

# Intolérance aux protéines dibasiques (LPI) (déficit du cycle de l'urée)

**Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences**

Etiquette

En cas de vomissements, diarrhée, situation de jeûne:

**Risque de coma hyperammonémique**

## 1 BILAN EN URGENCE

**Ammonémie**, bilan hépatique, TP, ionogramme, urée, créat, glycémie, bilan hépatique, NFS, ferritine, fibrinogène, triglycérides, LDH, lipase, amylase. Bilan selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion.

## 2 TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan:

### A- Prise en charge systématique

- PAS d'acides aminés IV ni de protéines per os: **arrêt de l'alimentation ou alimentation hypoprotidique spécifique**
- Ne pas mettre de lipides IV initialement, à réévaluer à heures ouvrables avec le métabolicien avec le bilan.
- **Perfusion** à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards\* (pas de G10 pur)

| Age                         | 0-24 mois                 | 2-4 ans                  | 4-14 ans                   | >14 ans /adulte            | DEBIT MAX                         |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| <b>G10% + ajout d'ions*</b> | 6ml/kg/h<br>(10mg/kg/min) | 5ml/kg/h<br>(8mg/kg/min) | 3,5ml/kg/h<br>(6mg/kg/min) | 2,5ml/kg/h<br>(4mg/kg/min) | <b>120ml/h</b><br><b>(3L/24h)</b> |

\*ex: Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

**Si patient impossible à perfuser=> Sonde nasogastrique: préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits chacun en Y**

• En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible: à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue (préparation connue des parents selon feuille diététique)

- **Poursuivre** le traitement habituel par:
  - **Benzoate de sodium**(PO ou IV si vomissement) : 100 à 400 mg/kg/j sans dépasser 12g/24h
  - Et/ou **Ammonaps®**, **Ravicti®**, **Pheburane®** PO uniquement : 100 à 400 mg/kg/j chacun, sans dépasser 16g/24h
  - Pour les autres traitements, si non disponibles, à revoir à heures ouvrables (arginine, citrulline...)

### B- Si signes neurologiques sans attendre l'ammonémie ou si ammonémie > 100µmol/L

• **Benzoate de Sodium IV continu** : Débuter par une **dose de charge** 250 mg/kg sur 2 heures (**Max 8g sur 2h**) puis 250 à 500 mg/kg/24h (**Max 12g/24h**) (passer PO sur SNG en l'absence de voie d'abord). Prélever un contrôle de l'ammonémie juste avant de lancer la dose de charge, sans attendre le résultat.

## 3 AUTRES RISQUES POTENTIELS

L'intolérance aux protéines dibasiques, expose également à des risques d'autres pathologies intercurrentes, à rechercher selon les signes cliniques: **pancréatite**, **atteinte respiratoire** (décompensation de protéinose alvéolaire / fibrose pulmonaire), hématologique (**syndrome d'activation macrophagique**), **insuffisance rénale**... Ces atteintes d'organe sont à prendre en charge de manière symptomatique, sans spécificité liée au LPI, avec avis du spécialiste dédié si nécessaire.

## 4 SIGNES DE GRAVITE= Avis/transfert en réanimation

- **Coma** ou **absence d'amélioration neurologique** 3h après le début de la prise en charge
- et/ou **Hyperammonémie sévère (Nourrissons >200µmol/L - Enfant & Adulte >150 µmol/L)**
- et/ou rarement Insuffisance hépatique sévère: TP<30% facteur V<50%
  - **Débuter Ammonul®** (250 mg/kg/j) (arrêt du benzoate et du phénylbutyrate), de préférence sur KTC, max 12g
  - Dans l'attente, possibilité de dose de charge complémentaire d'Ammonaps: 250mg/kg Per Os (max 10g).
  - **Discuter hémodialyse**
  - **Concentrer la perfusion** (risque d'œdème cérébral) en maintenant les apports glucido-lipidiques et sodés [exemple: G30% qsp mêmes apports glucidiques que ci-dessus, NaCl 6 g/L (100meq/L), potassium et calcium selon ionogramme + sérum physiologique (NaCl 0.9%) en Y du sérum glucosé pour un apport total de **1.5 L/m<sup>2</sup>/j** (*Surface Corporelle = (4 x P + 7) / (P + 90)*)
  - *En réanimation: Mesures de neuroprotection et lutte contre les ACSOS*
  - Arginine chlorhydrate IV (seulement si per os impossible): 250 mg/Kg/24h (Max 12g/24h)

Retrouver la rubrique Urgence du site G2M



## 5 SURVEILLANCE

- Contrôle du bilan(NH3, TP, iono): à H4 si NH3>100µmol/L (puis réévaluation), à H6 ou H12 si NH3<100µmol/L selon contexte (vomissements, fièvre). Bilan de Syndrome d'activation macrophagique ou autre selon le bilan initial
- Dextro/4h: objectifs 1 à 1.8g/L. Si Dx >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager la réduction d'apports en sucre (25 à 50%) si hyperglycémie persistante malgré une insulinothérapie à 0.05 UI/kg/h et/ou l'apparition d'une hyperlactatémie > 3mmol/L

**PHYSIOPATHOLOGIE:**

L'intolérance aux protéines dibasiques expose le patient à une intoxication endogène par l'ammoniaque produit par la dégradation des acides aminés constituant les protéines. Il existe aussi un risque de **syndrome d'activation macrophagique**, de protéinose alvéolaire et/ou de fibrose **pulmonaire**, d'**insuffisance rénale** et de **pancréatite aigüe**. Le traitement oral habituel est celui de l'hyperammoniémie (fonction du patient) :

- o Benzoate de sodium et/ou Phénylbutyrate (Ammonaps®, Ravict®, Pheburane®) : 100 à 300 mg/kg/j pour chacun en 2 à 4 prises.
- o Citrulline et/ou arginine [sauf déficit en arginase] : 100 à 300 mg/kg/j pour chacun en 2 à 4 prises.
- o Régime hypoprotidique extrêmement strict: Cf. feuille «Régime de Croisière». Pour les formes les plus sévères, interdiction des viandes, poissons, oeufs, produits laitiers et céréaliers. Fruits et légumes autorisés en quantité mesurée et pesée. Compléments alimentaires: aliments hypoprotidiques, mélanges de vitamines et minéraux.

**CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION:**

- Maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, excès d'apports protéiques, **soit tout état de jeûne, de carence calorique, d'amaigrissement ou de catabolisme**.
- **Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation** car l'hyperammoniémie peut se majorer très rapidement. **Il s'agit d'une urgence:** transférer le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. **AGIR VITE** évite une hyperammoniémie majeure et des séquelles neurologiques: l'intensité et la durée du pic ammoniémie conditionnent le pronostic neurologique.

**SIGNES CLINIQUES DE DECOMPENSATION : Ne pas attendre ces signes!**

- Troubles neurologiques aigus (troubles de la vigilance, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, tremblements, mouvements anormaux ...).
- Ou signes digestifs (vomissements, anorexie, nausées ...).
- **Evolution vers un coma +/- convulsions et décès ou séquelles neurologiques graves si le traitement n'est pas mis en route rapidement.**

**CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES/ CONSEILS GENERAUX :**

**Interdits:** acide acétylsalicylique (aspirine), acide valproïque (dépakine®...). Corticothérapie: peser l'indication si durée >3j. pas de frein à l'usage de l'HSCH si nécessité réanimatoire.

- Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).
- Jeun prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC) ni chélateurs
- **Ne pas laisser le patient sans protéines pendant plus de 3 jours.** Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs. Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.
- **En cas d'hospitalisation** (ou de consultation aux urgences): les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.

**CHIRURGIE avec Anesthésie Générale:**

**ATTENTION ne jamais laisser le patient à jeun sans perfusion. Appliquer le protocole d'urgence avec la perfusion ci-dessus en préparation de la chirurgie.**

**AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS:**

° BENZOATE DE SODIUM IV : [Benzoate de sodium AP-HP 1g-10mL] ; ampoule 1g=10ml, à diluer volume à volume dans du G10%. Contient 7 meq de sodium par gramme de benzoate. Statut = préparation hospitalière.

° AMMONUL®: Recommandé sur voie centrale. Utiliser un filtre 0.22µm. Flacon 50mL=5g de benzoate de sodium et 5g de phénylacétate de sodium. Dilution dans du G10% pour obtenir une concentration de 10mg/mL. Contient 13,3 meq de sodium pour 10 ml de produit. Disponible en urgence. Statut d'autorisation d'accès compassionnel (AAC =ex-ATU nominative).

° ARGININE IV (seulement si administration orale ou entérale impossible) :

\*Dosage à 6,25% [Arginine (chlorhydrate) AP-HP 6,25%] : possible sur VVP. Statut: préparation hospitalière, pas d'AAC

\*Dosage à 21% [L-Arginine hydrochlorid 21 % B.BRAUN] : sur KTC. Diluer dans G5% ou sérum phy pour obtenir une concentration inférieure à 100 mg/mL en arginine. Statut AAC

**AIDE POUR LE REGIME:**

- Si exceptionnellement un biberon/repas manque lors d'une hospitalisation: donner un repas d'urgence sans protéine (pâtes hypoprotidiques, pain hypoprotidique avec beurre et confiture) ou si biberon: PFD1® / Energivit®: 1 cuillère mesure pour 30 mL d'eau (0,7 Kcal/ml)

- Si la composition du régime d'urgence en continu n'est pas connue: préparer une solution isocalorique avec [100g de PFD1® ou Energivit® ou Duocal® + 430ml d'eau] ou [80g de maltodextrine + 20ml d'huile + 425 ml d'eau] : préparations équivalentes 500ml=500Kcal, ajuster l'apport total aux besoins du patient. A revoir à heures ouvrables avec une diététicienne, notamment pour les apports calciques et ioniques (Na, K...).

**NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS**

Les numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques de :

La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

Les questions de secrétariat se traitent via le secrétariat médical en semaine ou par un e-mail adressé au médecin métabolicien référent du patient.

Certificat remis le

Dr