

PROTOCOLE HYPERAMMONIEMIE (Patient non connu)

1 DEFINITION ET SYMPTOMES

L'hyperammonémie correspond à l'élévation de l'ammoniac sanguin. Il constitue un déchet du métabolisme protéique dont l'épuration est réalisée au niveau du foie par le cycle de l'urée.

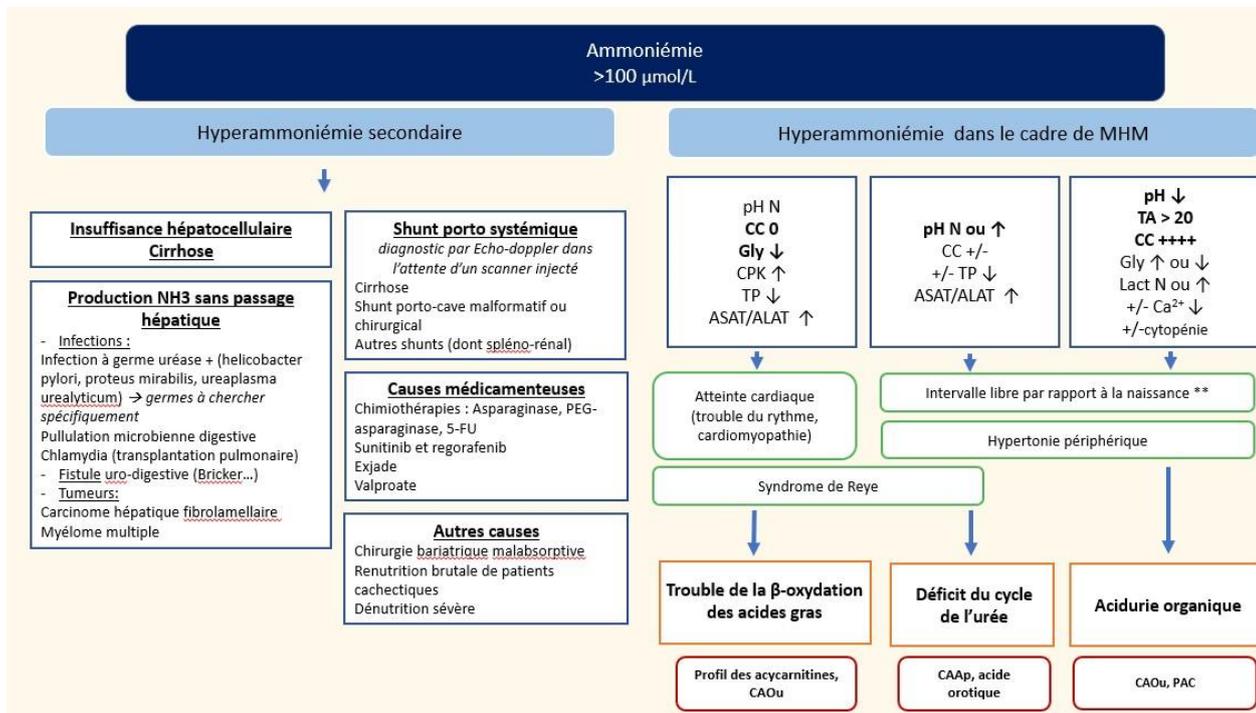
L'ammoniac a une **toxicité hépatique et cérébrale**. A ce titre, la prise en charge de l'hyperammonémie est une **urgence thérapeutique**. L'ammoniac est un toxique endogène, il est important de le mesurer devant toute situation pour laquelle un dosage de toxique exogène est indiqué, notamment devant tout symptôme neuro-psychiatrique ou hépato-digestif non compris.

La norme de l'ammonémie est <100 µmol/L chez un nouveau-né puis <50 µmol/L quelque soit l'âge. (facteur de conversion entre mg/L x 58,7= µmol/L)

L'ammonémie est le reflet du stock d'ammoniac et dépend donc du volume de distribution. Aussi, une hyperammonémie à 100 µmol/L n'aura pas le même degré de gravité selon l'âge du patient (risque plus important chez le grand que chez le nourrisson).

Les causes d'hyperammonémie peuvent être liées à :

- Une dysfonction primitive du cycle de l'urée (déficits du cycle de l'urée : OTC, CPS, NAGS, citrullinémie, acidurie argino-succinique, déficit en arginase)
- Une dysfonction secondaire du cycle de l'urée liée à une autre maladie héréditaire du métabolisme (MHM) : déficit de la bêta-oxydation des acides gras, acidurie organique, certains déficits de cétogénèse ou cétolyse, certaines cytopathies mitochondriales.
- A des causes secondaires (cf figure) : insuffisance hépatique, défaut de passage hépatique lié à un shunt porto-systémique (*augmentation des acides biliaires sériques*), intoxication endogène massive (infection à germe uréase +, pullulation microbienne digestive ou urinaire...), impact exogène médicamenteux sur le cycle de l'urée (chimiothérapie, autres traitements...), causes tumorales...



Retrouver la rubrique Urgence du site G2M



2 BILAN D'ORIENTATION METABOLIQUE EN URGENCE

Toute hyperammonémie chez un patient non connu justifie au minimum le bilan sanguin suivant afin d'éliminer une MHM : **gaz du sang, lactate sanguin, glycémie, cétonémie, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, CPK, bilan hépatique complet** (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale et conjuguée), **NFS-plaquettes, TP, facteur V, fibrinogène**

Cette situation justifie également d'un **bilan biochimique spécialisé** comprenant :

- chromatographie des acides aminés plasmatiques
- profil des acylcarnitines plasmatiques
- chromatographie des acides organiques urinaires
- acide orotique urinaire

Les prélèvements à la phase aiguë sont importants et il est nécessaire de les réaliser dès que possible dans la prise en charge, si possible avant toute introduction de traitement, sans toutefois le retarder.

3 TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE

Contrôler immédiatement l'ammoniémie et débiter les traitements sans attendre le résultat.

Chez l'adulte, si le diagnostic s'oriente d'emblée vers une cause d'hyperammoniémie secondaire et notamment une encéphalopathie hépatique liée à une cirrhose ou un shunt se référer au paragraphe C.

A. Perfusion de base

• PAS d'acides aminés IV ni de protéines per os: **arrêt de l'alimentation**

• **Perfusion** à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) sur une voie périphérique:

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)	120ml/h (3L/24h)

***ex:** Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... auquel il est nécessaire d'ajouter 2 g/L de NaCl afin d'avoir 6 g/L au total ou en l'absence de solutés disponibles, G10% + 6 g/L de NaCl et 2g/L de KCl

• Pas de lipides en prise en charge initiale **jusqu'à exclusion d'un déficit d'oxydation des acides gras**. Si indiqué, prescription de lipides 20% en Y

Age	0-24 mois	> 2 ans	DEBIT MAX
Lipides 20% (si besoin)	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	20ml/h (500ml/24h)

B. Traitements épurateurs de l'ammoniac : **Mettre le benzoate de sodium d'emblée et ajouter les autres épurateurs si disponibles.**

- **Benzoate de sodium** IV continu : Débiter 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'ammoniémie à la fin de la dose de charge. [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.
- Ammonaps PO uniquement, possible en continu sur SNG ou en 4 à 6 prises : dose de charge de 250 mg/kg (max 8g) puis 250 à 500 mg/kg/24h (**Max 12g/24h**). A associer au benzoate de sodium.
- **Carbaglu Carbaglu®** (N-carbamyl-glutamate) si disponible : dose de charge orale 50-100 mg/kg puis dose d'entretien 50 mg/kg/6 heures PO ou SNG (Max 8g sur 24h).

C. Traitement étiologique des causes secondaires

Introduction en plus du traitement chélateur, du traitement spécifique des étiologies secondaires:

- Pullulation microbienne digestive: Tixtar PO 500mg x2/j (adulte) ou 250 mgx2/j (enfant) :seulement après avis hépato chez l'adulte
- Pullulation microbienne urinaire: Flagyl (doses habituelles)
- Infection à germe uréase +: antibiothérapie ciblant les bactéries intracellulaires
- 5-FU et PEG-asparaginase: discuter d'un régime fructovégétarien au cas par cas, et possibilité d'encadrer les cures ultérieures par traitement chélateur.
- Avis spécialisé en hépatologie pour la prise en charge d'une cirrhose et/ou shunt et/ou Insuffisance hépatocellulaire
- Encéphalopathie hépatique chez l'adulte (en attendant avis hépatologique): Lactulose (lavement gastrique ou lavement de rétention puis relai oral selon posologie Vidal).

4 SIGNE DE GRAVITE/ PRISE EN CHARGE EN REA

- Coma ou absence d'amélioration neurologique 3h après le début de la prise en charge
- et/ou Hyperammoniémie sévère (Nourrissons >200 µmol/L - Enfant & Adulte >150 µmol/L)
- et/ou Insuffisance hépatique sévère
 - Débiter Ammonul® (250 mg/kg/j) (arrêt du benzoate et du phénylbutyrate), de préférence sur KTC, max 12g/24h
 - Dans l'attente, possibilité de dose de charge complémentaire d'Ammonaps: 250mg/kg Per Os (max 10g).
 - Discuter hémodialyse
 - **Privilégier l'apport sur voie centrale dès que possible pour concentrer la perfusion** (risque d'œdème cérébral) en maintenant les apports glucidiques 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/m²/j** ($Surface\ Corporelle = (4 \times P + 7) / (P + 90)$)
 - En réanimation : Mesures de neuroprotection et lutte contre les ACSOS

5 SURVEILLANCE

- Contrôle du bilan (NH₃, TP, ionogramme sanguin) : à la fin de la dose de charge de benzoate, puis toutes les 4 à 6 heures selon l'évolution. Correction des éventuels troubles ioniques (en particulier hypokaliémie dans les aciduries arginosucciniques)
- Dextro/4h: objectifs 1 à 1,8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0,01UI/kg/h, contrôle de dextros à adapter. 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.

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.