


**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
 Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

	<b>Prise en charge d'un nouveau-né/ enfant suspect d'une maladie héréditaire du métabolisme</b>		Codification : NNAT PM 52
			Version : 4
Emetteur : Néonatalogie	Rattachement : Processus 3.10.2	Date d'application : 26/02/2018	Pages : 1/10

Rédacteur(s)	Approbateur(s) (signature - date)	Gestionnaire	Destinataire(s)
* Lena DAMAJ * Claude BENDAVID	* Lena DAMAJ	* Fanny LEBAS	<input checked="" type="checkbox"/> Médecins <input checked="" type="checkbox"/> Réa Péd <input checked="" type="checkbox"/> Cadres de santé <input checked="" type="checkbox"/> Réa Néonatal <input checked="" type="checkbox"/> IDE / PDE <input checked="" type="checkbox"/> SI Néonatal <input checked="" type="checkbox"/> SC Néonatal

**Schématiquement : 4 types de maladies héréditaires du métabolisme ( MHM )**

- MHM par intoxication** : accumulation de métabolites toxiques secondaires à un déficit enzymatique.  
**Traitement** : épuration du toxique et mesures visant à diminuer sa production et augmenter son épuration.  
**Exemple** : déficits du cycle de l'urée, aciduries organiques, leucinose
- MHM par déficit énergétique** : souffrance des organes à forte consommation énergétique : foie, myocarde, cerveau, rein  
**Traitement** : support énergétique  
**Exemple** : déficits de la  $\beta$  oxydation des acides gras, mitochondriopathies...
- Maladies vitamino sensibles : épilepsies vitamino sensibles ( cf protocole spécifique)
- MHM par anomalies du métabolisme des molécules complexes (synthèse ou catabolisme).  
 Rarement une cause de PEC en Réanimation sauf décompensation de maladie connue  
**Exemple** : mucopolyccharidose, CDG syndromes....

Dilemme éthique : PEC de maladies traitables/ acharnement thérapeutique, séquelles sévères (notamment pour les comas avec  $\text{NH}_3 > 1000\mu\text{mol/L}$ )

**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

## 1- Arguments cliniques

### Période néonatale

Signes peu spécifiques :

- AEG
- Difficultés alimentaires vomissements
- Détresse respiratoire inexpliquée
- Déshydratation
- Hypotonie, convulsions, état de mal, troubles de conscience

Signes plus spécifiques :

- Dégradation **inexpliquée** état général
- **Intervalle libre +++** (qq heures à 1-2 j) peut être absent)
- **Atteinte neurologique** : tb de conscience, coma, troubles végétatifs, hypotonie axiale+ hypertonie périphérique +++, mouvements anormaux (pédalage, boxing)
- **Atteinte viscérale** : hépatique (tout type), cardiaque (cardiomyopathie, troubles du rythme), hématologique (cytopénie)
- **Odeur anormale** (corps, urines)
- **Dysmorphie** (anomalie métabolisme énergétique)

### Nourrisson/Enfant : 1/3 cas

- **Facteur déclenchant ++++** :
  - o infection,
  - o modification diététique (charge en protéines)
  - o instauration d'un traitement (Dépakine®)
  - o Chirurgie
- **Coma/ accès de vomissements**
- **Troubles du comportement**
- **Retard psychomoteur/ataxie intermittente**
- **Accès d'acidose et / ou cétose**
- **Hypoglycémies récidivantes**

**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
 Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

## 2- Bilan biologique en situation d'urgence

	Examens biologiques courants	Prélèvements pour examens spécialisés
<p><b>Veineux</b></p> <p><b>A prélever dans l'ordre numéroté</b></p>	<p><b>1 NFS</b> (tube EDTA bouchon violet)</p> <p><b>2 Points Redox*</b> (Lactate*, <math>\pm</math> pyruvate*, corps cétoniques*), <b>acides gras libres, glycémie et Ammoniémie*</b> :</p> <p>a) : Prélever un tube héparinate de lithium 5 ml (bouchon vert), homogénéiser et poser dans la glace ;</p> <p>b) : à l'aide du kit redox (à disposition au laboratoire) transférer immédiatement (délai de 5 minutes maximum) 1 ml de sang hépariné vers le tube contenant l'acide perchlorique, agiter et congeler (au laboratoire). (si possible, deux tubes redox peuvent être préparés)</p> <p>c) : Le sang restant dans le tube héparinate est transporté dans la glace au laboratoire pour réalisation immédiate de l'ammoniémie. Le restant y est centrifugé et décanté et congelé pour réalisation des acides gras libres à partir du plasma.</p> <p><b>3 Ionogramme, Ca, P, urée, créatinine, bicarbonates, acide urique, transaminases glycémie (bandelette + labo)</b></p> <p>(un tube héparinate de lithium avec gel bouchon vert ou vert clair)</p> <p><b>5 TP/TCA</b> (un tube citrate bouchon bleu ciel)</p>	<p><b>4 Plasma hépariné congelé</b> (pour chromatographie des acides aminés en particulier)</p> <p>: Prélever un tube héparinate de lithium 5 ml (bouchon vert), homogénéiser et poser dans la glace. Centrifuger immédiatement au laboratoire, décanter en 3 tubes de 1 ml et congeler à -20C°</p> <p><b>7 Sang sur papier buvard</b> (type test de Guthrie) pour acylcarnitines ou étude de l'ADN</p> <p><b>6 Sérothèque</b></p> <p>A préciser sur le bon (indication ? destination ?)</p>
<p><b>Artériel</b></p>	<p><b>Gaz du sang + lactate + cooxymétrie</b></p> <p>(seringue à héparinate de lithium) échantillon sans bulle et transporté dans la glace fondante</p>	
<p><b>Urines</b></p>	<p><b>Acétone, pH, glucosurie, protéinurie, ionogramme</b></p> <p><u>DNPH**</u></p> <p><u>Sulfitest®</u></p>	<p><u>Congeler les urines miction par miction à -20°C</u> (pour chromatographie des acides aminés et des acides organiques en particulier) (2 à 3 flacons)</p>

\* conditions de prélèvement particulièrement rigoureuses sans garrot (préciser si l'enfant se débat ou s'il présente des convulsions) : dans l'idéal, prélever sur cathéter+++.

**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
 Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

\*\* test de détection des acides alpha cétoniques très élevés dans la leucinoase (réaction colorimétrique, réactif au laboratoire de biochimie hôpital sud) examens effectués après appel du biochimiste de garde (idem pour le Sulfitest)

NB/

**Seuls les résultats en gras** sont rendus en urgence ; les autres paramètres sont réalisés au premier jour ouvrable suivant

Les items soulignés sont à prélever au moment de la crise aigue, même s'ils ne sont que prétraités au laboratoire. Ils permettent une confirmation à postériori. Prélevés à distance de la crise, ils peuvent se normaliser et masquer le diagnostic attendu.

### 3- Orientation diagnostique

Déficit	Acidose	Cétose	Glycémie	Hyper-lactatémie	Hyper-ammoniémie	Atteinte hépatique
Cycle de l'urée	0	0	N	0 ou ±	+++	+
Oxydation des acides gras	+	0 ou ±	↓↓	±	±	+
Catabolisme des acides aminés ramifiés Déficit cétolyse	+++ (sauf leucinoase)	+++	Variable	0 ou +	0 ou +	+
Carrefour du pyruvate Chaîne respiratoire	+++	+	N	+++	0 ou +	±
Néoglucogenèse Glycogénolyse Intolérance au fructose, au galactose	±	±	↓↓	0 ou +++	0	+++

### 4- PEC thérapeutique en urgence : 5 situations

#### a) Intoxication avec acidocétose

Etiologies : aciduries organiques /tb cétolyse

##### 1) Traitement nutritionnel :

- **Eviction complète des protéines** ( max 2 jours)
- Bloquer le catabolisme +favoriser l'anabolisme
- Apports énergétiques : sous forme **de perfusion glucido-lipidique sauf si doute avec déficit de beta oxydation des AG : perfusion glucidique.**
- Par voie IV : perfusion/ parentérale
- Discussion Insuline si hyperglycémie

**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

## **2)Hydratation**

- Risque d'hypovolémie : choc, insuffisance rénale  
Si Expansion volémique : Nacl 0.9%
- Solutés **isotoniques** ++++ (sinon risque de majoration de l'œdème cérébral)
- **Perfusion glucidolipidique ( sauf si beta oxydation AG non exclue : pas de lipides)**

Apports totaux = besoins pour âge +pertes

Nné : 130-150 ml/kg/j

GE : 60 ml/kg/j

- **Apports glucosés = production hépatique de glucose :**

Nné = 10mg/kg/min

GE = 5 mg/kg/min

- **Apports lipidiques : si pas d'arguments pour beta oxydation : 1-2 g/kg/J**

- **Ions =**

### **initialement pour un nouveau-né :**

Nacl: 7-10 meq/kg/j

Kcl :2-3 meq /kg /j

Ca : 0,5-1 meq/kg/j

P : 1meq/kg/j

Mg : 0,2 meq/kg/j

### **Puis ( adaptés aux ionogrammes sanguins)**

Surveillance

bilan Entrées/ sorties

ionogramme sanguin

### **Initialement pour un enfant :**

Nacl: 3-5 meq/kg/j

Kcl :2-3 meq /kg /j

Ca : 0,5-1 meq/kg/j

P : 1meq/kg/j

Mg : 0,2 meq/kg/

## **3) si hyper NH3**

Nné NH3 > 100µmol/L

Enfant NH3> 50µmol/l

Cf protocole hyperammoniémie

## **4) si hypoglycémie : cf protocole**

Médicamenteux

## **5) vitaminothérapie : toujours**

B1, B2, B8, B12 ( cf tableau 1 posologies)

B6, phosphate de pyridoxal et B9 : si tableau d'épilepsie réfractaire ( cf protocole convulsions néonatales)

**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
 Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

**b) Intoxication avec hyperammoniémie ( d'après Haberle et al, OJRD, 2012)**

Etiologies : déficit primitif du cycle de l'urée, aciduries organiques, déficit de la  $\beta$  oxydation des AG

**Seuils de traitement :**

Nné NH3 > 100 $\mu$ mol/L

Enfant NH3 > 50 $\mu$ mol/l

Ammoniémie ( $\mu$ mol/L	CAT chez patient non diagnostiqué	Commentaires/surveillance
<b>NH3 &gt; 100</b>	<b>Arrêt protéines</b>  <b>Perfusion glucido lipidique + ions :</b>  ( cf protocole acido cetose)	NH3/ 3 h  Glycémie/h
<b>100 &lt; NH3 &lt; 250</b>	<b>Benzoate de Na</b>  <b>L Arginine IV</b>  <b>Carbaglu</b>  <b>Carnitine , B8, B12</b>	NH3/ 3 h  Glycémie/h  Si hyperglycémie majeure et hyperlactatémie > 3 mmol/L diminuer perfusion de sucre
<b>250 &lt; NH3 &lt; 500</b>	<b>A jour Ammonaps( po) ou ammonul IV</b>  <b>Préparer HDF si encéphalopathie ou début précoce ( J1-J2)</b>  <b>Démarrer HDF si pas de diminution de NH3 en 3-6h</b>	NH3/ 3 h  Glycémie/h  Si hyperglycémie majeure et hyperlactatémie > 3 mmol/L diminuer perfusion de sucre
<b>500 &lt; NH3 &lt; 1000</b>	<b>Démarrer l'HDF</b>	NH3/ 3 h  Glycémie/h  Si hyperglycémie majeure et hyperlactatémie > 3 mmol/L diminuer perfusion de sucre
<b>NH3 &gt; 1000</b>	<b>Réflexion collégiale</b>	

**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
 Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

### Chélateurs de l'ammoniaque

Traitement	Sodium benzoate (Benzoate de Na)	Sodium PBA (Ammonaps®) / Sodium Phénylacétate (Ammonul®)	L Arginine Hydrochloride	N Carbamylglutamate (Carbaglu®)
Soluté de reconstitution	(G10%)	(G10%)	(G10%)	enteral/oral
Posologie	<b>250 mg/kg bolus en 90-120 min</b>  Puis : dose d'entretien 250- 500 mg/kg/j	<b>250 mg/kg bolus en 90-120 min</b>  Puis : dose d'entretien 250- 500 mg/kg/j	<b>250-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) bolus en 90-120 min</b>  Puis : dose d'entretien 250- 500 mg/kg/j	<b>100 mg /kg bolus par SNG</b>  Puis : dose d'entretien :25-62.5 mg/kg/6h

### c) Hypoglycémie : cf protocole

o En urgence : au décours d'une hypoglycémie : prélever insulinémie + peptide C et faire BU (recherche corps cétoniques). Le bilan complémentaire sera prescrit le lendemain

- Avec défaillance multiviscérale : déficit de la  $\beta$  oxydation des AG ++++

Il s'agit d'hypoglycémies sans ( ou peu de ) cétose avec atteinte cardiaque (tout type, tb du rythme, cardiomyopathie..) hépatique ( Reye) et /ou musculaire ( rhabdomyolyse)

PEC :

- Arrêt des lipides
- Apports glucidiques : Nné : 10-15 mg/kg/min ( si besoin G30% sur KTC)
- o Si besoin Insuline pour maintien d'une glycémie normale et blocage de la lipolyse
- o L carnitine (Levocarnil® à doses modérées : **10-50 mg/kg/j**)
- o Situation stabilisée :
  - Exclusion des lipides jusqu'au diagnostic
  - baisse des apports glucidiques  alimentation entérale
  - réintroduction des protéines (surveillance BH et NH3)

**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

#### **d) Insuffisance hépato cellulaire**

- Autres troubles métaboliques à rechercher :
  - o Cytolyse
  - o Hypoglycémie
  - o Hyperlactatémie
  - o Cétonurie
- PEC symptomatique :
  - o réanimation /ventilation,
  - o Correction hypoglycémie, PFC....
- **Alimentation dépourvue de fructose, galactose, protéines**
- **Réévaluation clinique et biologique au bout de 24- 48h**
  - o Amélioration : fructosémie ou galactosémie+++ , réintroduire prudemment les protéines
  - o Stabilisation/aggravation : tyrosinémie++++ : régime limité en protéines ( 1g/kg/j), exclure galactose et fructose ( toxicité hépatique).  
Si diagnostic confirmé : NTBC® : 0.6 à 1mg/kg/j

#### **e) Détresse neurologique isolée (biologie normale)**

- Leucinose : test DNPH (recherche acides alpha cétoniques) positif et CAA sang (présence d'alloisoleucine)  
La PEC thérapeutique initiale **est la même que pour une situation d'acido cetose.**
- Convulsions cf protocole spécifique :
- Hyperglycinémie sans cétose : tt symptomatique (essais thérapeutiques)

**Vitaminotherapie : toujours ++++ B1, B2, B8, B12 ( cf tableau 1)**

-

#### **f) Acidose métabolique :**

A ne corriger que si pH reste < 7 malgré réa initiale bien conduite et **instabilité hémodynamique.**

Ex : Bicarbonate de Na, 1 meq / kg soit 2 mL/kg de Bicarbonate de Na 42 % sur 12 h

Ne pas oublier de déduire le volume et le sodium de la perfusion totale.

Si acidose lactique majeure à l'entrée et si elle se majore suite à la mise en place de la perfusion de glucosé, !  
hyperlactatémie primitive (anomalies carrefour du pyruvate ou mitochondriopathie). Il faut diminuer progressivement les apports en glucose. Certaines formes sont sensibles à la vitamine B1 ou B6 (voir tableau vitamines)



**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
 Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

**Vitaminotherapie : toujours : B1, B2, B6, B8, acide folinique , B12 ( cf tableau 1)**

- Tableau 1 : Principaux médicaments utilisables en urgence pour le traitement d'un enfant suspect de maladie héréditaire du métabolisme

Molécule (Nom commercial®)	Présentation	Voie	Posologie*	Indications
Thiamine, B1 (Bénerva®)	Cp 250 mg Amp. 1mL = 100mg	PO IM	10-50 mg/j	Leucinose, hyperlactatémie (déficit PDH)
Riboflavine, B2 (Béflavine®)	Cp 10 mg	PO	20-40 mg/j	Ac. glutarique, déf. β- oxydation des acides gras
Pyridoxine, B6 (Bécilan®)	Amp. 5mL = 250mg	PO  IV (SCOPE/ REA)	30mgkg/j en 3 fois  100 mg/j	Convulsions pyridoxino- dépendantes
Phosphate de Pyridoxal		PO	30 mg/kg/j en 3 fois	Convulsions pyridoxino- dépendantes
Biotine, vit B8 (Biotine®)	Cp 5mg Amp. 1mL = 5mg	PO IM, IV	10-50 mg/j	Ac. propionique, déf. multiple en carboxylase, déf. pyruvate carboxylase
Acide folinique, (Lederfoline®)	Amp. 2mL = 5mg	IV	3-5 mg/kg/j	Convulsions folate- dépendantes
Cobalamine, B12 (Dodecavit®)	Amp. 2mL = 1mg (il est possible de faire l'ampoule de B12 IM en IV)	IM, IV	1-2 mg/j	Ac. Methylmalonique Déficit en cobalamine
L-carnitine (Levocarnil®)	Amp. 10mL = 1g Amp. 5mL = 1g	PO IV	20-100 mg/kg/j  100-200 mg/kg/j	Ac. organique, déf. β- oxydation des acides gras, hyperlactatémie
L-glycine	Poudre	PO	250 mg/kg/j	Ac. isovalérique

\* Attention : la posologie des vitamines est parfois en mg/jour, indépendamment du poids du patient.  
 Ac. : acidurie. déf. : déficit.

**2018 MISE A DISPOSITION des protocoles médicaux du CHU de Rennes : filière pédiatrique**  
Ces protocoles mis à disposition des partenaires du réseau périnatal 35 sont fournis à titre indicatif, ils n'ont pas été validés par la direction du réseau et à ce titre n'engagent pas sa responsabilité. Les textes sont relayés *in extenso*, ils ne peuvent en aucun cas être modifiés ni diffusés hors contexte.

## **Protocole de prise en charge d'un enfant en décompensation aiguë d'une maladie métabolique connue (déficit du cycle de l'urée ou acidurie organique)**

**Les patients ont normalement vers eux un protocole d'urgence avec le bilan à réaliser** en cas de décompensation et la **prise en charge thérapeutique** à mettre en place.

Pour les patients rennais, ces protocoles sont dans le classeur aux urgences

En pratique :

Si argument cliniques et biologiques pour une décompensation d'un déficit du cycle de l'urée ou acidurie organique

### **1- Patient suivi à Rennes : cf classeur et protocole de prise en charge en urgence**

- Bilan sanguin
- Régime d'urgence (ou DUOCAL ® si biberonnerie fermée et si les parents n'ont pas les composants du régime vers eux) per os ou par SNG ou par gastrostomie
- Si vomissements ( ou pose de SNG difficile, grand enfant) : pose de voie veineuse périphérique pour perfusion polyionique G10% ( besoins selon l'âge) + Intralipides ( Medialipides : 1-2 g/kg/j de lipides)

### **2- Patient non suivi à Rennes :**

- Bilan sanguin
  - Régime d'urgence (ordonnance vers lui) (ou DUOCAL ® si biberonnerie fermée et / ou si pas d'ordonnance, et si les parents n'ont pas les composants du régime vers eux) per os ou par SNG ou par gastrostomie
  - Si vomissements (ou pose de SNG difficile, grand enfant) : pose de voie veineuse périphérique pour perfusion polyionique G10% ( besoins selon l'âge) + Intralipides ( Medialipides : 1-2 g/kg/j de lipides)
- **Dans tous les cas : prendre avis en urgence auprès du centre de compétence/référence suivant l'enfant**
- **Numéros utiles :**
- L.Damaj poste 63206 / secrétariat génétique : 02 99 26 67 44
  - Hôpital Necker enfants –Malades (AP-HP) ( Centre de Référence) : 01 44 49 40 00 ( demander metabolicien d'astreinte)