option thérapeutique est proposée pour les patients les plus sévères et mal équilibrés par le traitement conventionnel. Les maladies métaboliques héréditaires sont actuellement la 2ème cause de transplantation hépatique en pédiatrie. Des études montrent que la morbi-mortalité post-opératoire, la survie du greffon, et la qualité de vie au décours de la greffe sont similaires aux autres indications [3–5].

Les patients atteints d'acidurie methylmalonique peuvent développer une atteinte rénale à type de néphropathie tubulo-interstitielle, d'acidose tubulaire rénale et conduire à une insuffisance rénale chronique, malgré le traitement médical. La physiopathologie de l'atteinte rénale est encore incertaine. Des études récentes évoquent la formation de méga-mitochondries dans les tubules rénaux proximaux, associée à un dysfonctionnement de la chaine respiratoire mitochondriale.[67] Cette atteinte rénale peut justifier une greffe combinée foie-rein.

Les situations de stress, telle que la chirurgie, entrainent des modifications du métabolisme protidique : hypercatabolisme protidique ; et du métabolisme glucidique : glycogénolyse et

insulino résistance aboutissant à une intolérance glucidique et une hyperglycémie. (cf annexes)

Chez les patients atteints d'une MHM d'intoxication protéique en situation de stress, il est essentiel de limiter cet hypercatabolisme protidique par 2 moyens : (i) arrêter les apports exogènes de protéines, (ii) relancer l'anabolisme protidique par un apport calorique (glucido-lipidique) important.

Un apport de glucose de 6-7 mg/kg/min chez l'enfant, 5-6 mg/kg/min chez l'adolescent, permet de supplanter la production endogène majoritairement hépatique de glucose afin de limiter la protéolyse et le risque supplémentaire d'intoxication protéique[8]. En effet, à l'état basal (après 12heures de jeûne), la production endogène de glucose est de 1,8 à 2,3 mg/kg/min. Elle provient, pour 50 à 70 %, de la glycogénolyse hépatique (stimulée par le glucagon au niveau du foie et les catécholamines au niveau des muscles), et pour 10 à 20 %, de la néoglucogenèse, essentiellement à partir du lactate, pyruvate et des acides aminés glucoformateurs[9].

Cet apport conséquent en sucre dans les situations de stress est à haut risque d'être associé à une hyperglycémie prolongée. Une récente étude sur la tolérance de tels apports en sucres chez le nouveau-né avec MHM d'intoxication protéique étaient associésà une hyperglycémie sévère dans 40 % des cas. Les résultats de l'étude suggéraient de diminuer les apports glucidiques en cas d'hyperglycémie, d'avoir plus ou moins recours à une insulinothérapie quand l'hyperglycémie était réfractaire et de faire un relais par une nutrition entérale dès que possible.[10]
Aussi, Il a été suggéré par de nombreuses études que l'hyperglycémie en situation de réanimation était associée à une morbi-mortalité non négligeable.

II. Problématiques et hypothèses

Lors de la prise en charge des patients en réanimation pédiatrique à la phase précoce de l'agression, une restriction des apports énergétiques en lipides, et à un moindre degré en glucides, est suggérée.

Cependant, lors de la prise en charge en post-opératoire de transplantation hépatique pour maladies métaboliques d'intoxication protéique, il est préconisé d'apporter des apports glucidiques intraveineux importants,afin de limiter le catabolisme protéique et de relancer l'anabolisme et ce dans un contexte de stress métabolique.

L’hypothèse est la suivante : un apport glucidique élevé chez les patients présentant une MHM, (comme cela est recommandéen situation de stress) risque d’entrainer fréquemment des hyperglycémiesqui peuvent conduire à des complications métaboliques et/ou être associés à une morbi-mortalité plus importante.

III. Objectif

L’objectif de ce travail est d’évaluer les apports glucidiques et leur tolérance post-opératoire chez les enfants greffés de foie ou de foie/reinatteints d’unemaladie métabolique d’intoxication protéique.

Matériels et méthodes

I. Population

Il s'agit d'une étude cas-témoin rétrospective portant sur 26 enfants de 2011 à 2018 ayant bénéficié d'une transplantation hépatique entre 2011 et 2018 dans le service de réanimation de l'hôpital Necker, à Paris.

Les informations nécessaires à l'étude ont été recueillies rétrospectivement à partir de l'observation médicale, des feuilles de surveillance médicales et infirmières quotidiennes et des résultats biologiques à l'aide de logiciels informatiques.

Les patients étaient exclus de l'analyse s'il manquait des données.

Les variables suivantes ont été reportées dans un fichier Excel© :

- Sexe, poids, âge. Le poids est exprimé en kilogramme et l'âge en années.
- Le diagnostic de la maladie.
- La présence de comorbidités et leur type.
- L'existence de maladie endocrinienne, la prise de traitements au long court.

II. Paramètres de la greffe hépatique

- Le type de greffe : foie/foie-rein.
- Le poids et le type de greffon (entier ou lobe gauche).
- La durée d'anhépatie, durée d'ischémie exprimée en heures.
- Le nombre de masses sanguines transfusées au bloc opératoire.
- Les complications : thrombose du greffon, hémorragie, reprise chirurgicale, retransplantation.

III. Paramètres biologiques relevés à l'admission et durant les premières 72 heures

- La natrémie exprimée en mmol/L.
- La kaliémie exprimée en mmol/L.
- Le pH sur gaz du sang veineux et les bicarbonates (mmol/L).

- Le lactate exprimé en mmol/L.
- La créatinine plasmatique exprimée en µmol/L.
- L'ammoniémie exprimée en µmol/L.
- Le bilan hépatique comprenant les transaminases (ASAT, ALAT) ainsi que le bilan d'hémostase avec recueil du TP et du facteur V à la recherche d'un dysfonctionnement hépatique à type de cytolyse hépatique ou d'insuffisance hépatocellulaire.

IV. Paramètres glycémiques à l'admission et durant les premières 72 heures

- Les glycémies capillaires et veineuses relevées à l'admission et durant les premières 72 heures d'hospitalisation, exprimées en mmol/L.

L'hyperglycémie était définie par la présence d'au moins une glycémie supérieure au seuil de 7 mmol/l. Nous avons déterminé 2 seuils d'hyperglycémie :

- L'hyperglycémie modérée : glycémie supérieure ou égale à 7 mmol/L
- L'hyperglycémie sévère : glycémie supérieure ou égale à 12 mmol/L.

- Le résultat de l'analyse des bandelettes urinaires indiquant la présence ou non d'une glycosurie ou d'une cétonurie.
- L'instauration ou non d'une insulinothérapie ainsi que son débit exprimé en UI/kg/h.
- La survenue ou non d'une hypoglycémie qui était définie par une glycémie inférieure à 3 mmol/l.

V. Apports glucidiques, hydriques, lipidiques et caloriques

- Les apports en glucose, exprimés en mg/kg/min ont été relevés à l'admission et pendant les premières 72 heures.
- Les apports hydriques par jours exprimés en ml/kg/j.
- Les apports caloriques par jour exprimés en cal/kg/j.
- Les apports lipidiques par jour en gr/kg/j.

VI. Autres paramètres recueillis durant l'hospitalisation

- Nécessité d'un traitement par catécholamines type adrénaline, noradrénaline, dopamine ou dobutamine.
- Nécessité d'un traitement par corticoïdes.
- La durée de séjour en réanimation exprimée en nombre de jours.

- La mise en place d'une épuration extra-rénale ou non et sa durée est exprimée en nombre de jours.
- La durée de la nutrition parentérale exprimée en nombre de jours.
- La durée de la ventilation mécanique exprimée en nombre de jours.
- L'existence ou non d'une infection nosocomiale.
- La survenue ou non d'un décès durant l'hospitalisation.

VII. Analyse statistique

Les variables continues ont été décrites sous forme de médianes (extrêmes), et les variables binaires ou catégorielles ont été décrites sous forme de nombres ou de pourcentages. Les comparaisons univariées reposent sur l'utilisation du test du Chi-deux pour les données catégorielles et le test de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis pour les données continues.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Au total, 26 patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique ont pu être inclus.

Le groupe MHM est constitué des patients transplantés du foie pour MHM d'intoxication protéique ; Il est divisé en 2 sous-groupes en fonction du type de MHM.

- Le premier groupe est composé de 10 patients présentant **une acidurie organique** (n= 8 acidémies methylmaloniques et n=2 acidémies propioniques)
- Le second groupe est composé de 6 patients présentant **un déficit du cycle de l'urée** (n=5 déficits en ornithine transcarbamylase (OCT) et n=1 déficit en carbamyl-phosphate synthétase I (CPS I)).

Le groupe contrôle est composé de 10 patients transplantés du foie pour une autre cause (n=5 atrésies des voies biliaires avec échec de Kasaï, n=1 glycogénose Ia 3ème transplantation, n =1 hépatite auto-immune, n=1 syndrome Adams Olivier, n=1 hépatocarcinome, n=1 syndrome d'Alagille).

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 1.

I. Caractéristiques des populations

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes (p=1) pour les antécédents de maladies endocriniennes, le type de greffe (lobe gauche ou foie entier), et la nécessité d'une ventilation mécanique.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

	Aciduries organiques (n=10)	Déficits du cycle de l'urée (n=6)	Contrôles (n=10)	P
Age, années, médiane (min-max)	9,5 (2,5-15)	2,5 (0,9-4)	7,1 (0,7-15)	0,03
Poids,kg, médiane (min-max)	29,9 (18-40)	13 (8- 16,8)	27,5 (7,5- 59)	0,08
Greffe, foie/foie-rein, n	4/6	6/0	10/0	0,0025
Comorbidités, n (%)	9 (90)	0 (0)	4 (40)	0,0021
Expansion masses sanguines, médiane (min-max)	2,5 (1-5,4)	2,7 (1,5-2,8)	4,6 (0-9,8)	0,065
Poidsgreffon, % poids du corps, médiane (min-max)	2 (1,2-3,7)	2 (1,6-2,1)	3 (1,2-3,5)	0,31
Temps ischémie, heures, médiane (min-max)	9,1 (6,7-14,8)	8,2 (5,4-10,5)	7,6 (2,6-9,4)	0,19
Anhépatie, heures, médiane (min-max)	1,5 (1,3-1,9)	1,5 (1,2-1,8)	1,9 (1,2-3)	0,92
TP, %, médiane (min-max)	50 (12-98)	68 (31-83)	43 (25-74)	0,13
Facteur V,%, médiane (min-max)	38 (15-57)	22 (13-44)	27 (10-50)	0,31
Corticoïdes, n (%)	6 (60)	0 (0)	0 (0)	0,0025
Catécholamines, n (%)	7 (70)	4 (57)	7 (70)	0,68
Durée ventilation mécanique,jours, médiane (min-max)	3,6 (1-13)	4,1 (1,5-13)	6,2 (1-35)	0,85
Durée nutrition parentérale, jours, médiane (min-max)	12,2 (0-30)	12 (6-25)	14,4(6-23)	0,45
Reprise chirurgicale, n (%)	3 (30)	1 (17)	1(10)	0,53
Hémorragie, n (%)	3 (0)	0 (0)	1(10)	0,242
Infection nosocomiale, n (%)	2 (20)	3 (50)	2 (20)	0,36
EER, n (%)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0,074
Durée EER, jours, médiane (min-max)	5 (1-8)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,45
Apports lipidiques, gr/kg/j, médiane (min-max)	0,8 (0-2,2)	1 (0-2)	0	0,06
Apports caloriques, cal/kg/j, médiane (min-max)	27 (5-68)	36,5 (4-59)	20 (6-49)	0,00025
Durée de séjour, jours, Médiane(min-max)	20,4 (10-38)	25,2 (15-50)	21,3(10-27)	0,64
Décès, n (%)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0,449

ANALYSE DESCRIPTIVE

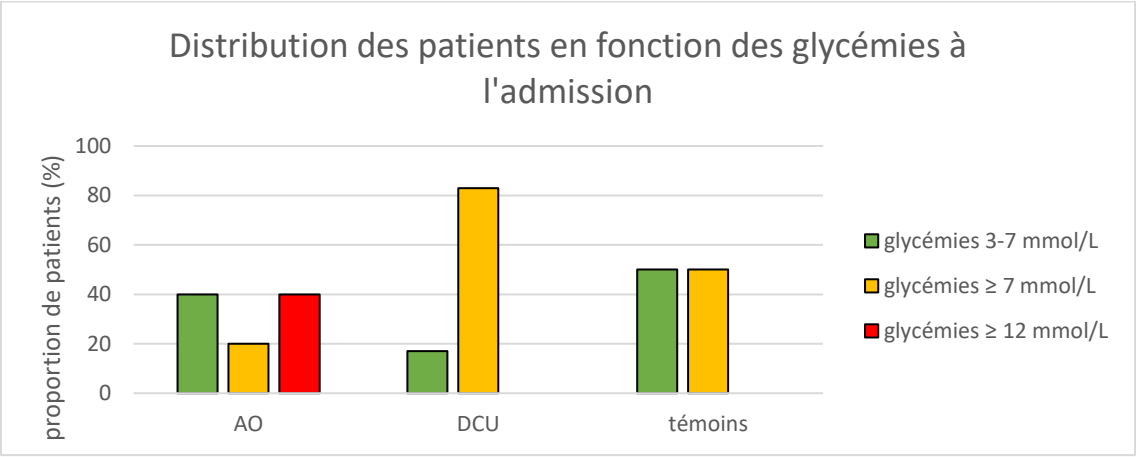
I. Distribution des patients en fonction des glycémies à l'admission, J1, J2 et J3

Dans les graphiques ci-dessous nous avons représenté la répartition des patients enfonction de leurs glycémies, à l'admission, à J1, à J2 et à J3 selon trois groupes :

- Toutes les glycémies du patient étaient comprises entre 3 et 7 mmol/L
- Au moins une glycémie du patient était comprise entre 7 et 12 mmol/L
- Au moins une glycémie du patient était supérieure ou égale à 12 mmol/L.

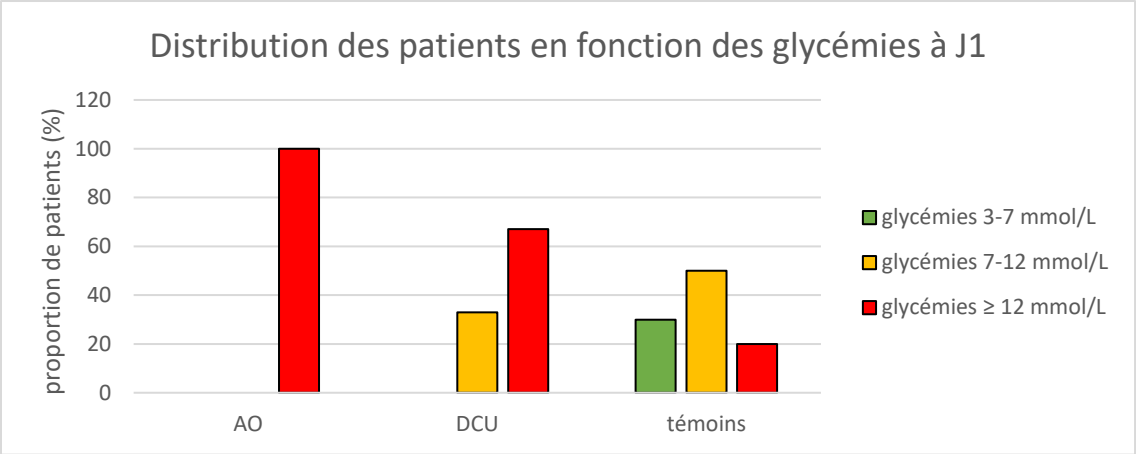
A. A l'admission

Graphique 1



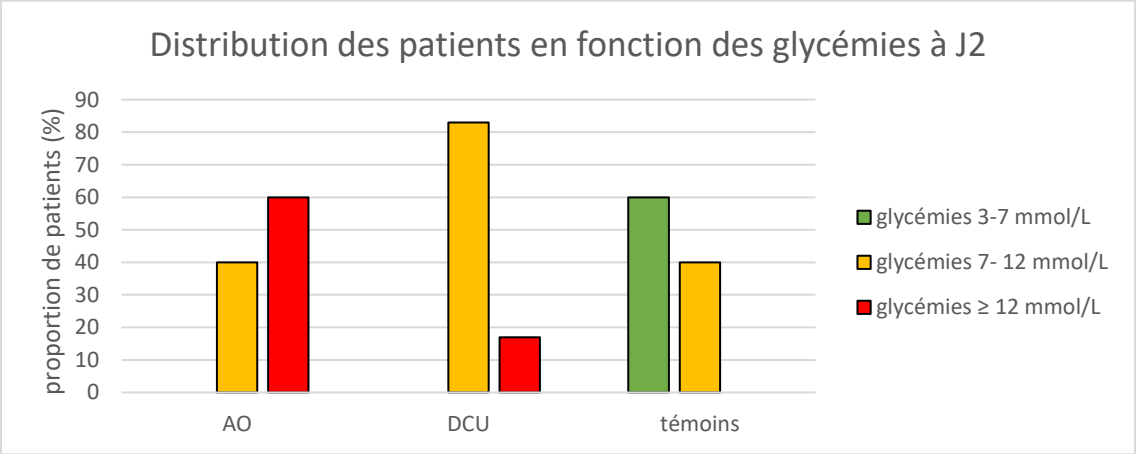
B. J1 de la prise en charge

Graphique 2



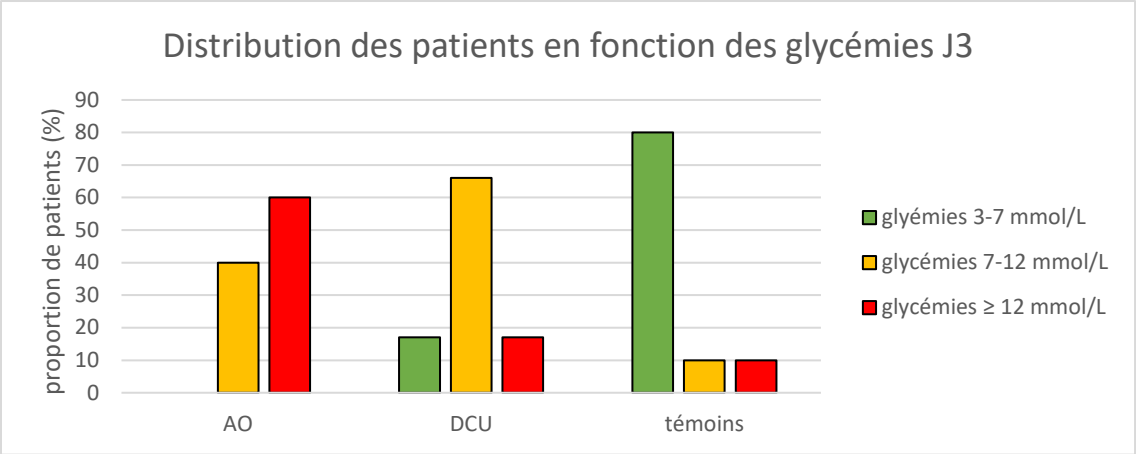
C. J2 de la prise en charge

Graphique 3



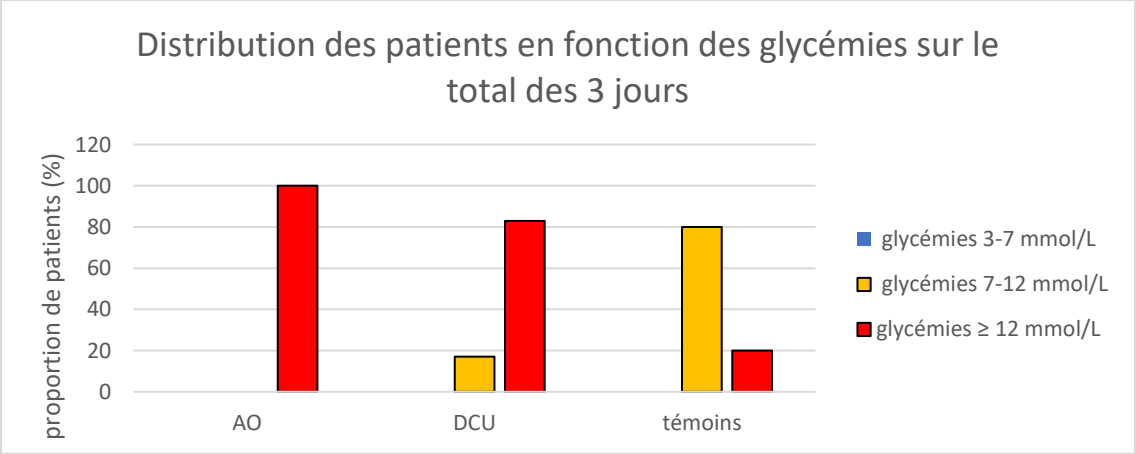
D. J3 de la prise en charge

Graphique 4



E. Au total

Graphique 5

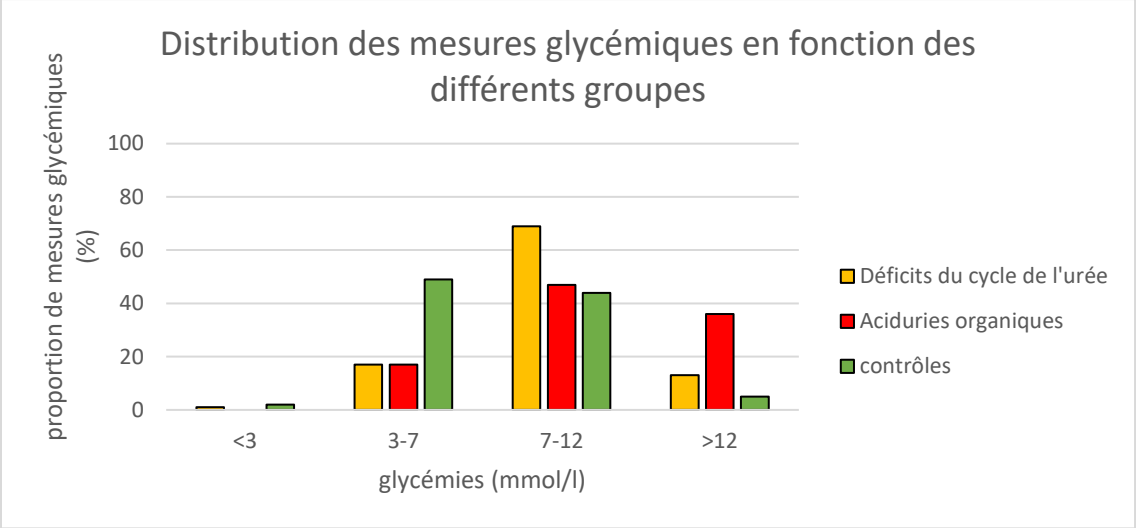


II. Distribution des mesures glycémiques en fonction des seuils

Ci-dessous nous avons représenté le nombre demesures glycémiques (capillaires ou veineuses) relevées pendant les 3 jours en fonction des 3 seuils :

- Nombre de mesures glycémiques avec des glycémies entre 4 et 7 mmol/L,
- Nombre de mesures glycémiques avec des glycémies entre 7 mmol/L et 12 mmol/L,
- Nombre de mesures glycémiques avec des glycémies supérieures ou égales à 12 mmol/L.

Graphique 6

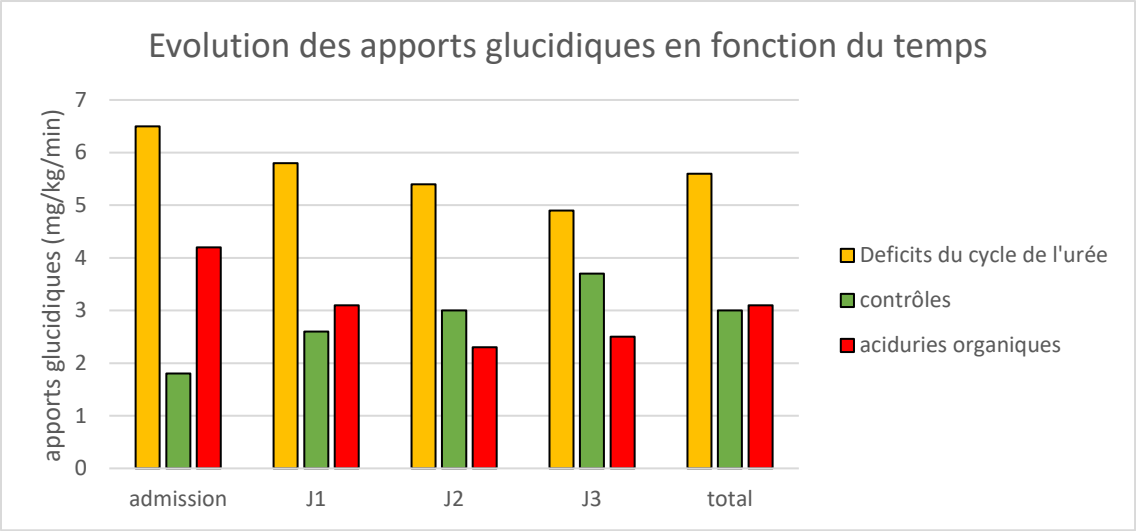


13 % des mesures glycémiques des patients présentant un DCU et 36 % des mesures glycémiques des patients présentant une AO étaient supérieures à 12 mmol/l.

III. Evolution des apports glucidiques en fonction du temps

Ci-dessous est présenté la répartition,des apports glucidiques intraveineux à l'admission, à J1, à J2, J3 et au total.

Graphique 7

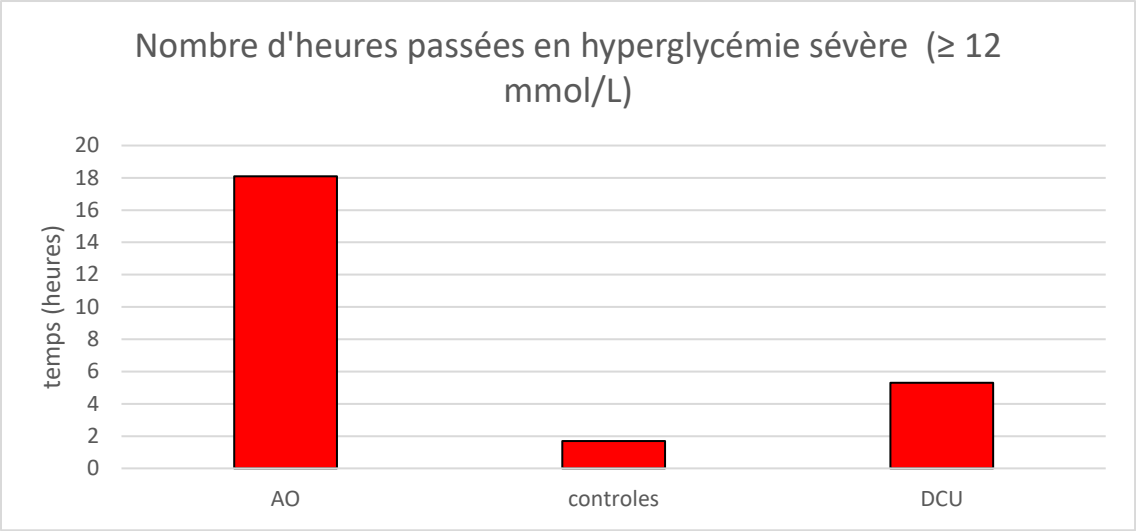


IV. Durée d'hospitalisation avec hyperglycémies sévères

A. Au total

Ci-dessous est présenté le nombre d'heures passéesen moyenne en hyperglycémies sévères selon les groupes pendant les 72 premièresheures.

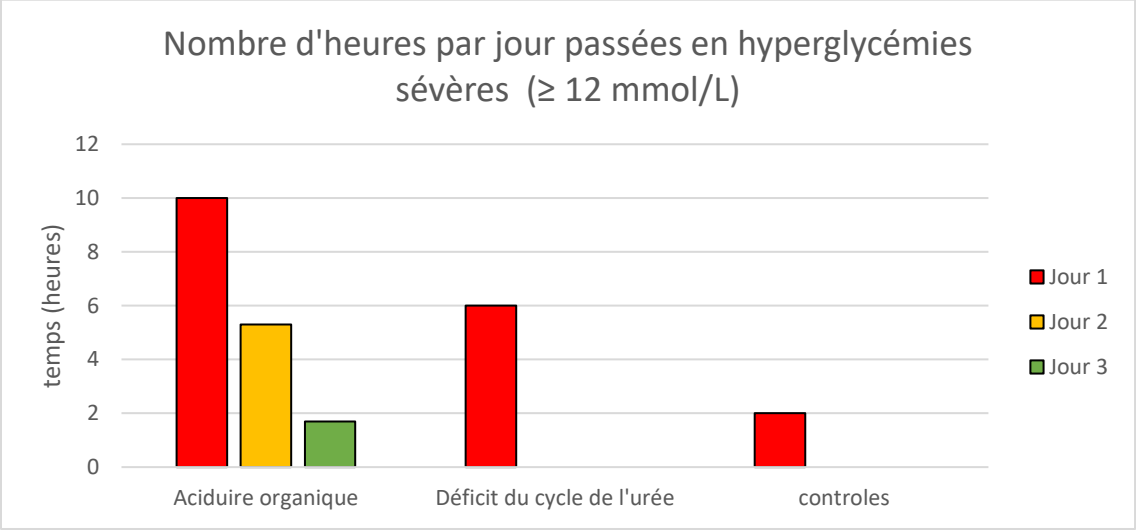
Graphique 8



B. A J1, J2 et J3

Ci-dessous est présenté le nombre d'heures passées en moyenne par jour en hyperglycémies sévères selon les groupes.

Graphique 9



ANALYSE COMPARATIVE ET STATISTIQUE

V. Tolérance glucidique et facteurs associés

Nous avons analysé la tolérance glucidique et les différents facteurs qui pourraient être associés à la survenue de l'hyperglycémie

Tableau 2 : tolérance glucidique et facteurs associés

	Aciduries organiques (n=10)	Déficits du cycle de l'urée (n=6)	Contrôles (n=10)	p
Apports glucidiques, mg/kg/min, médiane (min-max)				
Admission	4,6 (2,5-8,3)	6,5 (4,9-11,3)	1,8 (0,9-3,3)	0,011
J1	3,1 (0,4-8,3)	5,8 (3,3-7,8)	2,6 (0,9-1)	0,01
J2	2,3 (0,5-4,9)	5,4 (3,1-8,7)	3 (0,3-9,7)	0,016
J3	2,5 (0,8-6,2)	4,9 (2,8-8,8)	3,7 (1,7-9,6)	0,026
Total	3,1 (0,4-8,3)	5,6 (2,8-8,7)	3 (0,3-9,7)	0,013
Glycémies, mmol/l médiane (min-max)				
J1	12,5 (4,3-30)	9,6 (2,7 -18,6)	6,3 (0,9-13,2)	0,0049
J2	9,4 (3,8-17,8)	8,7 (5,8-16,2)	7,2 (2,8-16,8)	0,13
J3	8,4 (5,1-16,6)	8 (5,1-14,2)	7,1 (5,1-11,1)	0,027
Total	9,9 (3,8-30)	8,7 (2,7 -18,9)	8 (0,9-16,8)	0,0057
Glycémies/apports, médiane (min-max)				
J1	4 (0,6-34,6)	1,8 (0,7-3,5)	3,4 (0,1-12,7)	0,02
J2	4,2 (1,3-21)	1,8 (1-3,1)	2,8 (0,8-8)	0,0025
J3	3,8 (1,1-15,2)	1,4 (0,7-5,1)	2,1(0,6-6,5)	0,0035
Total	4 (0,6-34,6)	1,7 (0,7-5,1)	2,6 (0,1-12,5)	0,0089
Nombre de patients avec glycémies ≥ 12 mmol/l, n (%)				
J1	10 (100)	4 (67)	2 (20)	0,001
J2	6 (60)	1 (17)	0 (0)	0,01
J3	6 (60)	1 (17)	1 (10)	0,04
Total	10 (100)	5 (83)	2 (20)	0,0007
Nombre de patients avec glycémies ≥ 7 mmol/l, n (%)				
J1	10 (100)	6 (100)	7 (70)	0,07
J2	10 (100)	6 (100)	4 (40)	0,002
J3	10 (100)	5 (83)	2 (20)	0,0007
Total	10 (100)	6 (100)	10 (100)	1
Insuline, n (%)				
J1	4 (40)	2 (33)	0 (0)	0,09
J2	5 (50)	0 (0)	0 (0)	0,009
J3	4 (40)	0 (0)	0 (0)	0,03
Total	5 (50)	2 (33)	0 (0)	0,04
Nombre d'heures ≥ 12mmol/l pendant les 3 premiers jours, Heures, moyenne (± écart type)				
J1	10,5 ± 8,7	5,3 ± 7,1	1,7 ± 4,7	0,003
J2	6,2 ± 7,7	0	0	0,003
J3	1,7 ± 2,9	0	0	0,0027
Total	18,1 ± 15,5	5,3 ± 7,1	1,7 ± 4,7	0,0009

Tableau 2 : tolérance glucidique et facteurs associés -suite

	Acidurie organique (n=10)	Déficits du cycle de l'urée (n=6)	Contrôles (n=10)	p
Nombre d'heures ≥ 7 mmol/l pendant les 3 premiers jours, heures, moyenne (± écart type)				
Total	46,5 ± 13,8	54,7 ± 15,9	38,7 ± 18,6	0,17
Nombre d'heures 3-7mmol/L pendant les 3 premiers jours, heures, moyenne (± écart type)				
Total	7,4 ± 8	12 ± 17	31,6 ± 18	0,005
Catécholamines, n (%)				

Total	7 (70)	4 (57)	7 (70)	0,68
Corticoïdes, n (%)				
Total	6 (60)	0 (0)	0 (0)	0,002
Nombre de changement des apports glucidiques sur les prescriptions, n, moyenne (± écart type)				
J1	2,5 ± 1,6	1,2 ± 0,9	0,5 ± 0,5	0,005
J2	1,5 ± 1,6	1 ± 0	0,5 ± 0,5	0,12
J3	0,7 ± 0,7	1,7 ± 0,8	0,8 ± 0,5	0,03
Total	4,7 ± 2,4	3,8 ± 0,4	1,7 ± 0,7	0,0007
Nombre de glycémies/patients, moyenne (± écart type)				
J1	16,8 ± 6,1	10,3± 4,3	7,2 ± 2,4	0,002
J2	11,1 ± 6,7	6,8 ± 1,2	5 ± 2,5	0,013
J3	8,2 ± 3,6	6,5 ± 2,2	4,8 ± 1,5	0,04
Total	36,1 ± 12,6	23,6 ± 3	17,1 ± 5,7	0,0009

VI. Corticoïdes

L'analyse statistique a montré une différence significative entre les 3 groupes sur l'utilisation de corticoïdes (p = 0,026). En effet, des corticoïdes avaient été administrés chez les6 patients du groupe acidurie organique qui avaient reçu conjointement une greffe rénale.Aucun patient des 2 autres groupes n'avait reçu de corticoïdes.

Nous avons analysé au sein du groupe acidurie organique, les deux groupes de patients : ceux recevant des corticoïdes par voie intraveineuse, et les autres. Nous avons démontré qu'au sein du groupe acidurie organique il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les médianes des glycémies entre les patients ayant reçu des corticoïdes et les autres (p=0,48).

Tableau 3 : comparaison des médianes des glycémies chez les patients présentant une AO

	Médianes des glycémies des patients avec corticoïdes	**Médianes des glycémies des patients sans corticoïdes**	**P**
J1	14 (4,9-30)	10,3 (4,7-24,5)	0,2

J2	8,9 (3,8-17,8)	10,1 (4,6-16,9)	1
J3	8,8 (4,3-16,8)	8,4 (4,3-15,3)	0,67
Total	10,1 (3,8-30)	9,4 (4,3-25,2)	0,48

VII. Désordres hydro-électrolytiques

Ci-dessous sont présentés les désordres hydro-électrolytiques au sein des MHM (AO et DCU).

Tableau 4

	A0	DCU	P
Natrémie, mmol/L, médiane (min-max)	139 (128-154)	139 (131-149)	0,76
Kaliémie, mmol/L, médiane (min-max)	3,6 (2,5-5,4)	3 (2,4-4,2)	0,003
Lactate, mmol/L, médiane (min-max)	2,4 (0,8-11)	1,4 (0,2-6,9)	0,02
Phosphorémie, mmol/L, médiane (min-max)	1,23 (0,4-3,4)	1,01(0,4-2,9)	0,41
Glycosurie, n (%)	4/10 (40)	5/6 (83)	0,11
pH, médiane (min-max)	7,3 (7,02-7,48)	7,31 (7,11-7,6)	0,38

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

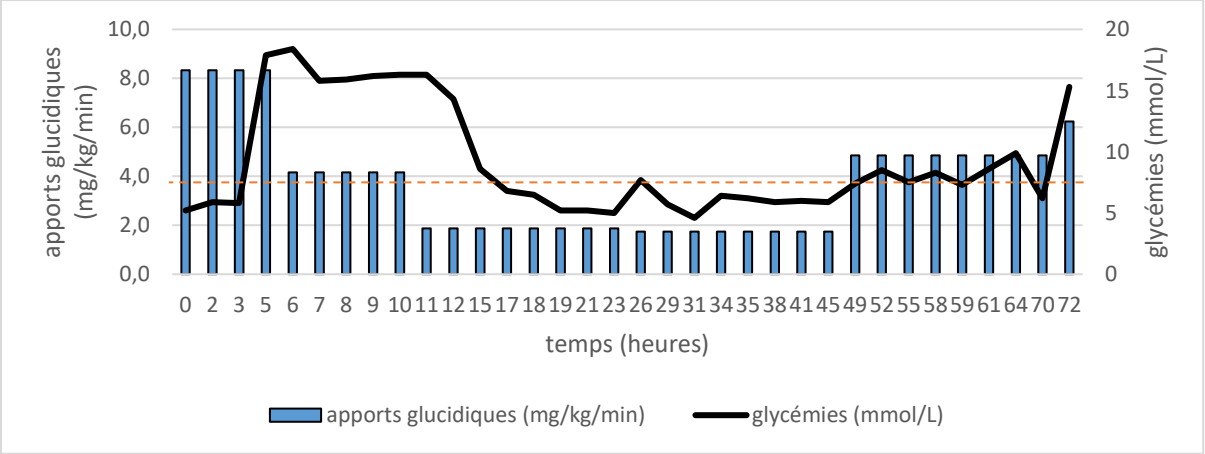
I. Baisse des apports glucidiques

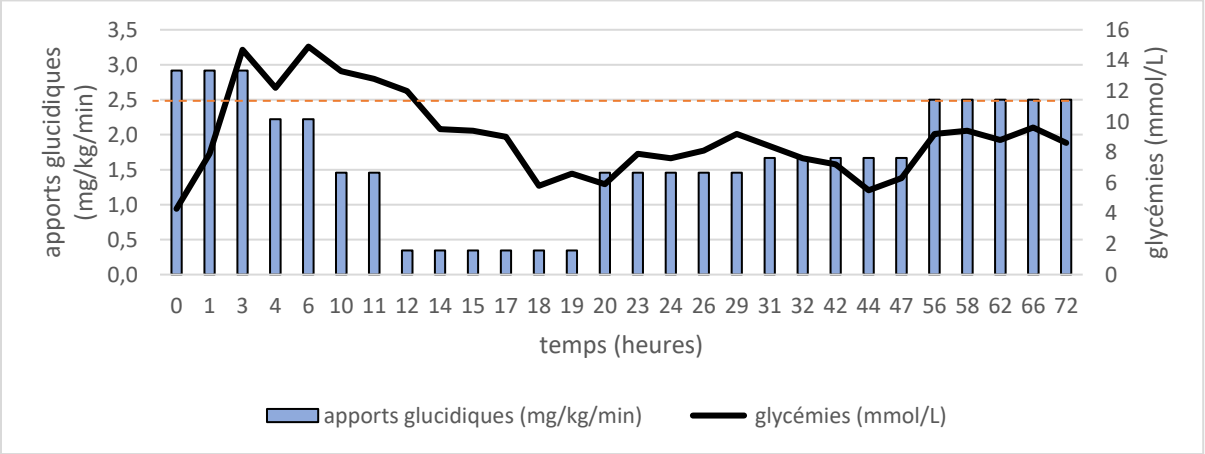
Chez 5 patients du groupe AO, une baisse des apports glucidiques avait été réalisée de 18 à 90% (moyenne 67 %). Cette diminution des apports glucidiques avait permis une diminution des glycémies sous le seuil de 12 mmol/L.

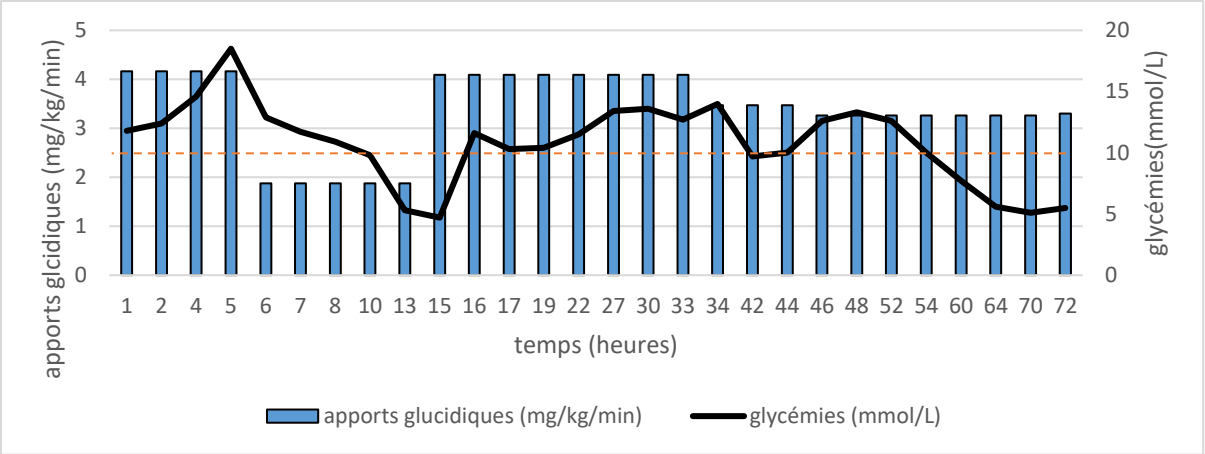
Dans 2 cas,cette diminution des apports avait permis d'obtenir des glycémies entre 4-7 mmol/L.

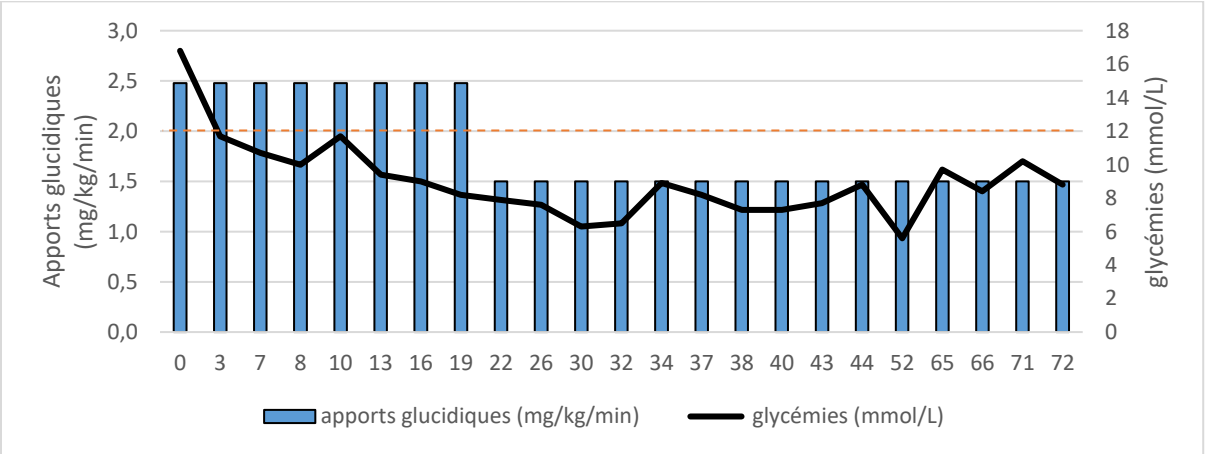
Chez 3 patients du groupe DCU, une baisse des apports avait été réalisée de 4 à18% (moyenne14%).

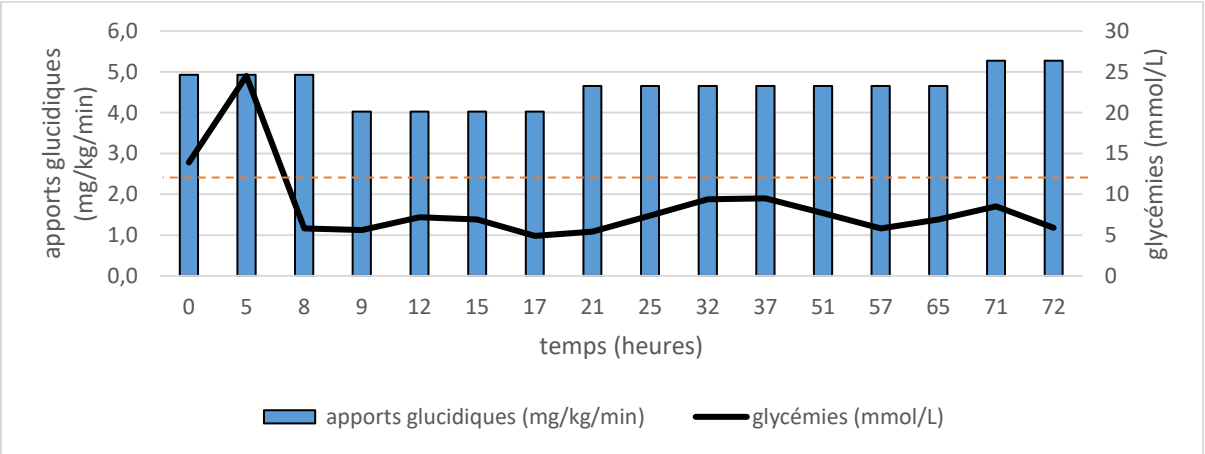
Graphiques10 : 5 patients du groupe AOchez qui la diminution des apports a permis une diminution des glycémies sous le seuil d'hyperglycémie sévère









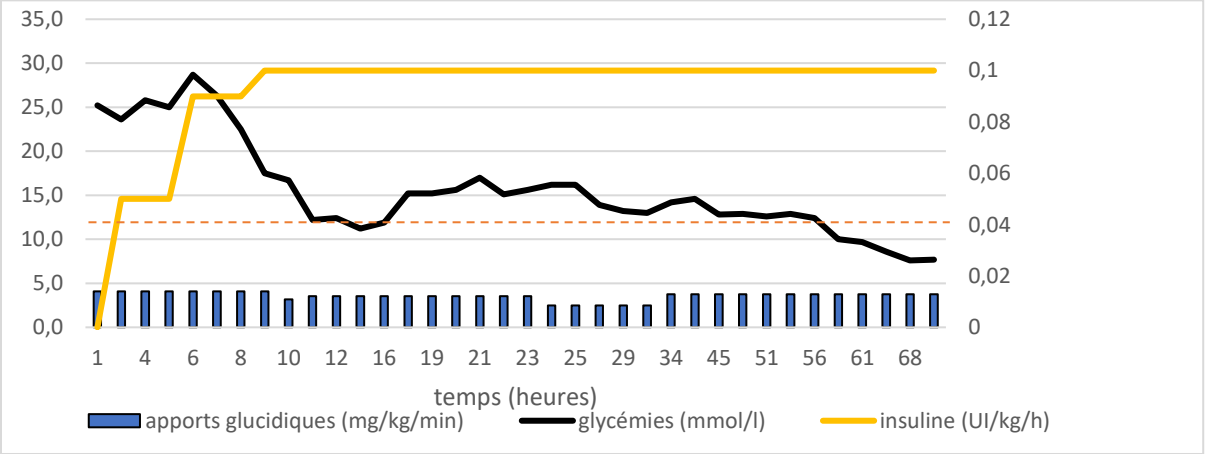


II. Insulinothérapie

Les 5 autres patients du groupe AO, et2 patients du groupe DCU, avaient nécessité la mise en place d'une insulinothérapie au débit maximum de 0,18 UI/kg/h, et au débit moyen de 0,02 UI/kg/h. Aucun patient du groupe contrôle n'a nécessité d'insulinothérapie.

Chez ces patients, la moyenne du temps passé avec une insulinothérapie était de53 heures pour les patients du groupe AO et de 7,5 heures pour les patients du groupe DCU (p = 0,095).

Graphique 11 : exemple de patient du groupe acidurie ayant necessité une insulinothérapie



Dans cet exemple, la mise en place d'insuline avec des apports glucidiques plutôt stables ne permet pas le passage des glycémies sous le seuil de 12 mmol/L pendant les 60 premières heures chez un patient présentant une acidurie organique.

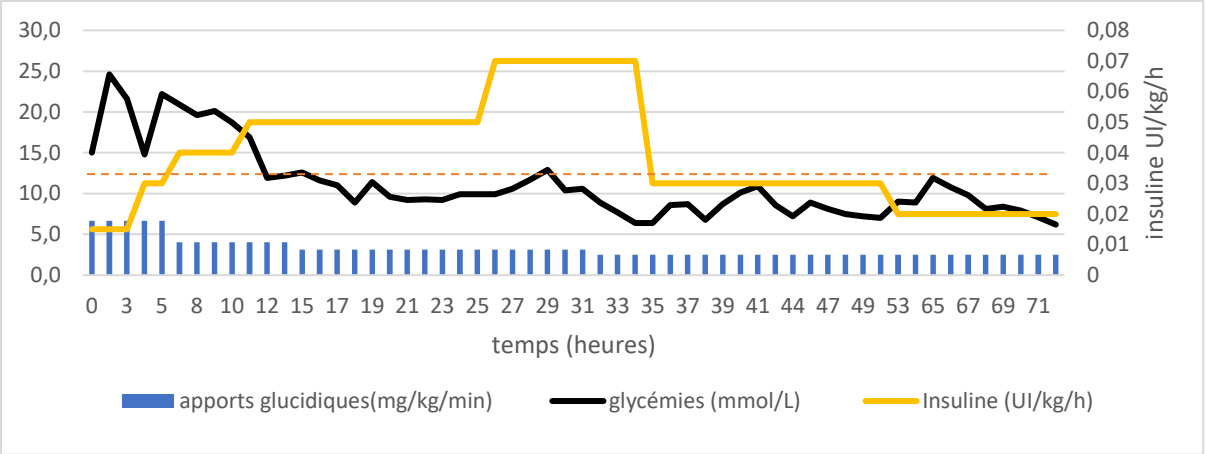
Aucun patient du groupe contrôle n'avait nécessité d'insulinothérapie.

III. Insulinothérapie et baisse des apports

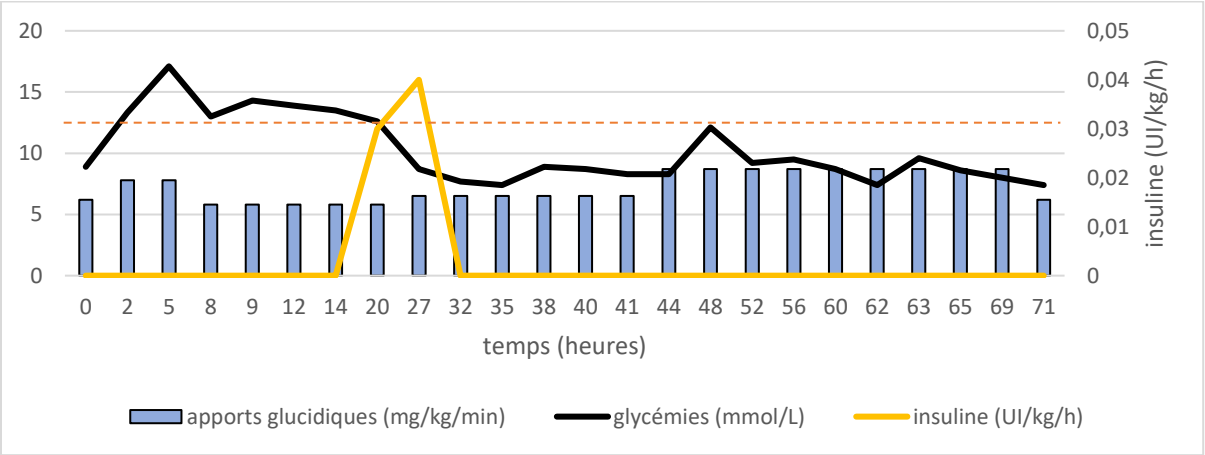
Une baisse des apports glucidiques concomitante à une insulinothérapie avait été réalisée chez 4 patients présentant une AO.

Ci-dessous sont présentés les exemples d'un patient du groupe AO (graphique 12) et d'un patient du groupe DCU (graphique 13) ayant beneficié d'une insulinothérapie et d'une baisse des apports glucidiques.

Graphique 12

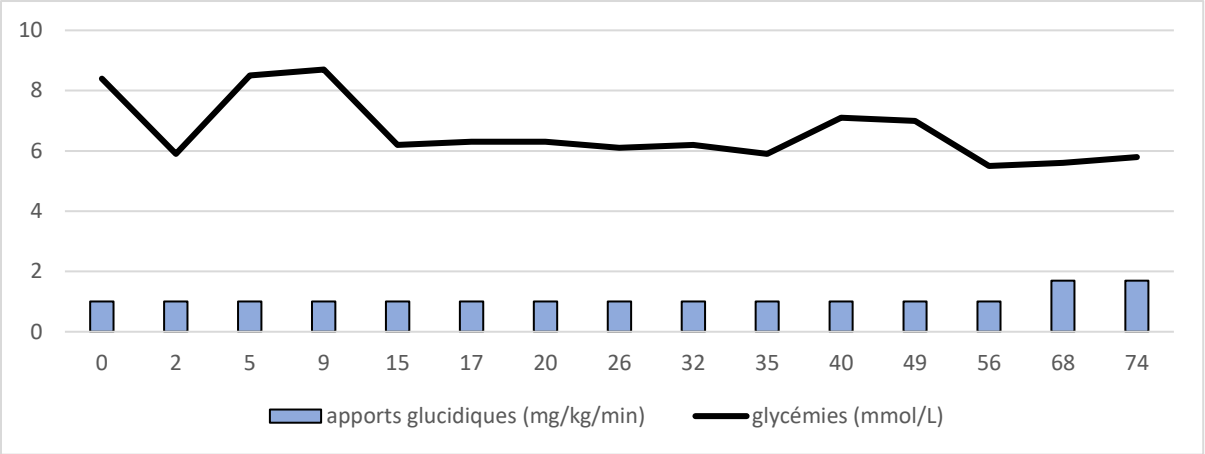


Graphique 13



IV. Exemple de profil glycémique en fonction des apports glucidiques chez un patient contrôle

Graphique 14



DISCUSSION

Cette étude montre plusieurs résultats chez les patients atteints **d'unemaladie héréditaire du métabolisme à type d'intoxication protéique :**

1. Les apports glucidiques intraveineux à l'admission sont importants (conformes aux protocoles)
2. La fréquence des hyperglycémiesmodérées et sévères est élevée, particulièrement pour les AO
3. La durée d'hyperglycémies modérées et sévères est conséquente
4. Les deux groupes de MHM (AO et DCU) ne répondent pas de façon identique à la perfusion intra-veineuse d'apports glucidiques élevés
5. L'hyperglycémie entraine des modifications thérapeutiques : baisse des apports glucidiques et insulinothérapie, particulièrement dans le groupe AO

I. Fréquence de l'hyperglycémie

L'hospitalisation en réanimation, quel que soit le motif, s'accompagne souvent d'un état d'hyperglycémie. Cette hyperglycémie s'explique par une augmentation des hormones de contre-régulation et d'une insulino-résistance. [11]

En 2006, l'équipe de Wintergerst *et al.*S'intéressait à la prévalence de l'hyperglycémie en réanimation pédiatrique. Ils rapportaient une prévalence de 80 % pour un seuil de 6,1 mmol/L, 54,7 % pour un seuil de 8,3 mmol/L et de 31,5 % pour un seuil de 11,1 mmol/L [12].

Faustino *et al.*rapportaient aussi une variation de la prévalence de l'hyperglycémie de 16,7 à 75 % en fonction du seuil choisi[13].

Dans notre étude**,** 100 % des patients présentant une AO et 83 % des patients présentant un DCU avaient au moins une hyperglycémie sévère (12mmol/l) (vs 20% des patient du groupe contrôle) (p= 0,0007).

Dans notre étude, la proportion de patients présentant une hyperglycémique sévère dans le groupe contrôleétait inférieur à la littérature. En revanche, la proportion de patients présentant une hyperglycémie sévère dans le groupe des MHMétait très largement supérieure à la prévalence de l'hyperglycémiede la littérature.

II. Conséquences de l'hyperglycémie

Dans la littérature, il a été montré que l'hyperglycémie de stress, même en l'absence de diabète sous-jacent, est associée à une augmentation de la morbi-mortalité[12–14]. En effet, elle augmente la susceptibilité aux infections par diminution des fonctions immunitaires (diminution du chimiotactisme et de l'activité de phagocytose des polynucléaires

neutrophiles[15,16]), la fréquence des polyneuropathies et des dysfonctions myocardiques. Elle peut également aggraver la sévérité de l'insuffisance rénale, allonger la durée de ventilation et conduire à des hospitalisations prolongées.

T D Bhutia *et al.* démontraient,dans un essai pédiatrique, qu'une hyperglycémie supérieure à 10 mmol/Létait associée à une hausse de la mortalité[17]. Falcigliaet *al.* montraient que l'hyperglycémie était un facteur de risque indépendant de mortalité. En effet, pour des glycémiescomprises entre 6,1 et 8 mmol/L, 8 et 11mmol/L, 11,1 et 16,5 mmol/L et supérieures à 16,5 mmol/L, les *odds ratios* étaient respectivement de 1,31-1,82,-2,13-2,85.[18]Différents seuils sont utilisés selon les auteurs (6 mmol/L, 7,8 mmol/L, 10 mmol/L, 11,1 mmol/L et 12 mmol/L), sans qu'il n'apparaisse de consensus strict sur une valeur d'un seuil de glycémie associée à une augmentation de la morbi-mortalité.

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de différence significative, à court et moyen terme entre les 3 groupes, en termes de :temps de dialyse (p=0,45), d'infection nosocomiale (p=0,36, temps d'hospitalisation (p=0,64),temps de ventilation mécanique (p= 0,85), et du taux de mortalité (p=0,449). Ces résultats peuvent s'expliquer par le manque de puissance statistique lié à la petite taille de notre échantillon.

III. Choix du seuil d'hyperglycémie

Le lien, établi depuis longtemps, entre morbi-mortalité et hyperglycémie, a donné suite à une nouvelle stratégie « d'insulinothérapie intensive » menée dans de nombreux essais randomisés contrôlés menés en réanimation.

Ces études, s'intéressant à un contrôle strict de la glycémie afin de diminuer la fréquence des comorbidités liées à cette hyperglycémie, ne sont pas unanimes. Elles diffèrent selon les auteurs, entre les bénéfices liés à une normoglycémie et les risques potentiellement graves liés à l'hypoglycémie.

Plusieurs études avaientprésentédes résultatsen faveur d'un contrôle strict de la glycémie.

Greet Van den Berghe *et al*.montraient en 2001, dans une étude monocentrique, une diminution de la morbi-mortalité (p=0,04) dans une unité de soins intensifs chirurgicaux (objectif glycémique entre 4,4 et 6,1 mmol/L)[19]. Ils rapportaient une diminution du nombre de septicémies, d'épisodes d'insuffisance rénale requérant une dialyse ou une hémofiltration, de transfusions sanguines, de polyneuropathies, et une diminution de la durée de ventilation mécanique et du nombre d'hospitalisations. Une seconde étude,quelques années plus tard, menée dans les mêmes conditions, par la même équipe, dans une unité de réanimation

médicale, montrait un bénéfice de l'insulinothérapie intensive sur la morbidité mais non sur la mortalité[20].

A contrario, d'autres études présentaient des résultats en défaveurd'un contrôle trop strict de la glycémie.

L'étude VISEP, menée par Brunkhorst et *al.*, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2008[21],multicentrique(18 centres),avait dû être interrompue prématurément en raison d'une forte prévalence d'accidents hypoglycémiques associés à une surmortalité dans le groupe expérimental (objectif glycémiqueinférieur à 6,2mmol/L).

L'étude NICE-SUGAR[22], publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2009,multicentrique (18 centres, 7 pays),constatait que le groupe pour lequel l'objectif glycémique était inférieur à 10 mml/L, était associé à une mortalité plus faible et à quatre fois moins d'hypoglycémiques que dans le groupe oùl'objectif glycémiqueétait compris entre 4,5 et 6 mmol/L.

Enfin, en 2014, dans *le New England Journal of Medicine*, une étude multicentrique pédiatrique(13 centres),menée par Macrae et *al.*, rapportait l'absence de bénéfice d'un contrôle glycémique strict (4 à 7 mmol/L) versus un objectif glycémique standard(< 12 mmol/L), hormis l'incidence des hypoglycémies, plus fréquentes dans le groupe avec insulinothérapie intensive[23].

L'hypothèse de l'équipe de Van Den Berghe[19,20], évoquée dans deux études monocentriques sur les bénéfices d'une insulinothérapie intensive paraissait intéressante étant donné les comorbidités associées à l'hyperglycémie en réanimation. Cependant, il existe un risque non négligeable d'hypoglycémies et de ses conséquences lors de cette pratique.

Devant l'absence de consensus, nous avons dû choisir le seuil le plus adapté à notre étude. Il fallait qu'il soit cohérent au vu des données récentes de la littérature, qu'il soit utilisable dans la pratique comme objectif glycémique avec un rapport « bénéfice/risque » convenable, qu'il soit discriminant entre nos 2 populations (MHM et contrôles).C'est ainsi que nous avons retenula valeur 12 mmol/L comme seuil d'hyperglycémie sévère. Ce seuil correspond aussi « au seuil rénal » qui implique les complications rénales connues (diurèse osmotique, troubles hydro-électrolytiques).

IV. Durée d'hyperglycémie

La durée d'hyperglycémie est une mesure alternative à l'analysedu nombre de mesures de glycémie par patient pour évaluer l'équilibre glycémique dans le temps. En effet, dans la pratique clinique, les mesures de glycémies ne sont pas effectuées de manière strictement régulièreet leur nombre diffère entre les patients.Les contrôles glycémiques sontplus importants en cas d'hyperglycémies qu'en situation de normoglycémie et peuvent donc induire un biais d'interprétation des résultats.

Chase *et al.*montraient dans une étude sur 784 patientsque passer plus de 50 % du temps dans l'objectif glycémique (4-7 mmol/L) était indépendamment associé à moins de défaillances d'organes, et que passer plus de 70 % du temps dans l'objectif glycémique était associé de manière indépendante à une augmentation de la survie des patients [24].
En 2015, l'équipe de Krinsley et Preseir montrait dans une étude prospective comportant 3 297 patients, qu'avoir plus de 80 % des glycémies dans l'objectif glycémique de 4 à 7,7 mmol/L est fortement associé à une augmentation de la survie chez des patients non diabétiques en réanimation adulte[25]. L'étude de Finney *et al.*démontrait que le risque de surmortalité était surtout associé au temps passé avec des glycémies supérieures ou égales à 11 mmol/L[26].

Ces études sont en faveur d'un bénéfice d'un contrôle des glycémies. Et de nouveau, nous retrouvons des seuils d'objectifs différents.

Dans notre étude, le temps passé durant les trois premiers jours dans l'objectif glycémique, était très faible parmi les patients présentant une MHM.
La moyenne du temps passé en hyperglycémies sévères était de 18 heures pour le groupe AO (soit 25% du temps), de 5,3 heures pour le groupe DCU(soit 7% du temps) et de 1,7 heurepour le groupe contrôle (soit 2% du temps).

V. Apports glucidiques importants à l'admission

En analysant les différents profils glycémiques (cf. graphiques 10 à 14), on remarque des tendances similaires dans la cinétique des glycémies :

- La courbe de glycémie présentait un pic élevé (entre 15 mmol/L et 30 mmol/L) dans les premières heures après l'admission en réanimation, puis se stabilisait, chez la totalité des patients du groupe AO et la moitié des patients du groupe DCU
- Les apports glucidiques étaient importants à l'admission et diminués à la suitedu pic glycémique

- Une insulinothérapie était initiée chez la moitié des patients MHM qui atteignaient un pic glycémique très élevé (> 30 mmol/L)

Chez les patientsMHM en situation de stress, un apport glucidique important (de 5 à 8 mg/kg/min en fonction de l'âge) était préconisé afin de relancer l'anabolisme et d'éviter l'intoxication endogène par le catabolisme protéique[1].
Les patients du groupe MHM recevaient à l'admissiondes apports glucidiques deux à trois fois plus importants que les patients du groupe contrôle (respectivement de 4,6, de 6,5 et de 1,8 mg/kg/min pour les patients du groupe AO, DCU et pour les contrôles (p=0,011)).
Les apports glucidiques étaient rapidement diminués à la suite du pic d'hyperglycémie jusqu'à la stabilisation des glycémies, pour ensuite être réaugmentés.

En pratique clinique, ces apports élevés chez les patients MHM provoquaient une hyperglycémie sévère dès les premières heures ce qui entrainaitaussitôt une diminution des apports glucidiques, pour limiter le risque d'hyperglycémie. Ceci suggère que les apports recommandés étaient inadaptés aux capacités d'utilisation et de stockage du glucose chez les patients MHM (cf. paragraphe maladies métaboliques). Il serait préférable de commencer avec des apports glucidiques moindres,afin d'homogénéiser cette cinétique des glycémies dès les premières heures de prise en charge.

- Insuline

La moitié des patients présentant une MHM nécessitait une insulinothérapie. La cinétique de leur profil glycémique était légèrement différente.
On retrouvait un pic hyperglycémique majeur (souvent supérieur à 30 mmol/L) entrainant l'administration d'insuline.
Dans la majorité des cas, l'insuline était administrée conjointement à une baisse des apports glucidiques, ce qui permettait une baisse des glycémies sous le seuil d'hyperglycémie sévère.
Dans un cas (cf. graphique 6), l'insuline n'était pas associée à une diminution des apports glucidiques.L'objectif était de favoriser l'anabolisme d'une forte concentration de glucose. Cependant, dans le contexte d'insulino-résistance induit par le stress et la maladie métabolique (cf. paragraphe suivant), les glycémies persistaient au-dessus du seuil d'hyperglycémie sévère.

On peut discuter le rationnel d'administrer des apports glucidiques si importants à

l'admission, alors qu'ils sont suivis d'une baisse conséquente,et souvent associés à une insulinothérapie.

VI. Acidurie organique et déficit du cycle de l'urée : 2 profils de maladies métaboliques

Les patients présentant une AO et un DCU avaient un anabolisme glucidique différenten post-opératoire de transplantation hépatique.Les patients présentant une AO avaient un profil évoquant uneinsulino-résistance persistante.

Pour mettre en avant cette différence d'utilisation glucidique, nous nous sommes intéressés :

-à **la médiane des glycémies totales.**Les patients du groupe AO étaient plus hyperglycémiques que les patients du groupe DCU (9,9 mmol/l vs 8,7 mml/l). Alors que les apports glucidiques des patients du groupeDCUétaient plus importants (5,6 mg/kg/min) que les apports des patients présentant une AO (3,1 mg/kg/min).

-au **rapport « glycémies/apports glucidiques »**. Les apports glucidiques étant différents entre les 3 groupes, ce rapport « glycémies/apports »nous permettait une meilleure comparaison de la tolérance glucidique. Ce rapport était deux fois plus important dans le groupe AO que dans les groupesDCU et contrôle (p=0,0089). Ceci traduit une absorption tissulaire de glucose plus faible chezpatients du groupe AO.

-**la distribution du nombre des mesures glycémiques**(graphique 6). 36 % des mesures glycémiques des patients présentant une AO et 13 % des mesures glycémiques des patients présentant un DCU étaient supérieures au seuil de 12 mmol/L.

Les patients du groupe AO étaient plus hyperglycémiques. L'utilisation des apports glucidiques était différente au sein des 2 groupes de MHM. Pour expliquer ces phénomènes nous avançons plusieurs hypothèses.

A. Les corticoïdes

Les glucocorticoïdes stimulent le métabolisme glucidique par l'intermédiaire de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse.

Dans notre étude 6 des 10 patients présentant une AObénéficiaient d'une transplantation hépatique et rénale. Ces 6 patients recevaient des corticoïdes pendant la prise en charge initiale en réanimation afin de limiter le rejet post-transplantation rénale[27]. Aucun patient du

groupe présentant un déficit du cycle de l'urée ou du groupe contrôle n'avait reçu de corticoïdes.

Afin de déterminer s'il existait un lien entre l'administration de corticoïdes et l'hyperglycémie nous avons constitué 2 groupes en fonction de l'administration ou non de corticoïdes chez les patients présentant une AO (n=10). Les patients recevant des corticoïdes n'étaient pas plus hyperglycémiques que les autres (p=0,48).

La présence de corticoïdes n'a pas un impact majeur sur le fait que les patients présentant une AO soient plus hyperglycémiques que les patients présentant un DCU. Cependant, ce résultat est fondé sur un petit nombre de patients (n = 6, n = 4) ce qui peut altérer son interprétation.

B. L'acidurie organique, une maladie mitochondriale et ubiquitaire

Le cycle de l'urée se déroule exclusivement dans le foie. Nous supposons que les fonctions enzymatiques des patients présentant un DCU sont totalement restaurées par la greffe hépatique.

A l'inverse, nous supposons que les patients présentant une AO ont une dysfonction profonde et ubiquitaire du métabolisme mitochondrial persistante malgré la transplantation hépatique.

Nous avançons plusieurs hypothèses à ce sujet :

-le fait que la toxicité de l'accumulation des métabolites en amont du bloc enzymatique ne s'effectue pas qu'au niveau hépatique chez les patients présentant une AO, mais aussi au niveau du cerveau, des reins, du cœur, de la peau et du pancréas.L'évolution des patientsétant fréquemment marquées par une atteinte rénale, et cardiaque notamment[28].

- Le fait que Kaplan *et al.* suggèrent qu'il pourrait aussi exister une synthèse cérébrale de novo de propionyl-Coa persistante malgré la transplantation hépatique[29]. Ils supposent, à propos de l'évolution d'un cas présentant une acidurie methylmalonique ayant bénéficié d'une greffe hépatique à l'âge de 19 mois et suivi pendant 10 ans, que le foie est considéré comme l'un des principaux organes intervenant dans le métabolisme des précurseurs du méthylmalonyl-Coa (propionyl-Coa) mais qu'il n'est pas le seul. En effet les taux de méthylmalonyl-Coa dans le LCR étaient restés 876 à 2239 fois plus élevés que la normale après la transplantation hépatique suggérant un défaut métabolique dans

le système nerveux central. Les taux sanguins et urinaires étaient aussi restés élevés, bien que 55 à 62% plus bas qu'avant la transplantation hépatique.

- Le fait que les résultats de notre étude laissent supposer qu'une « insulino-résistance » soit persistante malgré la greffe hépatique. Cette insulino-résistance est évoquée dans la littérature à propos de plusieurs cas de patient présentant un AO. Laphysiologie de cette insulino-résistance est encore peu expliquée. Boecks et Hicks évoquaientun défaut au niveau des récepteurs de l'insuline chez les patients présentant une acidurie organique à l'origine de l'hyperglycémie[30]. Ciani *et al*.décrivaient une jeune fille de 12 ans décédée d'un diagnostic erroné de diabète de type 1, et dont le diagnostic d'acidurie methylmalonique était fait en post-mortem[31]. Filippi *et al.*rapportaient deux nourrissons présentant une acidurie organique et propionique compliquée d'une hyperglycémie avec insulino-résistance. L'un des deux nourrissons avait survécu après une diminution drastique des apports glucidiques.[32].
- L'hyperlactatémie significativement différente entre le groupe AO et le groupe DCU (p = 0,02). L'étude de Filippi *et al.* rapportaient que l'excès de méthylmalonyl-Coa inhibait *la pyruvate carboxylase* et la navette malate-aspartate. Ce qui entrainait une augmentation du rapport NADH/NAD+ et une diminution de l'utilisation du pyruvate intra-mitochondrial. Le pyruvate cytoplasmique serait alors converti en lactate. Ce qui entrainerait une hyperlactatémie.L'excès de propionyl-Coa inhibait *la pyruvate déshydrogénase.*

VII. Modifications thérapeutiques

La prise en charge de l'hyperglycémie a entrainé une charge supplémentaire de travail dans la prise en charge des patients :

- Elle a nécessité **un contrôle plus rapproché** des glycémies. Le nombre de contrôles glycémiques (capillaires ou veineuses) était statistiquement différents entre les 3 groupes (p= 0,0009). Les patients du groupe AO avaient 37,6 contrôles glycémiques pendant les 72 premières heures, soit deux fois plus que les patients du groupe contrôle (17,3 contrôles glycémiques).
- **Lesapports glucidiques étaient réévalués et modifiés** en fonction des glycémies de façon significativement différentes entre les 3 groupes (p= 0, 0007). En moyenne les apports glucidiques étaient modifiés à 4 reprises chez les patients présentant une AO, à 3,8 reprises chez les patients présentant un DCU et à 1,7 reprises chez les patients du groupe contrôle.
- Elle a nécessité l'administration d'une **insulinothérapie** pour 5patients présentant une AO et 2 patients présentant un DCU.Aucun patient du groupe contrôle n'avait nécessité

d'insuline (p = 0,04). Dans le groupe AO la moyenne du temps d'hospitalisation avec une insulinothérapie était de 53 heures, et de 7,5 heures dans le groupe DCU.

Ces différentes manipulations, qu'elles soient infirmières (contrôles glycémiques, administration d'insuline, diminution des apports glucidiques) ou médicales (modifications des prescriptions des apports et d'insuline) sont invasives pour le patient qui est déjà en état « de stress ». De plus, ces manipulations représentaient une charge supplémentaire de travail pour l'équipe médicale et paramédicale et peuvent être à l'origine de potentielles erreurs.

VIII. Evolution de l'hyperglycémie

La réponse au stress qui suit chaque traumatisme majeur ou maladie aigue associe une hyperglycémie et à une résistance à l'insuline désignée sous le terme de « hyperglycémie de stress ».

Cette hyperglycémie de stress s'explique dans un premier temps par une augmentation des hormones de contre-régulation (les catécholamines, le glucagon, la*growth hormone*, et le cortisol). Ensuite s'installe un état d'insulinorésistance, dont les mécanismes potentiels impliquent une inhibition de la translocation du transporteur GLUT-4 vers la surface cellulaire ce qui empêche l'entrée du glucose dans les cellules musculaires et au niveau d'autres tissus.

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels l'hyperglycémie contribuerait au mauvais pronostic des états inflammatoires aigus sont mal connus.

Dans notre étude, nous avions mis en évidence cette hyperglycémie de stress qui diminuait au cours du temps. En effet, au cours des trois premiers jours d'hospitalisation :

- **La cinétique des glycémies des patients du groupe contrôle** restait stable avec des apports glucidiques qui augmentaient
- **La cinétique des glycémies des patients présentant une MHM** diminuait. Cette diminution pouvait aussi s'expliquer par les modifications thérapeutiques (diminution des apports, insulinothérapie) qui étaient entreprises à la constatation de l'hyperglycémie.
- Afin de s'affranchir de ces paramètres nous nous étions intéressés au **rapport « glycémies/apports glucidiques »** qui diminuait au cours des 72 premières heures dans les 3 groupes**.** Ce rapport suggérait une diminution de l'insulino-résistance, et une meilleureentrée et utilisation du glucose dans les cellules. Ils diminuaient de J1 à J3 de 5, 22, et 38 % respectivement pour les groupes AO, DCU et contrôle.

L'hyperglycémie et l'insulino-résistance induite par le stress post-opératoire diminuaient progressivement au cours des 72 premières heures dans les 3 groupes de patients.

IX. Points forts de l'étude

Ce sujet étant peu abordé dans la littérature, l'un des points forts de cette étude est son originalité. Dans la littérature la prévalence de l'hyperglycémique au sein des populations varie en fonction des seuils. Nous nous sommes intéressés à l'un des seuils les plus hautes de la littérature (12 mmol/L). Malgré cela, nous avons mis en évidence une différence significative entre nos populations. La majeure partie des patients transplantés pour MHM étant hyperglycémiques à ce seuil comparativement aux patients contrôles.

Cette étude pourrait avoir des répercussions cliniques avec la mise en place d'un protocolesur la prise en charge en post-opératoire des patients transplantés (foie ou foie-rein) pour MHM.

X. Points faibles de l'étude

Cette étude monocentrique repose sur un nombre de patients limité et comporte des biais méthodologiques inhérents au caractère rétrospectif des données.

Les groupes cas et le groupe témoin n'avaient pas été appariés. L'appariement permet de limiter l'effet de confusion et un meilleur équilibre entre les 2 groupes sur les facteurs d'appariements.

XI. Perspectives

Les résultats de notre étude devraient permettre l'élaboration d'un nouveau protocole pour la prise en charge post-transplantation pour MHM en réanimation afin de limiter les apports glucidiques, notamment en cas d'aciduries organiques, de privilégier la diminution des apports glucidiques en cas d'hyperglycémie.

CONCLUSION

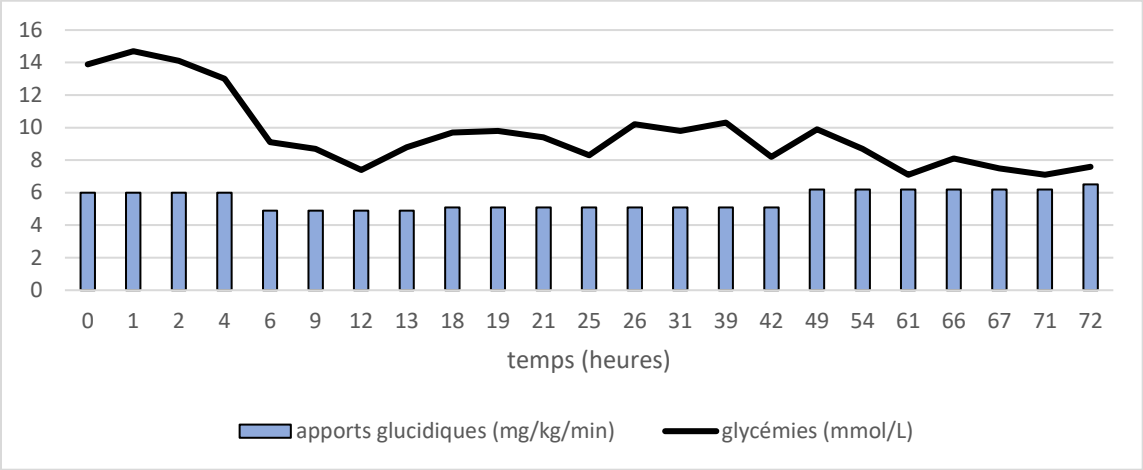
Les apports glucidiques post-opératoireschez les enfants bénéficiant d'une greffe hépatique pour MHMsont souvent associés à un état d'hyperglycémie. Cette hyperglycémie estd'autant plus marquée chez les enfants atteints d'acidurie organique. Une baisse des apports glucidiques était nécessaire, parfois associée à une insulinothérapie. Un apport glucidique initial moindre est ainsi souhaitable, particulièrement pour les enfants atteints d'acidurie organique.

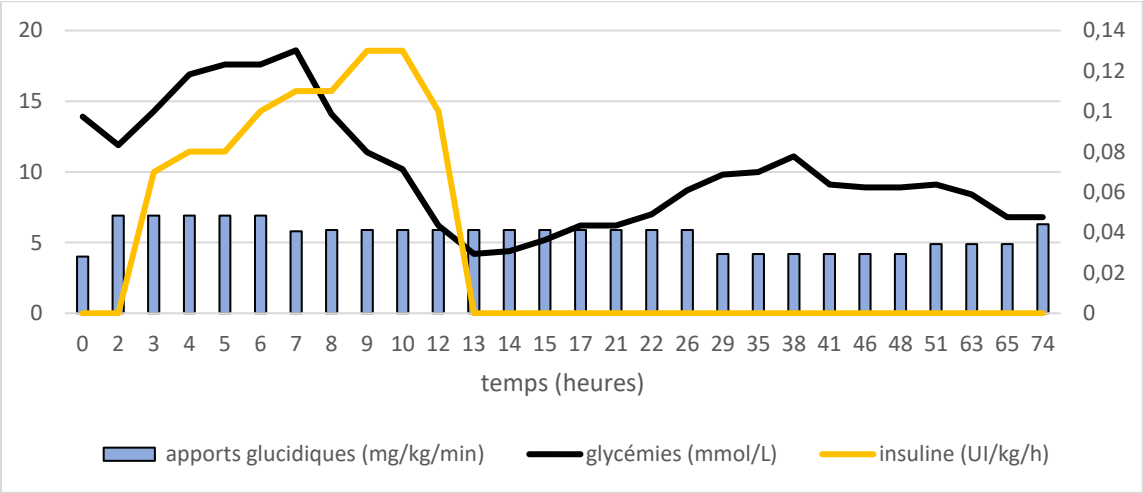
ANNEXES

Figure 2 : Cycle de l'urée : les différentes enzymes. Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. P. De Lonlay.

Figure 3 : Acidurie organique. Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. P. De Lonlay.

Graphiques 13 : Profils glycémiques de 2 patients présentant un DCU





SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.
J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.
Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.
Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.
Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.
Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.
Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,
Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Lonlay, P. *et al.Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*. (Springer Paris, 2013). doi:10.1007/978-2-8178-0046-2
2. Nizon, M. *et al.* Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J. Rare Dis.***8**, 148 (2013).
3. Arnon, R. *et al.* Liver transplantation in children with metabolic diseases: The studies of pediatric liver transplantation experience: Liver transplantation in childhood metabolic disease. *Pediatr. Transplant.***14**, 796–805 (2010).
4. Peeters, P. M. J. G. *et al.* Comparison of Outcome after Pediatric Liver Transplantation for Metabolic Diseases and Biliary Atresia. *Eur. J. Pediatr. Surg.***11**, 28–35 (2001).
5. Kayler, L. K. *et al.* Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr. Transplant.***6**, 295–300 (2002).
6. Zsengellér, Z. K. *et al.* Methylmalonic acidemia: A megamitochondrial disorder affecting the kidney. *Pediatr. Nephrol.***29**, 2139–2146 (2014).
7. Chandler, R. J. *et al.* Mitochondrial dysfunction in *mut* methylmalonic acidemia. *FASEB J.***23**, 1252–1261 (2009).
8. Baumgartner, M. R. *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J. Rare Dis.***9**, (2014).
9. Utilisation des substrats énergétiques. 14
10. Grimaud, M. *et al.*High glucose intake and glycaemic level in critically ill neonates with inherited metabolic disorders of intoxication. *Eur. J. Pediatr.***175**, 849–858 (2016).
11. Maxime, V. & Annane, D. Modalités pratiques de l'insulinothérapie en réanimation. *Réanimation***15**, 461–466 (2006).
12. Wintergerst, K. A. *et al.* Association of Hypoglycemia, Hyperglycemia, and Glucose Variability With Morbidity and Death in the Pediatric Intensive Care Unit. *PEDIATRICS***118**, 173–179 (2006).

13. Faustino, E. V. & Apkon, M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J. Pediatr.***146**, 30–34 (2005).

14. Yung, M. *et al.* Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.***9**, 147–152 (2008).

15. Rassias, A. J. *et al.* Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth. Analg.***88**, 1011–1016 (1999).

16. Nielson, C. P. & Hindson, D. A. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vitro. *Diabetes***38**, 1031–1035 (1989).

17. Bhutia, T. D., Lodha, R. & Kabra, S. K. Abnormalities in glucose homeostasis in critically Ill children*: *Pediatr. Crit. Care Med.***14**, e16–e25 (2013).

18. Falciglia, M., Freyberg, R. W., Almenoff, P. L., D'Alessio, D. A. & Render, M. L. Hyperglycemia–related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis*: *Crit. Care Med.***37**, 3001–3009 (2009).

19. Van den Berghe, G. *et al.* Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.***345**, 1359–1367 (2001).

20. Van den Berghe, G. *et al.* Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N. Engl. J. Med.***354**, 449–461 (2006).

21. Brunkhorst, F. M. *et al.*Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N. Engl. J. Med.***358**, 125–139 (2008).

22. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.***360**, 1283–1297 (2009).

23. Macrae, D. *et al.* A Randomized Trial of Hyperglycemic Control in Pediatric Intensive Care. *N. Engl. J. Med.***370**, 107–118 (2014).

24. Signal, M., Le Compte, A., Shaw, G. M. & Chase, J. G. Glycemic Levels in Critically Ill Patients: Are Normoglycemia and Low Variability Associated with Improved Outcomes? *J. Diabetes Sci. Technol.***6**, 1030–1037 (2012).
25. Krinsley, J. S. & Preiser, J.-C. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit. Care***19**, 179 (2015).
26. Finney, S. J. Glucose Control and Mortality in Critically Ill Patients. *JAMA***290**, 2041 (2003).
27. Hricik, D. E. LA CORTICOTHÉRAPIE EN TRANSPLANTATION RÉNALE : L'INTERROMPRE OU NON ? 12
28. Romano, S. *et al.* Cardiomyopathies in Propionic Aciduria are Reversible After Liver Transplantation. *J. Pediatr.***156**, 128–134 (2010).
29. Kaplan, P., Ficicioglu, C., Mazur, A. T., Palmieri, M. J. & Berry, G. T. Liver transplantation is not curative for methylmalonic acidopathy caused by methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *Mol. Genet. Metab.***88**, 322–326 (2006).
30. Boeckx, R. L. & Hicks, J. M. MethylmalonicAcidemiawiththe UnusualComplicationof Severe Hyperglycemia. 3
31. Ciani, F. *et al.* Lethal late onset cblB methylmalonic aciduria: *Crit. Care Med.***28**, 2119–2121 (2000).
32. Filippi, L. *et al.* Insulin-resistant hyperglycaemia complicating neonatal onset of methylmalonic and propionic acidaemias. *J. Inherit. Metab. Dis.***32**, 179–186 (2009).

Annexe 6

UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

DEMANDE D'IMPRMATUR

NOM ET PRENOM : THENOT Victoire

SUJET DE LA THESE : Quels apports glucidiques en post-opératoire de maladies métaboliques d'intoxication protéique ?

THESE : MEDECINE Qualification : Pédiatrie

ANNEE : 2019

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2019ANTI0518

MOTS CLEFS : réanimation pédiatrique, maladies métaboliques d'intoxication protéique, hyperglycémie, apports glucidiques

---

En post-opératoire de greffe hépatique pour maladies héréditaires métaboliques d'intoxication protéique il est préconisé de limiter l'hypercatabolisme protidique en arrêtant les apports exogènes de protéines et en relançant l'anabolisme protidique par un apport glucidique important. Cet apport conséquent en sucre, associé à l'hyperglycémie de stress, est à haut risque d'être associé à une hyperglycémie prolongée.

Dans notre étude cas-témoin rétrospective menée à l'hôpital Necker, Paris, l'hyperglycémie sévère était définie par une glycémie ≥ 12 mmol/L. 6 patients (60 %) du groupe acidurie organique avaient bénéficié d'une greffe combinée foie-rein (p = 0,0025). Les médianes des apports glucidiques à l'admission étaient de 4,6 mg/kg/min (2,5-8,3), 6,5 mg/kg/min (4,9-11,3) et 1,8 mg/kg/min (0,9-3,3) respectivement pour les patients des groupes acidurie organique, déficit du cycle de l'urée et contrôle (p = 0,011). Le nombre de patients présentant une hyperglycémie sévère (≥ 12 mmol/L) était de 10 (100 %), 8 (83 %) et 2 (20 %) respectivement pour les patients des groupes acidurie organique, déficit du cycle de l'urée et contrôle (p = 0,0007). Les apports glucidiques à l'admission en réanimation des patients transplantés du foie pour maladies héréditaires du métabolisme étaient importants. A la suite de ces apports, les hyperglycémies étaient fréquentes chez ces patients. La tolérance des apports glucidiques était différente entre les deux groupes de patients présentant une maladie héréditaire de métabolisme. Une insulino-résistance persistait chez les patients du groupe acidurie organique. La diminution des apports glucidiques à l'admission, notamment chez les patients du groupe acidurie organique, devrait être discutée afin de garantir un contrôle glycémique plus efficace.

JURY : Président : Professeur Pascale DE LONLAY

Directeur de thèse : Dr Mehdi OUALHA

Juges : Professeur Sylvain RENOLLEAU

: Professeur Narcisse ELENGA

: Docteur Florence LACAILLE