

Revue générale

Maladies héréditaires du métabolisme : les urgences que le pédiatre doit connaître

RÉSUMÉ : Au cours de sa carrière, un médecin urgentiste sera amené à prendre en charge un grand nombre d'enfants. Dans la majorité des cas, il sera confronté à des consultations de suivi ou des pathologies intercurrentes fréquentes, notamment infectieuses ou traumatologiques. Si, derrière un symptôme fréquent, on imagine assez facilement des pathologies graves, il faut savoir évoquer des pathologies plus rares et notamment métaboliques lorsqu'une anomalie clinique ou biologique n'est pas expliquée par le cadre diagnostique envisagé. La grande majorité des praticiens y sera un jour confronté et il faudra savoir les évoquer pour permettre un diagnostic et une prise en charge thérapeutique spécifique, car un grand nombre de ces pathologies sont traitables.



A. WIEDEMANN

Centre de référence des Maladies héréditaires du métabolisme, Service de réanimation pédiatrique spécialisée, INSERM u1256 N-GERE, C.H.R.U Brabois, VANDOEUVRE-LES-NANCY.

Il y a plus de 7 000 maladies rares, les patients sont donc nombreux. Les maladies métaboliques (MM), aussi appelées erreurs innées du métabolisme (IEM), regroupent un large panel de plusieurs centaines de maladies, dont la prévalence peut aller de 1/10 000 à 1/300 000. Ces MM ont le plus souvent un caractère monogénique et une transmission autosomique récessive ou liée à l'X. Schématiquement, une maladie métabolique correspond à une anomalie de fonction d'une enzyme qui normalement permet à l'organisme de transformer un substrat A en un produit B (**fig. 1**). La symptomatologie qui en résulte peut-être due, soit à l'accumulation du substrat A ou de ses dérivées, ou à l'inverse, à un défaut de production du produit B ou de ses dérivées. D'autres MM sont liées à un déficit de transporteur spécifique qui entraîne également une accumulation en amont et un déficit des fonctions en aval de ce transporteur. Ces pathologies peuvent survenir à tout âge de la vie (de la période néonatale à l'âge adulte) en fonction de la sévérité du déficit en cause. Elles peuvent avoir

une expression clinique très diverse et s'exprimer selon un mode aigu ou chronique.

Classification

Les MM sont classiquement séparées en trois catégories [1] :

- **Les maladies par intoxication.** Elles sont responsables d'une intoxication endogène, par accumulation d'une molécule, toxique, en raison d'un bloc enzymatique. Elles peuvent être aiguës (ex. hyperammoniémie) ou chroniques (ex. phénylcétonurie). Les formes néonatales sont caractérisées par l'existence d'un intervalle libre sans symptômes durant quelques jours à la naissance.

- **Les maladies par déficits énergétiques.** Elles se caractérisent par un défaut de production, d'utilisation ou de stockage de l'énergie, sont liées à des anomalies du métabolisme des sucres et des lipides et vont s'exprimer essentiellement par des anomalies cliniques touchant les organes

I Revues générales

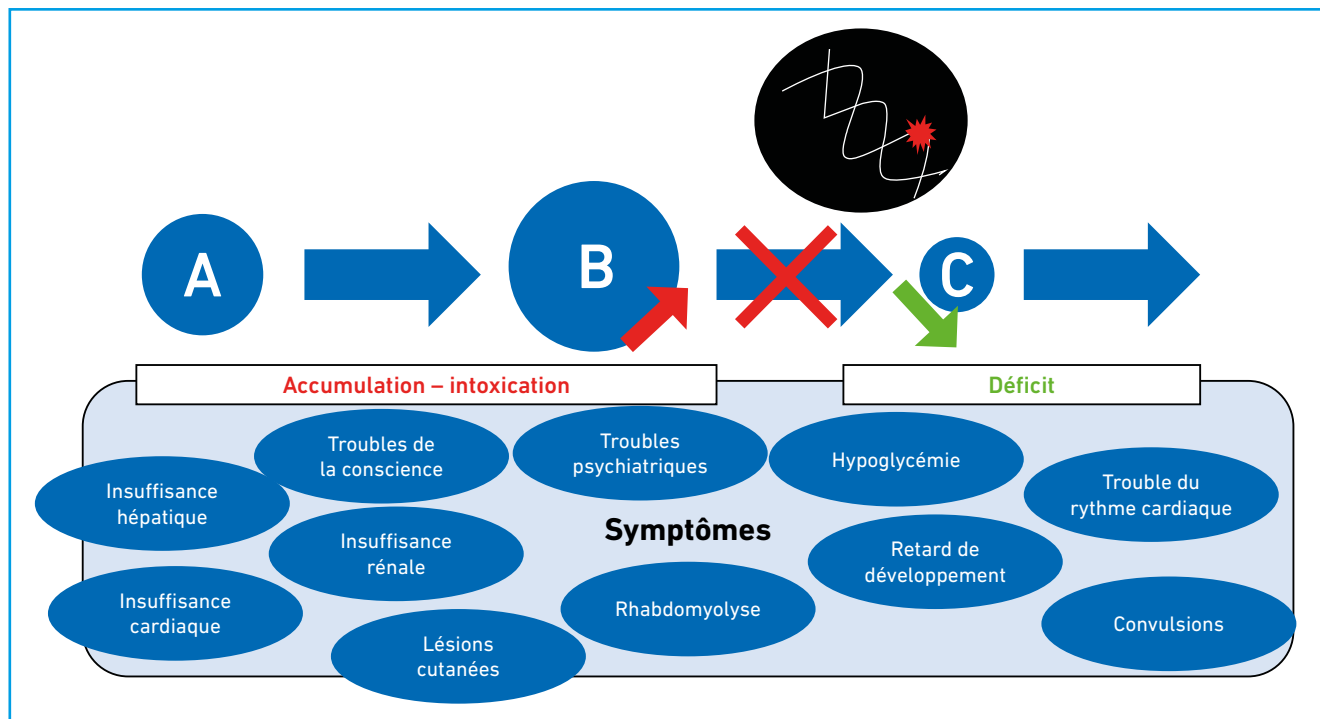


Fig. 1 : Physiopathologie des IEM liées à des déficits enzymatiques. Dans cet exemple, le déficit touche l'enzyme qui transforme le substrat B en produit C. On va trouver une accumulation du substrat B et de ses dérivés, pouvant avoir un effet toxique sur l'organisme ou s'accumuler au sein de différents tissus (maladies de surcharge). En aval du déficit, il y a un défaut de production du produit C et de ses dérivées, responsable d'un déficit pour l'organisme. Selon que le mécanisme soit toxique ou, au contraire, lié à un déficit, de nombreux symptômes peuvent s'observer chez les patients.

qui consomment beaucoup d'énergie (foie, rein, cœur, muscle, cerveau).

● **Les maladies liées aux molécules complexes.** Elles sont dues à une anomalie de synthèse ou de catabolisme des molécules au niveau des organelles cellulaires (péroxyosome, lysosome) ou de trafic cellulaire (réticulum endoplasmique). Les symptômes sont généralement permanents et d'apparition progressive.

Les situations d'urgence dans les MM concernent essentiellement les deux premiers groupes, même si l'évolution chronique des pathologies du 3^e groupe peuvent aboutir à des situations urgentes.

Dans les situations d'urgence comprenant une atypie, il est important de pouvoir évoquer rapidement une MM. En effet, même sans avoir un diagnostic précis, il existe de grands cadres syndromiques avec des prises en charge codifiées. Ceci permet alors une prise en charge avec un

impact important sur le pronostic vital et/ou fonctionnel des patients. L'exemple des hyperammoniémies est ici caricatural, avec un pronostic corrélé au taux maximal atteint et à la durée des symptômes. Même si la pathologie n'est pas curable, elle est traitable [2] !

Il faut donc savoir évoquer ces maladies quand l'ensemble des symptômes présentés par le patient n'est pas expliqué par le diagnostic. Évoquer ces maladies nécessite de faire les bilans métaboliques initiaux et de contacter les différents centres de référence. Nous traiterons ici de ces différentes situations, sans aborder leurs traitements.

Les bilans métaboliques à faire aux urgences.

Il n'est pas possible, ici, de décrire toutes les maladies susceptibles d'être vues aux urgences et tous les bilans spéci-

ifiques de chacune d'elles. Cependant, il y a des examens biologiques simples qui peuvent être réalisés facilement, dans un premier temps, dans tous les services d'urgence et qui doivent être faits devant toute suspicion de MM (**tableau I**).

Les examens de second rang doivent être discutés avec un centre de référence métabolique. Néanmoins, ces prélèvements de seconde ligne devraient être réalisés dès la prise en charge initiale, certains marqueurs biologiques se corrigeant rapidement après instauration d'un traitement.

Situations cliniques évocatrices

La plupart des situations cliniques vues aux urgences peuvent (certes rarement) être liées à une MM. Il est donc nécessaire, même devant des situations banales d'urgences pédiatriques, d'y

Examens systématiques	Examens spécialisés
pH (veineux ou artériel) – lactate	Acides aminés plasmatiques
Glycémie – cétonémie	Acides organiques urinaires
ASAT, ALAT, TP	Acylcarnitines plasmatiques
CPK	Carnitine libre et totale
Calcémie	Acétoacétate et Béta hydroxybutyrate
Ammoniémie	Rapport lactate/pyruvate
PL avec dosage de lactatorachie	
Leur interprétation nécessite de connaître l'état nourri ou à jeun du patient.	

penser quand le tableau clinique ou biologique est atypique.

1. Les signes neurologiques

Tout trouble neurologique aigu doit toujours faire rechercher une hypoglycémie qui peut démasquer une pathologie métabolique.

>>> Les troubles de la conscience (tableau II)

L'apparition de troubles de la conscience (de la somnolence au coma) est une expression clinique classique des pathologies par intoxication. Il faudra rechercher un facteur déclenchant, en

Tableau I : Bilan biologique de première et deuxième ligne à réaliser en urgence devant la suspicion de MM.

	Déficits du cycle de l'urée	Leucinose	Aciduries organiques (AP, AMM, AIV)	Déficits de la bêta-oxydation des acides gras	Acidoses lactiques congénitales (PDH, PC) Déficit de la chaîne respiratoire
pH	Alcalose +	Normal	Acidose ++	Acidose +	Acidose +++
Lactate	-	-	+/- Trou anionique ++	+	+++
Cétonémie Acétest (BU)	-	++	++	0	-
Ammoniémie	++++	Nle ou +	+++	+	+/-
Glycémie	-	-	-	Hypoglycémie ++	-
Calcémie	-	-	Hypocalcémie	-	-
Bilan hépatique	+/- Cytolyse/IHC	-	+/- Cytolyse	++ Cytolyse/IHC	+/- Cytolyse/IHC
CPK	-	-	-	+ /+++	+/-
Biologie spécialisée	CAAp Acide orotique (urine)	CAAp	CAAp, CAOu Profil d'acylcarnitines	CAOu Carnitine (plasma) Profil d'acylcarnitines	CAOu Points redox
Biologie moléculaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Note : AP: acidurie propionique, AMM: acidurie méthylmalonique, AIV: acidurie isovalérique, PDH: déficit en pyruvate deshydrogénase, PC: déficit en pyruvate carboxylase, BU: bandelette urinaire, DNPH: test au 2,4-dinitrophénylhydrazine, NFS: numération formule sanguine, CPK: créatine phospho-kinase, IHC: insuffisance hépatocellulaire. -: sans particularité, +: augmenté, +/-: présence ou augmentation possible, 0: absence inadaptée.

CAAp: chromatographie des acides aminés plasmatiques, CAOu: chromatographie des acides organiques urinaires, Points redox: rapport lactate/pyruvate et rapport acétoacétate/3-OH-butyrat

Tableau II : Principales maladies métaboliques responsables des troubles de la conscience et/ou de défaillance multiviscérale.

I Revues générales

particulier toutes les situations de catabolisme (jeune, maladie intercurrente -gastroentérite, fièvre élevée- intervention chirurgicale...) qui sera la cause de la décompensation métabolique.

Les patients vont souvent présenter des troubles digestifs (nausées, vomissements), puis des troubles neurologiques débutant par une somnolence, évoluant vers un coma et qui peut être associé à des convulsions.

Le bilan initial sera très informatif: une alcalose respiratoire pourra orienter vers un déficit du cycle de l'urée [3], tandis qu'une acidose métabolique associée à la présence de corps cétoniques à la bandelette urinaire orienteront vers une acidurie organique (propionique, méthylmalonique ou isovalérique) [4].

Le dosage de l'ammoniémie sera systématique et en cas d'augmentation, ($> 100 \mu\text{mol/L}$ chez l'enfant, $> 150 \mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né) l'enfant sera immédiatement transféré dans un centre spécialisé pouvant mettre rapidement en œuvre une épuration extra-rénale si nécessaire. La durée des troubles de la conscience ainsi qu'une ammoniémie très augmentée ($> 1000 \mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né) sont des éléments de mauvais pronostic [3].

Dans la leucinose, le bilan initial est peu perturbé, on note simplement des corps cétoniques dans les urines qui peuvent avoir une odeur de sirop d'érable caractéristique.

Dans tous ces troubles de conscience, le transfert en centre spécialisé est indispensable en urgence, car mieux vaut transférer un enfant pour rien que de prendre du retard dans une prise en charge spécialisée qui risque d'entraîner le décès ou de lourdes séquelles neurologiques.

>>> Les convulsions

Les convulsions accompagnent fréquemment les troubles de la conscience

consécutifs à une hypoglycémie ou une hyperammoniémie. En période néonatale, certains états de maux très précoces doivent être cités parce qu'accessibles à un traitement: les convulsions pyridoxine-dépendantes (vitamine B6), les convulsions pyridoxal dépendantes (phosphate de pyridoxal) et les déficits en biotinidase (vitamine B8) [5].

2. Les troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques peuvent être l'expression de maladies métaboliques évoluant le plus souvent sur un mode chronique. Diverses présentations psychiatriques ont été décrites dans le cadres des MM (troubles du comportement avec auto- et/ou hétéro-agressivité, des hallucinations, voire des tableaux de psychose) [6]. La réalisation d'un bilan de débrouillage permettra de faire le diagnostic et de mettre en place un traitement adapté, comme chez cette jeune fille prise pour une anorexique mentale alors qu'elle était porteuse d'une hyperammoniémie qui entraînait chez elle un dégoût des protéines et donc une alimentation restrictive.

Les porphyries, la maladie de Wilson, des anomalies du métabolisme de la créatinine, des anomalies du métabolisme de la vitamine B12, mais aussi des maladies lysosomales ont été régulièrement rapportées comme associées à des troubles psychiatriques.

3. Les signes cardiaques

L'expression cardiaque des MM se fait sous deux formes principales: des cardiomyopathies entraînant une insuffisance cardiaque et les troubles du rythme (pouvant entraîner des morts subites).

>>> Insuffisance cardiaque

Plusieurs pathologies métaboliques touchant le métabolisme énergétique peuvent être responsables de cardiomyopathie (principalement hypertrophique) responsable d'insuffisance cardiaque.

Nous citerons en premier lieu les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras, en raison de la consommation énergétique importante du muscle cardiaque. Il s'agit d'un groupe de pathologies dû à un déficit d'une des enzymes du transport ou de la dégradation des acides gras. Selon l'enzyme dysfonctionnant, la répercussion cardiaque est sensiblement différente, avec des tableaux de cardiomyopathie dilatée, ou de cardiomyopathie hypertrophique [7]. De manière surajoutée, les déficits de l'oxydation des acides gras se manifestent par des hypoglycémies de jeûne long sans cétose. Un dosage de carnitine libre et total ainsi qu'un profil d'acylcarnitines permettra de diagnostiquer ces MM.

D'autres pathologies liées à l'utilisation du glycogène (réserve en glucose de l'organisme) sont responsables de tableaux d'insuffisance cardiaque. Ces glycogénoses musculaires sont représentées en premier lieu par la glycogénose de type II (ou maladie de Pompe), définie dans sa forme infantile par une cardiomyopathie sévère, avec laquelle le patient présente notamment un tableau neurologique avec une hypotonie axiale [8]. Chez l'enfant plus grand, il convient d'évoquer la glycogénose type III qui peut être responsable d'une fatigabilité à l'effort et associée à une cardiomyopathie [9].

Les pathologies mitochondriales par déficit en pyruvate carboxylase, qui sera toujours associé à une acidose lactique sévère [10], ou par déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale [11], peuvent donner des cardiomyopathies sévères. Il faudra évoquer ces dernières devant des signes cliniques *a priori* sans rapport les uns avec les autres (association illégitime).

>>> Trouble du rythme cardiaque

Les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras sont les principales MM responsables de troubles du rythme, voire de mort subite. Le diagnostic sera fait par l'analyse des acylcarnitines plasmatiques, réalisée de façon systéma-

tique devant tout trouble du rythme de l'enfant, surtout si celui-ci est déclenché par une période de jeûne ou une maladie intercurrente [7]. Les déficits en carnitine peuvent, eux, être responsables d'un syndrome du QT court [12]. Certaines pathologies, comme le déficit en *TANGO2*, un transporteur intracellulaire, peut associer un syndrome de Brugada et un syndrome du QT long [13].

4. Les signes musculaires – rhabdomyolyse

Les étiologies des rhabdomyolyses retrouvent une partie des causes métaboliques des atteintes cardiaques. Les taux de CPK sont supérieurs à 10 000 UI/L, et peuvent atteindre plusieurs centaines de milliers. Les déficits de la bêta-oxydation sont à éliminer systématiquement, surtout si la rhabdomyolyse est associée à une hypoglycémie sans cétose et/ou une atteinte cardiaque.

La mutation sur le gène *LPIN1*, récemment rapportée [14], est responsable de rhabdomyolyse sévère et brutale, mettant en jeu le pronostic vital, notamment du fait de l'hyperkaliémie associée. Une corticothérapie est recommandée dans cette indication. *TANGO2* a également été rapporté comme responsable d'épisodes de rhabdomyolyses [13].

5. Les signes hépatiques

Les atteintes hépatiques sont à envisager différemment selon l'âge de l'enfant et recouvrent les tableaux d'insuffisances hépatiques, d'hépatomégalie et d'ictère. Certaines pathologies sont accessibles à un traitement simple, voire à un régime d'exclusion.

>>> Nouveau-né/nourrisson

En dehors d'une défaillance multiviscérale, l'insuffisance hépatique néonatale doit faire évoquer plusieurs types de MM (sans oublier l'hépatite à herpès virus). Dans le cadre des MM, la sévérité du

tableau tranche souvent avec la faible élévation des transaminases.

L'hémochromatose néonatale [15] et les cytopathies mitochondriales [11] peuvent être responsables d'insuffisance hépatocellulaire néonatale sévère, au pronostic sombre. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une surcharge en fer dans les tissus (glandes salivaires notamment). Les atteintes de la chaîne respiratoire sont à nouveau fréquemment associées à des défaillances d'organes autre (cœur, rein, cerveau) et la mise en évidence d'acidose lactique, lactatorachie ou lactaturie.

La galactosémie [16], et la tyrosinémie de type I représentent deux pathologies métaboliques responsables d'un tableau d'insuffisance hépatocellulaire sévère et précoce. La galactosémie est due à une anomalie du métabolisme du galactose, apporté par le lactose, devra contraindre l'allaitement maternel et faire mettre en place une alimentation par un lait sans lactose. L'atteinte hépatique dans la tyrosinémie est due à l'accumulation d'un métabolite de la voie de dégradation de la tyrosine. Un traitement par nitisinone, associé à un régime hypoprotidique spécifique, permettra de nor-

POINTS FORTS

- Une pathologie métabolique peut décompenser à tous les âges de la vie, même en l'absence de symptômes préexistants, et peut toucher tous les organes.
- Un examen clinique retrouvant une particularité par rapport aux tableaux cliniques habituels doit faire évoquer la possibilité d'une pathologie rare, notamment métabolique sous-jacente.
- Une anomalie sur un bilan biologique simple, atypique par rapport à une situation fréquente, peut orienter vers une étiologie métabolique. Une acidose inexplicée, une hypoglycémie, la présence de corps cétoniques en l'absence d'hypoglycémie, une rhabdomyolyse sont des anomalies biologiques très évocatrices.
- Beaucoup de pathologies métaboliques sont traitables.
- Les centres de référence sont joignables pour enlever tout doute.

maliser rapidement l'état hépatique [17]. La fructosémie va apparaître plus tardivement, avec l'introduction de saccharose (fructose-glucose) dans l'alimentation. Elle associe une atteinte digestive (douleurs abdominales), hépatique (insuffisance hépatique), rénale (tubulopathie) et neurologique. La mise en place d'une éviction alimentaire du saccharose (les patients ont un dégoût spontané du sucre) permet la correction de l'ensemble des troubles.

>>> Enfant – Adolescent

Chez l'enfant, comme à tout âge de la vie, peut se manifester une atteinte hépatique due à une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale ; mais aussi des formes partielles de déficit du cycle de l'urée ou d'anomalie de la bêta-oxydation des acides gras. On parlait auparavant de syndrome de Reye.

Si, chez l'enfant plus grand, on retrouve principalement des atteintes hépatiques liées aux maladies par intoxication, quelques pathologies métaboliques peuvent avoir une révélation tardive, et il faudra systématiquement évoquer la maladie de Wilson devant une atteinte

I Revues générales

hépatique aiguë ou chronique chez tout enfant de plus de 2 ans.

6. Les hypoglycémies (tableau III)

Hors période néonatale, l'hypoglycémie est une cause fréquente d'admission aux urgences. On parle d'hypoglycémie lorsque la glycémie veineuse est inférieure à 2,75 mmol/L ou 0,50 g/L chez l'enfant.

Il s'agit d'une urgence thérapeutique le plus souvent, et le bilan étiologique doit être réalisé de manière concomitante au resucrage pour éviter de négativer les paramètres nécessaires au diagnostic. Le raisonnement diagnostique se fait en premier lieu sur la durée de jeûne précédent l'hypoglycémie. La glycémie est un paramètre très finement régulé par l'organisme. Elle

dépend initialement des ingestats alimentaires, puis, quand le jeûne se poursuit, de la mobilisation des réserves en glycogène hépatique et enfin de la néoglucogénèse à partir des acides aminés (alanine) issus de la protéolyse. Hormis ce cadre, en dehors des causes métaboliques, il convient de rechercher également les causes endocriniennes, ainsi que les causes médicamenteuses, volontaires ou non.

>>> Les hypoglycémies de jeûne court (ou survenant de façon anarchique)

Ces hypoglycémies sont toujours dues à un hyperinsulinisme [18]. Elles sont parfois sévères et ne sont pas accompagnées de cétose. Le diagnostic sera fortement suspecté devant la nécessité d'apport en glucose élevé (> 10-12 mg/kg/min) pour

maintenir une glycémie normale. Il faudra doser l'insuline et le peptide C au moment de l'hypoglycémie pour montrer l'hyperinsulinisme et ne pas passer à côté d'un syndrome de Munchhausen par proxy (administration exogène d'insuline).

>>> Les hypoglycémies de jeûne intermédiaire

Ces hypoglycémies surviennent dans un délai de trois heures (période néonatale) à six heures chez le grand enfant. Elles sont liées à l'impossibilité pour l'organisme de garder ses réserves en glycogène hépatique. Les glycogénoses hépatiques doivent être évoquées devant la triade : hypoglycémie – hépatomégalie (foie mou, difficile à palper) – acidose lactique. Dans la glycogénose de type I, le tableau biolo-

	Hyperinsulinisme	Glycogénoses	Déficit de la néoglucogénèse	Déficit de la bêta-oxydation des acides gras	Hypoglycémie cétotique
Horaire de survenue	Postprandial Anarchique	Jeûne intermédiaire	Jeûne prolongé	Jeûne prolongé	Jeûne prolongé
Hépatomégalie	+/-	++++	+	+/-	-
Acidose	-	+/-	++++	+/-	-
Cétose	0	+	+	0	++++
Test au glucagon	+++	-	-	+/-	-
Dosages hormonaux (GH, Cortisol)	Normaux	Normaux	Normaux	Normaux	Normaux
Signes associés	Macrosomie Apport sucre élevé	Neutropénie (type Ib) Myopathie (type III)	/	Insuffisance cardiaque Trouble du rythme cardiaque	Aucun
Confirmation diagnostique	Insuline/Peptide C	Lactate/acide urique Triglycérides Enzymologie	Biologie moléculaire Enzymologie	Profil d'acylcarnitines Carnitine libre et total CAOu	CAAp : alanine basse + AA ramifiés augmentés
Biologie moléculaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Principe de prise en charge	Diazoxide Somatostatine	Régime Éviction du jeûne	Éviction du jeûne	Régime spécifique Supplémentation en carnitine	Éviction du jeûne long (jusqu'à 5 ans)

Note : - : sans particularité, + : augmenté, +/- : présence ou augmentation possible, 0 : absence inadaptée. CAAp : chromatographie des acides aminés plasmatiques, CAOu : chromatographie des acides organiques urinaires.

L'hypoglycémie cétotique n'est pas une MM à proprement parler, mais la conséquence d'une dysrégulation des voies de dégradation des acides gras et des corps cétoniques. Elle est une cause fréquente d'hypoglycémie de jeûne long chez l'enfant, par mauvaise adaptation au jeûne. Elle se corrige généralement avec la croissance. Le bilan métabolique et endocrinien est sans particularité.

Tableau III : Tableaux cliniques associés à une hypoglycémie et bilan biologique étiologique.

gique comprend également une hypertriglycéridémie et une hyperuricémie [19].

>>> Les hypoglycémies de jeûne long

Lors d'un jeûne, la glycémie est maintenue grâce au processus de néoglucogénèse qui est réalisé à partir de substrats issus de la protéolyse pendant que le métabolisme énergétique est assumé grâce aux acides gras et à la cétoxygénèse. Ces processus sont sous la dépendance de stimulations endocriniennes (GH, cortisol, catécholamines).

La cause la plus fréquente dans ce cadre est l'hypoglycémie cétotique qui survient chez un nourrisson qui ne mange plus en raison d'une gastroentérite, par exemple. Cette hypoglycémie est liée à une difficulté d'adaptation au jeûne et non à une MM.

Dans les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras, l'absence de possibilité de synthèse des corps cétoniques est évocatrice du diagnostic. En raison de la dysfonction énergétique associée, le risque de défaillance cardiaque et musculaire, comme expliqué plus haut, peuvent engager le pronostic vital du patient. Le profil d'acylcarnitines sera l'élément clé du diagnostic [7].

Les anomalies de la néoglucogénèse sont des déficits qui rendent impossible la synthèse de glucose à partir de l'alanine issue de la protéolyse. Les patients vont présenter des hypoglycémies profondes associées à une acidose lactique et à une cétose [20]. Un pic de glycérol sur la chromatographie des acides organiques urinaires peut être évocateur.

7. Les autres signes

Il n'est pas possible de décrire toutes les situations cliniques d'origine métabolique, mais retenons que tous les organes peuvent être touchés et que des cheveux anormaux (maladies de Menkes) ou une atteinte vésiculo-bulleuse (porphyrie) peuvent révéler une MM. Il faudra donc

être curieux devant toute atypie clinique ou biologique afin de ne pas passer à côté d'une pathologie que l'on ne connaît pas car, bien évidemment, on ne peut pas toutes les connaître !

■ Conclusion

L'ensemble des organes peut présenter un dysfonctionnement secondaire à une erreur innée du métabolisme. Devant une symptomatologie urgente, il faudra savoir dépister les caractéristiques inhabituelles cliniques et/ou biologiques qui doivent faire évoquer une maladie métabolique. Il faudra savoir prescrire les examens de débrouillage et demander avis aux centres spécialisés dès que ce type de maladie est suspecté. Ces diagnostics sont d'autant plus importants que des traitements spécifiques efficaces existent pour un grand nombre d'entre elles.

BIBLIOGRAPHIE

1. De LONLAY P, DUBOIS S, VALAYANNOPOULOS V *et al.* Classification des maladies héréditaires du métabolisme, in *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*, Éd. Paris : Springer, 2013, p. 1-14.
2. De LONLAY P, DUBOIS S, VALAYANNOPOULOS V *et al.* Classification des maladies héréditaires du métabolisme, in *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*, Éd. Paris : Springer, 2013, p. 35-57.
3. HÄBERLE J, BURLINA A, CHAKRAPANI A *et al.* Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis*, 2019;42:1192-1230.
4. BAUMGARTNER MR, HORSTER F, DIONISI-VICCI C *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*, 2014;9:130.
5. RAMANTANI G, SCHMITT B, PLECKO B *et al.* Neonatal Seizures-Are We there Yet? *Neuropediatrics*, 2019;50:280-293.
6. BIGOT A, BRUNAULT P, LAVIGNE C *et al.* Psychiatric adult-onset of urea cycle disorders: A case-series. *Mol Genet Metab Rep*, 2017;12:103-109.
7. KNOTTNERUS SJG, BLEEKER JC, WUST RCI *et al.* Disorders of mitochondrial long-

chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018;19:93-106.

8. KOHLER L, PUERTOLLANO R, RABEN N. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics*, 2018;15:928-942.
9. KISHNANI PS, AUSTIN SL, ARN P *et al.* Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*, 2010;12:446-463.
10. MARIN-VALENCIA I, ROE CR, PASCUAL JM. Pyruvate carboxylase deficiency: mechanisms, mimics and anaplerosis. *Mol Genet Metab*, 2010;101:9-17.
11. RAHMAN S. Mitochondrial disease in children. *J Intern Med*, 2020;287:609-633.
12. J. ROUSSEL, LABARTHE F, THIREAU J *et al.* Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2016;13:165-174.
13. BÉRAT CM *et al.* Clinical and biological characterization of 20 patients with TANGO2 deficiency indicates novel triggers of metabolic crises and no primary energetic defect. *J Inherit Metab Dis*, 2021;44:415-425.
14. MICHOT C *et al.* LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat*, 2010;31:e1564-1573.
15. FELDMAN AG, WHITINGTON PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*, 2013;3:313-320.
16. DEMIRBAS D, COELHO AI, RUBIO-GOZALBO ME *et al.* Hereditary galactosemia. *Metabolism*, 2018;83:188-196.
17. CHINSKY JM, SINGH R, FICICIOGLU C *et al.* Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*, 2017;19.
18. ROSENFELD E, GANGULY A, DE LEON D. Congenital hyperinsulinism disorders: genetic and clinical characteristics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019;181:682-692.
19. KISHNANI PS, AUSTIN JE, ABDENUR P *et al.* Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 2014;16:e1.
20. LEBIGOT E, BRASSIER M, ZATER D *et al.* Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical and genetic features in French patients. *J Inherit Metab Dis*, 2015;38:881-887.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.