

LES HYPERAMMONIEMIES

Gaspard Beaune - Laboratoire de
Biochimie

CHRA- Jeudi 26 Septembre 2002

Introduction

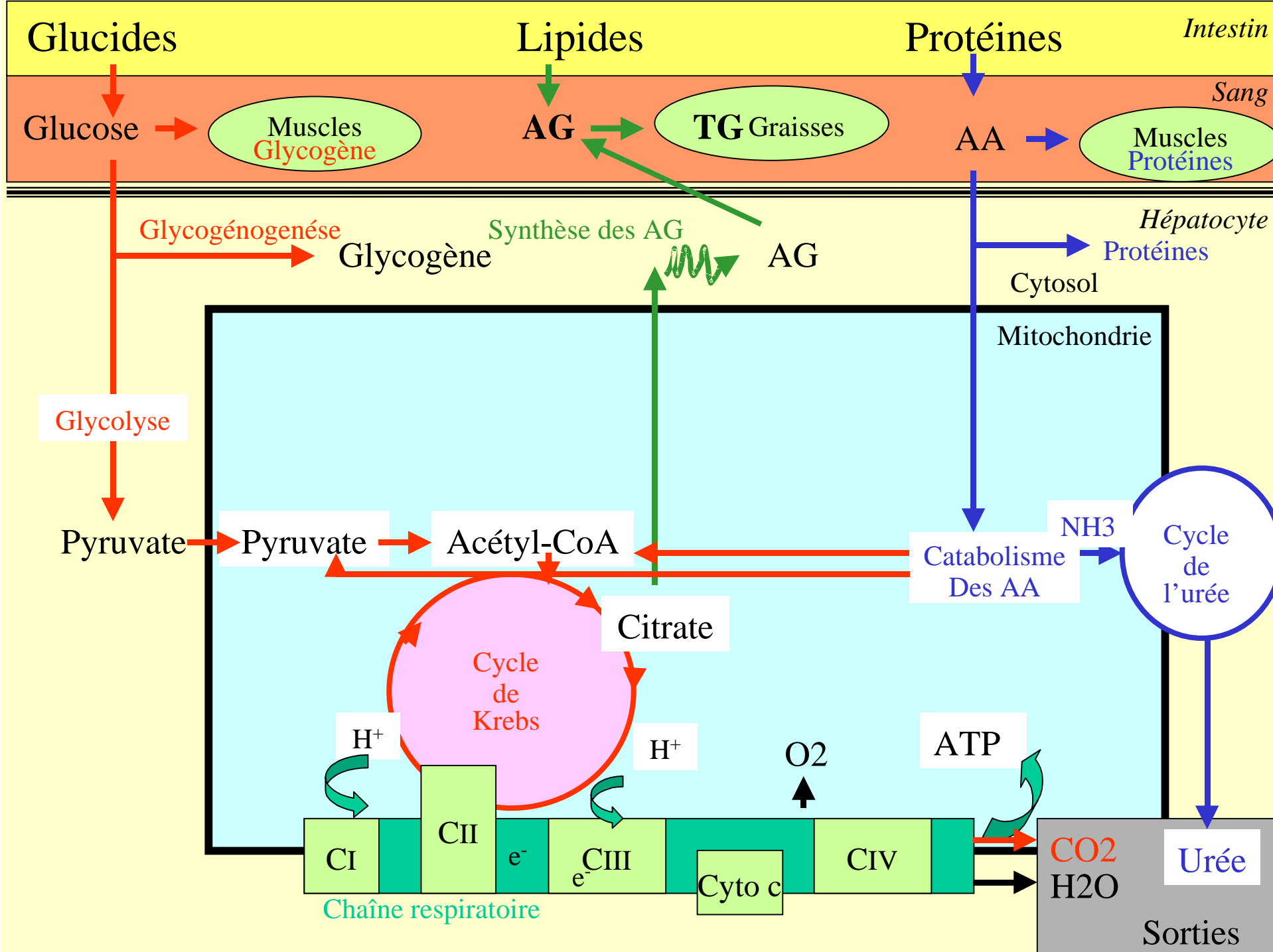
Rappels sur les maladies métaboliques

Exclure étiologie acquise d 'acidose métabolique :

- Situation d 'hypoxie-anoxie: détresse respiratoire, défaillance cardiaque..
- Déshydratation sévère
- Etat septique
- Intoxications exogènes
- Perte en bicar d 'origine digestive (diarrhées) ou rénale...

Rappels sur les maladies métaboliques

- AM avec trou anionique augmenté
- Avant tout traitement:
 - Iono sanguin, glycémie, bilan hép, CK..
 - **Ammoniémie**, lactates...
 - Urine: pH et recherche de corps cétoniques
 - Point redox, acides gras libres...



Azote hépatique

Glutamine
Aspartate
Alanine
Glycine
Glutamate

Acetyl Coa

NAGS

N-acetyl
glutamate

+

NH₃ +
HCO₃
CPS

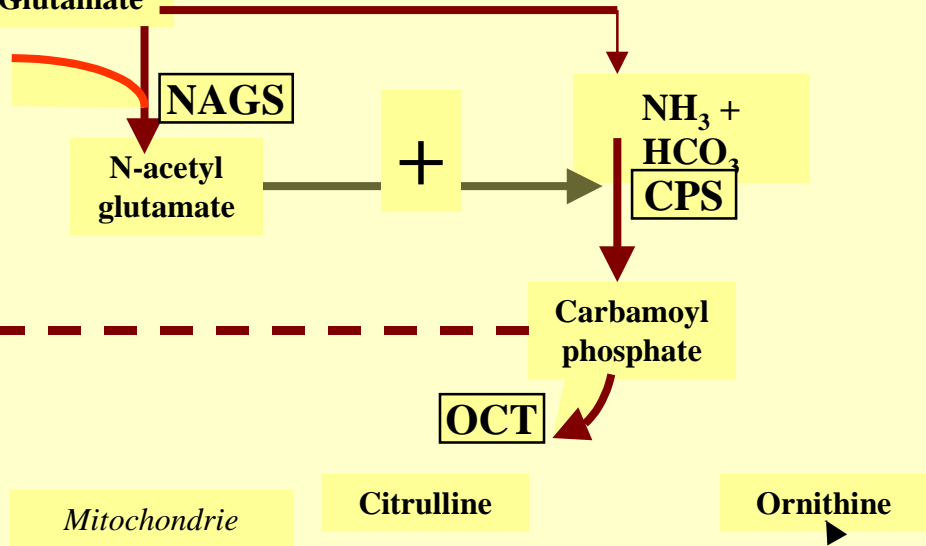
Carbamoyl
phosphate

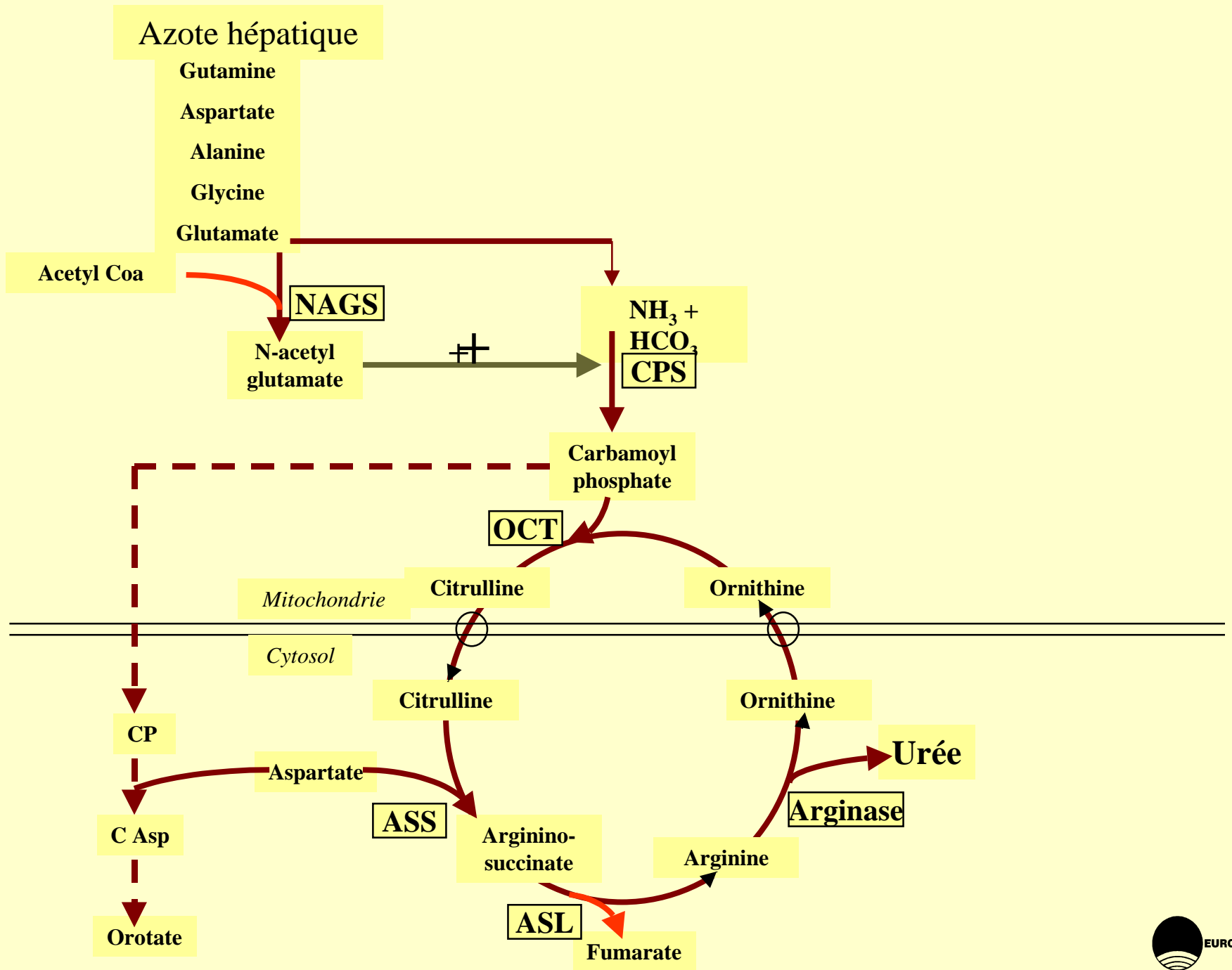
OCT

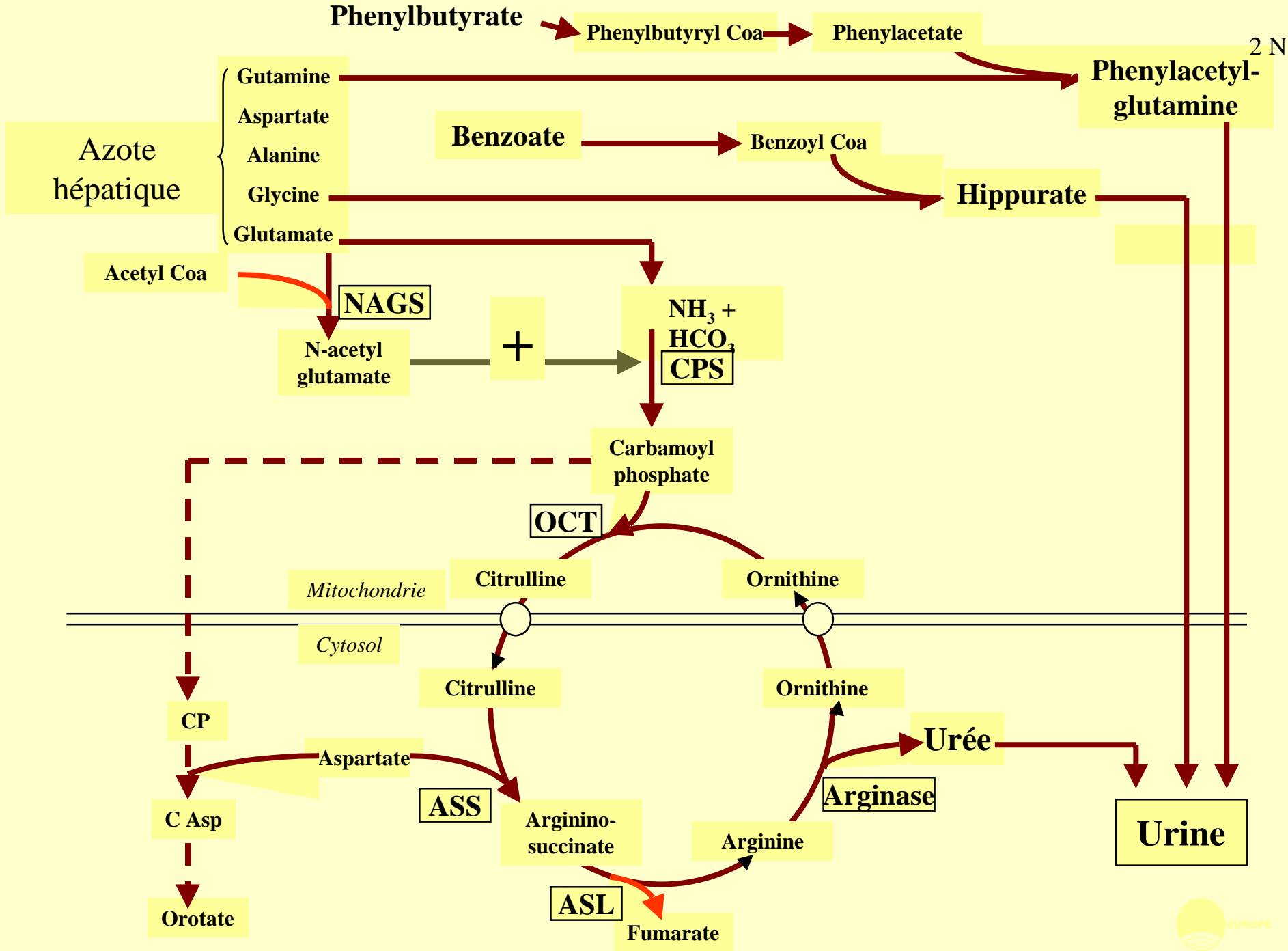
Mitochondrie

Citrulline

Ornithine







Toxicité du NH₃

- Altération des astrocytes
 - Expression de protéines astrocytaires modifiées (Glial fibrillary acidic protein)
 - Modifications des échanges ioniques cellulaires
 - Altération des sécrétions des NT

Traitements

NH₃: origine

- Rein
- Foie
- Muscle
- Intestin

Hyperammoniémies acquises

- **Acidose** (Forme majoritaire= NH_4 + Défaut d'élimination rénale)
- **Insuffisance hépatique sévère**
- **Prématurité**: défaut de perfusion et immaturité hépatique.
- **Médicaments**: valproate

Hyperammoniémies secondaires à une anomalie héréditaire du métabolisme

- Acidurie organique
- Déficit de la β oxydation des AG
- Déficit de la chaîne respiratoire

Hyperammoniémies héréditaires

- **NAGS** autosomique récessif
- **OCT** partiellement dominant lié à l 'X: garçon homozygote et fille hétéroz; souvent tardif
 - Activité résiduelle nulle sans anomalie cinétique
 - Activité résiduelle sans anomalie cinétique
 - Activité résiduelle avec anomalie cinétique
- **ASS, CPS, ASL**: autosomique récessive

Formes néonatales

Entre 24 et 72 heures

- Vomissements
- Hypothermie
- Hyperventilation
- puis coma

Formes tardives

- Accès liés à des facteurs déclenchants:
 - Modification alimentaire
 - stress
 - infection
- Symptomatologie :
 - Digestive: Anorexie, dégoût des protéines.
 - Neurologique: somnolence....
 - Psychiatriques: troubles de l'humeur, hallucinations....

EIM à l'âge adulte ?

- Progrès thérapeutiques → ↗ survie
Enfant → Adulte
- Nouveaux diagnostics à l'âge adulte :
 - diagnostics "ratés" durant l'enfance.
 - premiers signes à l'âge adulte.

Hyperammoniémie

Les désordres du cycle de l'urée

Quand évoquer une hyperammoniémie ?

- En période néonatale
 - Symptomatologie aiguë
 - Nouveau-né sans antécédent, normal
 - Intervalle libre de quelques heures à quelques jours
- A tout âge
 - Présentation hétérogène souvent trompeuse
 - Digestive
 - Neurologique
 - psychiatrique

Facteurs associés

- **Facteurs déclenchants** : infection, jeûne prolongé, charge protidique, médicaments, ... parfois non identifié (semi-marathon ?)
- **Facteurs aggravants** : jeûne et nutrition hypocalorique (catabolisme), apports protéiques excessifs, médicaments

Mathieu

- 1^{er} enfant de parents non consanguins et sans ATCD
- Grossesse, accouchement : N

- 3 mois et demi : introduction d'un lait artificiel
 - Mauvaise prise des biberons
 - Vomissements irréguliers
 - Mauvaise prise de poids
 - Modification du lait

- 5 mois :
 - Hospitalisation pour vomissements, anorexie et cassure de la courbe
 - Diagnostic : reflux gastro-oesophagien
 - Modification du lait, motilium + polysilane

- 8 mois
 - Fatigué, refuse de manger
 - Pousse des hurlements, crise généralisée

- Hospitalisation
 - Inconscient avec mouvements de pédalage
 - Débord hépatique (1,5 cm)
 - Convulsions
 - Bilan : alcalose respiratoire; lactate : 3,6 mmol/l; NH₃ : **410 µmol/l**

- Evolution : **décès** 48 heures plus tard (œdème cérébral)

Déficit en OCT

François 14 ans

- ATCD
 - Développement staturo-pondéral normal
 - Céphalées intermittentes
 - Décès par coma inexpliqué d'un oncle maternel alors âgé de 30 ans
- De J0 à J5
 - Céphalées, flou visuel, anorexie, vomissements
 - Examen clinique, NFS, iono, transaminases : normaux
- J6
 - Hallucinations, confusion
 - Hospitalisation en pédiatrie puis en réanimation
- De J7 à J9
 - Coma d'aggravation progressive
 - Scanner, PL, glycémie, iono, toxico : N
 - Ammoniémie : 344 $\mu\text{mol/l}$ puis 755 $\mu\text{mol/l}$ (Normale : 11 à 45 $\mu\text{mol/l}$)
 - Traitement : régime sans protéines, alimentation glucido-lipidique, épurateurs
- J9 : **décès**

Déficit en OCT

Monsieur J... 49 ans

- Pas d'ATCD familiaux et personnels évocateurs
- Marié, une fille de 26 ans, coureur de semi marathon
- J0 – Vomissements au retour d'un semi marathon
- De J4 à J6
 - Asthénie physique suivie d'un épisode de vomissements et de diarrhées
 - stupeur, ralentissement de la gestuelle, soif
 - Crises d'agitation, agressivité verbale, incoordination psychomotrice, obnubilation, désorientation.

Appel du médecin traitant : refus des soins, déambulation

- J7 à 0 h 00 – Admission aux urgences puis transfert en Neurologie à 12 h 30
 - Obnubilation, somnolence, vomissements, bradypsychie, trouble de l'élocution, fixité du regard, stéréotypie gestuelle, syndrome pyramidale, bâillements
 - Biologie standard normale, pas de cytolysé hépatique, absence de toxiques, PL normale, alcalose ventilatoire

Suspicion d'état de mal épileptique

- J7 à 22 h – Transfert en Réanimation médicale
 - Glasgow à 5/15, hypertonie pyramidale franche, mydriase bilatérale réactive, œdème cérébrale

Encéphalopathie d'étiologie indéterminée

- Diagnostics évoqués : encéphalite virale, porphyrie aiguë, vascularite
- **Hyperammoniémie à 700 $\mu\text{mol/l}$** \Rightarrow Aggravation rapide

- **J10 – Décès du patient – ammoniémie à 1859 $\mu\text{mol/l}$**

Déficit en OCT

Mme B... 19 ans

- ATCD
 - Aucuns antécédents personnels
 - Cousine DCD 3 ans plus tôt
- J -30
 - Douleurs hypochondre droit, nausées. Biologie et écho abdominale normales
- Evolution jusqu'à l'hospitalisation
 - Acouphènes, troubles de l'humeur, épisodes de somnolence, troubles de l'élocution
 - douleurs abdominales, vomissements « impromptus »
- J -3 : scanner cérébral normal (troubles visuels, vomissements)
- J 0 : appel du SMUR (état stuporeux) puis admission aux Urgences
 - alternance : mutisme total, obnubilation et agitation, gestes incohérents, désinhibition
 - absence de signe méningé, de signes déficitaires et de fièvre, abdomen souple
 - Recherche de toxique ⇨ négative – EEG ⇨ souffrance cérébrale diffuse
- J 1 : réanimation
 - Coma calme, absence de fièvre, IRM ⇨ normale
 - Diagnostic évoqué : porphyrie aiguë
 - Evolution ⇨ crises convulsives, œdème cérébral majeur au scanner
- J 2 : **hyperammoniémie à 606 $\mu\text{mol/l}$**
- J 10 : **décès** malgré les traitements spécifiques

Déficit en OCT

Melle N... 20 ans

- ATCD
 - Céphalées récurrentes vers l'âge de 8 ans. Récidives depuis l'âge de 18 ans
 - Hospitalisation en 1990 pour troubles de la marche et de la parole
 - 1995 : douleurs abdominales spontanément résolutive
 - Régime végétarien : intolérance à la viande et au poisson
- J0 – Rhinopharyngite : traitement par **corticoïdes** et macrolides
- J5 – Hospitalisation en psychiatrie
 - Difficulté d'élocution, asthénie et endormissement, fausses reconnaissances, désorientation
 - Coma et crises convulsives partielles
- J6 – Admission en réanimation pour état de mal convulsif
 - Intubation ventilatoire
 - Alcalose respiratoire
 - ADM : clomazepan, **valproate de Na**, phénytoïne
 - Mydriase bilatérale aréactive
- J7- transfert en réanimation du CHU
 - T°: 38,9°C Scanner : œdème cérébral
 - Coma **NH3 : 510 µmol/l**
- Evolution favorable sous traitement

Déficit en OCT

- **Séquelles des fonctions supérieures, comitialité, atrophie diffuse à l'IRM**


- ATCD
 - Alcoolisme chronique, plusieurs cures de sevrage, traitement de l'HTA, crise convulsive en 85 \Rightarrow phénobarbital,
 - sous valpromide depuis le 01/00
 - 1/4/00 – Hospitalisation en psychiatrie
 - ivresses pathologiques, troubles thymiques
 - alcoolémie d'admission = 3,08 g/L
 - 7/4/00 – Traitement par valproate de Na (250 mg x 2 /j)
 - 11/4/ au 14/4/00 – convulsions généralisées
- Détérioration neuropsychique**
- Vomissements, adynamie, apraxie
 - EEG : phase post-critique
 - Scanner cérébral : normal
- **14/4/00 - Coma**
 - crise convulsive
 - scanner : absence d'œdème cérébral
 - Biologie : transaminases normales, TP à 80%, **NH3 = 431 μ mol/l**
 - Evolution favorable sous traitement

Déficit en CPS

- Persistance de l'intoxication alcoolique
 - ammoniémie à 119 μ mol/l lors d'une rechute alcoolique et anorexie

Evocation d'une hyperammoniémie

Période néonatale

- Troubles digestifs
 - Refus de boire, vomissements
- Léthargie croissante  coma
- Mouvements anormaux, convulsions
- \pm Hypothermie, hyperpnée
- \pm Hépatomégalie, cytolyse

Evocation d'une hyperammoniémie à tout âge

de l'enfance à l'âge adulte

- Symptômes digestifs
 - Anorexie, aversion pour les protéines
 - Nausées, vomissements
 - Douleurs abdominales
 - Hépatomégalie, cytolyse, IHC
- Troubles neurologiques et psychiatriques aiguës transitoires
 - Accès d'irritabilité ou de somnolence
 - Accès de céphalées, acouphènes
 - Trouble du langage
 - Troubles du comportement et de la personnalité
 - Démence, hallucinations, délire, agressivité, agitation, désinhibition
 - Crises ataxiques ou convulsives
 - Coma hyperammonémique

Evocation d'une hyperammoniémie à tout âge *de l'enfance à l'âge adulte*

- Atteinte neurologique permanente
 - Retard psychomoteur
 - Trouble du comportement
 - Retard mental \pm profond
 - Microcéphalie avec atrophie cérébrale
- Syndrome de Reye

Diagnostics évoqués à l'admission en réanimation

- encéphalite
- état de mal épileptique
- intoxications exogènes
- porphyrie
- thrombose veineuse cérébrale
- tumeur cérébrale, ...et autres

Evocation d'un désordre du cycle de l'urée

- Taux d'ammoniémie élevés à très élevés
- Alcalose respiratoire
- EEG : état de souffrance cérébrale non spécifique
- Scanner : œdème cérébrale
 - surtout lors de crises aiguës et persistantes d'hyperammoniémie

Penser au dosage de l'ammoniémie

- En théorie : simple et rapide
- En pratique :
 - Respecter les conditions de prélèvements
 - Acheminer rapidement dans la glace
 - A faire au moment de l'accès aigu
 - Valeurs normales $< 50 \mu\text{mol/l}$

Orientation diagnostic

- Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires
- Chromatographie des acides organiques
- Acide orotique urinaire
- Carnitine / acylcarnitines

Signes Cliniques



Hyperammoniémie



Acidose métabolique



Acidurie organique



CAO, acylcarnitines

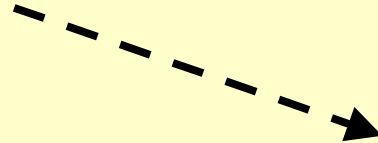
Alcalose respiratoire



cycle de l'urée



CAA, Ac orotique



Conclusion

Quand évoquer une hyperammoniémie ?

- Homme ou femme de **tout âge** présentant l'association de troubles neurologiques ± psychiatriques et digestifs
- **Coma inexplicé**, de diagnostic incertain («intoxication» avec une recherche de toxiques négative: penser à une intoxication endogène)
- Prise en compte des ATCD personnels (régime végétarien) et familiaux (décès suspects)
- Facteurs déclenchants ou aggravants (valproate)

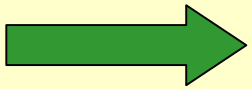
Ammoniémie

Technique de prélèvement et dosage

Prélèvement: ammoniémie

Méthode de dosage (Mondzac): enzymatique avec NADP et GDH (Interférence avec pyruvate si NAD) Δ DO à 340 nm en point final ou en cinétique.

NH₃ est **labile**: libération de NH₃ à partir des AA présents dans le sérum.



RESPECTER CONDITIONS DE PRELEVEMENT ET DE CONSERVATION

Prélèvement

- **Téléphoner** préalablement au laboratoire.
- Utilité d 'avoir un **témoin**.
- Tube **hépariné ou EDTA**: minimum 1 ml de sérum.
- Patient à jeun, s 'abstenir de fumer.

Prélèvement

- Prélèvement doit être placé immédiatement dans la **glace**.
- Centrifugation puis décantation la plus **rapide** possible.
- Attention à l '**hémolyse, ictère, lactescence**

Conservation après prélèvement

- Transport < 15 minutes dans la glace
- 2 heures à +4°C
- 48 heures à -20°C

Valeurs de référence du laboratoire

	Sang veineux	Sang artériel Sang capillaire
Nouveau-né 3j	34-102 μM	50-128 μM
Entre 3 et 28 j	37-63 μM	
Enfants et adultes	14-38 μM	16-50 μM

Valeurs de référence du laboratoire chez l'adulte

$\text{NH}_3 < 30 \mu\text{M}$: OK

$\text{NH}_3 > 100 \mu\text{M}$: OK

$30 < \text{NH}_3 < 100 \mu\text{M}$: ZONE DELICATE

Examens complémentaires

- CAO normale
- CAA sanguin et acide orotique urinaire
- CAA urinaire: miction matinale; exprimés en $\mu\text{mole}/\text{mmole}$ de créat ; peu utile en pratique

CAA sg	CPS	OCT	ASS	ASL	Arginase
Glutamine	++	++	++	++	++
Alanine	++	++	++	++	++
Glycine	++	++	++	++	++
Lysine	++	++	++	++	++
Citrulline	0	0	++++	++++	-
Ornithine	Baisse	Baisse			
Arginine	Baisse	Baisse	Baisse	Baisse	++++
Arginosuccinate			0	++	
Acide orotique	Baisse	++++			

Examens complémentaires

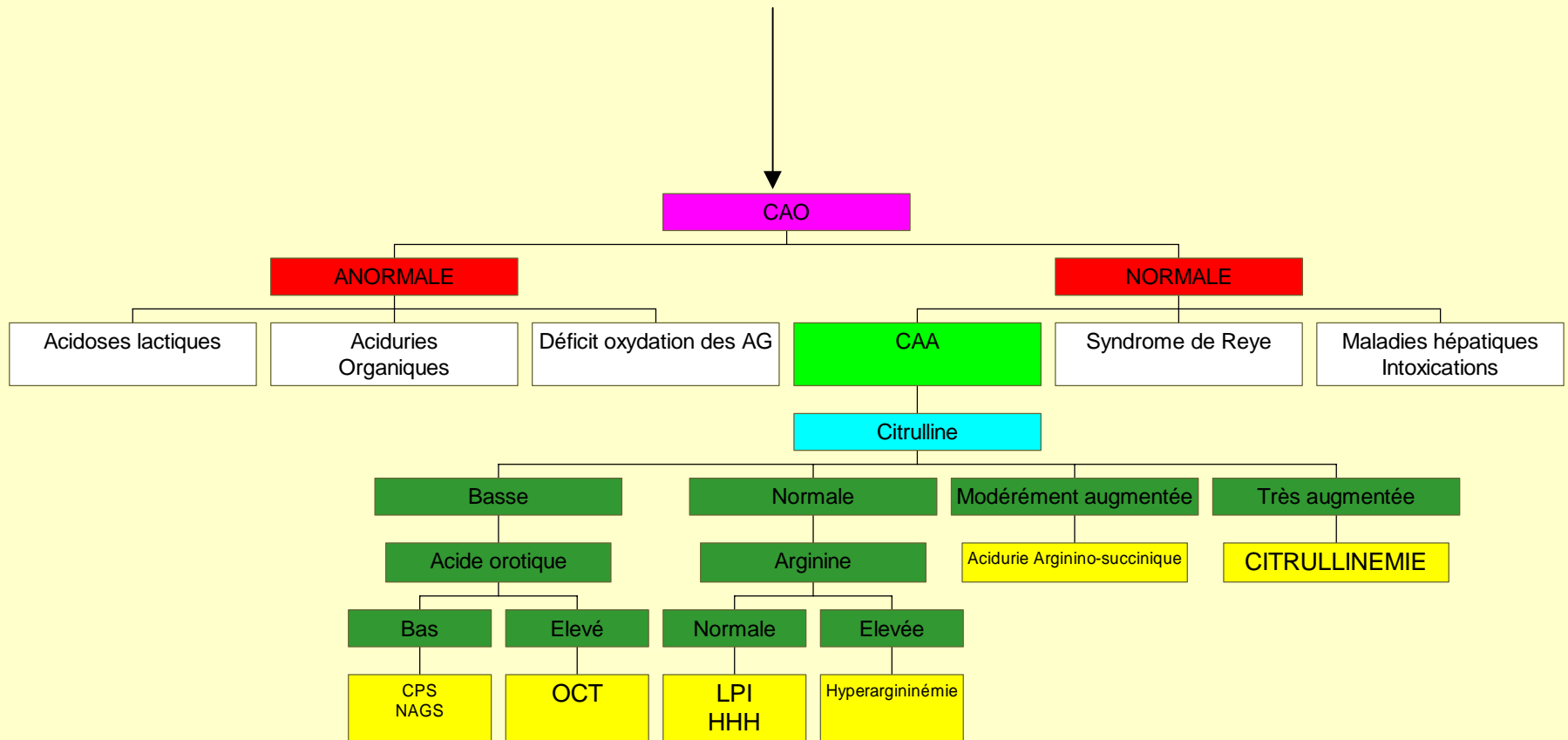
- **Dosage enzymatique spécifique :**
 - Cellules hépatique et/ou intestinale: CPS et OCT
 - Fibroblastes pour ASS et ASL
- **Biologie moléculaire:**
 - OCT: Sur l'X: fille conductrice et parfois atteinte à des degrés divers (dépend du degré de l'inactivation de l'X) DAN: Villosités RFLP
 - Etude CPS I

Examens complémentaires

- **Dosage enzymatique spécifique :**
 - Cellules hépatique et/ou intestinale: CPS et OCT
 - Fibroblastes pour ASS et ASL
- **Biologie moléculaire**
- **Epreuve post-prandiale:**
 - charge en protide 1g/kg de poids corporel
 - Prélèvement 2 heures après charge

- **Test thérapeutique dans les déficit en NAGS de réponse à l'acide N-carbamyl L-glutamique**

Hyperammoniémie primitive



Hyperammoniémie héréditaire

- 20 cas publiés en 15 ans
- Sous-estimés car méconnu surtout chez l'adulte
- Pronostic dépend de la rapidité de mise en œuvre du traitement

Prise en charge thérapeutique

Hyperammoniémie liée à un désordre du cycle de l'urée

- Les objectifs
- Les traitements

Objectifs

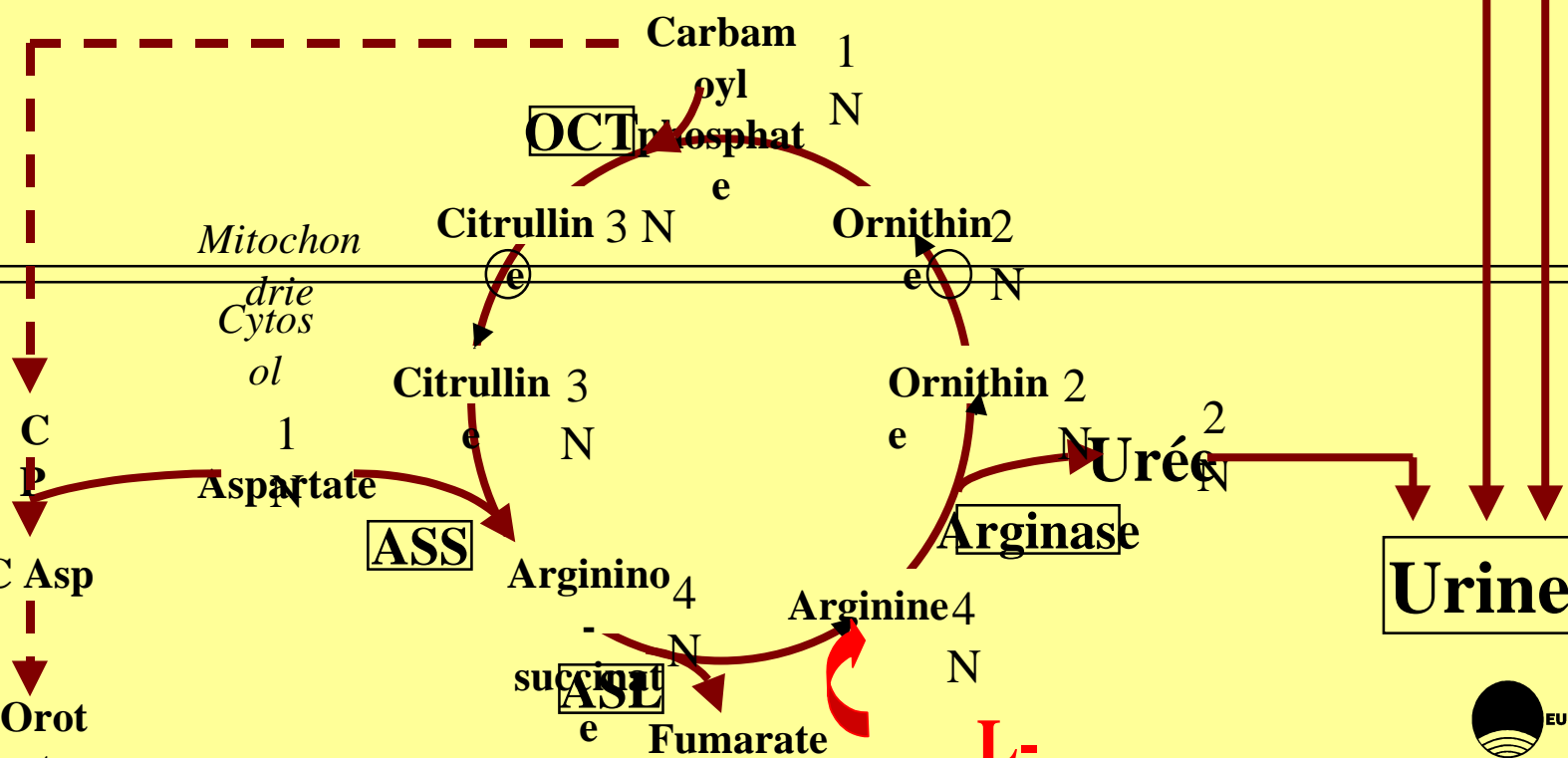
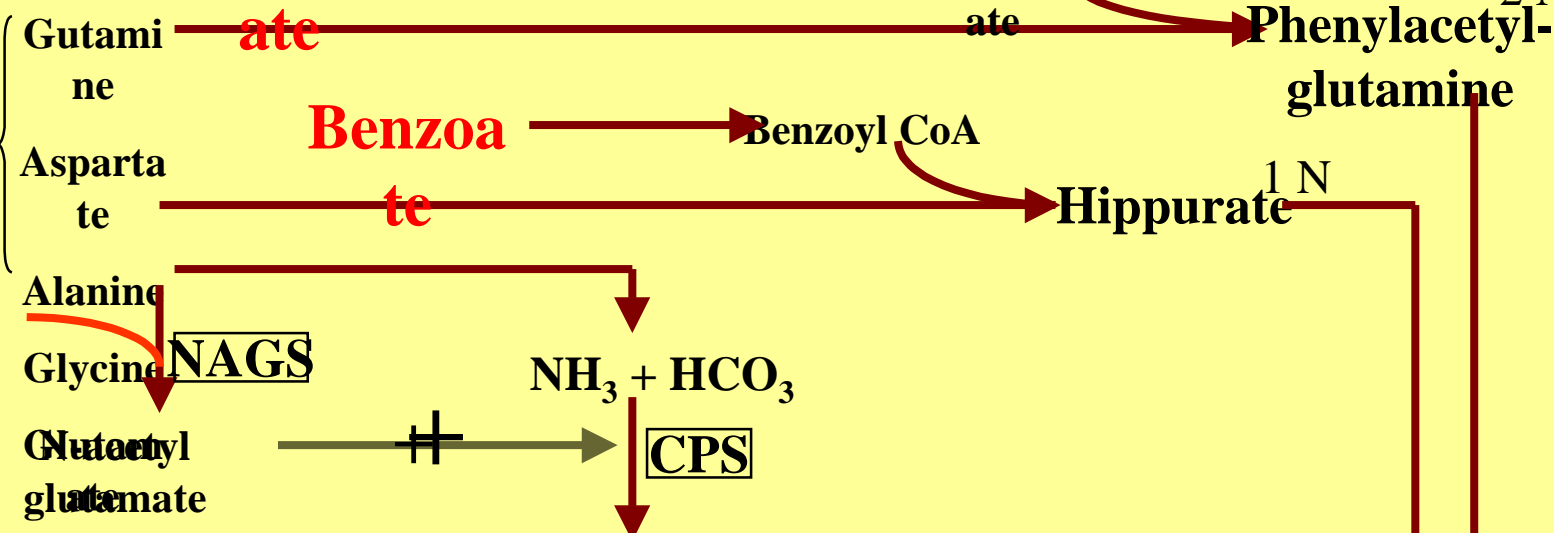
- Diminuer la production de l'azote excédentaire.
 - Eviter le catabolisme
 - Limiter l'apport **total** d'azote
- Assurer un apport suffisant en acides aminés essentiels
- Assurer une supplémentation en arginine
- Épurer l'azote excédentaire

Traitement d'urgence

- Arrêt de tout apport exogène en protéines
- Forcer l'anabolisme
 - IV. 6-10 mg/kg/min de glucose + insuline (IV continue)
 - Nutrition entérale glucido-lipidique à débit constant
- Corriger les électrolytes (éviter l'alcalose)
- Epuration extra-rénale (hémodialyse)
- Utiliser les voies métaboliques alternatives d'épuration de l'azote
 - Benzoate de Na
 - Phénylbutyrate de Na
- Supplémentation en arginine

Phenylbutyr

Azote
hépatique



Benzoate de sodium

(forme orale - forme injectable)

- Dose : 250 à 500 mg/kg/j
- Contrôler iono, Glycine $> 100 \mu\text{mol/l}$
- Apport de 160 mg de sodium par gramme
- effets secondaires à fortes doses:
 - Convulsions
 - Encombrement bronchique

Phénylbutyrate de sodium (formes orales)

- Dose : 450 à 600 mg/kg/j
- Surveillance iono
- Apport de 124 mg de sodium par gramme
- Effets secondaires
 - Aménorrhée (23%)
 - Perte d'appétit

Supplémentation en arginine et citrulline

- Arginine
 - *forme injectable : chlorhydrate*
 - *forme orale : chlorhydrate / aspartate / citrate*
 - déficits en OCT et CPS : 100 à 200 mg/kg/j
 - déficits en ASS et ASL : 500 à 700 mg/kg/j
- L-Citrulline (forme orale)
 - déficits en OCT et CPS : 100 à 200 mg/kg/j

Phenylbutyr → Phenylbutyryl CoA → Phenylacetate

Gutamine **ate** → Phenylacetylglutamine (2 N)
Aspartate **te** → Hippurate (1 N)

Azote hépatique

Acetyl CoA

Alanine → NAGS → NH₃ + HCO₃
Glycine → NAGS
Glutamate → NAGS
Glutamate → CPS (inhibited by NH₃ + HCO₃)

Carbamoyl phosphate (1 N) → Citrullin (3 N) (via OCTP)

Mitochondrie
Cytosol

Citrullin 3 N

Ornithin 2 N

Citrullin 3 N

Ornithin 2 N

L-Citrulline

Urée (2 N)

C P

Aspartate (1 N)

ASS

Arginino 4 N

Arginase

C Asp

Arginine 4 N

Orotate

ASL → Fumarate (N) → Arginine (4 N)

Urine



Réduire l'apport de protéines

- Les besoins minimaux pour la synthèse protéique doivent être couverts.



améliorer la qualité des protéines

- Ils varient en fonction de la vitesse de croissance



contrôler & adapter fréquemment le régime

- L'apport est discontinu, les besoins aussi.



8-5 repas avec répartition équilibrée des nutriments

Protéines :

Limitation et amélioration de leur Qualité

Protéines naturelles 1.5 g/kg/j

essentiels

Acides aminés non-essentiels

Excès N pas toléré

Limitation des prot. nat. 1.5 g/kg/j

essentiels

Ac. aminés non-essentiels

Déficit en AA essentiels

Prot. nat. 0.5 g /kg par 24h AA essentiels 0.5 g /kg par 24h

ess.

non-ess.

UCD / EA

Charge N tolérée

+

Équivaut à ~ 1.5 g/kg/j de

besoins en AA essentiels couverts

En règle

- Eviter le catabolisme
 - apport calorique suffisant
- Eviter les carences : supplémentation
 - Calcium, oligoéléments (Se, Mg, Zn, Fe) et vitamines
- Si carnitine plasmatique totale $< 30 \mu\text{mol/l}$
 - Substitution sur 3 jours de 50 à 100 mg/kg
 - Ne pas donner en continu (benzoylcarnitine)

Adaptation thérapeutique

- Normalisation ammoniémie post-prandiale
- Oroticurie
- (Glutamine < 1000 $\mu\text{mol/l}$)

4 à 5 h après fin du dernier repas

- Arginine (70-120 μM)
 - si < 70 augmenter l'apport en Arginine ou Citrulline
 - si > 150 : ? Vraiment à jeun ? Réduire de 0.5 mmol/kg
- Orotate (et NH_3) augmenté
 - surcharge en azote ou carence en ornithine (arginine)

Orotate bas et $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{M}$ et ASA-urie

- déficience extrême en arginine !
- Isoleucine $< 30 \mu\text{M}$: carence en AA ess.
- Thréonine $< 100- 70 \mu\text{M}$: carence en AA ess.
 - $> 250 \mu\text{M}$: carence en AA ess. en voie de correction

Une hyperammoniémie (80-200 $\mu\text{mol/l}$) peut être due à une carence chronique en AA essentiels !

Conclusion

- Penser à doser l'ammoniémie
- Penser à faire les prélèvements **avant** de débiter le traitement
- Traitement est une **URGENCE** en phase aigue
- Définir le traitement au long cours

Adresses utiles

Docteur Nathalie Guffon

Hôpital Edouard Herriot

Service de pédiatrie

69003 Lyon

Tel: 04 72 11 77 37 secrétariat 04 72 11 03 74 Urgences

Docteur Isabelle Durieu

Hôpital Lyon-Sud

Service de Médecine Interne

69438 PIERRE BENITE

Tel : 04 78 86 14 65

