



Filière G2m

Maladies héréditaires du métabolisme

Maladies rares

Pascale de LONLAY, médecin coordinateur filière G2m, responsable du centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme CHU Necker AP-HP Paris



Maladies héréditaires du métabolisme : définition



Filières de santé dédiées aux maladies rares



Rare diseases: 25 million people in Europe, 3 million in France (4.5% of the population).
Inherited metabolic disorders (IMDs) are individually rare but collectively encompass over 1,000 genetic disorders, with a cumulative incidence of 1 in 800 births

23 filières créées en 2014

Mission: structurer l'offre de soins pour les maladies rares
En réponse à des Plans Nationaux Maladies Rares successifs
Financées et pilotées par le Ministère des solidarités et de la Santé



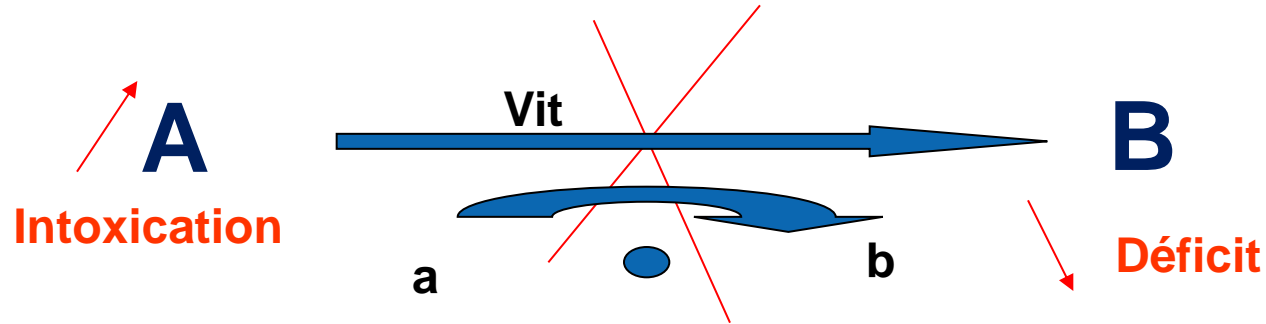
G2m regroupe 69 centres de référence (21) ou de compétence (48), >1000 professionnels (santé, labo, recherche, structures éducatives et sociales, des universités) et > 30 associations de patients et d'aidants

Missions: accompagnement des professionnels de santé pour la prise en charge des patients, amélioration de l'urgence, réduction de l'errance et impasse diagnostiques, amélioration de l'accès aux traitements existants et émergents, optimisation de la recherche et de l'innovation thérapeutique, information et formation des professionnels, patients et entourage

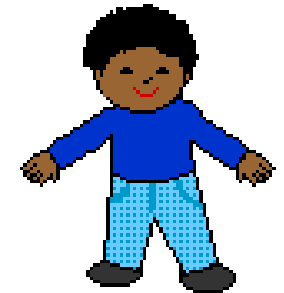
3 réseaux européens pour G2m

Maladies métaboliques

Déficit sur une voie biochimique



Déficit complet



Déficit partiel



Urgence, tout organe, dosages biochimiques, maladies traitables, 9 dépistées



INTOXICATION AIGUE (Protéines, sucres)

Accumulation d'un composé toxique suite à un bloc
Pas de conséquence sur le développement foetal
Symptômes après un intervalle libre
Signes cliniques neuro(psy) caractéristiques - foie
Traitable

Penser à une
maladie
d'intoxication

Neuro-Foie

Circonstances déclenchantes (infections, alimentation)

Penser à une
maladie énergétique
Traitable

HypoG cœur muscle

MALADIES ENERGETIQUES

Défaut de production ou d'utilisation énergétique
Tous les organes
conséquence sur le développement foetal possible
Peu sont traitables – les connaître

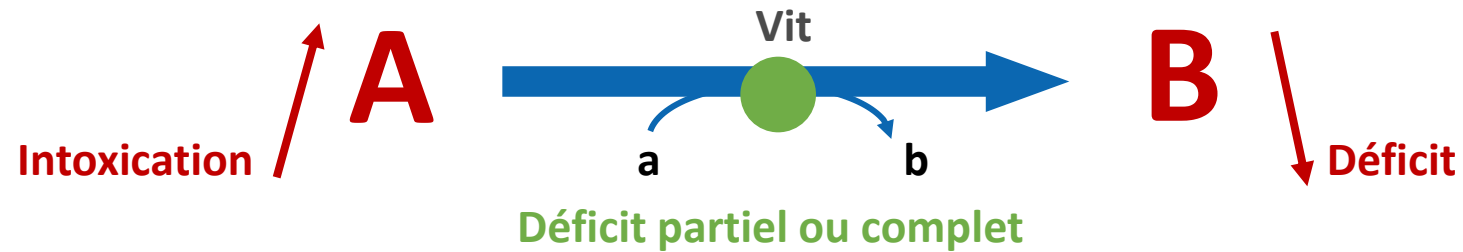
Circonstances déclenchantes

MOLECULES COMPLEXES

Maladies d'organelles (trafficking, processing)
conséquence sur le développement foetal
Pas de circonstance déclenchante
Symptômes permanents, progressifs
Enzymothérapies

« Pas d'urgence »
Fixé, neuro, foie, TD, rein, os...
Thérapies innovantes

Maladies héréditaires du métabolisme (MHM) = Déficits sur une voie biochimique



+ DE 1800 MALADIES

MALADIES PAR INTOXICATION

- Accumulation d'un composé toxique / protéines ou sucres
- Symptômes après un intervalle libre
- Signes neurologiques - foie
- Traitables
- **Décompensation lors des fièvres**




MALADIES DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

- Défaut de production ou d'utilisation énergétique
- Atteintes de tous les organes
- hypoglycémie, foie, cœur, muscle
- Certaines traitables
- **Décompensation lors des fièvres**

MALADIES DU MÉTABOLISME DES MOLÉCULES COMPLEXES

- Maladies d'organelles : lysosome, peroxyosome, golgi, reticulum endoplasmique...
- Pas de décompensations lors des fièvres sauf CDG
- **Certaines particularités**

Classification des maladies héréditaires du métabolisme selon leur conséquence sur l'organisme

	<i>sous-groupes</i>	<i>exemples de maladies</i>
 MALADIES PAR INTOXICATION ENDOGÈNE	<ul style="list-style-type: none">▪ Les aminoacidopathies▪ Les aciduries organiques▪ Les déficits du cycle de l'urée▪ Les anomalies du métabolisme du galactose et du fructose▪ Les maladies des métaux	Leucinose Phénylcétonurie Tyrosinémie Homocystinurie Déficit en Ornithine TransCarbamylase (OTC) Galactosémie congénitale Acidémie méthylmalonique ...
 MALADIES DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE	<ul style="list-style-type: none">▪ Les déficits de la chaîne respiratoire▪ Les déficits de l'oxydation des acides gras▪ Les déficits de la néoglucogenèse▪ Les déficits du métabolisme des corps cétoniques▪ Les glycosénoses▪ Les hypoglycémies induites par hyper-insulinisme	Déficit en Pyruvate DésHydrogénase (PDH) Déficit de la β -oxydation des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) Déficit de la β -oxydation des acides gras à chaîne longue Glycogénose Type 1, Type 3 Déficit de la cétolyse ...
 MALADIES DU MÉTABOLISME DES MOLÉCULES COMPLEXES	<ul style="list-style-type: none">▪ Les maladies des lysosomes▪ Les maladies des peroxyosomes▪ Les erreurs de la glycosylation des protéines▪ Les erreurs de la synthèse du cholestérol▪ Les erreurs du métabolisme des polyols▪ ...	Maladie de Fabry Maladie de Gaucher Maladie de Niemann-Pick Maladie de Pompe Mucopolysaccharidoses Maladie de Refsum Adrénoleucodystrophie liée à l'X ...

Site internet « Filière G2m »

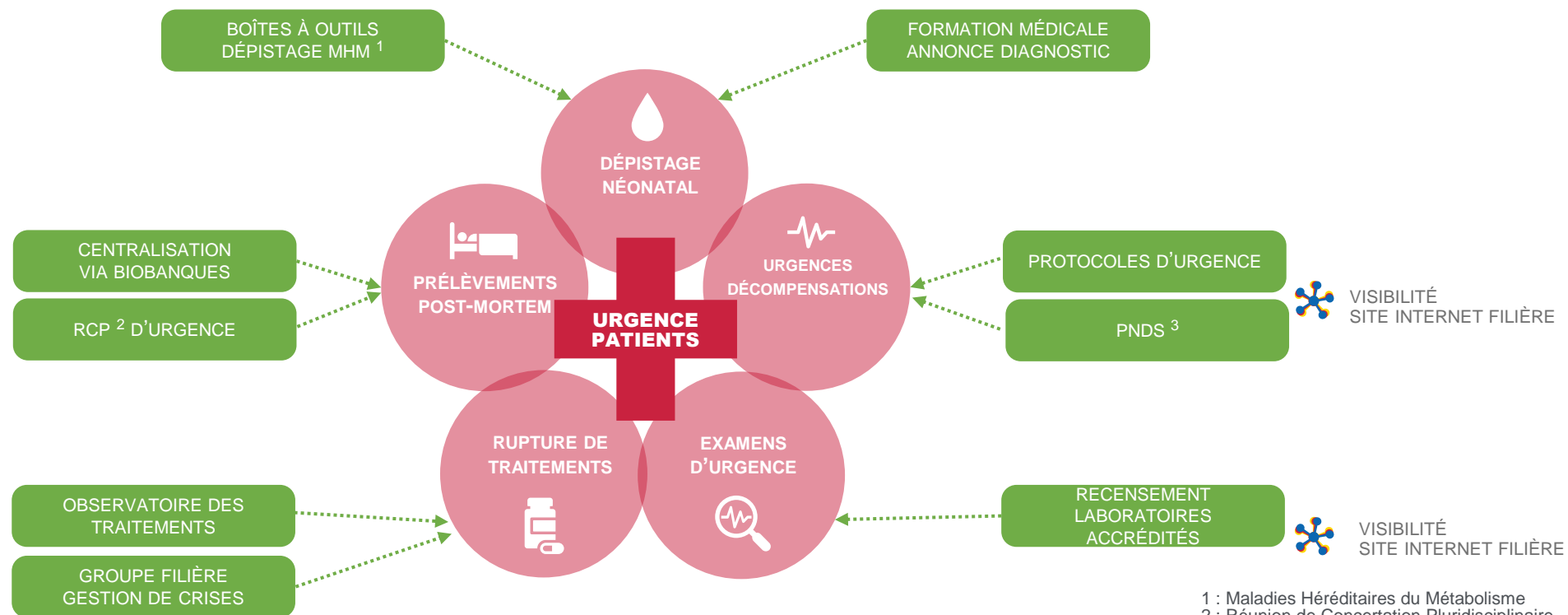
Particularités de la filière G2M : L'urgence



Nos actions phares

L'AMÉLIORATION DE L'URGENCE PATIENTS

Cette action résulte de la convergence de plusieurs actions et concernent plusieurs domaines.



1 : Maladies Héréditaires du Métabolisme
2 : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
3 : Protocole National de Diagnostic et de soin



Particularités de la filière : diversité des traitements



**MÉDICAMENTS DONT
VITAMINES/ÉLÉMENTS TRACES ET
THÉRAPIES INNOVANTES**



**DIÉTÉTIQUE
(DADFMS)**



SAIGNÉES



GREFFES



**SOINS DU POLYHANDICAP
SOINS PALLIATIFS**

Importance du traitement par préparations magistrales, vitamines et DADFMS = spécificité G2m



Quand penser à une maladie d'intoxication protéique à révélation néonatale

Néonatalogistes, parfois pédiatres de ville

• Intervalle libre

- Grossesse normale, nouveau-né eutrophe (placenta = épurateur)
- Examen clinique J1 normal
- Intoxication (endogène + exogène): accumulation du produit A en amont du déficit
 - Neurologique
 - Coma progressif: J3 – J30
 - Refus de boire, dort beaucoup > coma
 - Hypotonie axiale, MAIS hypertonie périphérique
 - Hépatique
- (Odeur de pied pour AIV, « sirop érable » pour leucinose)



Bilan simple

Ionogramme - Bicarb

(TA)

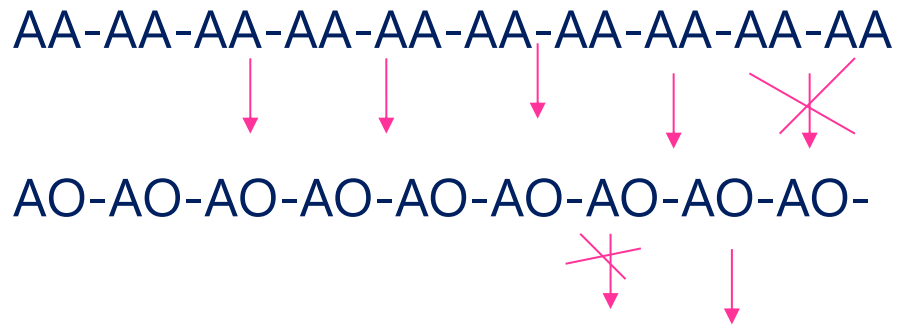
NH₃

(Lactate)

BHC

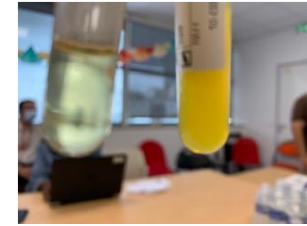
Bandelette u

Maladies d'intoxication protéique



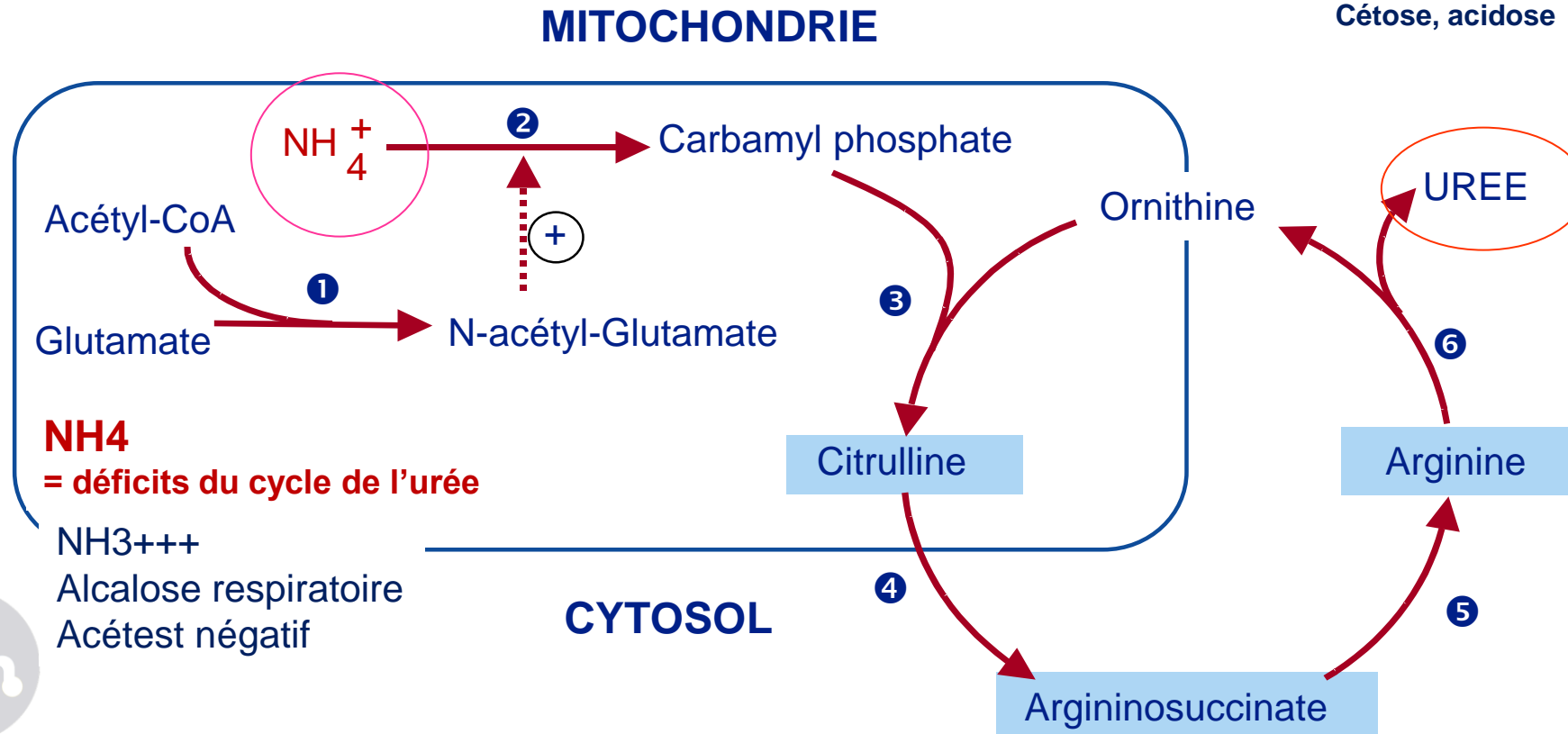
leucinose

Bilan froid
 Tx de Leu (CAAsg)
 DNPH



AP, AMM, AIV =aciduries organiques

Acidocétose
 NH₃, Lactate
 Cétose, acidose



Maladie d'intoxication protéique à révélation tardive

Déficits partiels = pièges, plus tardifs

- Vomissements, troubles digestifs, dégoût pour les protéines, cassure stauropondérale +/- atteinte hépatique
- Coma (même à 70 ans) Diagnostic différentiel des encéphalites et des intoxications exogènes +/- atteinte hépatique
- Tableau psychiatrique (évoluant par poussées)
- Retard mental isolé
- Contexte: Anesthésie, jeun

Au moment de l'accès aigu
BIOCHIMIE

DNAthèque > Génétique

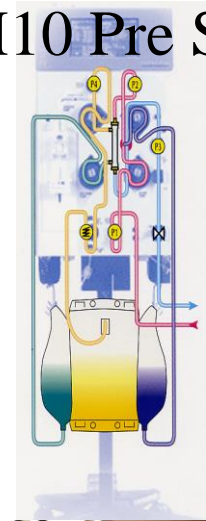


Traitement d'urgence en unité spécialisée - Intox protéique

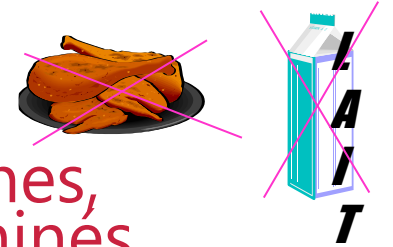
- **Épuration endogène :**
- Régime hypoprotidique hypercalorique: glucose, lipides
- Épuration médicamenteuse :
 - NH₃
 - Benzoate de Na iv
 - mélange IV sur KTC: Ammonul® ATU
 - Ravicti (ammonaps) per os
 - Cycle de l'urée
 - ttt NH₃
 - L-arginine ou citrulline
 - Aciduries organiques :
 - L-carnitine
 - L-glycine
 - Leucinose: mélange Acides Aminés sans leucine+++

**Épuration
exogène =
épuration extra-
rénale**

Prisma Hospital
M10 Pre Set



Traitement des maladies d'intoxication aux protéines



- Régime hypoprotidique + aliments hypoprotidiques + vitamines, oligoéléments, mélanges acides aminés ou certains acides aminés

- Médicaments:

- Cycle urée: Chélateurs NH_3 / AA
- Leucinose: mélange AA sans leucine
- Aciduries organiques: carnitine, nutrition nocturne (limiter le jeûne)

- Education thérapeutique

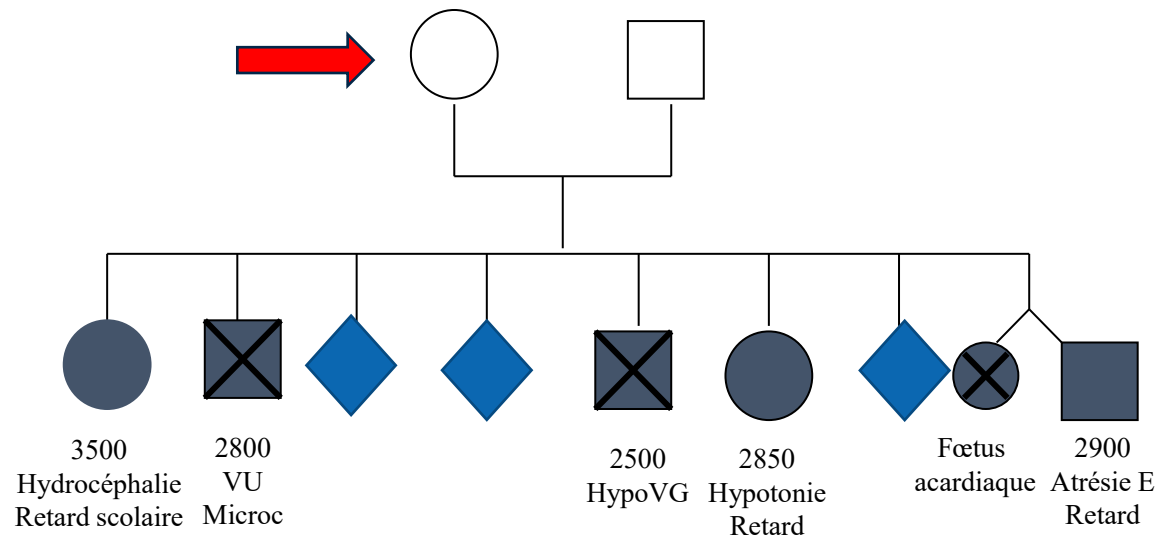
- Traitement à vie

En cas d'infection: régime d'urgence en nutrition entérale ou perfusion
Protocole d'urgence par maladie



Phénylcétonurie : première maladie dépistée car pas de coma néonatal

- **Maladie métabolique la plus fréquente et traitement**
- **60 enfants par an en France, dépistage 1970 (Guthrie J3 de vie)**
 - Non traités : retard mental
 - Succès pédiatrique : sujets normaux
- **Traitement hypoprotidique > 10 ans**
- **20 ans après : foetopathie en l'absence de régime hypoprotidique strict pdt la grossesse**



Fausse couches spontanées
Cardiopathie (conotruncale)
Microcéphalie
Retard mental
RCIU
Dysmorphie faciale (type Σ d alcoolisme foetal)
Diverses malformations



Intoxications aux sucres

- Insuffisance hépatique du nourrisson (> 1 sem vie)
 - **Triade intoxication** (Protéines ou sucres)
 - Galactosémie
 - Fructosémie
 - Tyrosinémie
 - Perfusion de glucose
 - Traitement + vitamines
 - Galactose: pas de lait et produits laitiers + Ca
 - Fructose: pas de sucres + vitamine C
 - Tyrosinémie: régime hypoprotidique et mélange AA et NTBC et vitamines

Insuffisance hépatique du nourrisson (> 1 sem vie)

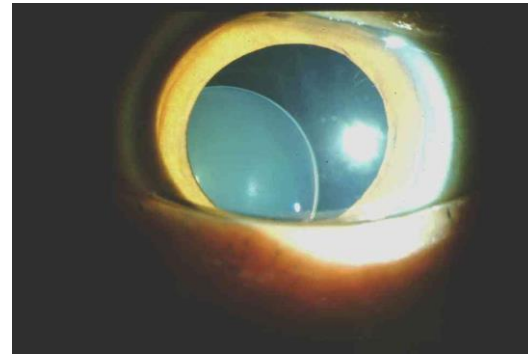
- ❖ Métabolique : 50 %
- ❖ *Infectieuse: Virale*
- ❖ *Toxique (médicamenteuse)*
- ❖ *Autoimmune*
- ❖ *Hématologique*
- ❖ *Ischémique*
- ❖ *Indéterminée*

Devictor D . Clin Res Hepatol
Gastroenterol 2011; 35: 430



Autre maladie d'intoxication aux protéines: Homocystinurie (CBS)

- Syndrome marfanoïde: grand, longiligne
- Ectopie du cristallin
- Thromboses artérielles ou veineuses
 - Y penser avant chirurgie
- Signes neurologiques
- Signes psychiatriques



Vitamine B6

Sinon Régime hypoprotidique (+ Vit....)

Appel récent Nov 2022

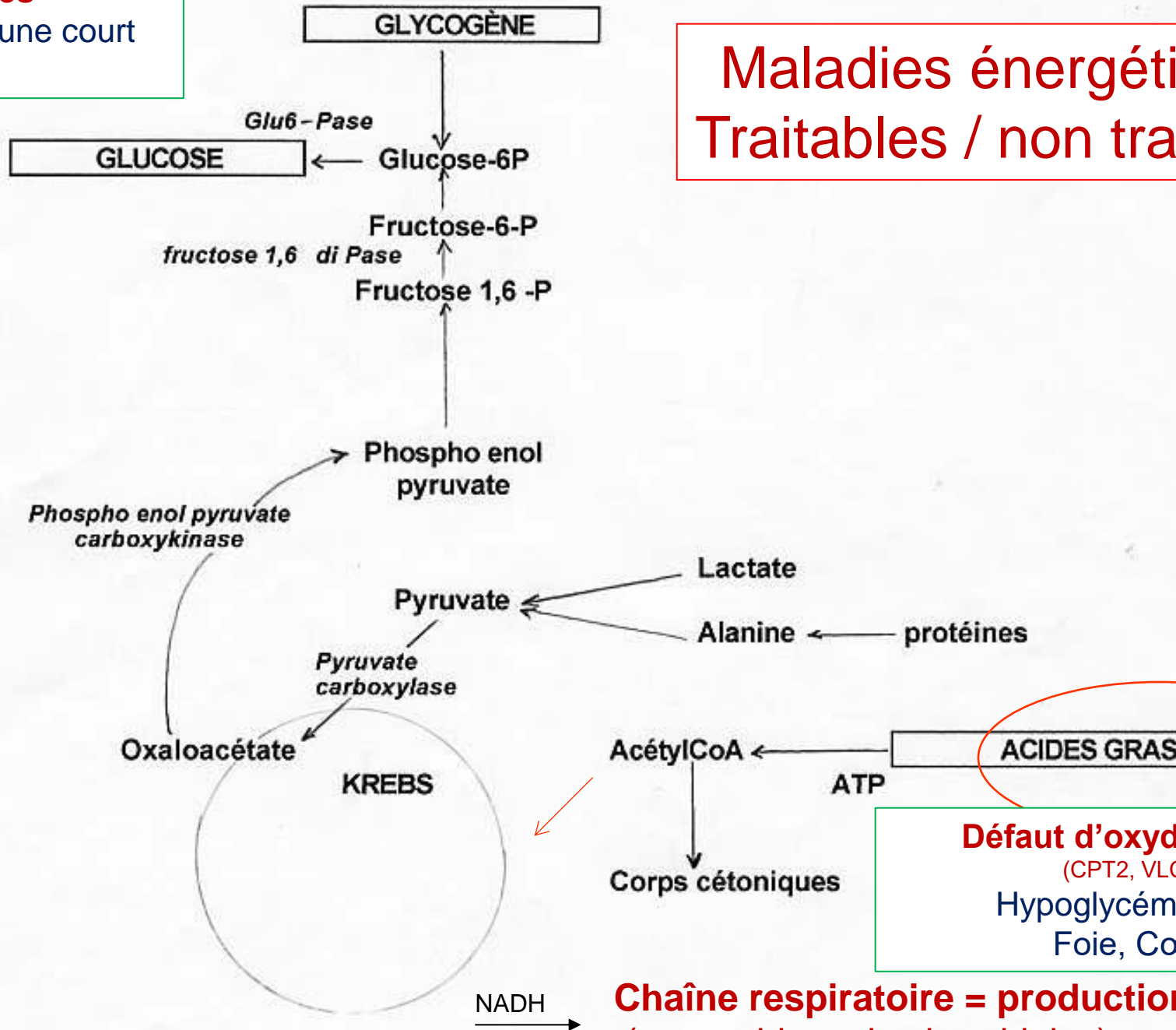
- seul enfant d'une union consanguine
 - pas de déficience intellectuelle
 - syndrome de Marfan
 - subluxation bilatérale des cristallins à 50 ans
 - 2019 : thrombose veineuse fémorale gauche
 - 2021 : hématomme cérébral intra-parenchymateux pariétal droit opéré
 - 2022 : thrombose veineuse rénale gauche et infarctus rénal gauche
-
- bilan étiologique : élévation importante de l'homocystéine plasmatique à 627 $\mu\text{mol/l}$ (N : 5 à 15)
 - supplémentation par vitamine B6: bilan réalisé au décours homocystéine nettement améliorée à 38,5 $\mu\text{mol/l}$
 - > déficit en cystathionine bêta synthase (CBS)
-
- Une analyse moléculaire est en cours
-
- *On peut affirmer un diagnostic sans moléculaire encore même si on va le faire (pls mois d'attente)*



Glycogénoses

Hypoglycémie de jeune court
Gros foie

Maladies énergétiques
Traitables / non traitables



Défaut d'oxydation des acides gras

(CPT2, VLCAD, LCHAD, MCAD...)

Hypoglycémie jeune long/malade

Foie, Cœur, Muscle, NH₃

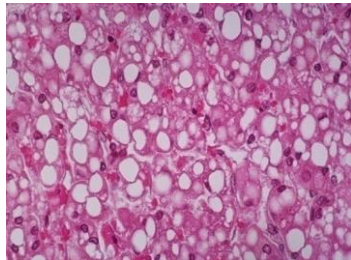
Chaîne respiratoire = production ATP
(cytopathies mitochondriales)



Alice, 9 mois

- 16/11: diarrhée
- 17/11: l'enfant vomit son repas de midi puis mange bien le soir
- 18/11: l'enfant mange bien, pls selles diarrhéiques; cslt: RAS; refuse le biberon le soir, s'endort normalement vers 21h

- 19/11
 - A 8h, elle ne répond pas aux sollicitations, la maman la trouve molle et fatiguée lors de l'habillage; SOS médecin > urgences; dans la voiture, peu réactive
- Aux urgences à 9h: arrêt cardio-respiratoire; hypoglycémie sans cétose, myolyse
- Diagnostic MCAD



Glucose!

Ne pas jeuner (NEDC nocturne, maizena)
Carnitine



MALADIES LYSOSOMALES : GÉNÉRALITÉS, PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS

Dr Anaïs BRASSIER

19/11/2024

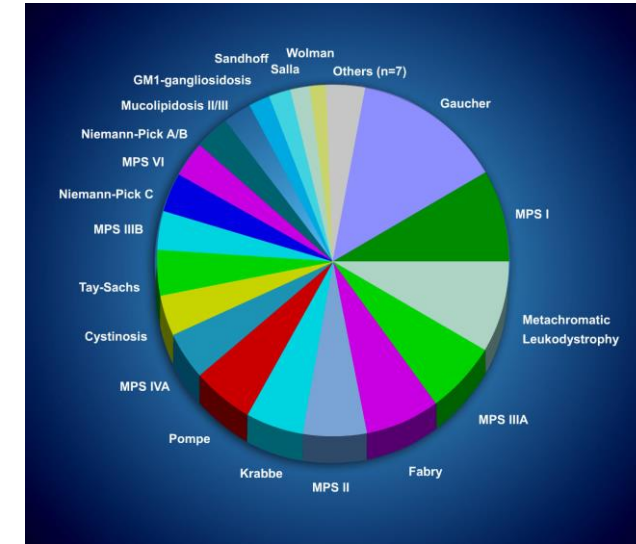
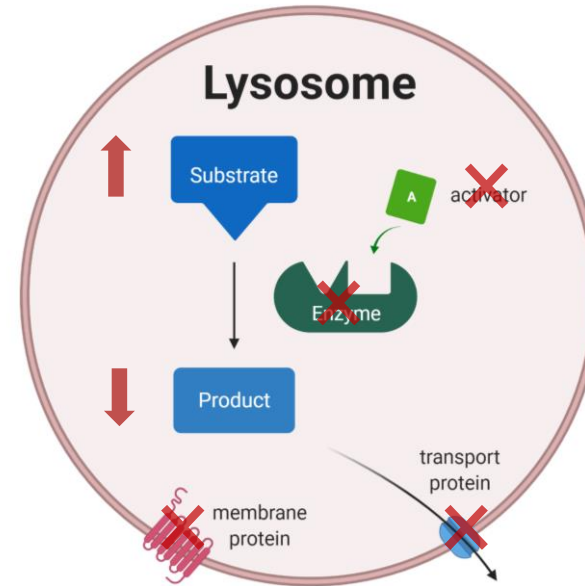
Introduction maladies lysosomales (MSL): = lysosomal storage disorders (LSD)

INCIDENCE : 70 MALADIES ENVIRON

■ Définition : toute maladie causée par un déficit d'origine génétique de la fonction lysosomale : déficit :

- d'une **enzyme** lysosomale (> 90 %)
- d'un **activateur** enzymatique lysosomal
- d'une **protéine membranaire** lysosomale
- d'un **transporteur membranaire** lysosomal
- d'une **protéine non lysosomale mais nécessaire à la fonction** d'une protéine lysosomale

■ Conséquence : **accumulation de substrats** dans les lysosomes (GAG, oligosaccharides, sphingolipides) : cellules ballonnées , dysfonctionnements cellulaires



Maladies lysosomales: présentation clinique

Maladies pluri-systémiques ++ et progressives +++

ORL: inf ORL « banales », otites à répétition
(surdité), bronchites,

Dysmorphie faciale

SNC/ SNP: retard ou déficit cognitif (non isolé)

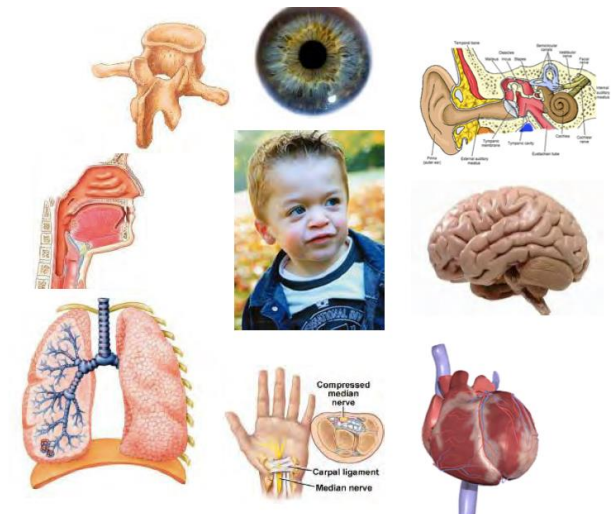
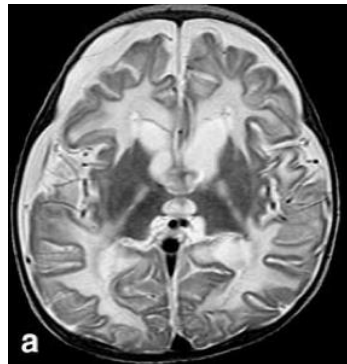
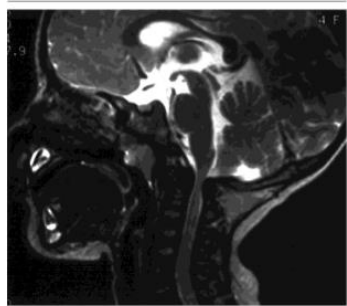
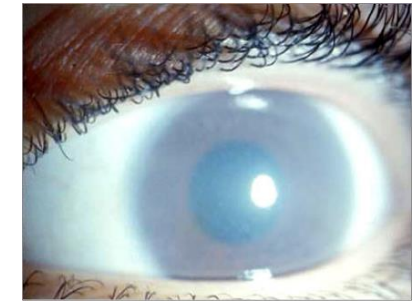
Foie, rate: HSM, hernies inguinales et ombilicales

Squelette (os et cartilage): enraidissement,
cyphoscoliose

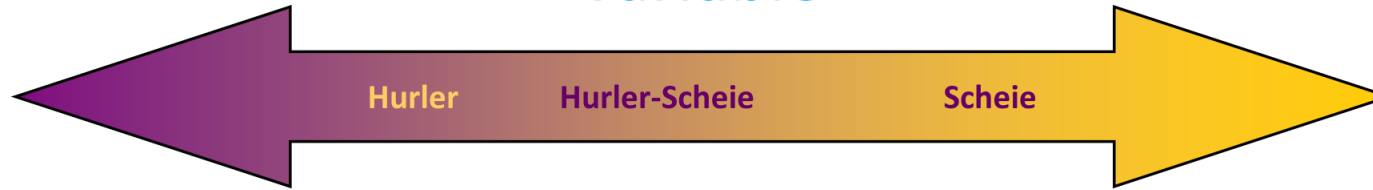
Oeil: opacités cornéennes, glaucome, rétinopathie

Coeur: myocarde (HVG), valve (valvulopathies)

Peau : tâche mongoloïde étendue



Ex: Mucopolysaccharidoses : MPS I : formes de sévérité variable



Continuum clinique

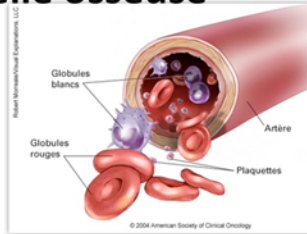
	Sévère	Modérée	Tardive
	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie
fréquence	1/100 000	1/115 000	1/500 000
Dg	6/24 mois	2/8ans	10/20 ans
DC	10 ans	Jeune adulte	Adulte
SNC	+++	++	-

- Sous estimation
- Premiers signes après 5 ans
- enraidissement articulaire +++
- Taille finale 150 cm

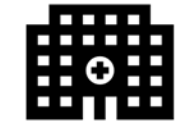


Greffe de moelle osseuse

- Certaines ML
- Formes sévères
- Précoces



Enzymothérapie substitutive IV Plusieurs ML



Traitements actuels

Symptomatiques :

- Antibiotiques
- Chirurgie ORL, hernies, orthopédie, ophtalmo, ...
- Rééducations: kiné, psychomot, orthophonie, psychologue...



Précautions +++ lors de l'anesthésie

Intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire

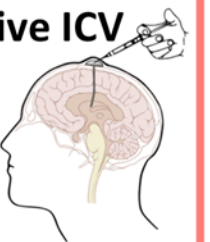
Enzymothérapie substitutive ICV

AMM depuis juin 2019

Traitement des CLN2

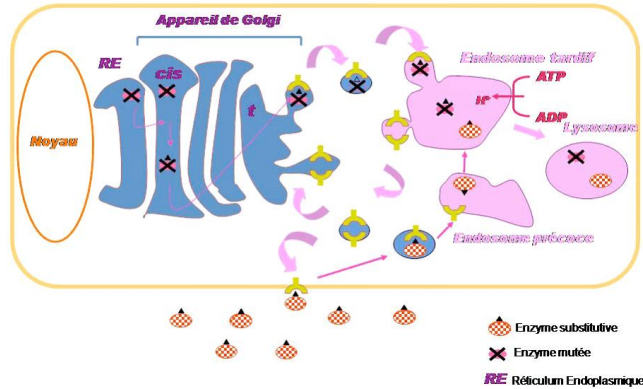
Injection intracérébroventriculaire

Réservoir d'Omayya



Enzymothérapie substitutive intraveineuse

Transport d'une enzyme exogène au lysosome



Principe:

- Apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires, au long cours

Limites:

- Ne passe pas la barrière hémato-méningée = inefficace sur la symptomatologie neurologique
- Pas d'action sur les symptômes ophtalmologiques
- Mauvaise pénétration dans l'os (vascularisation pauvre)
- Apparition d' Ac anti-enzyme (réactions allergiques, diminution efficacité)

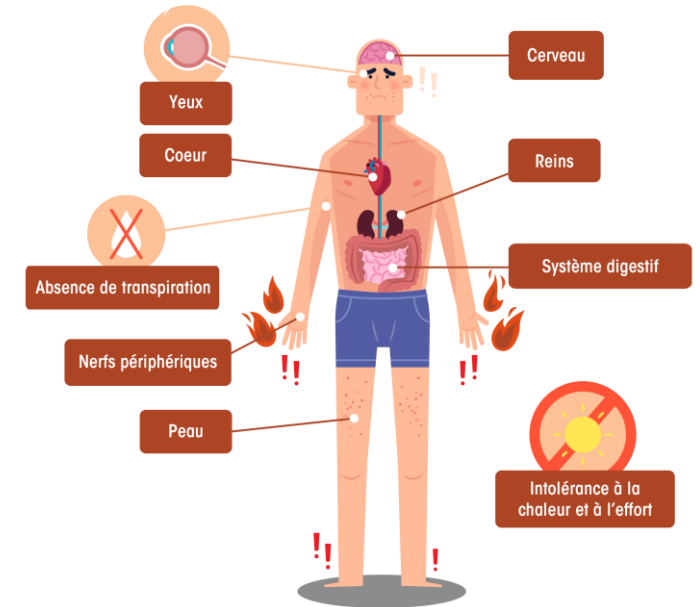


Autres traitements : Molécules chaperonnes

- Ex : **MALADIE DE FABRY** , Déficit en a galactosidase A

Maladie liée à l'X : Garçons (hémizyotes) atteints, mais femmes aussi

- Douleurs des extrémités (acroparesthésies)
- Angiokératomes
- Atteinte cardiaque : CMH
- Atteinte du SNC : AVC précoces
- Atteinte rénale : insuffisance rénale ...



Source : Lysomed.be

- TRAITEMENT GALAFOLD per os

- Mécanisme : iminosucre stabilisant l'enzyme chez le patient (activité résiduelle)
- 1 gélule tous les deux jours – disponible en France
- Utilisable chez les patients ayant des mutations pouvant répondre au composé
- Effets :
 - Réduction de l'épaisseur de la paroi cardiaque
 - Maintien de la fonction rénale

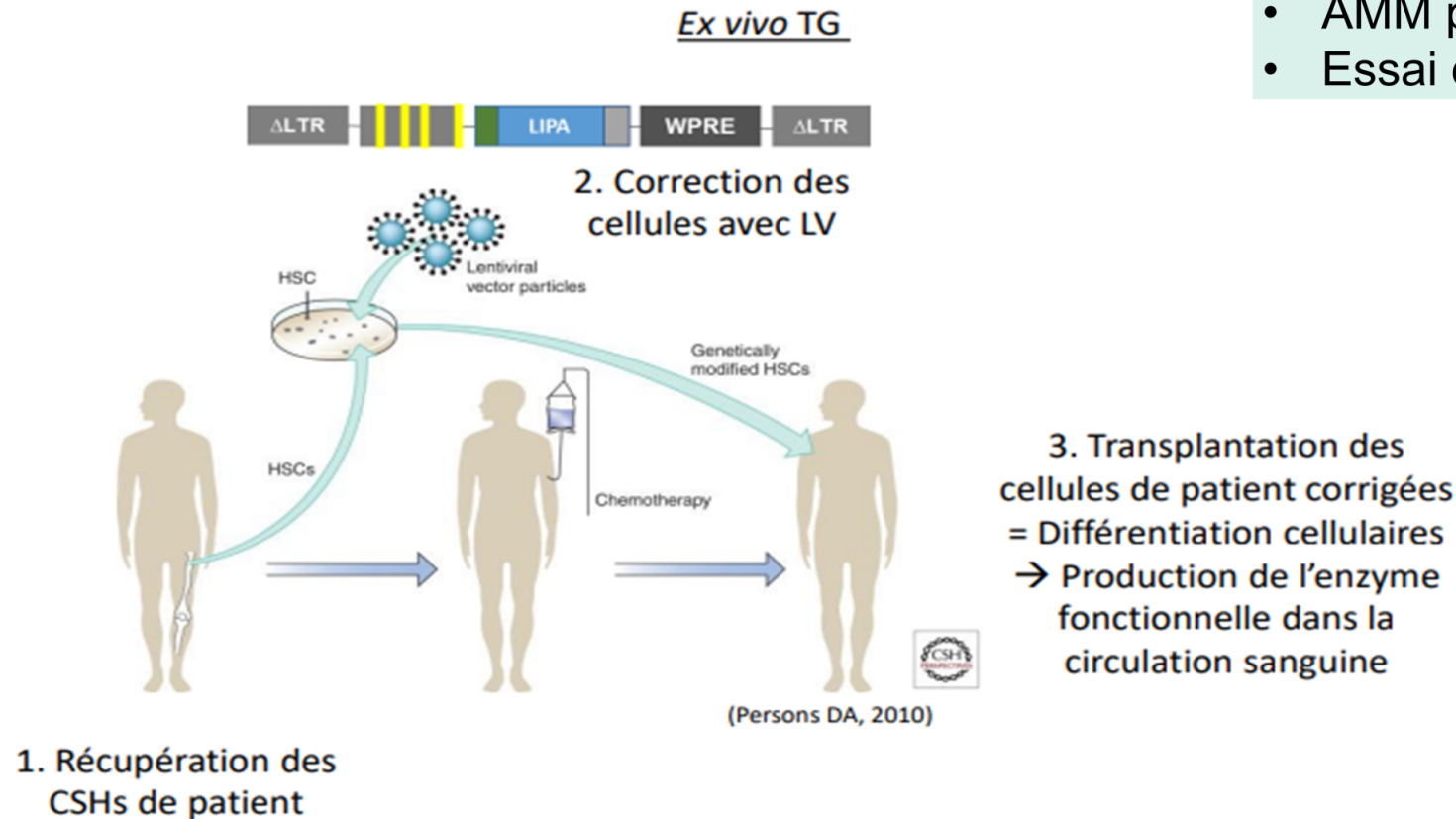


Thérapie génique (TG) ex vivo

- Nombreux essais cliniques
- Nombreux challenges : dose , ciblage (maladies parfois multisystémiques, atteinte SNC...)
- TG *ex vivo* et TG *in vivo*

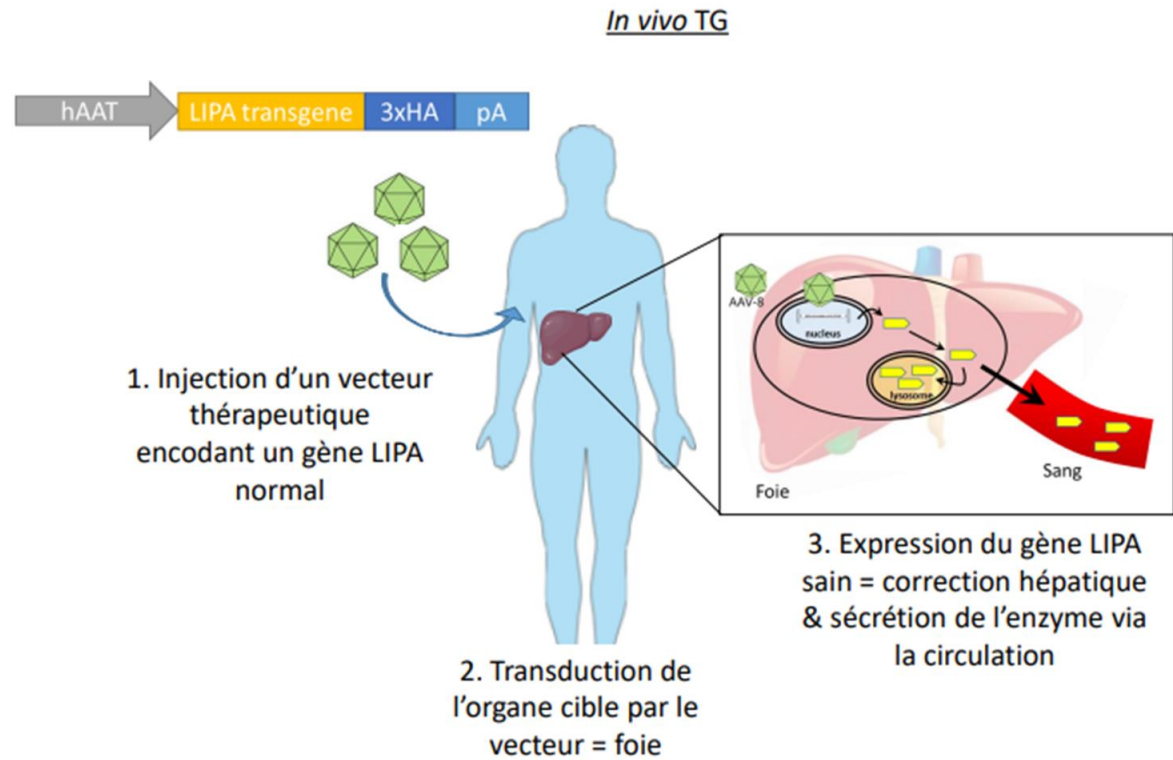
TG *ex vivo* avec GMO :

- AMM pour Leucodystrophie métachromatique
- Essai en cours dans MPS 1



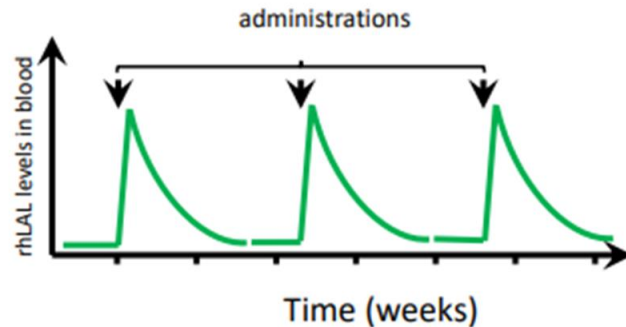
Thérapie génique (TG) in vivo

TG *in vivo* :
Essais dans de nb ML (Gaucher, Pompe
MPS II...)



Avantages TG versus ERT :

➤ ERT = besoin d'administrations fréquentes + variations au cours de la disponibilité de la LAL



Protocole d'urgence MPS



Rechercher...



MALADIES
RARES

PARCOURS
PATIENTS

ÉDUCATION
THÉRAPEUTIQUE DU
PATIENT

RÉUNIONS DE
CONCERTATION
PLURIDISCIPLINAIRE

FORMATION &
INFORMATION

BANQUE
NATIONALE DE
DONNÉES
MALADIES RARES

GUICHET UNIQUE /
RECHERCHE / EUROPE

GUICHET PHARMACEUTIQUE
/ OBSERVATOIRE DES
TRAITEMENTS

FILIÈRE
G2M




Protocole d'urgence - Mucopolysaccharidose (MPS)

Groupe de pathologie : CU - Maladies des molécules complexes

Domaine : Urgences

CU_MPS revu 20.10.2023

 **Télécharger**

<https://www.filiere-g2m.fr/urgences>

Centre de Référence Maladies Lysosomales (CRML)

- Prise en charge diagnostique, biochimique, génétique de toutes les ML
- Interaction avec autres CRML et avec association VML
- Participation CETL
- Prise en charge multidisciplinaire avec toutes les spécialités
- Interaction avec HAD pour ERT à domicile
- Interaction avec infirmières libérales et prestataires de service (ERT à domicile en rétrocession)

Centres de référence maladies lysosomales IDF:

Secrétaire: Samira ZEBICHE

Dr Nadia Belmatoug, Dr Yann Nguyen, Beaujon
Dr Anais Brassier, Dr Samia Pichard, Necker
Dr Bénédicte Héron, Trousseau
Dr Olivier Lidove, Dr Wladimir Mauhin la Croix St Simon
Dr Yann Nadjjar, La Pitié



Du contenu d'information sur les MHM



Protocoles d'urgence

CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M
Mai 2023

DEFICITS DU CYCLE DE L'UREE
(Déficits en OTC, CPS, citrullinémie de type 1, acidurie arginino-succinique, déficit en arginase, syndrome HHH)

Patient prioritaire : ne doit pas attendre aux urgences

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

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

- BILAN EN URGENCE**
Ammonémie, bilan hépatique, TP, ionogramme, glycémie, GDS, lactate. Bilan selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion.
- 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
 - *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 (4mg/kg/min)	2.5ml/kg/h (3L/2h)	120ml/h (12L/2h)
Lipides 20%	0.4 ml/kg/h (2g/kg)	0.3ml/kg/h (1.5g/kg)	0.3ml/kg/h (1.5g/kg)	0.3ml/kg/h (1.5g/kg)	20ml/h (500ml/24h)

*ex: Polyionique G10, Biolalyte 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

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

*Poursuivre le traitement habituel par :

 - *Benzoate de sodium (PO ou IV si vomissements ou signes neurologiques) : 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 et/ou vomissements 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). Prélèver un contrôle de l'ammonémie juste avant de lancer la dose de charge et administrer le benzoate sans attendre le résultat.
 - *C. Possible hypokaliémie en cas d'acidurie argino-succinique. Ex. crampes, fasciculations musculaires, trismus, liésu paralytique
- 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 >200 µmol/L - Enfant & Adulte >150 µmol/L)
 - *et/ou Insuffisance hépatique sévère
 - *Débuter Ammonaps® (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 de osdème cérébral) en maintenant les apports glucido-lipidiques et sodés [exemple: G30% ou 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/(ml)/j, Surface Corporelle = (4 x P + 7) / (P + 90)
 - *En réanimation : Mesures de neuroprotection et lutte contre les ACSOS
 - *Arginine chlorhydrate IV (soitement si per os impossible): 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h) - (I contre-indiqué si déficit en arginase).
- SURVEILLANCE**
 - *Contrôle du bilan (NH3, TP, Iono) : à H4 si NH3-100 µmol/L (puis réévaluation), à H6 ou H12 si NH3-100 µmol/L selon contexte (vomissements, fièvre). Compenser une hypokaliémie (acidurie argino-succinique).
 - *Dextro/4h: objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01U/kg/h à adapter /h. Envisager la réduction d'apports en sucre (25 à 50N) si hyperglycémie persistante malgré une insulinothérapie à 0.05 UI/kg/h et/ou l'apparition d'une hypercétosémie > 3mmol/L.

Le protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'application de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin présent en charge le patient aux urgences.

Fiche A4

Recto/verso

Structure : 1ère page

Consignes prioritaires

Bilan à réaliser

Perfusion d'urgence

Chélateurs de l'ammoniaque

Structure : 2ème page

Informations non urgentes

Physiopathologie
Situations de décompensation
Signes de décompensation

Conseils généraux
(p. ex. reprise des protéines; risque d'hypokaliémie dans l'ASL)

Contre-indications médicamenteuses

Recommandations pour la chirurgie et l'anesthésie

CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M
Mai 2023

DEFICITS DU CYCLE DE L'UREE
(Déficits en OTC, CPS, citrullinémie de type 1, acidurie arginino-succinique, déficit en arginase, syndrome HHH)

Patient prioritaire : ne doit pas attendre aux urgences

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

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

- BILAN EN URGENCE**
Ammonémie, bilan hépatique, TP, ionogramme, glycémie, GDS, lactate. Bilan selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion.
- 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
 - *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 (4mg/kg/min)	2.5ml/kg/h (3L/2h)	120ml/h (12L/2h)
Lipides 20%	0.4 ml/kg/h (2g/kg)	0.3ml/kg/h (1.5g/kg)	0.3ml/kg/h (1.5g/kg)	0.3ml/kg/h (1.5g/kg)	20ml/h (500ml/24h)

*ex: Polyionique G10, Biolalyte 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

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

*Poursuivre le traitement habituel par :

 - *Benzoate de sodium (PO ou IV si vomissements ou signes neurologiques) : 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 et/ou vomissements 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). Prélèver un contrôle de l'ammonémie juste avant de lancer la dose de charge et administrer le benzoate sans attendre le résultat.
 - *C. Possible hypokaliémie en cas d'acidurie argino-succinique. Ex. crampes, fasciculations musculaires, trismus, liésu paralytique

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, diarrhée, 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'hyperammonémie peut se majorer très rapidement. Il s'agit d'une urgence : techniquer le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. AGIR VITE évite une hyperammonémie majeure et des séquelles neurologiques : l'intensité et la durée du pic d'ammonémie 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'acidurie 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)



Production : 50 protocoles finalisés

15

MALADIES PAR INTOXICATION AUX PROTÉINES ET SUCRES

- Déficits du cycle de l'urée (UCD)
- Aciduries organiques = Acidurie méthylmalonique (AMM) ou propionique (AP)
- Acidurie isovalérique (AIV)
- Leucinoase (MSUD)
- Intolérance aux protéines dibasiques (LPI)
- Déficit en Anhydrase carbonique
- Acidurie glutarique de type 1 (AG-1)
- Homocystinurie (Déficit en CBS)
- Homocystinurie et grossesse
- Déficit en Cobalamine C (cblC)
- Phénylcétonurie (PCU)
- Tyrosinémie de type 1
- Galactosémie
- Intolérance héréditaire au fructose
- Déficit en Glutathion synthétase

15

MALADIES DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

- Déficits de l'oxydation des acides gras (OAG)
- Déficit du transporteur de la carnitine
- Déficit en MCAD
- Déficit en biotinidase / holocarboxylase synthétase
- Déficit de la céto-genèse
- Déficit de la céto-lyse
- Maladies mitochondriales
- Déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH)
- Glycogénose de type 1A
- Glycogénose de type 1B
- Glycogénose de type 3
- Glycogénose de types 0, 6, 9
- Déficit en fructose-1,6-diphosphatase (F16BP)
- Hyperinsulinisme
- Déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT-1)

9

MALADIES DU MÉTABOLISME DES MOLÉCULES COMPLEXES

- PMM2-CDG (CDG Ia)
- MPI-CDG (CDG Ib)
- Mucopolysaccharidoses (MPS)
- Maladie de Pompe infantile précoce
- Maladie de Pompe juvénile et adulte
- Crise de porphyrie hépatique aiguë (Porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire)
- Rhabdomyolyse par déficit en lipin-1 (LPIN1)
- Rhabdomyolyse par mutation du gène RYR1
- Rhabdomyolyse par déficit en TANGO 2

11

PAR SYMPTÔME

- Hypoglycémie aux urgences chez un patient non connu
- Hypoglycémies récidivantes chez un patient connu
- Rhabdomyolyse aux urgences chez un patient non connu
- Rhabdomyolyse sévère chez un patient connu
- Rhabdomyolyse peu sévère chez un patient connu
- Coma
- Hyperammoniémie
- Insuffisance hépatique
- Acido-cétose
- Atteinte cardiaque
- Prélèvements urgents (modalités)

Disponibilité et diffusion

SITE INTERNET FILIÈRE www.filiere-g2m.fr/urgences

- ✓ protocoles en français (trame non nominative)
- ✓ protocoles en anglais (voyages)



DIFFUSION AUPRÈS DES PATIENTS

- ✓ Protocoles nominatifs, remis en mains propres
- ✓ QR code sur la carte d'urgence de certaines MHM (accès direct à la trame)



7 cartes d'urgence personnalisables pour les patients, à placer dans leur profil monespacesanté.fr



Bénéfices attendus de ces protocoles d'urgence et leurs limites

DES INFORMATIONS COURTES ET CLAIRES

DES CONSEILS TRÈS PRATIQUES

UNE DISPONIBILITÉ 24H/24



URGENCE

MÉDECINS URGENTISTES

- ✓ **Gain de temps**
- ✓ **Meilleure gestion des urgences**



PATIENTS ENFANTS & ADULTES

- ✓ **Accélération de la prise en charge**
- ✓ **Sécurité des soins**
- ✓ **Diminution du stress**



MÉDECINS MÉTABOLIENS

- ✓ **Limitation des risques d'erreurs**
- ✓ **Harmonisation des pratiques**
- ✓ **Diminution appels de nuit**
- ✓ **Prévention épuisement des professionnels**

Projet d'accueil individualisé: maladie par maladie

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Article D. 351-9 du Code de l'éducation - Circulaire

Le PAI permet aux enfants et adolescents qui présentent des troubles de la santé (physiques ou psychiques) évoluant sur une période longue, de manière continue ou discontinue, d'être accueillis en collectivité scolaire, périscolaire et autres accueils collectifs de mineurs. Il est élaboré avec les responsables légaux, à leur demande, par les équipes de santé de la structure concernée et le directeur d'école, le chef d'établissement ou le directeur de l'établissement, de la structure ou du service d'accueil d'enfants de moins de 6 ans, garants de la mise en œuvre de la lisibilité et de la communication des procédures.

PARTIE 1 – RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

	Élève
	Nom / Prénom :
	Date de naissance :
	Adresse : Etablissement scolaire :

Responsables légaux ou élève majeur :

Lien de parenté	Nom et prénom	Domicile	@ e-mail	☎ N° Téléphone	Signature

Je demande que ce document soit porté à la connaissance des personnels en charge de mon enfant, y compris ceux chargés de la restauration et du temps périscolaire et à ces personnels de pratiquer les gestes et d'administrer les traitements qui y sont prévus.

PAI 1^{ère} demande

Modifications

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS
*Liberté
Égalité
Fraternité*

Académie : _____
Département : _____

3 - CONDUITE A TENIR EN CAS D'URGENCE - PARTIE MEDECIN TRAITANT ou à préciser : _____

Fiche standard – des fiches élaborées avec les sociétés savantes sont disponibles sur Eduscol pour les pathologies les plus fréquentes

Fiche Standard

Nom/ Prénom :	Date de Naissance :
Numéros d'urgence spécifiques éventuels autres que le 15 ou le 112 :	
Fiche établie pour la période suivante :	

Dès les premiers signes, faire chercher la trousse d'urgence de l'enfant ainsi qu'un téléphone portable.

Evaluer la situation et pratiquer :

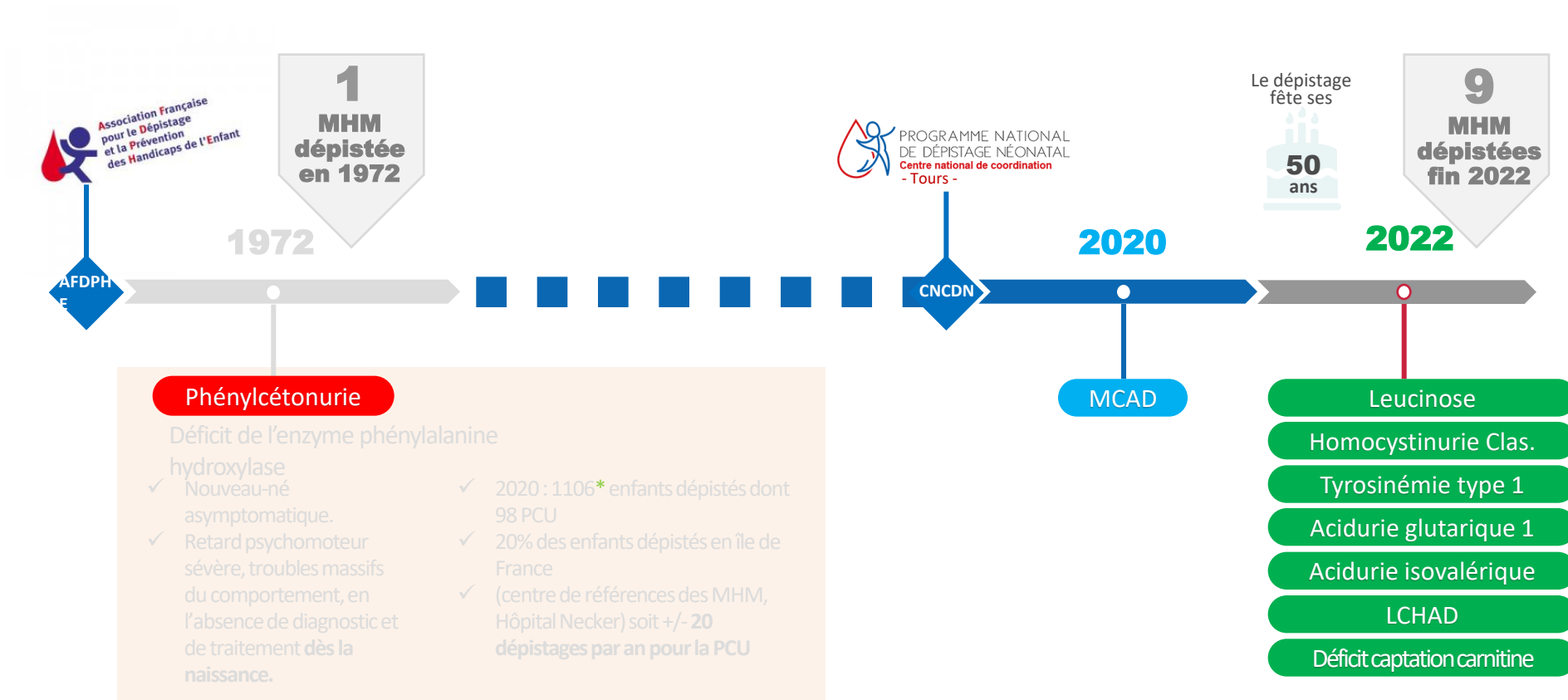
Signes d'appel visibles	Mesures à prendre	Traitement
<input type="checkbox"/> : vomissements, diarrhées, fièvre	→ appel parents	<input type="checkbox"/> : aucun à l'école : appel parents
<input type="checkbox"/> : _____	→ _____	<input type="checkbox"/> : _____
<input type="checkbox"/> : troubles de la conscience	→ Appel parents	<input type="checkbox"/> : aucun à l'école : voir avec parents pour suite de prise en charge
<input type="checkbox"/> : comportement anormal		
en cas de prise d'un aliment interdit (viande, poisson, oeuf, produit laitier, produit céréalier)	surveiller si apparition de vomissements, troubles du comportement, troubles de la conscience + prévenir impérativement les parents (pour ajustement du régime à domicile)	<input type="checkbox"/> : _____ <input type="checkbox"/> : _____

Dès les premiers signes de gravité ou si les signes précédents persistent : appeler le 15 ou 112

Signes de gravité :	Mesures à prendre	Traitement
<input type="checkbox"/> : troubles de la conscience	→ appel 15 Et parents	<input type="checkbox"/> : voir avec parents
<input type="checkbox"/> : _____		<input type="checkbox"/> : _____



Extension du dépistage pour des maladies héréditaires du métabolisme (MHM)



* 6 maladies dépistées actuellement par le DNS : la PCU, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose, le déficit en MCAD (Medium-Chain-Acyl-CoA Déshydrogénase), éventuellement la drépanocytose

Extension du dépistage pour des maladies héréditaires du métabolisme (MHM)

9 boîtes à outils

pour aider à la prise en charge clinico-diététique

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UNE ACIDURIE GLUTARIQUE TYPE 1



FICHE 01

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UNE ACIDÉMIE ISOVALÉRIQUE



FICHE 02

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UNE HOMOCYSTINURIE PAR DÉFICIT EN CUSTATHIONINE BÊTA-SYNTHASE (CBS)



FICHE 03

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR LA TYROSINÉMIE DE TYPE 1



FICHE 04

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR LA PHÉNYLCÉTONURIE



FICHE 05

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR LA LEUCINOSE



FICHE 06

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UN DÉFICIT PRIMAIRE EN CARNITINE (DPC OU CUD)



FICHE 07

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UN DÉFICIT EN LCHAD



FICHE 08

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UN DÉFICIT EN MCAD



FICHE 09

1 webinar

pour informer et comprendre les enjeux



G2M ET LES OUTILS D'AIDE À LA CONSULTATION



1 check-list

pour une consultation plus complète et efficace, pour le patient atteint d'une maladie rare héréditaire métabolique.



CHECK-LIST CONSULTATION



<p>AD DIAGNOSTIC</p> <ul style="list-style-type: none"> Vérification du diagnostic dont moléculaire (noter la mutation et sa pathogénicité + génotypage des parents) Rappel du mode d'entrée dans la maladie Dépistage fratrie et famille 	<p>R RÉGIME ALIMENTAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> Relevé alimentaire Troubles de l'oralité / longueur des repas Tolérance de la nutrition entérale Transit, confort abdominal Date changement bouton GPE¹ Mélange AA² / VMOE³: observance et tolérance Approvisionnement et remboursement des produits du régime: produits hypoprotidiques, VMOE, AA, vitamines, ... Ordonnances AGEPS⁴ Proposition de nouveaux produits 	<p>P PRÉVENTION</p> <ul style="list-style-type: none"> Facteurs de risques (décompensation, cardiovasculaire, ...) Alcool/tabac/toxiques/ ... Schéma vaccinal
<p>DP DEPUIS LA DERNIÈRE CONSULTATION</p> <p>Evènements ?</p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation Maladie intercurrente Introduction nouveau traitement Utilisation du régime d'urgence Voyage <p>État général :</p> <ul style="list-style-type: none"> Poids/Taille / Périmètre Crânien Douleur Sommeil État dentaire 	<p>T TRAITEMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> Vérification posologies, observance, tolérance (apprécier nombre de gélules ou comprimés, prise et nombre de prises/jour) Explication bénéfice-risque Ordonnance Contraception / projet grossesse PAC (Port-à-cath⁸): fonctionnel, à remplacer 	<p>S SCOLARITÉ INSERTION PROFESSIONNELLE</p> <ul style="list-style-type: none"> Autonomie / vit seul(e) / aidant Adaptations Orientation scolaire ou professionnelle PAI (Projet d'Accueil Individualisé), ...
<p>R RÉÉDUCATION</p> <ul style="list-style-type: none"> Prise en charge en rééducation Suivi MPR (Médecine Physique et de Rééducation) Matériel/orthèses 		

1: Gastrosomie Percutanée Endoscopique; 2: Acides Aminés; 3: Vitamines, Minéraux, Oligoéléments; 4: Agence Générale des Equipements et Produits de Santé



<p>R RECHERCHE</p> <ul style="list-style-type: none"> Participation à des essais cliniques Inclusion dans une cohorte / registre (G2m dépistage, ...) Lettre d'information BaMaPa¹ Information/consentement patient (CPC², essai clinique, registre, ...) Collection biologique 	<p>A ADMINISTRATIF</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultation avec assistant(e) social(e) ALD³ / MDPH⁴ à renouveler / autres (AJPP⁵, ...) DMP⁶ / DPI⁷: protocole d'urgence Lettre d'information BaMaPa¹ Vérifier correspondants dont médecin traitant et hôpital de proximité Connaissance des contacts du service (secrétariat, équipe diététique, ...) 	<p>+ PRÉVENTION DE L'URGENCE</p> <ul style="list-style-type: none"> Rappeler au patient d'avoir avec soi ses documents d'urgence (portefeuille, sac): Carte d'urgence Protocole d'urgence Contacts en cas d'urgence Proposer au patient de placer ses documents d'urgence dans son profil monespacesanté.fr (DMP) <p>MON ESPACE SANTÉ</p> <ul style="list-style-type: none"> Vérifier la présence des documents et informations d'urgence dans le système d'information hospitalier (DPI) Vaccins (grippe, Covid, rotavirus, VRS⁸, ...) Régime d'urgence à jour Hôpital de proximité et médecin référent (consultation anticipée) Chirurgie programmée <p>URGENCE</p> <p><small>Protocoles d'urgence et visuels des cartes d'urgence disponibles sur www.filiere-g2m.fr/urgences</small></p>
<p>! NE PAS OUBLIER POUR LE MÉDECIN TRAITANT</p> <ul style="list-style-type: none"> Indiquer l'existence des PND5⁹ et protocoles d'urgence Informé de l'intégration du patient dans un programme d'ETP Participation à un essai clinique 	<p>! NE PAS OUBLIER POUR LE PATIENT</p> <ul style="list-style-type: none"> Projet de voyage (check-list consultation voyage MHM - site internet G2m) Proposer séjours de répit Proposer ETP/le-ETP(flyer, site internet G2m) Préparer la transition des soins (passport transition - site internet G2m) Projet de grossesse (grossesse patiente / grossesse parents) et conseil génétique 	
<p>D DOCUMENTS À REMETTRE</p> <ul style="list-style-type: none"> Coordonnées des associations de patients (dépliant ou annuaire - site internet G2m) Livres de recettes, supports ETP, Guide SNG⁷, ... Informé sur l'existence du site internet Filière (protocoles urgence, guide voyages & MHM, inscription en ligne e-ETP, ...) 		

1: Base Maladies Rares; 2: Cadre de prescription compassionnelle; 3: Affection Longue Durée; 4: Maison Départementale des Personnes Handicapées; 5: Allocation Journalière de Présence Parentale; 6: Dossier Médical Partagé; 7: Dossier Patient Informatisé; 8: Protocole National de Diagnostic et de Soins; 9: Visuel Respiratoire Syngist



Groupes de travail

Camille WICKER, Juliette BOUCHEREAU¹, Jérémy DO CAO², Paul ROLLIER³, Aude PIGNA⁴, Laurent FRANÇOIS⁵, Jean-Médi ALLU⁶, Claire DIOUILLARD⁶, Azza KHEMIRI⁶, Pascale DE LONJAY^{6,8}

¹: CRM CHU Strasbourg; ²: CRM APHP Necker; ³: CRM APHP Beclère; ⁴: CCMR CHU Rennes; ⁵: Filière G2m; ⁶: CRM CHU Lille

Documents site internet G2M

- Protocoles urgence
 - Par maladie
 - Par symptôme
 - Bientôt: naissance fratrie, grossesse et accouchement
- Checklist consultation
- Outils dépistage
- PAI
- Voyage
- ETP
- Observatoire des traitements
- Bientôt protocoles-type d'admission/renouvellement d'ALD17 par maladie/médicament ?



**Merci pour votre
collaboration**



