



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases



Network
Hereditary Metabolic
Disorders (MetabERN)



Member
Cliniques universitaires
Saint-Luc — Belgique

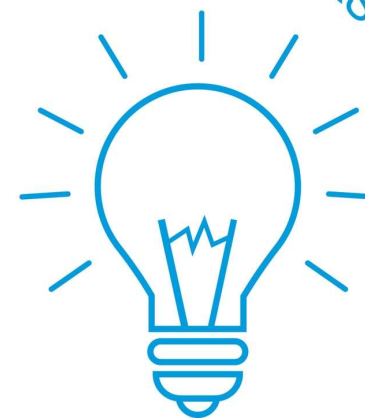
Guide de prise en charge en salle d'urgence des maladies métaboliques à risque de décompensation.

Grand-round 10 janvier 2025

A Foucart S Moortgat

C Geerts, S Paquay, MC Nassogne

Tips & tricks



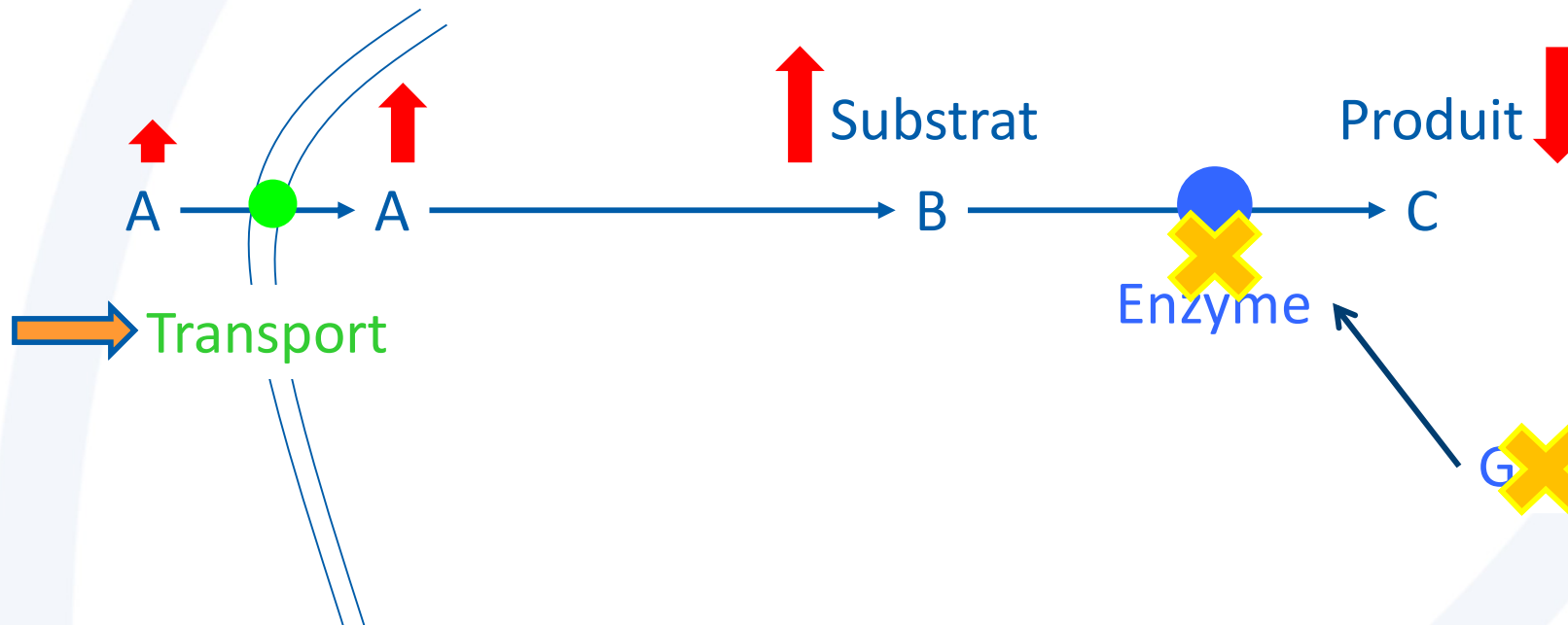
Cliniques universitaires

SAINT-LUC

UCL

BRUXELLES

Maladies héréditaires du métabolisme

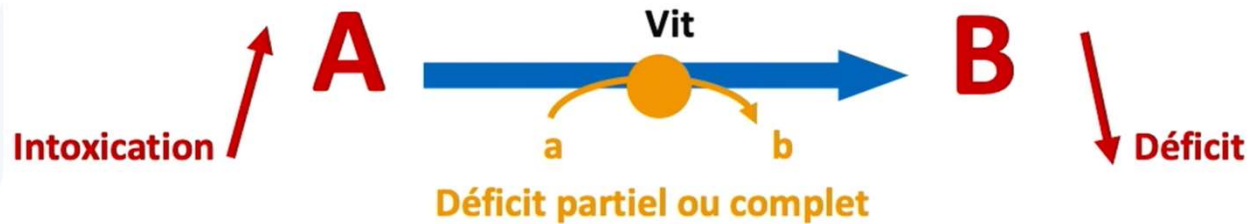


Physiopathologie

- Accumulation du substrat en amont de la réaction : **intoxication**
- ↓ production ou d'utilisation de l'énergie : **déficit énergétique**

Maladies du métabolisme des molécules complexes:
lysosomes, CDG, peroxisomes,...

Maladies héréditaires du métabolisme

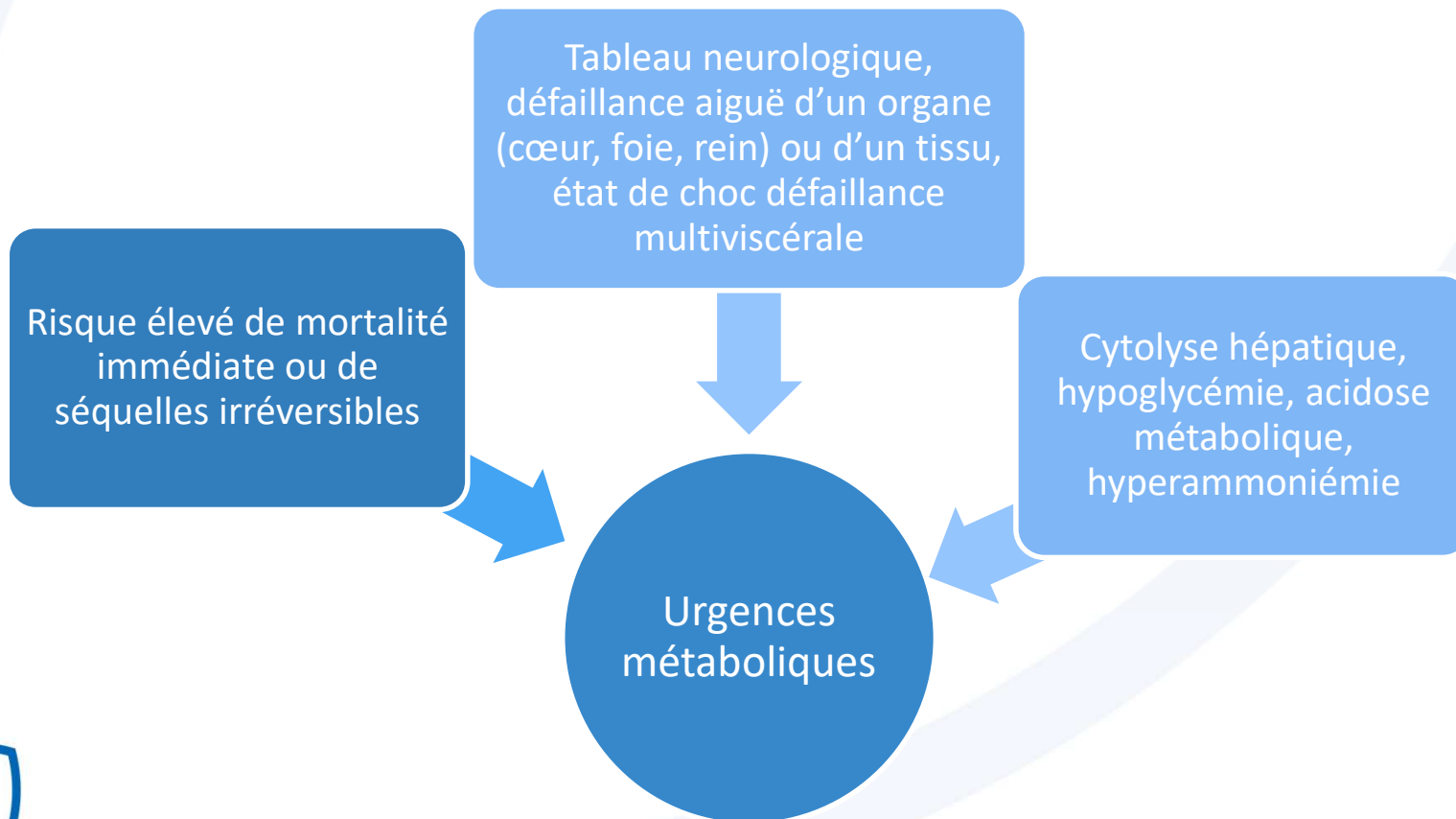


Maladie par intoxication	Maladie du métabolisme énergétique (déficit)	Maladies du métabolisme des molécules complexes
<ul style="list-style-type: none"> • Accumulation d'un composé toxique : acide aminé, ammoniac, acide lactique, corps cétoniques • Signes neurologiques ou hépatiques • Traitables • Décompensation en cas de situation de catabolisme : fièvre, vomissements, ... <p>URGENCE METABOLIQUE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Défaut de production ou d'utilisation de l'énergie • Défaillance des organes (foie, cœur, muscle,...) • Hypoglycémie, rhabdomyolyse,... • Décompensation en cas de situation de catabolisme : fièvre, vomissements, ... <p>URGENCE METABOLIQUE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de décompensation lors des situations de catabolisme • Certaines particularités : anesthésie,...

Décompensation des MHM : urgence diagnostique et thérapeutique

Facteurs déclenchants

- Jeûne prolongé
- Infection ou chirurgie
- Activité physique trop importante
- Apport alimentaire inadapté



Maladies héréditaires du métabolisme

Maladies par intoxication

Acides aminés

- Phénylcétonurie
- Leucinose
- Aciduries organiques
- Déficits du cycle de l'urée

Sucres

- Galactosémie
- Fructosémie



Maladies héréditaires du métabolisme

Maladies par intoxication

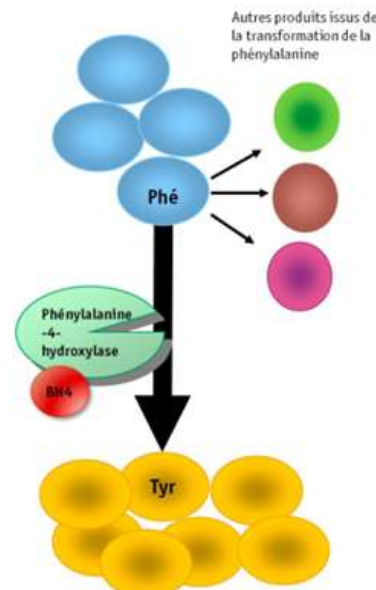
Acides aminés

- **Phénylcétonurie**
- Leucinose
- Aciduries organiques
- Déficits du cycle de l'urée

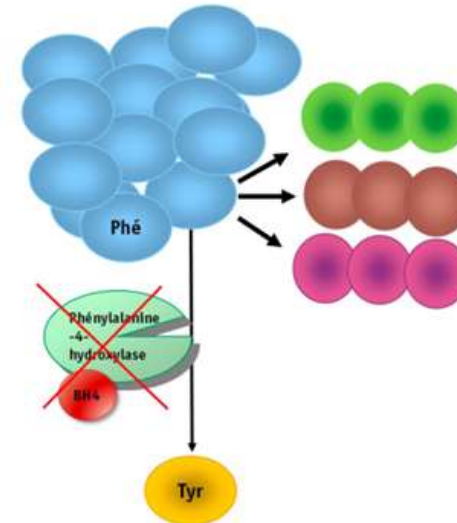
Sucres

- Galactosémie
- Fructosémie

Conditions normales



Phénylcétonurie



Pas de décompensation aigue
Eviter une intoxication chronique

- Médicaments riches en gélatine ou aspartame
- Boissons « zéro »



Maladies héréditaires du métabolisme

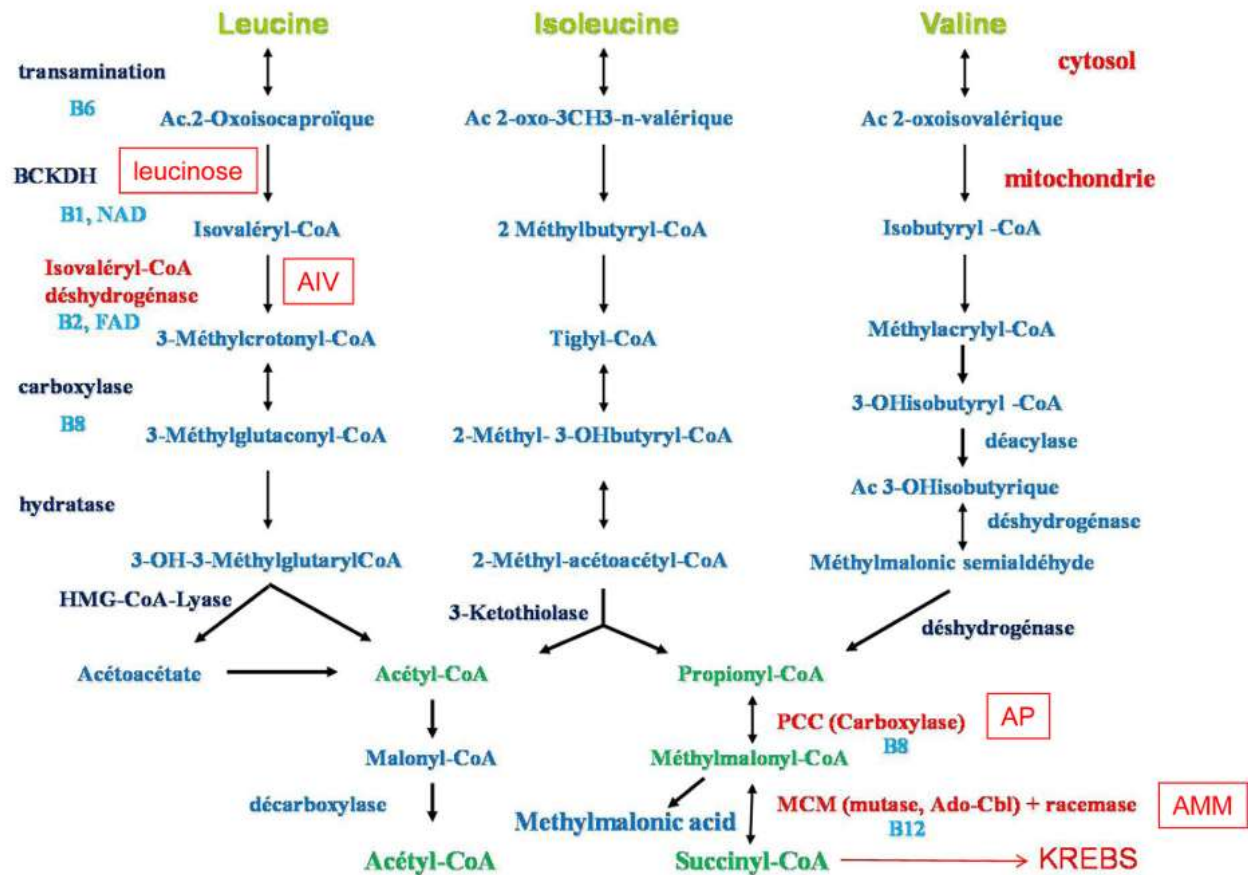
Maladies par intoxication

Acides aminés

- Phénylcétonurie
- **Leucinose**
- Aciduries organiques
- Déficits du cycle de l'urée

Sucres

- Galactosémie
- Fructosémie

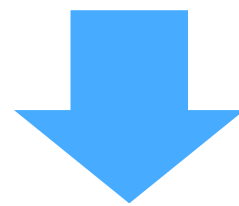


Leucinose

Leucinose ou **MSUD** (maple syrup urine disease) ← déficit complexe du bloc enzymatique de 3 acides aminés ramifiés leucine (LEU), valine (VAL) et isoleucine (ILEU)

→ accumulation dans les tissus de la Leucine = **TOXICITÉ cérébrale avec risque de troubles du comportement, confusion, vomissement, HTIC, coma**

Prise en charge

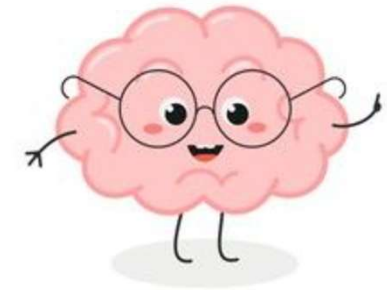


Régime hypoprotidique strict pour limiter l'apport en leucine

Mélange d'acides aminés dépourvu des précurseurs



! Calories >< catabolisme



Suivi régulier des taux de leucine < **400 $\mu\text{mol/l}$**



Leucinose

Risque de décompensation

- Ecarts de régime: excès de protéines, déficit en acides aminés, déficit en calories
- Situation de catabolisme: Jeûne, exercice prolongé, vaccination, infections, fièvre, vomissements, diarrhées, intervention chirurgicale, post-partum

→ accumulation dans les tissus de la Leucine = TOXICITÉ cérébrale avec risque de troubles du comportement, confusion, vomissement, HTIC, coma : **marge étroite**

Prise en charge : URGENCE : le plus vite possible : certificat d'urgence

The screenshot shows a medical alert system interface. On the left, a vertical sidebar contains several colored boxes: a red box with 'Alerte(s): Pathologie critique', a yellow box with 'Alerte: Maladie Rare', and a dark blue box with 'Aucune donnée'. Below these are labels for 'Prescriptions alimentaires: Aucune donnée', 'Groupe sanguin: Aucune donnée', and 'Thérapie cellulaire: Aucune'. The main area on the right is a white box with a red header 'Particularités' and a sub-header 'Pathologie critique'. The text inside this box reads: 'Leucinose : risque de décompensation en cas de jeune ou d'infection. Cfr certificat d'urgence dans lettres. Ne pas hésiter à appeler MC Nassogne 41069'. To the right of the main box, a vertical sidebar shows numerical values: '1', '9', '0,9', '0,1', and '5', with small red and green triangles indicating trends.

Leucinose

Bilan en URGENCE

- Biologie sanguine : gaz du sang, ammoniac, ionogramme, calcium, bilan hépatique, lipase, hémogramme et glucose
- Chromatographie des acides aminés **plasmatiques** (prévenir laboratoire au 46730),
- Biologie urinaire : recherche de corps cétoniques
- Bilan infectieux si nécessaire

Traitement en urgence: Ne pas attendre les signes de décompensation

- ARRÊT des protéines = **Régime d'urgence = apport calorique sous forme de glucides et lipides + mélange d'acides aminés OBLIGATOIRE**
- En l'absence de troubles digestifs: régime d'urgence per os fractionné ou voie entérale continue : Pose d'une sonde naso-gastrique pour assurer apports nutritionnels adéquats
- Supplémentation en valine et isoleucine en fonction des taux

Hospitalisation

- Epuration exogène par hémofiltration à envisager en cas de troubles neurologiques sévère et/ou des taux de leucine supérieurs à 20 mg/100 mL (soit 1500 $\mu\text{mol/L}$)

Leucinose

En cas d'intolérance digestive

- Perfusion: Glucose 10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L) / intralipides si nécessaire

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
G10% + ajout d'ions*	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	<u>120ml/h (3L/24h)</u>
Lipides 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	<u>20ml/h (500ml/24h)</u>

Suivi en hospitalisation :

- Etat clinique
- Cétose urinaire
- Taux d'acides aminés plasmatiques **tous les jours**

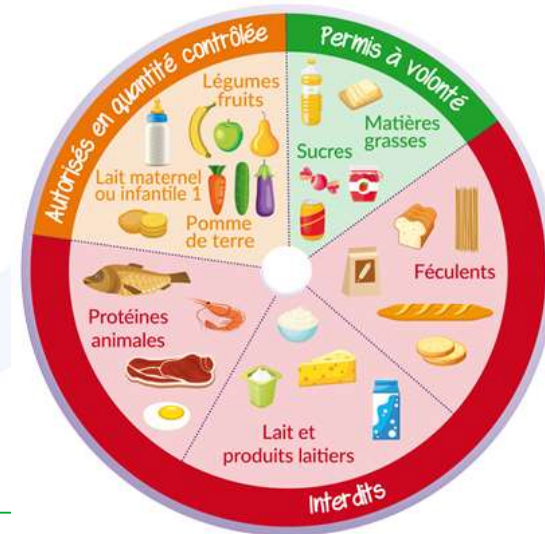


Leucinose

Suivi alimentation :

Récupérer la voie entérale le plus vite possible

- J0 : **régime d'urgence = 0 g de protéines naturelles** (limiter le catabolisme et promouvoir l'anabolisme protidique avec un apport hypercalorique)
 - Nourrisson ou alimentation par sonde = MSUD Anamix + Basic-P ou Basecal + Fantomalt si nécessaire – Viser 1 kcal/ml
 - Si alimentation per os = aliments sans protéines (/!\ apport calorique) + supplément en acides aminés
 - **Maximum 48 heures dans l'idéal (dépendant du taux d'AA)**
- J2: régime de semi-urgence = ½ des protéines naturelles consommées par le patient (cfr régime habituel ou régime de croisière)
- J3: Alimentation **habituelle**
(≠ à une alimentation normale!)



Leucinose

- Glucose 10 % + **IONS** : jamais de glucose pur
- Acides aminés **PLASMATIQUES** (pas guthrie)
- Mélange d'acides aminés correct (SANS Leucine) :
 - **MSUD** Anamix
 - Basic-**P**
- Vérifier le **nom** sur le biberon
- Faire confiance aux parents
- Appeler le superviseur



Maladies héréditaires du métabolisme

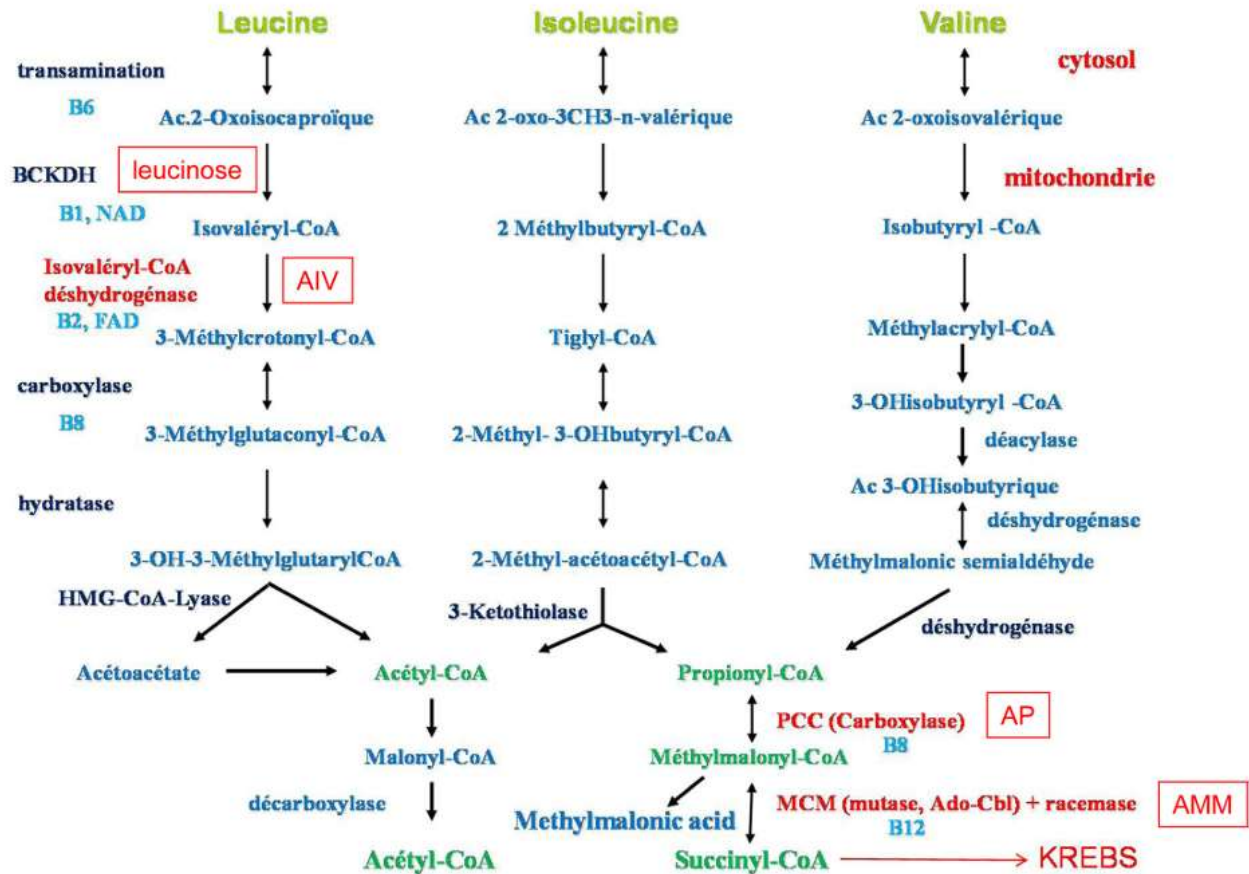
Maladies par intoxication

Acides aminés

- Phénylcétonurie
- Leucinose
- **Aciduries organiques**
- Déficits du cycle de l'urée

Sucres

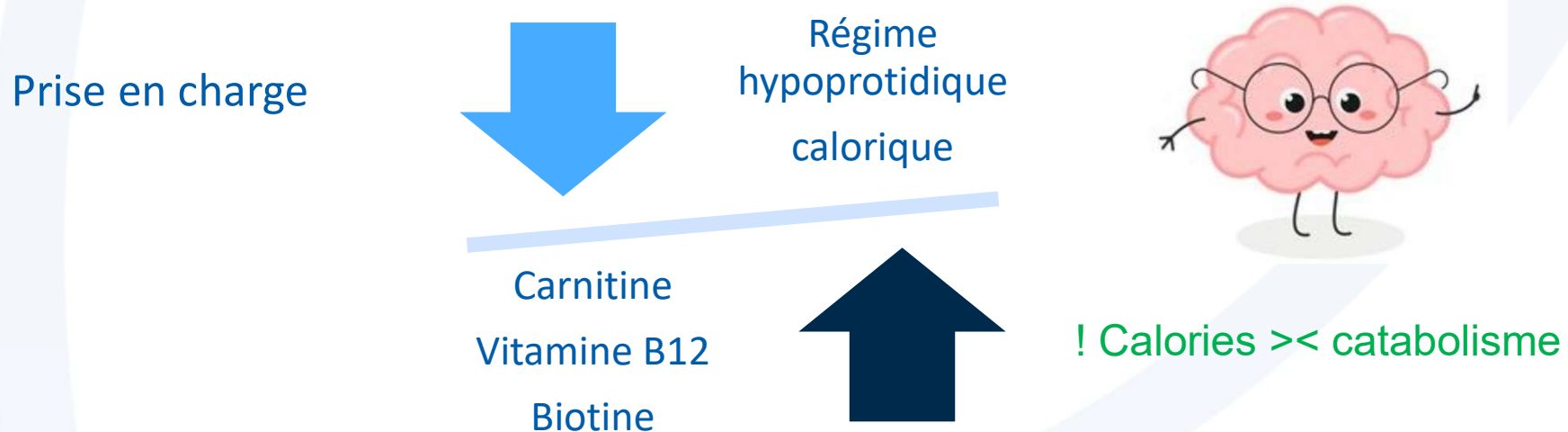
- Galactosémie
- Fructosémie



Aciduries organiques (AMM et AP)

Les aciduries méthylmaloniques et propioniques résultent d'un bloc enzymatique sur la voie de dégradation de quatre AA essentiels: valine, isoleucine, méthionine, thréonine.

→ accumulation dans les tissus de différents composés → acido-cétose, hyperammoniémie → **TOXICITÉ cérébrale avec risque de troubles du comportement, confusion, vomissement, HTIC, coma**



Aciduries organiques (AMM et AP)

Risque de décompensation

- Ecarts de régime: excès de protéines, déficit en calories
- Situation de catabolisme: Jeûne, exercice prolongé, vaccination, infections, fièvre, vomissements, diarrhées, intervention chirurgicale, post-partum

→ **marge étroite**

Prise en charge : URGENCE : le plus vite possible : certificat d'urgence

Alerte(s): Pathologie critique	Particularités Pathologie critique Acidémie propionique : risque de décompensation aiguë
Alerte: Maladie Rare	
Aucune donnée	
Prescriptions alimentaires: Aucune donnée	



Aciduries organiques (AMM et AP)

Bilan en URGENCE

- Biologie sanguine : gaz du sang, ammoniac, ionogramme, calcium, bilan hépatique, lipase, hémogramme et glucose
- Biologie urinaire : recherche de corps cétoniques
- Bilan infectieux si nécessaire
- Bilan métabolique: acylcarnitines plasmatiques, acides organiques urinaires

Traitement en urgence: Ne pas attendre les signes de décompensation

- ARRÊT des protéines = **Régime d'urgence = apport calorique sous forme de glucides et lipides (+ AA si pas d'hyperammoniémie)**
- Régime d'urgence per os fractionné ou entérale continue : Pose d'une sonde nasogastrique pour assurer apports nutritionnels adéquats
- **Carnitine** per os ou iv 100mg/Kg/j sans dépasser 12g/24h
- **Benzoate de Sodium** po ou iv si $\text{NH}_3 > 150 \mu\text{mol/L}$ (200mg/Kg/j, ne pas dépasser 12g/24h)

Hospitalisation

- Epuration exogène par hémofiltration à envisager en cas de troubles neurologiques sévère et/ou acido-cétose sévère

Aciduries organiques (AMM et AP)

En cas d'intolérance digestive

- Perfusion: Glucose 10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L) / intralipides si nécessaire

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
G10% + ajout d'ions*	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	<u>120ml/h (3L/24h)</u>
Lipides 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	<u>20ml/h (500ml/24h)</u>

Suivi en hospitalisation:

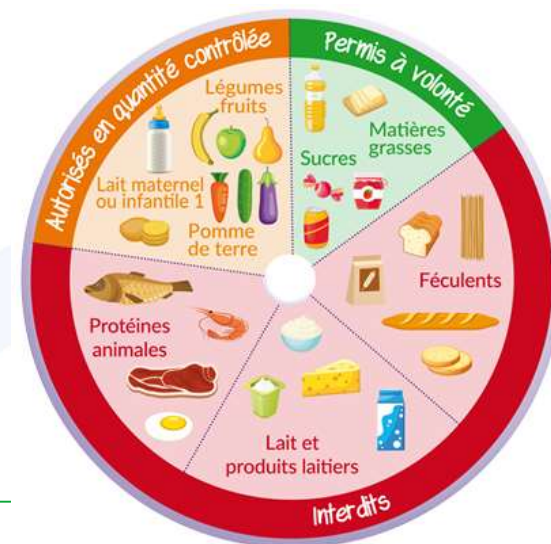
- Etat clinique
- Ionogramme sanguin et ammoniac
- Cétose urinaire



Aciduries organiques

Suivi Alimentation : récupérer la voie entérale le plus vite possible

- J0 : **régime d'urgence** = **0 g de protéines naturelles** (limiter le catabolisme et promouvoir l'anabolisme protidique avec un apport hypercalorique)
- Nourrisson ou alimentation par sonde = + Basic-P ou Basecal + Mélange d'acides aminés (si présent habituellement et si pas d'hyperammoniémie) – Viser 1 kcal/ml
- Si alimentation per os = aliments sans protéines (/!\ apport calorique) + supplément en acides aminés (si présent habituellement)
- **Maximum 48 heures**
- J2: régime de semi-urgence = $\frac{1}{2}$ des protéines naturelles consommées par le patient (cfr régime habituel ou régime de croisière)
- J3: Alimentation habituelle
- (**≠ à une alimentation normale**)



Aciduries organiques

- Glucose 10 % + **IONS** : jamais de glucose pur
- Risque de pseudo-strokes
- Toxicité cardiaque : acidurie propionique
- Toxicité rénale : acidurie méthylmalonique
- Vérifier le **nom** sur le biberon ou le plateau
- Faire confiance aux parents
- Appeler le superviseur



Maladies héréditaires du métabolisme

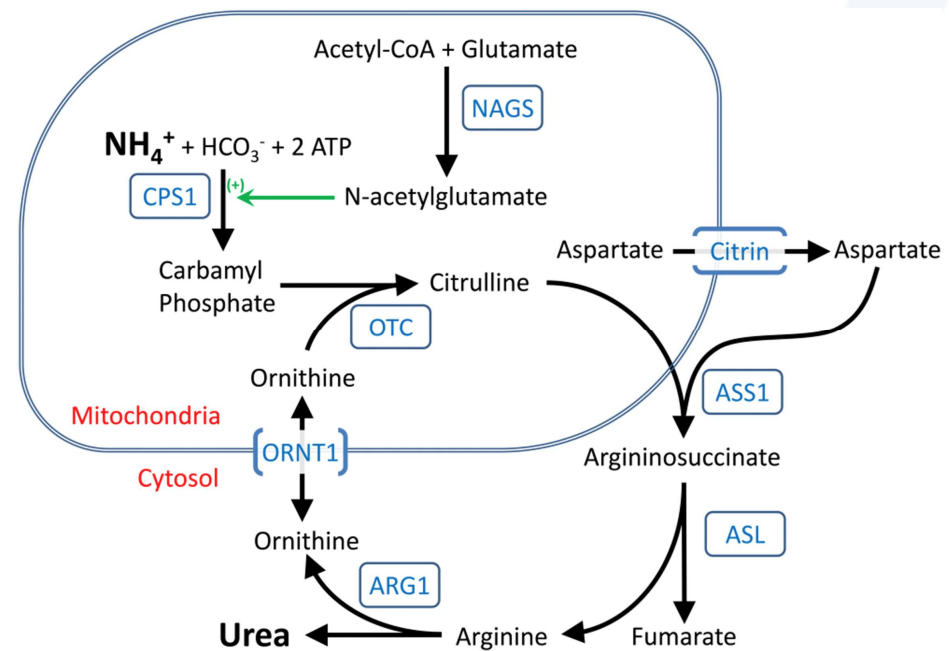
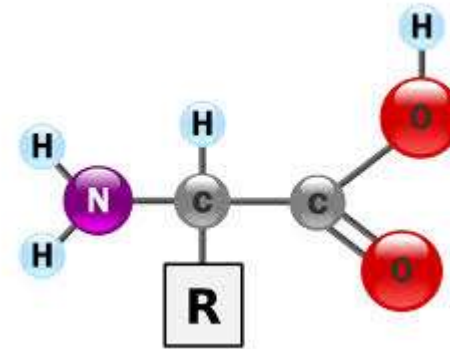
Maladies par intoxication

Acides aminés

- Phénylcétonurie
- Leucinose
- Aciduries organiques
- **Déficits du cycle de l'urée**

Sucres

- Galactosémie
- Fructosémie

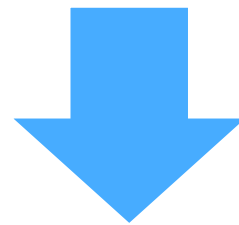


Déficits du cycle de l'urée

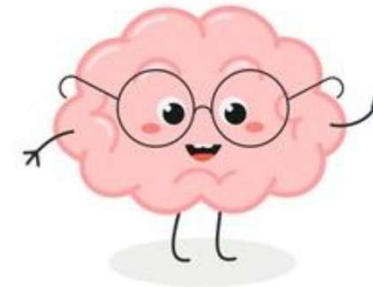
Permet la détoxification de l'azote issu de la dégradation de la fonction « amine » des acides aminés. 6 déficits dont le déficit en OTC : lié à l'X

→ accumulation dans les tissus d'ammoniac = **TOXICITÉ cérébrale avec risque de troubles du comportement, confusion, vomissement, HTIC, coma**

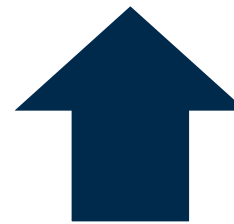
Prise en charge



Régime contrôlé en protéines



Supplémentation en arginine ou citrulline. Epurateurs de l'ammoniac



! Calories >< catabolisme



Déficits du cycle de l'urée

Risque de décompensation

- Ecarts de régime: excès de protéines, déficit en calories
- Situation de catabolisme: Jeûne, exercice prolongé, vaccination, infections, fièvre, vomissements, diarrhées, intervention chirurgicale, post-partum

→ **marge étroite**

Prise en charge : URGENCE : le plus vite possible : certificat d'urgence

Alerte(s): Pathologie critique
Alerte: Maladie Rare
Aucune donnée
Prescriptions alimentaires: Aucune donnée
Groupe sanguin: Aucune donnée

Particularités

Pathologie critique

Attention déficit du cycle de l'urée : risque d'hyperammoniémie en cas de situation de catabolisme : protocole d'urgence dans médias



Déficits du cycle de l'urée

Bilan en URGENCE

- Biologie sanguine : gaz du sang, **ammoniac**, ionogramme, calcium, bilan hépatique, lipase, hémogramme et glucose
- Biologie urinaire : recherche de corps cétoniques
- Bilan infectieux si nécessaire

Traitement en urgence: Ne pas attendre les signes de décompensation

- ARRÊT des protéines = **Régime d'urgence = apport calorique sous forme de glucides et lipides**
- En l'absence de troubles digestifs: régime d'urgence per os fractionné ou entérale continue : Pose d'une sonde nasogastrique pour assurer apports nutritionnels adéquats
- Supplémentation en arginine – citrulline en fonction du déficit
- Benzoate de Na PO ou IV si $\text{NH}_3 > 150 \mu\text{mol/L}$ (200mg/Kg/j, ne pas dépasser 12g/24h)

Hospitalisation

- Epuration exogène par hémofiltration à envisager en cas de troubles neurologiques sévère et/ou des taux d'ammoniac $> 500 \mu\text{mol/L}$

Déficits du cycle de l'urée

En cas d'intolérance digestive

- Perfusion: Glucose 10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L) / intralipides si nécessaire

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
G10% + ajout d'ions*	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	<u>120ml/h (3L/24h)</u>
Lipides 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	<u>20ml/h (500ml/24h)</u>

Suivi en hospitalisation

- Etat clinique
- Ionogramme sanguin et ammoniac
- Cétose urinaire



Déficits du cycle de l'urée:

- Glucose 10 % + **IONS** : jamais de glucose pur
- Vérifier le **nom** sur le biberon ou le plateau
- Attention risque de **COMA**
- Faire confiance aux parents
- Appeler le superviseur



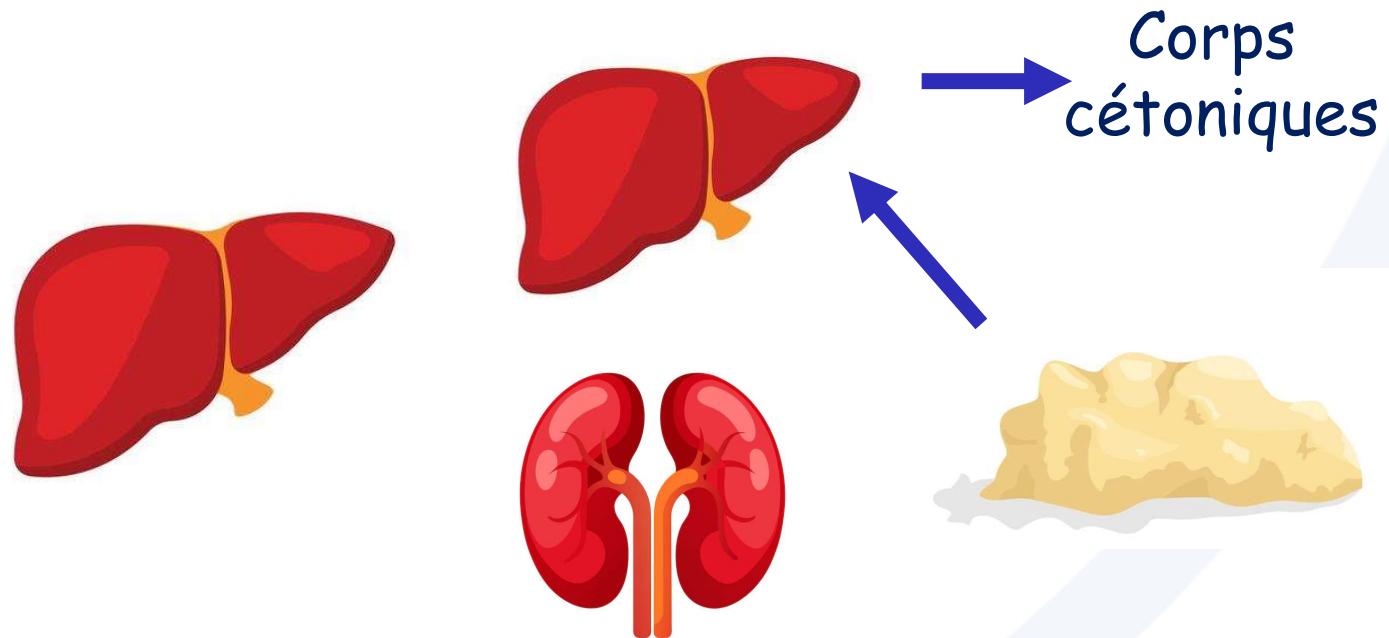
Maladies héréditaires du métabolisme

Maladies par intoxication	Maladies par déficit énergétique
<p>Acides aminés</p> <ul style="list-style-type: none">• Phénylcétonurie• Leucinose• Aciduries organiques• Déficits du cycle de l'urée <p>Sucres</p> <ul style="list-style-type: none">• Galactosémie• Fructosémie	<p>Déficit de la β-oxydation des acides gras</p>



Déficit de la bêta-oxydation des acides gras

La bêta-oxydation des acides gras (β -OAG) permet la synthèse de l'ATP mitochondrial (nécessaire au fonctionnement des cellules musculaires et cardiaques) et la formation des corps cétoniques : énergie alternative pour le cerveau



Absorption

Dégradation
du glycogène

Néoglucogénèse

Oxydation des
acides gras

1-2 h

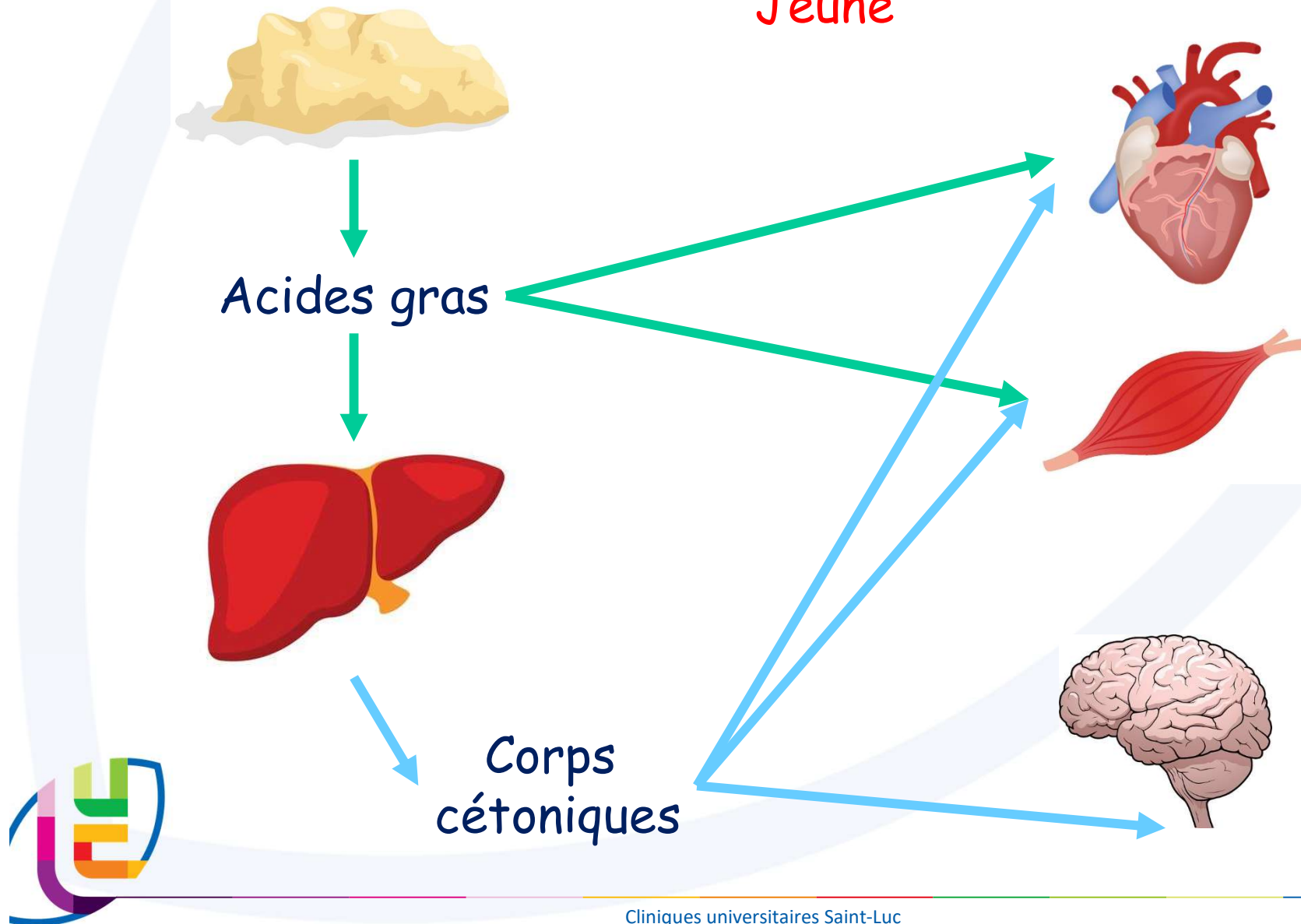
2-8 h

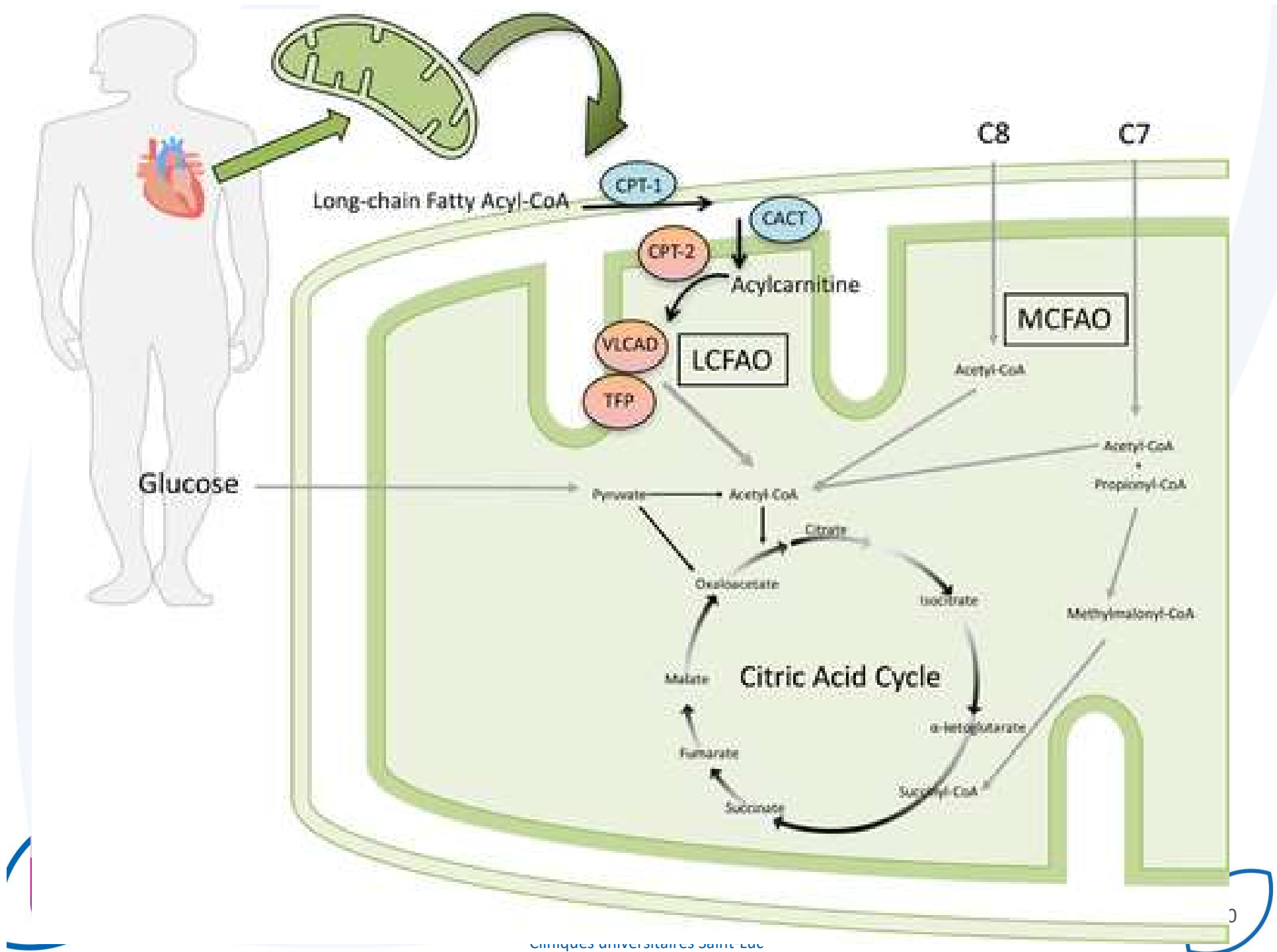
6-24 h

8-48 h

Déficit de la bêta-oxydation des acides gras

Jeûne





Déficit de la bêta-oxydation des acides gras

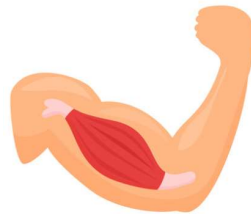
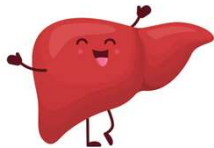
Les décompensations peuvent survenir en cas de :

- Jeune prolongé
- Infection, fièvre
- Anorexie, vomissements, déshydratation
- Chirurgie, post-partum
- Activité physique intense

soit tout état de jeûne ou d'amaigrissement ou de catabolisme prolongé

Signes

- Hypoglycémie hypocétotique (tous, MCADD ++)
- Rhabdomyolyse : déficits en CPT2 et VLCAD
- Troubles du rythme, insuffisance cardiaque : déficits en VLCAD ou L-CHAD
- Insuffisance hépatique, hyperammoniémie, ...



Déficits de la bêta-oxydation des acides gras

Bilan en URGENCE

- Biologie sanguine : **glucose**, ionogramme, fonction rénale et hépatique, **CKs**, ammoniac, INR et facteur V
- Biologie urinaire : recherche de corps cétoniques
- Si signes cardiaques : ECG, BNP, Troponine, échographie cardiaque. !!! Ne doit pas retarder la perfusion !!!

Traitement en urgence: Ne pas attendre les signes de décompensation

- Perfusion sans attendre les résultats du bilan pour assurer un débit glucidique continu : Perfusion à base de sérum glucosé G10% + NaCl 4g/L (100 meq /L) SANS **POTASSIUM** jusqu'à exclusion d'une rhabdomyolyse
- En l'absence de troubles digestifs, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie : ORS + Fantomalt

Hospitalisation

- Surveillance rapprochée des glycémies
- Surveillance cardiaque

Déficits de la bêta-oxydation des acides gras

Régime : récupérer la voie entérale le plus vite possible

- **Déficit en MCAD : éviter le jeûne prolongé et les laits enrichis en MCTs**
 - ✓ 4h de jeûne maximum de la naissance à 4 mois
 - ✓ 6h de jeûne maximum de 4 à 6 mois
 - ✓ 8h de jeûne maximum de 6 à 10 mois
 - ✓ 10h de jeûne maximum de 10 à 12mois
 - ✓ 12h de jeûne maximum > 1 an
- **Déficit en longues chaines (CPT2, VLCAD, LCHAD) : alimentation pauvre en LCTs et enrichie en MCTs**
 - ✓ Alimentation par sonde pauvre en LCT et enrichie en MCT : Lipistart ou Nutrilon pepti MCT pour les bébés, éventuellement Basic-F + liquigen
 - ✓ Alimentation habituelle (VLCAD et LCHAD)
 - Alimentation pauvre en LCT: pas de matières grasses visibles (beurre/huile/mayonnaise,...), produits laitiers écrémés. !! Choix des fromages !! Charcuteries et viandes grasses !! Choix des biscuits,....
 - Ajout de MCT: Huile MCT, margarine Kanso, MCT procal



Déficits de la bêta-oxydation des acides gras

- Risque d'hypoglycémie sévère : ne peut pas attendre
- Glucose 10 % + **IONS** : jamais de glucose pur
- Atteinte cardiaque
- Rhabdomyolyse et insuffisance rénale
- Faire confiance aux parents
- Appeler le superviseur



Qui contacter?



Superviseur de garde de neuropédiatrie

- Marie-Cécile NASSOGNE 4 1069
 - Stéphanie PAQUAY 4 8164
 - Chloé GEERTS 4 6878
-
- Audrey FOUCART 4 8009 service diététique
 - Sophie MOORTGAT 4 8179 psychologue



Merci pour la bonne prise en charge future de nos petits patients !

