

# PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DE LA FEMME ATTEINTE DE DÉFICIT EN OTC

PÉRIODE PRÉ-CONCEPTIONNELLE, GROSSESSE,  
ACCOUCHEMENT, POSTPARTUM, ALLAITEMENT.



[contact@filiere-g2m.fr](mailto:contact@filiere-g2m.fr)



# FICHE PATIENTE & ÉQUIPE SOIGNANTE

Rappel sur la pathologie : Protocole National de Diagnostic et de Soin (PNDS) :  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds\\_ucd\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf)

- NOM/Prénom/DDN de la patiente :
- Coordonnées de l'Équipe référente en Maladie Héréditaire du Métabolisme (MHM) :
- Noms-mails/téls équipe médicale référente :
- Noms-mails/téls équipe diététique référente :
- Nom/mail/ tél du secrétariat :
- Astreinte des Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) (en cas d'urgence) 24/24h :

**Ce protocole est destiné aux médecins et diététicien(nne)s et la remise d'une copie à la patiente est laissée à l'appréciation du médecin expert en maladies héréditaires du métabolisme.**

**La patiente est suivie régulièrement par l'équipe référente des maladies métaboliques héréditaires.**

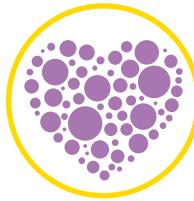
Une patiente ayant bénéficié d'une transplantation hépatique est guérie de sa maladie par déficit en OTC et n'est pas concernée par ce protocole de grossesse : joindre son hépatologue et l'équipe de greffe pour les \* problématiques dédiées, comme celles des immunosuppresseurs.

Attention, elle est vectrice de la maladie pour ses enfants (pathologie liée à l'X).

*La patiente doit être informée du champ de compétence de chacun des professionnels impliqués et de la nécessaire coordination et collaboration étroites entre les professionnels (accouchement dans une maternité niveau 3).*

*Sur le plan administratif, une centralisation des informations relatives au suivi de la grossesse est vivement recommandée :*

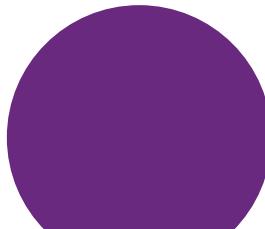
- *Détention du dossier médical par les femmes elles-mêmes (à présenter aux professionnels).*
- *Idéalement, activation par la patiente de « Mon espace santé » (DMP) et autorisation d'accès à son dossier numérique à tous les professionnels de santé concernés.*



# SOMMAIRE

---

- 1. DESCRIPTION DE LA MALADIE, TRAITEMENT, OBJECTIFS MÉTABOLIQUES.**
- 2. PRISE EN CHARGE DURANT LA PÉRIODE PRÉ-CONCEPTIONNELLE.**
- 3. PRISE EN CHARGE DURANT LA GROSSESSE : SUIVI, RÉGIME, PRÉPARER L'ACCOUCHEMENT.**
- 4. CONDUITE À TENIR EN CAS DE DÉCOMPENSATION DURANT LA GROSSESSE.**
- 5. PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DE L'ACCOUCHEMENT ET JUSQU'À 24H APRÈS.**
- 6. CONDUITE À TENIR POUR L'ENCADREMENT DU POST-PARTUM ± ALLAITEMENT.**



# DESCRIPTION DE LA MALADIE, TRAITEMENT, OBJECTIFS MÉTABOLIQUES.

## Description succincte de la maladie et de sa prise en charge :

*L'ornithine transcarbamylase (OTC) est une enzyme clé du cycle de l'urée et son déficit génère un risque de décompensation se traduisant par une hyperammoniémie ( $> 50 \mu\text{mol/L}$ ) avec, en l'absence de prise en charge, un risque d'évolution vers un coma hyperammoniémique. Il s'agit d'une maladie liée à l'X. En raison du type de mutation et du phénomène de lyonisation du chromosome X, en général 40 % des femmes peuvent être qualifiées d'asymptomatiques et 60 % de symptomatiques, avec des degrés de sévérité variable. Dans tous les cas, l'équilibre métabolique doit rester normal de la période préconceptionnelle jusqu'au post partum. La période du 1<sup>er</sup> T et jusqu'à la moitié du 2<sup>ème</sup> T, puis la période du post partum sont les périodes les plus à risque d'une décompensation métabolique, y compris chez les patientes considérées jusqu'ici comme porteuses asymptomatiques. Attention : la patiente est vectrice de la maladie pour ses enfants (maladie liée à l'X).*

[https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/11/05/g2m\\_fiche\\_diagnostique\\_cycle-uree-sept24.pdf.](https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/11/05/g2m_fiche_diagnostique_cycle-uree-sept24.pdf)

Situation de la patiente concernée par ce certificat (case à cocher) :

- Cette patiente est considérée actuellement comme porteuse asymptomatique.
- Cette patiente est symptomatique.

**NB : le caractère symptomatique est défini par :**

un antécédents de décompensation métabolique et/ou des signes cliniques chroniques\* et/ou des signes biologiques (NH3 et/ou glutamine à jeun, et/ou acide orotique urinaire au-delà des normes du laboratoire, une arginine et/ou une citrulline en-deçà des normes).

Une patiente qui spontanément se restreint en protéines naturelles est considérée également comme symptomatique.

\*Pour information : critères consortium UCD Symptomatique :

1 -  $\geq 1$  épisode NH3  $> 100 \mu\text{mol/L}$  avec signes cliniques OU 2 - au moins deux de ces critères : vomissements  $\geq 1/\text{mois}$ , intolérance protéine, épisode de léthargie, retard intellectuel/troubles apprentissages, examen neurologique anormal (hypotonie, spasticité, hyperréflexie, clonus), œdème cérébral,  $\geq 1$  migraine/mois, épisodes psychotiques.

## OBJECTIFS MÉTABOLIQUES :

**Objectifs métaboliques biochimiques hors grossesse, période pré conceptionnelle, grossesse, post partum et allaitement : identiques, quelle que soit la situation, càd :**

- Ammoniémie : normale.
- Glutamine si possible  $< 800 \mu\text{mol/L}$  à jeun.
- Arginine dans les normes.
- Absence de carence profonde en acides aminés essentiels : Citrulline et Arginine dans les normes.  
(dans certains centres, on veille à maintenir leurs concentrations  $> à la moitié de la norme inférieure$ ).

## TRAITEMENT :

Le traitement médicamenteux, le régime hypoprotidique strict, ainsi que la surveillance d'une patiente symptomatique sont gérés par l'équipe référente en maladie du métabolisme héréditaire.

**Le traitement habituel (régime et médicaments) de Madame ... comporte :**

- 
- 
- 

Ce traitement doit être maintenu tout au long de la vie. Pendant la grossesse, il pourra faire l'objet d'ajustement selon l'avis de médecin référent en métabolisme.

## PARTICULARITÉ DU TRAITEMENT ÉPURATEUR ET GROSSESSE :

**Il sera donné à chaque patiente les informations sur les bénéfices/risques du traitement. Chaque dossier peut être discuté en RCP.**

Quel qu'ils soient, ces traitements seront à signaler par l'équipe médicale à leur centre de pharmacovigilance.

### Rationnel :

Il existe un manque de données sur le risque de tératogénicité chez l'humain de l'usage des traitements épurateurs.

Nous proposons :

1. De maintenir (ou d'introduire si nécessaire) le benzoate de sodium (NaB) : utilisation pendant la grossesse au cas par cas possible avec prudence (Groupe médicaments et grossesses G2M\*), traitement à privilégier [Haberle et al, JIMD 2019 [Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision \(wiley.com\)](#) ; PNDS 2021 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds\\_ucd\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf)].
2. De considérer l'usage du phénylbutyrate de glycérol (=GBP ; RAVICTI®) plutôt déconseillée (Groupe médicaments et grossesses G2M\*) mais discuter en RCP la possibilité de le maintenir au cas par cas.
3. De contre-indiquer le phénylbutyrate de sodium (=NaP ; AMMONAPS®, PHEBURANE®) (Groupe médicaments et grossesses G2M\*).

#### Commentaire :

Les données publiées récentes des grossesses menées sous ces deux derniers traitements (3 sous GBP, 13 sous NaP) sont à ce stade rassurantes pour l'enfant mais limitées (Stepien KM et al, JIMD 2023) [The management and clinical outcomes of pregnancies in women with urea cycle disorders: A review of the literature and results of an international survey \(wiley.com\)](#).

Ainsi, chez les patientes traitées par NaP ou GBP avant la grossesse, l'équilibre maternel reste une priorité et la décision de modifier avant le projet ou en début de grossesse le traitement devra faire l'objet d'une discussion en RCP et dans tous les cas d'une surveillance rapprochée [un cas de décompensation métabolique à 22 SA a été rapportée chez une patiente : le NaP avait été stoppé (entre autre) en début de grossesse (Sysak R, diagnostics 2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204506/>)].

4. Enfin, il n'y a pas de contre-indication à maintenir ou instaurer une supplémentation par citrulline ou arginine.

\*Travail académique actuellement en cours « Groupe médicaments et grossesses G2M » (renvoi Observatoire du traitement : cf Azza



## PRISE EN CHARGE DURANT LA PÉRIODE PRÉ-CONCEPTIONNELLE.

### EN DEHORS D'UN PROJET DE GROSSESSE À COURT-TERME, POUR TOUTES LES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

- Proposer systématiquement à la patiente un suivi gynécologique :
  1. Mettre en place une méthode de contraception efficace (en cas d'instabilité métabolique périmenstruelle : contraception hormonale recommandée afin de réduire le risque de décompensation), contraception d'urgence (aucune contre-indication).
  2. Prévenir des risques d'Infections Sexuellement Transmissibles.
- Sensibiliser à l'importance d'anticiper un projet de grossesse pour optimiser l'accompagnement métabolique afin d'éviter tout risque de décompensation.
- Prévenir le médecin métabolicien rapidement en cas de grossesse non programmée et réaliser le bilan métabolique dédié.

### EN CAS DE PROJET DE GROSSESSE :

- Proposer une consultation de génétique clinique. Il existe un risque de transmission de 50% à chaque conception, avec en cas d'un fœtus de sexe masculin le risque d'une forme grave, à pondérer en fonction du génotype. Un conseil génétique est nécessaire pour informer sur le risque de transmission et sur les indications et enjeux du diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Consultation à coupler au cas par cas avec celle d'un pédiatre métabolicien (explication sur le traitement du nouveau-né en cas de fœtus porteur de la mutation ou de statut non connu à la naissance).
- S'assurer d'un suivi gynécologique régulier.
- S'assurer de la validité du protocole de soins ou le faire si nécessaire (ALD 17).

- Prévoir une consultation(s) pré-conceptionnelle(s) avec l'équipe de MHM (médecin et diététicien), l'obstétricien, et si possible en présence du conjoint.

**Son but :**

1. **Anticiper le risque maternel** de décompensation métabolique en cas de situation à risque pendant la grossesse ou lors du postpartum.
  2. **Rappeler les situations à risque de décompensation** (avant, pendant et après la grossesse) à la patiente et éduquer son conjoint ou ses proches : vomissements, intolérance alimentaire, perte de poids, fièvre, infection, mise à jeun, chirurgie, postpartum.... Attention : il peut exister parfois une légère déficience intellectuelle chez les patientes, justifiant d'être particulièrement vigilant sur l'éducation de l'entourage.
  3. Vérifier que la patiente possède son **certificat urgence** et connaît la gestion du traitement d'urgence.
  4. **Informier du risque de retard de croissance** potentiel du fait de la faible tolérance en protéine.
  5. Informer que l'accouchement sera programmé dans une **maternité de niveau 3** (réanimation accessible en lien avec l'équipe spécialisée de MHM, possibilité de dosage de l'ammoniémie 24/24h), à la fois pour la femme et pour l'enfant si porteur de la mutation ou si diagnostic anténatal non réalisé.
  6. Expliquer l'importance de prévenir rapidement l'équipe référente en MHM dès que la grossesse est connue.
- Maintenir un équilibre métabolique favorable (objectifs métaboliques biochimiques précisés (page 5 dans le document ou «onglet MALADIE») : validation du projet de grossesse par le médecin référent.
  - **Réaliser un bilan préconceptionnel métabolique et nutritionnel :** NH3, chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAA), bilan hépatique, TP, glycémie à jeun, numération formule sanguine, plaquettes, ferritine, créatininémie, zinc, sélénium, 25 OH vitamine D, acide folique, vitamine B12, bilan carnitine (homocystéine et acide méthylmalonique : optionnels). Traiter les carences.
  - Supplémentation en acide folique 0,4 mg/j (systématiquement jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> T de la grossesse, si nécessaire en omega 3 d'origine animale EPA et DHA (type OMACOR), selon avis diététicienne métabolique sur les données du régime alimentaire.

- Organiser avec le/la diététicien(ne) spécialisé(e) un ajustement du régime si cela est nécessaire.

### **Réévaluer les besoins nutritionnels régulièrement (ANSES 2021)**

Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
ou EFSA DRV Finder (europa.eu).

### **Besoins énergétiques : l'apport calorique (fourni par les repas et les aliments hypoprotidiques) est à adapter :**

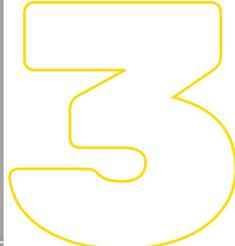
1. À l'IMC de la patiente (qui conditionne la prise de poids idéale projetée pendant la grossesse), mais les apports caloriques minimaux à respecter seront de 30-35 kcal/kg poids idéal/24h, sans être en deçà des apports habituels.
2. Idéalement au niveau de l'activité physique (NAP).

### **Besoins protéiques :**

1. Constitués d'apports en protéines naturelles, adaptés à la « tolérance maximale » de la patiente évaluée par l'équipe référente MHM.
2. Parfois associés à une supplémentation en acides aminés essentiels : il faudra alors la comptabiliser dans l'apport protéique total.
3. **Inform**er du risque de retard de croissance potentiel du fait de la faible tolérance en protéine, en l'absence d'une adaptation diététique régulière au cours de la grossesse.

La dispensation des aliments hypoprotidiques et des mélanges d'acides aminés (=statut de DADFMS, Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales) est assurée par une pharmacie hospitalière (PUI, Pharmacie à Usage Intérieur) via la rétrocession hospitalière. Cette dispensation se fait le plus souvent par l'AGEPS (pharmacie centrale de l'AP-HP).

- Poursuivre un suivi régulier par l'équipe de MHM dès lors que la patiente formule un projet de grossesse (à adapter au cas par cas en fonction du caractère symptomatique ou pas de la maladie, de l'existence d'un régime hypoprotidique ou de carences nutritionnelles sur le 1er bilan) : par exemple tous les 3 à 6 mois, rythme à ajuster selon avis médecin métabolicien référent).
- Prévenir rapidement l'équipe référente en MHM dès que la grossesse est connue.



# PRISE EN CHARGE DURANT LA GROSSESSE : suivi, régime, préparer l'accouchement.

## SUIVI

- Proposer le suivi obstétrical selon les recommandations des femmes de la population générale (cf. HAS) mais suivi obstétrical plus rapproché si risque de RCIU (régime hypoprotidique) et si patiente dite symptomatique sous traitement épurateur : suivi échographique dans un centre de diagnostic anténatal, avec échographies de référence pour les échographies du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, et éventuelles échographies de croissance mensuelles.
- Poursuivre le suivi métabolique avec un prélèvement sanguin mensuel (et cs trimestrielle) par l'équipe référente en MHM métabolique, à adapter en fonction du contexte de sévérité de la maladie.

### Proposer les prélèvements suivants :

- Mensuel chez les femmes symptomatiques (en plus du mensuel) : ammoniémie et chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAA).
- Trimestriel pour les femmes symptomatiques (en plus du mensuel) et les femmes asymptomatiques : ammoniémie, chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAA), bilan hépatique, TP, glycémie à jeun, numération formule sanguine, plaquettes, ferritine, ionogramme, créatininémie, zinc, sélénium, 25 OH vitamine D, acide folique, vitamine B12, bilan carnitine chez les patientes sous épurateurs (homocystéine et acide méthylmalonique : optionnels). Traiter les carences nutritionnelles.
- En urgence en cas de suspicion de décompensation métabolique (notamment vomissements répétés, page 5, onglet MALADIE).
- Rester dans les objectifs métaboliques (**objectifs métaboliques biochimiques précisés en page 5 «onglet maladie»**)
- Déclaration de la grossesse « sous traitement épurateur » au département de pharmacovigilance.
- Prescrire les antiémétiques si nausées, vomissements gravidiques et intolérance alimentaire secondaire, en l'absence de contre-indication : soit doxylamine, seule ou en association à la vitamine B6, soit le métoclopramide (NB : l'ondansetron est à éviter pendant le 1<sup>er</sup> T, selon les recommandations du CRAT en vigueur).

- Proposer si nécessaire un soutien psychologique.
- Définir avec l'équipe locale d'obstétrique et de réanimation le lieu d'hospitalisation de la patiente en cas de décompensation métabolique pendant la grossesse (service de médecine (équipe MHM) ou service grossesse pathologique où un régime diététique pourra être proposé (plateaux repas, ...).
- Pas de spécificité particulière de la maladie pour l'indication du dépistage du diabète gestationnel.

## ADAPTATION DU RÉGIME DURANT LA GROSSESSE

- **Adaptation des apports énergétiques :** une insuffisance d'apport énergétique entraîne un risque de catabolisme et donc une décompensation. Ce risque varie en fonction du caractère symptomatique ou non de la pathologie et en fonction de son degré de sévérité. Il faudra éviter la perte de poids en soignant les nausées gravidiques au premier trimestre et en optimisant les apports énergétiques à base de suppléments énergétiques hypoprotidiques (aliments naturels dépourvus de protéines et/ou voire compléments énergétiques glucido-lipidiques selon habitudes des équipes (ex : soda, duocal®, maxijul®, aliments hypoprotidiques). Fractionner l'alimentation au cours du nycthémère en répartissant les repas ou collation selon les périodes de nausées de la patiente. Favoriser la prise de repas froids. Ces apports sont aussi adaptés à l'IMC préconceptionnel et à la prise de poids maternelle durant la grossesse, mais ne doivent pas être en deçà des apports habituels de la patiente.

Ils sont fournis par les repas et par les aliments hypoprotidiques.

### Rappel

(Institute of Medicine. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines, 2009. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item 16 : Grossesse normale, besoins nutritionnels de la femme enceinte, 2010) :

Classification IMC	IMC	Prise de poids totale recommandée pendant la grossesse (kg)	Gain de poids par semaine aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres (kg/semaine)
Insuffisance pondérale	< 18,5	12,7 – 18,1	0,45 – 0,60
Poids normal	18,5 – 24,9	11,3 – 15,9	0,36 – 0,45
Surpoids	25 – 29,9	6,8 – 11,3	0,22 – 0,32
Obésité	> 30	5 – 9,1	0,18 – 0,27

**À titre indicatif, classiquement, les apports caloriques doivent être majorés progressivement au cours de la grossesse, surtout à partir du début du 2ème trimestre.**

Apports exprimés par rapport aux apports de bases hors grossesse (30-35 Kcal/poids idéal en kg), selon ANSES 2021 :

- + 260 kcal/j lors du 2ème trimestre
- + 500 kcal/j lors du 3ème trimestre

• **Adaptation des apports protidiques** : L'apport protidique total comptabilise les protéines naturelles ET d'éventuelles supplémentation en acides aminés essentiels (dans le cas où la patiente en prenait avant la grossesse).

**Il est proposé d'augmenter progressivement les apports quotidiens en protéines** (apports exprimés par rapport aux apports de bases hors grossesse) :

- **Concernant les patientes symptomatiques et sous un régime restreint en protéine** : l'augmentation des apports en protéines naturelles doit être prudente. L'apport « théorique » de l'augmentation des protéines au cours d'une grossesse « classique » (+9 g/jour lors du T2, +28 g/jour lors du T3) n'est donc pas adapté. Chez ces femmes, les apports en protéines sont parfois très bas (< 0.6 g/kg/j). Il est proposé, à partir du T2, d'augmenter par palier de + 2g de protéines naturelles par exemple toutes les 3 semaines (ex : en surveillant l'ammoniémie +/- CAA (glutamine) 1 semaine après 1 palier, selon les habitudes de l'équipe). La progression de l'apport en protéines pourra se poursuivre si les paramètres biochimiques métaboliques restent dans les objectifs attendus et elle pourra être guidée par les données de la CAA (Glutamine et acides aminés essentiels). L'apport en protéines ne dépassera pas les objectifs théoriques d'une grossesse « classique » sus-cités et se fera sans introduction d'éventuels aliments interdits (alternatives si nécessaires éventuellement à discuter avec l'équipe diététique)

Interprétation de la CAA pour guider l'apport en protéine : l'augmentation du taux de glutamine définira la limite de la tolérance ; la baisse du taux des acides aminés ramifiés définira le risque de carence protéique.

- **Concernant les patientes asymptomatiques** : les apports en protéines sont en général entre 0.8g/kg/j et 1g/kg/j. L'apport « théorique » de l'augmentation des protéines au cours d'une grossesse classique doit être progressif : cette période d'augmentation conduira à rapprocher si nécessaire la surveillance de l'ammoniémie (par exemple mensuelle) et maintenir dans tous les cas la surveillance trimestrielle de la CAA (Glutamine, AA ramifiés), sans dépasser l'apport « théorique » sus-cité (cf paragraphe ci-dessus). A ajuster au cas par cas.

**ATTENTION : la majoration des apports protidiques se réalise dans la limite de la tolérance mais augmente avec l'avancée de la grossesse (risque de RCIU et de décompensation si les apports sont insuffisants).**

Prévenir l'obstétricien qui adaptera le suivi échographique obstétrical.

## PRÉPARER LA PÉRIODE DE L'ACCOUCHEMENT ET DU POST PARTUM

- Se rapprocher de l'équipe soignante de la maternité en vue de la programmation de l'accouchement, transmission des documents aux équipes soignantes, mise en lien entre les différents intervenants.
- Discuter au cas par cas avec les obstétriciens de l'intérêt d'un déclenchement programmé à 39SA : pour éviter un accouchement à distance de l'équipe référente en MHM, que ce soit pour la mère (forme symptomatique ou pas) ou l'enfant s'il est porteur de la mutation ou si son statut génétique n'est pas connu.
- Pas de contre-indication pour les principaux traitements utilisés en cours de grossesse (antibiotiques, tractocile, mapakna, betamethasone) et en péripartum (prostaglandine, syntocinon, nalador, pabal, bricanyl, sulfate de magnésium, dérivés nitrés) mais une surveillance rapprochée de l'ammoniémie doit être proposée lors d'une corticothérapie ou usage d'un traitement ocytocique du fait du retentissement sur les protéines musculaires, rythme de surveillance à définir selon le contexte par le médecin métabolicien référent.
- Demander aux équipes d'anesthésie et obstétricale (dont IDE et sage-femme) de s'assurer :
  - d'un stock suffisant dans le service de maternité du traitement épurateur IV (benzoate de sodium, boîte contenant 10 ampoules de 10 ml : statut de préparation hospitalière), administrable sur voie veineuse périphérique, après dilution volume à volume dans du G10% (cf consignes protocole d'urgence partie IV).
  - d'un stock d'arginine 6,25% (flacon de 400 ml ; statut de préparation hospitalière). Attention, ne pas confondre avec des ampoules d'Arginine 21%.
  - de la connaissance du circuit de prescription de l'AMMONUL (benzoate de sodium 10% + phénylacétate de sodium 10%), administrable sur cathétérisme veineux central : vérifier la permanence d'un stock d'ampoules à la pharmacie de l'hôpital (PUI). Statut d'autorisation d'accès compassionnel (AAC = ex-ATU nominative).
  - **Pour les patientes symptomatiques : prescrire en avance à la patiente du benzoate de sodium en ampoule** pour administration IV, qu'elle devra apporter **en cas d'accouchement en urgence hors de la maternité niveau 3**.  
**ATTENTION, il s'agit d'une préparation hospitalière à aller chercher en pharmacie hospitalière (rétrécission).** Bien anticiper avec le pharmacien hospitalier car certaines PUI peuvent refuser la rétrécission au patient, étant donné la forme prescrite (la rétrécission au patient externe d'une forme IV n'est pas courante car réservée à l'usage hospitalier ou pour le domicile dans les cas où l'administration est réalisée par un professionnel de santé).

- Se renseigner sur la possibilité du dosage de l'ammoniémie dans les maternités les plus proches de son domicile en cas d'accouchement en urgence.
- Discuter et prévenir de la nécessité parfois d'un séjour plus prolongé à la maternité (7-10 jours) afin de surveiller le risque de décompensation hyperammoniémique en post-partum immédiat.
- Discuter avec la patiente du souhait d'allaiter. L'allaitement n'est pas contre-indiqué en l'absence de traitement épurateur mais justifie une surveillance supplémentaire du risque de décompensation théorique en cas d'insuffisance d'ajustement à l'augmentation des besoins caloriques.
  - En cas de prise de traitement épurateur, celui-ci doit être maintenu et l'allaitement est contre-indiqué, en l'absence de données suffisantes à ce sujet.
  - **Proposer une consultation avec le pédiatre métabolicien** en cas de fœtus porteur de la mutation ou de statut génétique non connu. L'équipe de génétique et le pédiatre métabolicien auront déjà discuté de l'intérêt ou non d'un DPN. La prise en charge néonatale adaptée est rédigée sous forme d'un protocole d'urgence pour l'enfant à naître, et mis dans le dossier de la patiente.



## CONDUITE À TENIR EN CAS DE DÉCOMPENSATION DURANT LA GROSSESSE.

En cas de signes cliniques suivants ou situations à risque suivantes, **hospitalisation immédiate (si possible en maternité niveau 3)** et dosage de l'ammoniémie en urgence :

- **Signes cliniques :**

nausées, vomissements, douleurs abdominales, propos incohérents, troubles neuropsychiatriques, troubles de la vigilance, troubles neurologiques focaux, épilepsie, coma).

- **Situations à risque :**

en cas de situations à risque\*, ne pas attendre les signes cliniques pour appliquer le protocole d'urgence.

\*situations à risque non spécifiques de la grossesse [catabolisme : vomissements (même si les vomissements sont étiquetés gravidiques du 1er T) ou intolérance alimentaire (quelque soit la cause), perte de poids, fièvre, infection, mise à jeun, chirurgie...] ou spécifiques à la grossesse [corticothérapie pour MAP, problème hémorragique, colique néphrétique, autres complications obstétricales..]

- Se référer au protocole d'urgence UCD : <https://www.filiere-g2m.fr/urgences>
- Collaboration étroite entre obstétricien, médecin métabolicien, urgentiste, anesthésiste et/ou réanimateur pour définir la prise en charge.

Même en situation de grossesse, nous ne préconisons pas de restriction à l'usage des traitements épurateurs mais précisons que l'utilisation du benzoate de sodium/phénylacétate de sodium (AMMONUL®) doit rester limitée aux situations d'hyperammoniémie sévère et uniquement en aigu (car pas d'autre alternative dans les situations les plus graves, sauvetage maternel).

- Monitoring foetal et stratégies globales de prise en charge d'urgence de la femme enceinte, sous avis du gynécologue obstétricien.



## PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DE L'ACCOUCHEMENT ET JUSQU'À 24H APRÈS.

- NOM/Prénom/DDN de la patiente :
- Maternité niveau 3, N° tél accueil d'urgence :
- Noms-mails/téls de l'obstétricien référent :
- Tél de l'obstétricien de garde :
- Nom/mail/tél de l'anesthésiste de garde d'obstétrique (selon usage local) :
- Nom/mail/tél du pharmacien :
- Tél service de biochimie routine urgence :
- Coordonnées de l'Equipe référente en Maladie Héréditaire du Métabolisme (MHM) :
- Noms-mails/téls équipe médicale référente :
- Noms-mails/téls équipe diététique référente :
- Nom/mail/tél du secrétariat :
- Astreinte équipe MHM (en cas d'urgence) 24h/24h :
- Nom / mail / tél (et tél astreinte d'urgence) du pédiatre métabolicien et du pédiatre de la maternité si le fœtus est connu porteur de la mutation ou si son statut génétique n'est pas connu.

### V.1 CAS DES PATIENTES « SYMPTOMATIQUES ».

#### 1) En cas d'arrivée « non programmée » mais bien dans la maternité initialement prévue, dès que la patiente informe de sa venue :

- Donner la consigne à la patiente de passer en régime d'urgence (régime connu de la patiente = sans aucune protéine) jusqu'à la mise en place de la perfusion hypercalorique à l'arrivée à la maternité.
- Maintien du traitement épurateur habituel.
- Appeler la pharmacie pour commander le traitement Benzoate IV en urgence, le biochimiste pour prévenir de doser en urgence NH3, le métabolicien (astreinte métabolisme si hors heures ouvrables), le diététicien spécialisé, et enfin le pédiatre de maternité si nécessaire (càd en cas de fœtus porteur de la mutation ou si son statut génétique est inconnu) : ce pédiatre reverra le protocole d'urgence du nouveau-né et se mettra en lien avec le pédiatre métabolicien si nécessaire.
- Puis suivre consignes en 3) à partir du point « bilan d'entrée ».

## 2) En cas d'arrivée « non programmée » dans une maternité de proximité autre que celle prévue initialement, prévoir, en plus du point 1) :

- Demander à la patiente d'apporter les ampoules de Benzoate de sodium en sa possession pour perfusion IV.
- Envisager si cela est possible un transfert urgent vers la maternité niveau 3 du centre de l'équipe référente en MHM après mise en place des perfusions indiquées au paragraphe 3).
- Contacter le médecin métabolicien référent (astreinte métabolisme si hors heures ouvrables) et l'équipe obstétricale référente habituelle (cf coordonnées supra).
- Puis suivre consignes paragraphe 3) à partir du point « bilan d'entrée ».

## 3) En cas de venue « programmée », jusqu'à la mise en travail et le transfert en salle d'accouchement ou la césarienne :

- Maintenir le régime de fin de grossesse.
- Maintenir le traitement habituel.
- Appeler les équipes référentes (métabolicien, diététicien, pharmacien, biochimiste et pédiatre si nécessaire).
- **Bilan d'entrée à l'arrivée** (à envoyer en urgence) :  
**Ammoniémie** (récupérer le résultat dans les 2h qui suivent), bilan hépatique, TP, Ionogramme, glycémie, **Chromatographie acides aminés plasmatiques**.  
**Attention : l'ammoniémie (tube EDTA) sur glace et la chromatographie des acides aminés plasmatiques (tube Hépariné) sont des dosages délicats = dosage en urgence.**

### Dès la mise en travail (mise à jeun) :

**1 - Perfusion hypercalorique** sur VVP après bilan sang et urines, à maintenir au moins 24 heures et jusqu'à la reprise de l'alimentation per os :

- **GLUCOSE 10% IV continu :**  
 Polyionique G10% au débit maximal de 120 ml/h (3 L/24h - 1200kcal/j)  
 (si polyionique G10% indisponible, mettre G10% avec NaCl 4g/l et KCl 2g/L)
- **LIPIDES 20% IV continu** (Medialipide ou Intralipid ou lvelip), débit 0,3mL/kg/h (max 20mL/h, 500mL/24h - 900 kcal/j)

**2 - BENZOATE DE SODIUM IV continu :** 250mg/kg/j soit max 12g/24h [Benzoate de Sodium AP-HP; Ampoule de 1g (=10mL) : à diluer volume à volume dans du G10%, contient 7 meq de sodium par g de benzoate].

**3 - Poursuivre le reste du traitement épurateur éventuel pris pendant la grossesse s'il avait été maintenu (phénylbutyrate de sodium ou de Glycérol) ainsi que l'arginine et/ou citrulline par voie orale si cela est autorisé par l'anesthésiste.**

**Rappel : contre-indication absolue aux Acides Aminés IV.**

**4-Surveillance biologique toutes les 6 heures pendant les 24 premières heures :**

**- Ammoniémie**

**- Dextro : objectifs 1 à 1.8g/L. Si Dx >2g/L, envisager l'insuline selon protocole habituel du service.**

**5-Rappeler le métabolicien en urgence si l'ammoniémie est élevée,**

qu'il y ait ou non des troubles neurologiques et SE REFERER au protocole d'Urgence : <https://www.filiere-g2m.fr/urgences>

(stock AMMONUL vérifié lors de la PARTIE III de ce protocole).

## V.2 CAS DES PATIENTES « ASYMPTOMATIQUES ».

**1) En cas d'arrivée « non programmée » mais bien dans la maternité initialement prévue, dès que la patiente informe de sa venue :**

- Appeler la pharmacie pour commander le traitement Benzoate IV en urgence, le biochimiste pour prévenir de doser en urgence NH3, le métabolicien (astreinte métabolisme si hors heures ouvrables), le diététicien spécialisé, et enfin le pédiatre de maternité si nécessaire, càd en cas de foetus porteur de la mutation ou si son statut génétique est inconnu : ce pédiatre appliquera le protocole d'urgence du nouveau-né prévu en amont par le pédiatre métabolicien.
- Puis suivre consignes en 3) à partir du point « bilan d'entrée ».

**2) En cas d'arrivée « non programmée » dans une maternité de proximité autre que celle prévue initialement, prévoir en plus du point 1) :**

- Envisager si cela est possible un transfert urgent vers la maternité niveau 3 du centre de l'équipe référente en MHM après mise en place des perfusions indiquées au point 3).
- Contacter le médecin métabolicien référent (astreinte métabolisme si hors heures ouvrables) et l'équipe obstétricale référente habituelle (cf coordonnées supra).
- Puis suivre consignes 3) à partir du point « bilan d'entrée ».

### 3) En cas de venue « programmée », jusqu'à la mise en travail et le transfert en salle d'accouchement ou la césarienne :

- Maintenir l'alimentation habituelle.
- Appeler les équipes référentes (métabolicien, diététicien, pharmacien, biochimiste) et pédiatre si nécessaire, en heures ouvrables si absence d'urgence (sinon, appel de l'astreinte métabolisme).
- **Bilan d'entrée à l'arrivée (à envoyer en urgence) :**

**Ammoniémie** (récupérer le résultat dans les 2h qui suivent), bilan hépatique, TP, ionogramme, glycémie, **Chromatographie acides aminés plasmatiques**.

**ATTENTION : l'ammoniémie (tube EDTA) sur glace et la chromatographie des acides AMINES plasmatiques (tube Hépariné) sont des dosages délicats = dosage en urgence.**

Dès la mise en travail (mise à jeun) :

#### 1) **Perfusion hypercalorique** sur VVP après bilan sang et urines, à maintenir au moins 24 heures et jusqu'à la reprise de l'alimentation per os :

- **GLUCOSE 10% IV continu** : Polyionique G10% au débit maximal de 120 ml/h (3 L/24h - 1200kcal/j) (si polyionique G10% indisponible, mettre G10% avec NaCl 4g/l et KCl 2g/L)
  - **LIPIDES 20% IV continu** (Medialipide ou Intralipid ou Ivelip), débit 0,3mL/kg/h (max 20mL/h, 500mL/24h - 900 kcal/j)
- Rappel : contre-indication aux Acides Aminés IV.**

#### 2) **La perfusion par le BENZOATE DE SODIUM** ne sera pas systématique et sera laissée à l'appréciation du métabolicien en fonction du cas de la patiente, mais à mettre dans tous les cas en urgence si l'ammoniémie revenait élevée à l'entrée de la patiente :

**BENZOATE DE SODIUM IV continu** : 250mg/kg/j soit max 12g/24h [Benzoate de Sodium AP-HP; Ampoule de 1g (=10mL) : à diluer volume à volume dans G10%, contient 7 meq de sodium par g de benzoate].

**3) Surveillance biologique toutes les 6 heures pendant les 24 premières heures**

- **Ammoniémie**
- Dextro : objectifs 1 à 1.8g/L. Si Dx >2g/L, envisager l'insuline selon protocole habituel du service.

**4) Rappeler le métabolicien en urgence si l'ammoniémie est élevée, qu'il y ait ou non des troubles neurologiques et SE RÉFÉRER au protocole d'Urgence : <https://www.filiere-g2m.fr/urgences> (stock AMMONUL vérifié lors de la PARTIE III de ce protocole).**



# CONDUITE À TENIR POUR L'ENCADREMENT DU POSTPARTUM ± ALLAITEMENT

## POUR TOUTES LES PATIENTES :

- **Il existe un sur-risque de décompensation métabolique avec hyperammoniémie, surtout dans les 10 premiers jours du post-partum** (non exclu jusqu'à 6 semaines de post partum).
- Causes :** involution utérine, difficultés alimentaires, infection, césarienne ou accouchement par voie basse prolongé ou compliqué, hémorragie. Ce sur risque existe aussi chez les patientes considérées asymptomatiques jusqu'ici.
- **PRÉVENIR le service : modification du régime après l'accouchement :** voir ci-dessous.

## VI.1 CAS DES PATIENTES « SYMPTOMATIQUES ».

### 1) Surveillance biologique :

- Ammoniémie quotidienne
- CAA à J1 et la veille de la sortie.

### 2) Avec l'accord du médecin référent :

- 24h après l'accouchement, envisager un arrêt progressif des perfusions de glucose et lipides, si reprise de l'alimentation per os sur au moins 2 repas consécutifs.
- Arrêt progressif de la perfusion IV de benzoate de sodium si ammoniémie normale.
- Relai par le traitement épurateur per os habituel le cas échéant.
- Réalimentation (service diététique métabolique spécialisé) :

**Régime de semi urgence** (50% de l'apport habituel des protéines d'avant grossesse) **pendant 48h après** la mise à jeun initiale puis, si ammoniémie normale : **reprise du Régime de croisière (= apport habituel des protéines d'avant grossesse)**.

Indication à rester hospitalisée 10 jours, à discuter au cas par cas.

### 3) Allaitements : pas de contre-indication formelle mais précaution selon la situation :

- Si la patiente suit des traitements épurateurs, ils sont considérés comme contre-indiqués à l'allaitement, sauf pour le NaP (Phénylbutyrate de sodium, AMMONAPS®, PHEBURANE®) selon les données du site de Lactmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588738/> (les autres traitements épurateurs n'y sont pas mentionnés).
- L'apport théorique de protéines est **jusqu'à + 19 g de 0 à 6 mois et + 13 g au-delà de 6 mois (par rapport aux apports lors du régime de croisière avant grossesse, Anses 2021, EFSA)** : reprendre les mêmes consignes de prudence et surveillance qu'au cours du 2ème trimestre (paragraphe III de ce protocole, rubrique « adaptation des apports protéiques »).
- La fatigue liée à l'allaitement peut être majeure et doit justifier une vigilance pour anticiper un risque de décompensation métabolique (qui sera détectée par l'ammoniémie quotidienne).
- Pas de contre-indication à l'allaitement pour l'enfant s'il n'est pas porteur de la mutation (s'il est porteur, à voir avec équipe pédiatrique MHM).

### 4) Retour à domicile :

- La surveillance de l'ammoniémie au domicile n'est pas d'emblée proposée mais à adapter au cas par cas, en fonction de la sévérité de la maladie, en fonction de l'entourage (repérage des signes cliniques de décompensation...).
- En cas d'allaitement, la fatigue peut être majeure et justifier une vigilance de l'entourage pour anticiper un risque de décompensation métabolique : il est conseillé un encadrement appuyé par l'équipe de métabolisme, par exemple en organisant un appel par la diététicienne de l'équipe métabolisme par exemple 1 à 2 fois par semaine le premier mois.
- En plus et selon les configurations locales, un soutien à domicile par les réseaux encadrant la périnatalité pourra être proposé.

### 5) Nouveau-né :

- si le statut génétique n'est pas connu ou s'il est porteur de la mutation, voir le protocole de prise en charge dédié établi par le pédiatre métabolicien au préalable et bientôt disponible sur le site de la filière-g2m (en référer au pédiatre métabolicien).

## VI.2 CAS DES PATIENTES « ASYMPOTOMATIQUES »

### 1) Surveillance biologique :

- CAA à J1 et la veille de la sortie

### 2) Avec l'accord du médecin référent :

- 24h après l'accouchement, envisager un arrêt progressif des perfusions de glucose et lipides, si reprise de l'alimentation per os sur au moins 2 repas consécutifs.
- Arrêt progressif de la perfusion IV de benzoate de sodium si elle avait été nécessaire, et si ammoniémie normale.
- Réalimentation (service diététique métabolique spécialisé)
- Reprise de son alimentation habituelle d'avant grossesse (indication théorique à rester hospitalisée 7 à 10 jours, mais délai plus court à discuter au cas par cas avec le médecin métabolicien).

### 3) Allaitement : pas de contre-indication

- L'apport théorique de protéines est jusqu'à + 19 g de 0 à 6 mois et + 13 g au-delà de 6 mois d'allaitement par rapport aux apports à son alimentation habituelle avant grossesse (pas de régime) : cet apport doit être progressif et la patiente pourra bénéficier de conseils diététiques à titre indicatif avant sa sortie et pourra justifier une surveillance des paramètres métaboliques, au cas par cas (cf paragraphe VI.1.4).
- La fatigue liée à l'allaitement peut être majeure et doit justifier une vigilance pour anticiper un risque de décompensation métabolique même si la patiente est jusqu'ici considérée asymptomatique.
- Pas de contre-indication à l'allaitement pour l'enfant s'il n'est pas porteur de la mutation (s'il est porteur, à voir avec équipe pédiatrique référente MHM).

### 4) Retour à domicile :

- La surveillance de l'ammoniémie au domicile n'est pas proposée mais éducation de la patiente et de son entourage pour repérer les signes cliniques évocateurs d'une décompensation, même si la patiente est considérée asymptomatique jusqu'ici.
- En cas d'allaitement, la fatigue peut être majeure et justifiera une vigilance de l'entourage pour anticiper un risque de décompensation métabolique : il est conseillé un encadrement appuyé par l'équipe de métabolisme, par exemple en organisant un appel par la diététicienne de l'équipe métabolisme par exemple 1 fois par semaine le premier mois.

- En plus et selon les configurations locales, un soutien à domicile par les réseaux encadrant la périnatalité pourra être proposé.

### 5) Nouveau-né :

- Si le statut génétique n'est pas connu ou s'il est porteur de la mutation, voir le protocole de prise en charge dédié établi par le pédiatre métabolicien au préalable et bientôt disponible sur le site de la filière-g2m (en référer au pédiatre métabolicien).