

DEFICITS DU CYCLE DE L'UREE

(Déficits en OTC, CPS, citrullinémie de type 1, acidurie arginino-succinique, déficit en arginase, syndrome

PATIENT PRIORITAIRE: NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

En cas de vomissements, diarrhée, fièvre, situation de jeûne
= Risque de coma hyperammonémique

Etiquette

Ne pas attendre les signes de décompensation, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous

Téléphone, uniquement si le certificat d'urgence n'est pas compris.



1 BILAN EN URGENGE

Ammoniémie, bilan hépatique, TP, ionogramme, glycémie, GDS, lactate. Bilan selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion.

2 TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENGE, sans attendre les résultats du bilan

A. Benzoate de Sodium = Epurateur d'urgence de l'ammoniac

- Si signes neurologiques sans attendre l'ammoniémie, ou si ammoniémie > 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'ammoniémie juste avant la dose de charge et administrer sans attendre le résultat.
- En l'absence de signe neurologique ou si ammoniémie < 100 µmol/L: **poursuivre le benzoate à la posologie habituelle** (PO ou IV si vomissements): 100 à 400 mg/kg/j sans dépasser 12g/24h

B. Perfusion d'urgence ou régime d'urgence / nutrition entérale: systématique quel que soit l'examen neurologique ou l'ammoniémie

- PAS d'acides aminés IV ni de protéines per os: **arrêt de l'alimentation ou alimentation hypoprotidique spécifique**
- **Perfusion** à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur)
- + Perfusion en Y de **lipides 20%**(ex. Médialipide, Intralipide) 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)
Lipides 20%	0,4 mL/kg/h (2g/kg/j)	0,3mL/kg/h (1,5g/kg/j)	0,3mL/kg/h (1,5g/kg/j)	0,3mL/kg/h (1,5g/kg/j)	20mL/h (500mL/24h)

*ex: Polyionique G10, Bionolyte G10, Glucidion G10 ; 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

- **Régime d'urgence** : En l'absence de troubles digestifs et si préparation diététique disponible : à la place de la perfusion, en nutrition entérale continue sur sonde nasogastrique ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)

C. Autres médicaments épurateurs par voie orale. Poursuivre les traitements habituels :

- **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...)

D. Possible hypokaliémie en cas d'acidurie argininosuccinique. Ex. crampes, fasciculations musculaires, trismus, iléus paralytique

3 SIGNES DE GRAVITE= Avis/transfert en réanimation

- **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**
 - **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:** continue pendant au moins 12 heures pour éviter le rebond (pas de dialyse intermittente)
 - **Pose d'une voie centrale pour 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/m²/j** (*Surface Corporelle = (4 x P + 7) / (P + 90)*)
 - **En réanimation : Mesures de neuroprotection et lutte contre les ACSOS**
 - Arginine chlorhydrate IV (seulement si PO impossible): 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h) (contre-indiqué si déficit en arginase).

Retrouver la rubrique Urgence du site G2M



4 SURVEILLANCE

- Contrôle du bilan (NH3, TP, iono) : à la fin de la dose de charge de benzoate, puis toutes les 6 heures si hyperammoniémie initiale.
- Si NH3<100 µmol/L: contrôle entre H6 et H12 selon contexte (vomissements, fièvre).
- Compenser une hypokaliémie (acidurie argininosuccinique).
- Dextro/4h: objectifs 1 à 1,8g/L. Si glycémie >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



DEFICITS DU CYCLE DE L'UREE

PHYSIOPATHOLOGIE:

Les déficits du cycle de l'urée exposent le patient à une intoxication endogène par l'ammoniac produit par la dégradation des acides aminés constituant les protéines.

Le traitement oral habituel peut être (fonction du patient) :

- Benzoate de sodium et/ou phénylbutyrate (Ammonaps®, Ravicti®, Pheburane®) : 100 à 300 mg/kg/j pour chacun en 2 à 4 prises.
- Citrulline (en fonction du déficit) et/ou arginine [sauf déficit en arginase] : 100 à 300 mg/kg/j pour chacun en 2 à 4 prises.
- Régime hypoprotidique extrêmement strict. 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** : technique 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 d'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'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) 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 oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs. **Ne pas laisser le patient sans apports protéiques pendant plus de 3 jours.** 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.
- Le phénylbutyrate (Ammonaps®, Ravicti®, Pheburane®) est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Risque d'hypokaliémie en cas d'accidurie argino-succinique.

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, et la poursuivre jusqu'à reprise d'une alimentation correcte (à voir avec le service référent)

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES MEDICAMENTS :

- 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 d'autorisation d'accès compassionnel (AAC =ex-ATU nominative).

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 maltodextridine + 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...).

MEDECINS REFERENTS ET NUMEROS :

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.

