

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UN DÉFICIT EN LCHAD

FICHE

08

Version du 15/12/2022



MISE EN GARDE

Ce guide est une aide proposée par la filière G2M pour les cliniciens qui auront la responsabilité de prendre en charge les nouveau-nés dépistés positifs dans le cadre du programme national de dépistage néonatal (DNN) de l'acidurie glutarique de type 1.
Il n'est en aucun cas une référence opposable pour la prise en charge de ces patients

RÉDACTION ET RELECTURE :

Dr Jean-Baptiste ARNOUX, CRMR MHM, Paris
Pr François LABARTHE, CRMR MHM, Tours
Dr Marine TARDIEU, CRMR MHM, Tours
Dr Diane DUFOUR, CRDN, Tours.
Dr David CHEILLAN, CRDN, Lyon
Dr Cécile ACQUAVIVA, CRMR MHM, Lyon
Dr Anne-Frédérique DESSEIN, CRMR MHM, Lille
Dr Hélène BLASCO, CRMR MHM, Tours

Le groupe de travail « PNDS » de la filière G2M
Et le groupe de travail «dépistage» de la filière G2M.

SOMMAIRE

PATHOLOGIE

DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

PRISE EN CHARGE

ANNEXES



SOMMAIRE

1. PATHOLOGIE

THESAURUS

2. DÉPISTAGE / DIAGNOSTIC

- A. vue d'ensemble de la prise en charge-LCHADD
- B. Interprétation du résultat du dépistage

3. PRISE EN CHARGE

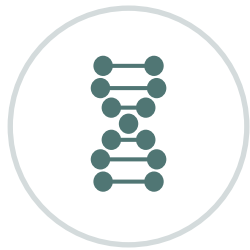
- A. Prise en charge initiale
- B. Protocole de prise en charge thérapeutique du nouveau-né suspect de déficit en LCHAD
 - 1. Modalité de mise en place du traitement (à quel moment)
 - 2. Prise en charge du patient non symptomatique
 - 3. Prise en charge du patient symptomatique

4. ANNEXES

Annexe I : Résumé de la prise en charge lors de la 1ère et de la 2ème consultation de prise en charge du LCHADD

Annexe II : Certificat d'urgence G2M « Déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras »

Annexe III : Annonce téléphonique



PATHOLOGIE

THESAURUS

Génétique	Autosomique récessif. Deux gènes : HADHA et HADHB
Déficit enzymatique	Déficit en Déshydrogénase des hydroxy-acyl-CoA à chaînes longues. Il en résulte une mauvaise utilisation des acides gras à chaîne longue et un défaut de production mitochondriale d'énergie.
Symptomatologie	Une décompensation peut apparaître à tout âge, y compris à la naissance. Décompensation aiguë : hypoglycémie, trouble du rythme cardiaque, myolyse, insuffisance hépatique ... Facteur de décompensation : le catabolisme (fièvre, vomissements...) Symptômes chroniques : neuropathie périphérique, rétinopathie, myopathie
Particularité	Le biomarqueur du dépistage, le C16-OH, étant très discriminant, presque tous les bébés suspects au dépistage auront soit un déficit en LCHAD soit un autre déficit de la β-oxydation des acides gras. Les faux positifs sains seront exceptionnels. Pendant la grossesse, les mères de fœtus LCHAD, peuvent présenter une SHAG (stéatose hépatique aiguë gravidique) ou un HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzyme, low platetets).

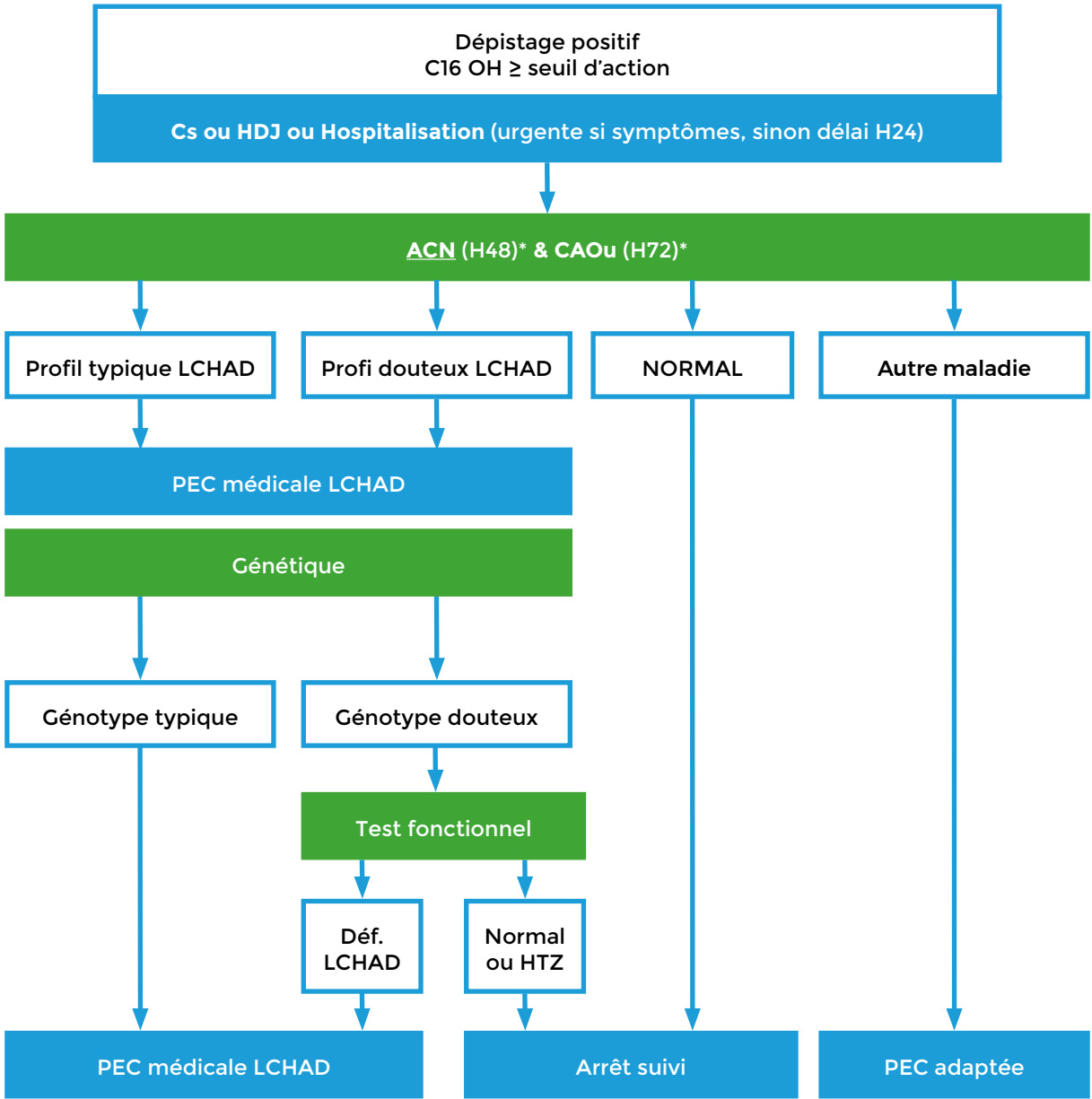


DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

A. Vue d'ensemble de la prise en charge-LCHADD :

L'algorithme de prise en charge clinique est résumé sur la Figure 1

Figure 1 : Algorithme clinique du dépistage néonatal du LCHADD.



* A réception au laboratoire, et analyse selon recommandations SFEIM.

B. Interprétation des résultats du dépistage :

L'algorithme d'interprétation des résultats est présenté dans la figure 2. Le marqueur biologique du dépistage du déficit en LCHAD est le C16OH sanguin dosé sur le buvard de dépistage prélevé entre H48 et H72.

Le 1er seuil de dépistage est fixé à 0,08 $\mu\text{mol/L}$ (seuil 1).

Dans le cas où le dosage de C16OH est :

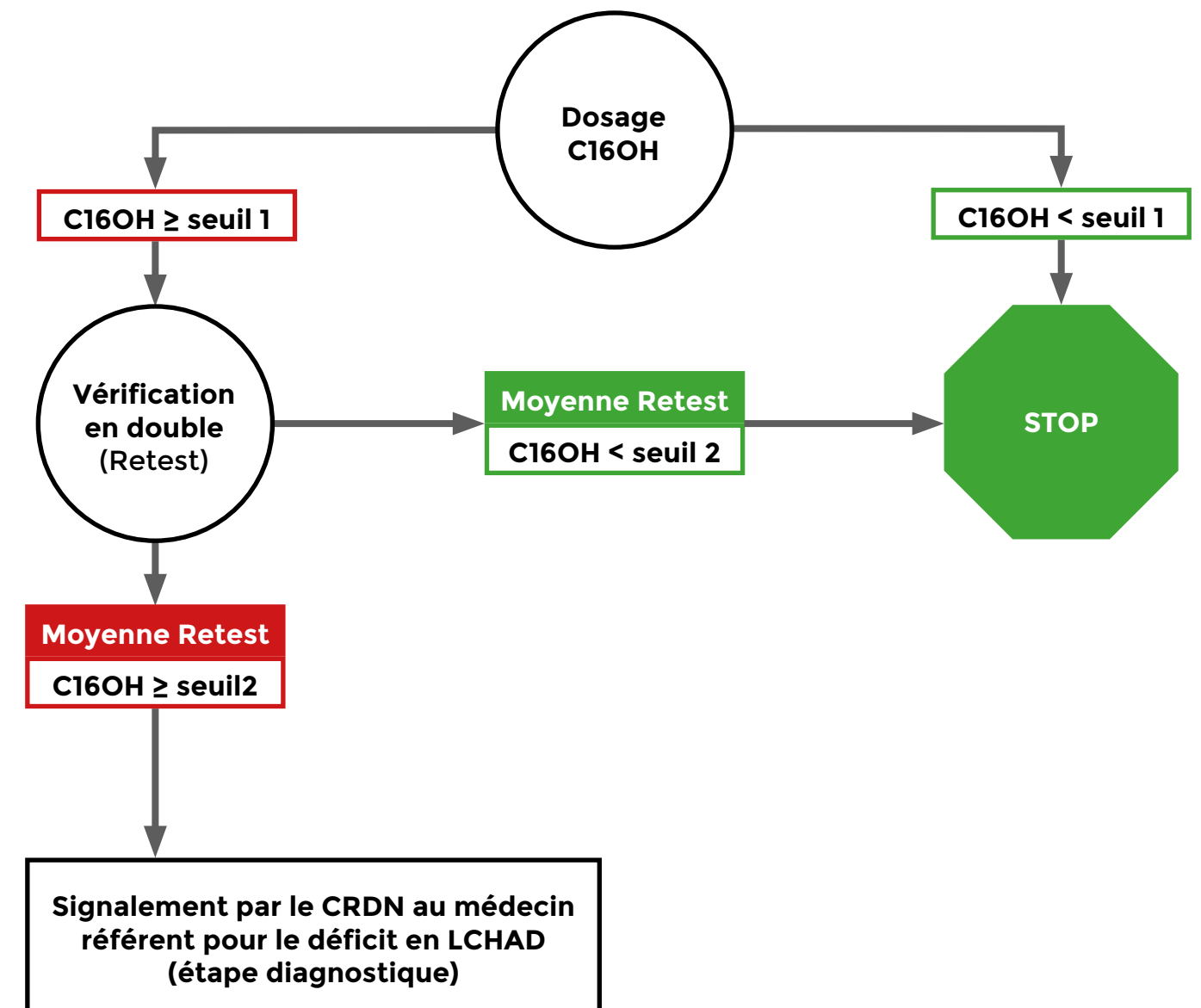
- $\leq$ seuil 1, le résultat du dépistage est négatif.
- $\geq$ seuil 1, le résultat du dépistage est suspect et nécessite un 2ème dosage en duplicata sur le même buvard initial.

Le 2ème seuil de dépistage est fixé à 0,09 $\mu\text{mol/L}$ (seuil 2).

Dans le cas où la moyenne des deux redosages de C16OH est :

- $\leq$ seuil 2, alors le résultat du dépistage est négatif.
- $\geq$ au seuil 2, alors le résultat du dépistage est considéré comme positif. Dans ce cas, le CRDN signale le résultat positif au médecin référent du déficit en LCHAD et lui transmet les coordonnées de la famille et de la maternité de naissance. L'annonce téléphonique auprès des parents doit se faire dans les 24 heures ouvrables car la prise en charge doit être rapide.

Figure 2 : Algorithme d'interprétation des résultats du dépistage du déficit en LCHAD.



Les faux positifs sont favorisés par :

- Un catabolisme important,
- Une longue période de jeûne,
- Un déficit en CACT/CPT-II, MADD, VLCAD (diagnostics collatéraux).
- Un seuil de dépistage trop bas (enfant sain).

Les faux négatifs sont favorisés par :

- Un test fait après 72 heures de vie,
- Un fort apport de glucose en perfusion.



PRISE EN CHARGE

A. Prise en charge initiale :

o Le jour de communication du résultat par le CRDN :

- o **Le CRDN avertit le médecin clinicien référent « déficit en LCHAD ».**
- o **Le clinicien appelle les parents dans les 24h (cf. chapitre 2) :**
 - Si le nouveau-né va bien (pas de fièvre, pas de vomissements) : consignes d'éviction de jeûne, et consultation dans les 24h.
 - Si signes cliniques : Hospitalisation en urgence dans l'hôpital de proximité, se mettre en contact avec l'équipe locale et leur transmettre le certificat d'urgence G2M.

o 1^{ère} consultation d'aval du dépistage : Confirmation diagnostique

Le RDV est fait dans les 24 heures qui suivent le contact téléphonique avec la famille. Cette consultation est organisée en consultation externe, HDJ ou hospitalisation complète (selon organisation locale).

- o **Consultation médicale :**
 - Antécédents familiaux, recherche de symptômes compatible avec LCHADD dans la fratrie non dépistée (née avant le dépistage de LCHADD).
 - Déroulement de la grossesse et de l'accouchement, l'apparition d'une stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) maternelle en fin de grossesse est hautement évocatrice du déficit en LCHAD.
 - Examen clinique complet.
 - Evaluation de l'alimentation.
 - Evaluation du risque de décompensation immédiat.
 - Evaluation du risque de faux-positif du dépistage.

o **Bilan biologique de confirmation du diagnostic :**

Nouveau prélèvement (pas buvard de naissance), prévenir le laboratoire de l'urgence
Profil des acylcarnitines sanguin ou plasmatique, prélevé juste avant le biberon
Carnitine totale et libre plasma

Chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu) sur 1 miction

Les résultats doivent être obtenus dans les 48h ouvrées (à réception au laboratoire) pour les ACN et les 72h pour CAO.

Génétique : recherche de mutations sur les gènes HADHA et HADHB par

la réalisation d'un panel incluant les gènes impliqués dans les déficits de

la β -oxydation des acides gras : La génétique ne sera faite que si le profil d'ACN et la CAO confirment la suspicion de déficit LCHAD. Il est toutefois possible de prélever la génétique dès le premier RDV

(les faux positifs de ce dépistage sont pour la plupart d'autres pathologies génétiques de la β -oxydation des acides gras justifiant également une exploration génétique) et d'attendre les résultats ACN / CAO avant de débiter l'exploration génétique. L'autre option est de prélever la génétique lors d'un prochain RDV. Le résultat doit idéalement être obtenu dans les 3 mois.

o **Bilan biologique d'évaluation des conséquences de la maladie :**

NFS.

Bilan de coagulation : TP/facteur V.

Glycémie, Lactate,

Ionogramme sanguin (dont les bicarbonates), protides.

Bilan rénal : urée, créatinine.

Ammoniémie.

Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL.

Créatine kinase (CK).

o **Evaluation cardiaque et hépatique, à faire à la première ou deuxième consultation :**

- Echographie cardiaque (recherche d'une cardiomyopathie, hypertrophique et/ou dilatée, appréciation de la fonction cardiaque).
- ECG (syndrome de QT-long ?).
- Echographie du foie (hépatomégalie, stéatose).

o **Consignes à transmettre avant le retour à domicile (cf chapitre 4) :**

Mise en place de mesures diététiques (restriction en AGCL et enrichissement en ACCM. Ex. de préparation sprêtes à l'emploi : Monogen® ou Lipistart®) et de prévention du jeûne,

Savoir prévenir les décompensations : durées de jeûne autorisées chez le nouveau-né,

Reconnaître les signes et les circonstances de décompensation,

Savoir la conduite à tenir. **Protocole d'urgence G2M « Déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras »** transmis à la famille.

o **2^{ème} consultation : Rendu des résultats de C0 & ACN sanguin et C0 & créatinine urinaire à la famille - Confirmation du diagnostic**

Les résultats doivent être idéalement disponibles dans les 48h (ACN) - 72h (CAOu).

Consultation médicale et éducation thérapeutique (ETP).

o Selon les résultats biologiques, 4 situations sont possibles :

- **Si LCHADD confirmé chez le nouveau-né :**

- Dépister la fratrie par ACN.
- Rédaction protocole de soins ALD17.
- Poursuivre la prise en charge du déficit en LCHAD.

- Si ACN et CAO ne permettent pas de conclure, résultats douteux : Poursuivre la prise en charge du déficit en LCHAD et attendre le résultat de l'étude des gènes HADHA et HADHB pour conclure.

- Si ACN et/ou CAO évoque une autre maladie : prendre en charge l'autre maladie.

- Si ACN et CAO normaux : la famille peut être rassurée, il s'agit d'un faux positif.

o **Reprise avec les accompagnants des consignes thérapeutiques (cf chapitre 4) : mesures diététiques, prévention du jeûne, +/- L-Carnitine 20 - 50 mg/Kg/j en 2 prises (notamment si carence en carnitine libre sur le profil des ACN).**

o **Compléter le bilan initial (génotypage, échographie cardiaque et hépatique, ECG, si non faits à la première consultation).**

o Rendu des résultats de génétique (si possible dans les 3 mois)

2 situations possibles :

- o L'étude génétique confirme le déficit en LCHAD : poursuivre la prise en charge du LCHADD.
- o L'étude génétique ne permet pas de conclure (mutations non retrouvées ou variant de pathogénicité incertaine) => Faire un test fonctionnel (étude enzymologique sur rendez-vous avec le laboratoire).

Une fiche résumant la prise charge lors des 2 premières consultations est donnée en annexe 1.

B. Protocole de prise en charge thérapeutique du nouveau-né suspect de déficit en LCHAD

1. Modalité de mise en place du traitement (à quel moment) :

Le marqueur biologique utilisé pour le dépistage du déficit LCHAD (C16OH) est très sensible et spécifique. La grande majorité des patients dépistés par ce marqueur sont atteints d'un déficit LCHAD justifiant une prise en charge thérapeutique stricte. Les rares « faux positifs » sont principalement dus à d'autres déficits de la -oxydation des acides gras (MADD, CPT-II, ACAT) qui justifient eux-mêmes d'une prise en charge relativement proche. Il est donc proposé

- De prévenir le jeûne prolongé dès le premier contact téléphonique avec les parents et jusqu'à la consultation médicale, c'est-à-dire en maintenant une prise alimentaire (tétée ou biberon) toutes les 3 à 4 heures.
- De mettre en place une prise en charge thérapeutique stricte dès la première consultation, adaptée à l'état clinique du patient (symptomatique ou non).
- De confirmer et d'affiner la prise en charge lors de la 2ème consultation de confirmation du diagnostic quelques jours plus tard.

2. Prise en charge du patient non symptomatique :

2.1. Prévention du jeûne :

- Durée de jeûne recommandée : 3 heures.
- Durée maximale de jeûne : Ne jamais dépasser 4 heures en période néonatale.

2.2. Mesures diététiques :

- Réduire l'apport en acides gras à chaîne longue : arrêter l'allaitement artificiel avec du lait maternisé « classique », arrêter l'allaitement maternel.
- Remplacer l'apport calorique des acides gras à chaîne longue par des acides gras à chaîne moyenne.
- Maintenir un apport normocalorique.
- En pratique, le lait (maternel ou artificiel) peut être remplacé par un lait spécifique pauvre en TCL et riche en TCM adapté aux besoins du nourrisson (Ex : Monogen®, Lipistart®) et réparti en 8 biberons/jour (toutes les 3 heures). Une autre alternative est une préparation « maison » à partir d'une base de lait écrémé, enrichie en TCM et adaptée pour le nourrisson (supplémentation en vitamines, minéraux et oligoéléments, éventuellement en maltodextridine). Si cette dernière solution devait être poursuivie pendant plus de 5 jours, il faudrait également l'enrichir en acides gras essentiels (5 à 10% de l'apport énergétique total). Des exemples de prescriptions sont donnés en-dessous.

Exemples de prescription pour un enfant de 8 jours de vie, poids 3200 g :
- 8 x 70 mL/j, soit 175 mL/kg/j, biberon à proposer toutes les 3 heures.

Exemple 1 : Lait Monogen® reconstitué à 16,8% (reconstitution standard), 8x70 mL/j (soit 560 mL/j)

Calories	Protéine	Lipide	TCM	TCL	Ω3	Ω6	Glucide	Eau
418 kcal	12,3 g	12,3 g	10,4 g	1,97 g	160 mg	845 mg	65 g	153 ml/kg
132 kcal/kg	3,9 g/Kg 12% AET	26% AET	22% AET	4% AET	0,34% AET	1,8% AET	62% AET	150 ml/kg
ANC pour l'âge source EFSSA	1,3 g/Kg	40%	-	-	0,4 à 1% AET	2 à 4,5% AET	40-50%	150 ml/kg

AET : Pourcentage de l'Appart Energétique Total

Exemple 2 : Lait Lipistart® reconstitué à 15%, 8x70 mL/j (soit 560 mL/j)

Calories	Protéine	Lipide	TCM	TCL	Ω3	Ω6	Glucide	Eau
386 kcal	11,8 g	17,4 g	13,9 g	3,192 g	202 mg	1450 mg	46,5 g	157 ml/kg
120 kcal/kg	3,7 g/Kg 12% AET	40% AET	33% AET	7% AET	0,5% AET	3,4% AET	48% AET	150 ml/kg
ANC pour l'âge source EFSSA	1,3 g/Kg	40%	-	-	0,4 à 1% AET	2 à 4,5% AET	40-50%	150 ml/kg

AET : Pourcentage de l'Appart Energétique Total

Exemple 3 : Préparation maison, 8x70 mL/j (soit 560 mL/j) :

- Eau : 490 ml
- Lait écrémé en poudre (réf composition CIQUAL): 30g
- Maltodextridine : 35 g
- Mélange de vitamines et minéraux Seravit Pédiatrique : 10g
- Huile TCM Nutricia : 12g
- Huile Noix (réf composition CIQUAL): 3g

Calories	Protéine	Lipide	TCM	TCL	Ω3	Ω6	Glucide	Eau
390 kcal	10,4 g	14 g	11 g	3 g	357 mg	1683 mg	58 g	153 ml/kg
122 kcal/kg	3,2 g/Kg 11% AET	30% AET	23% AET	7% AET	0,8% AET	3,9% AET	59% AET	
ANC pour l'âge source EFSSA	1,3 g/Kg	40%	-	-	0,4 à 1% AET	2 à 4,5% AET	40-50%	150 ml/kg

AET : Pourcentage de l'Appart Energétique Total

2.3. Autres traitements :

- **L-Carnitine** : Une supplémentation orale en carnitine (20-50 mg/kg/j, en 2 à 3 prises quotidiennes) peut être proposée. Elle est vivement conseillée en cas de carnitine libre (CO) abaissée sur le buvard initial du dépistage (CO<15 µmol/L). Faire un ECG avant de débiter ce traitement : en cas allongement du QTc, il est conseillé une dose plus faible 20 mg/Kg/j..
- **Triheptanoïne** : Il n'existe pas à ce jour de recommandation pour l'utilisation de la triheptanoïne chez le nouveau-né dépisté. Par contre, son utilisation peut se discuter en remplacement des acides gras à chaine moyenne conventionnels (C8-C10) chez le nouveau-né symptomatique (voir en dessous) après exclusion d'un déficit en MAD.

3. Prise en charge du patient symptomatique :

Les symptômes évocateurs d'un déficit de β-oxydation des acides gras à chaine longue sont une hypoglycémie hypocétosique, une hyperammoniémie ± insuffisance hépatocellulaire, une défaillance multiviscérale ou une rhabdomyolyse (rare chez le nouveau-né). Ils témoignent d'une maladie grave déjà décompensée et doivent faire appel à un traitement urgent et adapté (détaillé dans le PNDS correspondant).

3.1. Correction de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie (glycémie <0.5 g/L ou <0.6 g/L ET signes cliniques évocateurs) est corrigée par l'administration de glucose en intraveineux G10% 2 mL/kg, IVD. La glycémie capillaire doit être contrôlée 5 à 10 min plus tard, une deuxième injection de glucose IVD peut être réalisée selon les mêmes modalités en cas d'hypoglycémie persistante. Elle doit être suivie d'une perfusion continue de glucose à forte dose (par exemple, 150 mL/kg/j de sérum glucosé G10% avec apport ionique adapté à l'âge, soit 10 mg/kg/min de débit glucidique).

3.2. Prévention du jeûne et mesures diététiques

La prise en charge initiale se fait par un apport continu de glucose en quantités suffisamment importantes, soit en perfusion intraveineuse (apport de glucose ≥10 mg/kg/min, soit ≥14,4 g/kg/j, par exemple 150 mL/kg/j de sérum glucosé G10% avec apport ionique adapté à l'âge), soit en nutrition entérale continue selon les mêmes modalités que précédemment (lait Monogen® ou Lipistart®) enrichi en maltodextridine pour atteindre une solution à 1 mL = 1 Cal (ex : Monogen® reconstitué à 16,8% + Maltodextridine 6%). Quand la situation est stabilisée, la nutrition entérale pourra être fractionnée sans dépasser 3 heures de jeûne (soit fractionnée en 8/jour).

- Durée de jeûne recommandée : Ne pas dépasser 3 heures.
- Durée maximale de jeûne : Ne jamais dépasser 4 heures en période néonatale.

3.3. Défaillance multiviscérale et hémodynamique

Les formes les plus sévères se révèlent par une défaillance multiviscérale et notamment cardiovasculaire (cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, troubles du rythme ventriculaires). L'apport continu de quantités importantes de glucose est le meilleur moyen de relancer le métabolisme énergétique et de freiner la lipolyse (par exemple, 150 mL/kg/j de sérum glucosé G10% avec apport ionique adapté à l'âge).

3.4. Hyperammoniémie et insuffisance hépatocellulaire

- En cas d'hyperammoniémie modérée (<2-3 fois la normale), aiguë et bien tolérée (état de conscience normal), la relance du métabolisme énergétique par des apports conséquents de glucides et par la suppression des lipides est souvent suffisante pour normaliser l'ammoniémie.
 - En cas d'hyperammoniémie plus sévère, la prise en charge proposée est semblable à celle des déficits du cycle de l'urée. Le régime doit être hyperglucidique, dépourvu de lipides et les protéines doivent être transitoirement (24-48 heures) exclues. Les molécules épuratrices de l'ammoniaque sont le benzoate de sodium (posologie habituelle : dose de charge de 250 mg/kg IVL sur 90-120 minutes, suivie d'une dose d'entretien de 250 mg/kg/j en IV continu). L'acide carglumique (Carbaglu®, 100 mg/kg en dose de charge, puis 100-250 mg/kg/j en 4 prises orales) agit sur les premières étapes déficitaires du cycle de l'urée et est une alternative possible.
 - L'insuffisance hépatocellulaire peut également justifier une prise en charge symptomatique adaptée (perfusion de plasma frais congelé, albumine, ...).
- L'insuffisance hépatocellulaire est secondaire et habituellement rapidement résolutive. Sa prise en charge ne relève habituellement pas d'une transplantation hépatique.

3.5. Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse aiguë est exceptionnelle en période néonatale. Le traitement non spécifique consiste à hyperhydrater le patient et à surveiller la fonction rénale et la kaliémie.

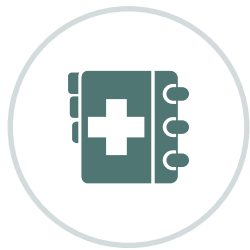
3.6. L-carnitine

Une supplémentation en carnitine (20-50 mg/kg/j, IV continue ou orale en 4 prises quotidiennes) peut être proposée. Elle est vivement conseillée en cas de carnitine libre (CO) abaissée sur le buvard initial du dépistage (CO<15 µmol/L). Elle est à limiter en cas d'allongement de l'espace QT sur l'ECG (à faire avant de débiter une supplémentation).

3.7. Triheptanoïne

- Le remplacement des acides gras à chaine moyenne « classiques » (C8-C10) par de la triheptanoïne est une option à discuter avec un centre expert. Il impose toutefois :
- D'avoir confirmation du diagnostic (exclusion d'un éventuel déficit en MAD),
 - De remplacer le lait « enrichi en TCM » par du lait écrémé (réalisation pratique à faire avec un centre expert).

La prise en charge thérapeutique au long cours sera ensuite adaptée selon les recommandations du PNDS correspondant.



ANNEXES

ABRÉVIATIONS

- LCHAD** : 3-Hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
- LCHADD** : Déficit en LCHAD

ANNEXE I : Résumé de la prise en charge lors de la 1ère et de la 2ème consultation de prise en charge du LCHADD

PRESCRIPTION

1ÈRE ET 2ÈME CONSULTATION DE PRISE EN CHARGE DU LCHADD

Patient(e)

Nom :

Prénom :

DDN :

(Étiquette)

Date :

⚠ NE PAS LAISSER A JEUN ! ⚠

1ère consultation

Par le médecin référent du déficit en LCHAD : idéalement, le même que celui qui a appelé la famille pour l'annonce des résultats du dépistage (cf chapitre 2). Examen clinique complet.

	Bilan biologique
Bilan sanguin : Prélever avant le biberon	- o Profil des acylcarnitines sang ou plasma (URGENCE, prévenir le laboratoire de biochimie). - o Dosage de la carnitine libre et totale plasma. - o Etude génétique des gènes HADHA et HADHB : 5mL sur EDTA (consentement signé et formulaire de demande). - o NFS, bilan de coagulation : TP/facteur V. - o Glycémie, Lactate, ionogramme sanguin (dont les bicarbonates), protides. - o Bilan rénal : urée, créatinine. - o Ammoniémie, et bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine. - o Créatine Kinase (CK).
Bilan urinaire : 1 miction	o Chromatographie des acides organiques urinaires (1 miction).
Evaluation cœur et foie :	- o Echographie cardiaque*, ECG*. - o Echographie abdominale* (foie) (*peuvent être faits à la 2ème consultation).
Thèmes à aborder :	- o Antécédents familiaux, grossesse, accouchement. - o Expliquer la maladie « déficit LCHAD ». - o Expliquer le dépistage de cette maladie. - o Consigne de retour à domicile : Conduite à tenir (au niveau alimentaire), reconnaître les signes de décompensation. - o Signature du consentement génétique. - o La programmation d'autres consultations si besoins.
Documents à remettre :	- o Coordonnées des médecins et du secrétariat (Plaquette du service). - o Dates des prochains RDV : dans 2-3 jours (résultats de l'ACN), 1 mois et 3 mois. - o Certificat d'urgence G2M « suspicion β-ox ».

PRESCRIPTION

1^{ÈRE} ET 2^{ÈME} CONSULTATION DE PRISE EN CHARGE DU LCHADD

2^{ème} consultation

Au cas par cas, la 2^{ème} consultation peut se faire en présentiel ou en distanciel (téléconsultation), sous réserve que tous les examens aient été faits à la 1^{ère} consultation.

Bilan biologique

Prélèvement sanguin :

o Etude génétique des gènes HADHA et HADHB (panel déficit de la β -oxydation des acides gras): 5mL sur EDTA (consentement signé et formulaire de demande).
(Si non prélevé à la 1^{ère} CS)

Evaluation cœur et foie :

o Echographie cardiaque, ECG.
o Echographie abdominale (foie).
(Si non faits à la 1^{ère} CS).

Thèmes à aborder :

o Education thérapeutique : conduite à tenir (au niveau alimentaire), reconnaître les signes de décompensation, transmission génétique (organisation de l'exploration de la fratrie).

Documents à remettre :

o Certificat d'urgence G2M « Déficiets de la β -oxydation mitochondriale des acides gras » (cf annexe 2).
o Fiche d'information sur la maladie.

ANNEXE II : Certificat d'urgence G2M « Déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras »

CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

V1 – Janv/2022

Déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras VLCAD, LCHAD, CPT2, Translocase, Trifonctionnelle, Acidurie Glutarique de type 2(AG2)

Etiquette

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

En cas de fièvre, vomissements, diarrhée, situation de jeûne
Risque d'hypoglycémie, coma, trouble du rythme cardiaque et/ou insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, rhabdomyolyse

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

1 BILAN EN URGENCE

Glycémie capillaire et veineuse, **CPK**, Ammoniémie, ionogramme sanguin, **kaliémie**, calcémie, urée, créatinine, gaz du sang, lactate, ASAT, ALAT, GGT, TP - **Facteur V**. Si **signe cardiaque** ou anomalie sur le scope : ECG, BNP, Troponine +/- échographie cardiaque. Ne doit pas retarder la perfusion.

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

- Si **dextro** < **3mmol/L**, resucrage 1ml/kg de G30% PO (max 30ml) ou 2-3 ml/kg de G10% IVD et débiter la perfusion glucosée ci-dessous. (G30% possible sur KTC ou intra-osseux)
- Si **hypovolémie**, **remplissage** avec Ringer Lactate ou NaCl 0.9% à **10ml/kg** (maximum 500 ml) en l'absence de signes cardiaque, à réévaluer et compléter si besoin.
- Mettre en place une perfusion sans attendre les résultats du bilan pour assurer un **débit glucidique continu** : Perfusion à base de sérum glucosé **G10% + NaCl 6g/L** (100 meq/L) SANS POTASSIUM jusqu'à exclusion d'une rhabdomyolyse.
- Contre-indication aux lipides IV

Age	0-3 mois	3-24 mois	2- 4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	7ml/kg/h (12mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

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 disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)
- En l'absence de rhabdomyolyse (si CPK<1000) et d'insuffisance rénale : remettre du potassium dans la perfusion selon les apports standards (ex: Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion...)
- L-carnitine (LEVOCARNIL)** : poursuivre la carnitine per os. Si PO impossible, donner doses habituelles du patient en IV continu . Arrêter si trouble du rythme
- Poursuivre les autres traitements habituels (riboflavine, corps cétoniques...) si disponibles et si PO possible. Si huile spéciale (TCM, triheptanoïne...) la donner per os quand le patient peut manger, même si perfusion glucosée.
- Traitement spécifique de l'éventuelle infection intercurrente
- Si **NH3 > 150 μ M** (enfants) ou **>100 μ M** (adultes) : faire un contrôle et sans attendre le résultat, débiter **Benzoate de Sodium IV** continu (ou PO / SNG si pas de voie, d'abord) : dose de charge 250 mg/kg sur 2 heures (Max 8g) puis 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h).

3 SIGNES DE GRAVITE= Avis/transfert en réanimation

- Trouble neurologique, prostration, coma** ou **hyperammoniémie sévère** : Nouveau-né >200 μ mol/L – Enfant & Adulte >150 μ mol/L
- Trouble du rythme**: arrêter le levocarnil
- Signes ECG** d'hyperkaliémie, **hyperkaliémie > 7 mmol/L** : arrêter le potassium, traitements hypo-kaliémisants
- CPK > 15 000UI/L** : revoir l'hydratation 3L/m²/j en l'absence insuffisance cardiaque, voir protocole rhabdomyolyse
- Défaillance hémodynamique et/ou insuffisance rénale**
- Insuffisance hépatique sévère**: TP<50% facteur V<30%
- Dans tous les cas, veiller à maintenir les apports glucidiques**

4 SURVEILLANCE

- Scope, ECG** - Echocardiographie en cas de signe évocateur d'insuffisance cardiaque
- Dextro /4h** : objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager la réduction d'apports en sucre (20-25%) si hyperglycémie malgré une insulinothérapie à 0.05UI/kg/h
- Bilan biologique** de contrôle CPK, iono, NH3, TP, bilan hépatique :
 - si bilan initial normal et stabilité clinique. Contrôle du bilan entre H12 et H24
 - dans toutes les autres situations : surveillance rapprochée, et réévaluation des apports hydriques et ioniques.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

PHYSIOPATHOLOGIE

L'oxydation des acides gras (OAG) est une voie de production d'énergie majeure de l'organisme, en particulier au jeûne et dans les états inflammatoires, dans le cœur, les muscles et le foie.

Le traitement au long cours des déficits de l'OAG repose sur :

- Régime PAUVRE en graisses, enrichi en glucose (sauf pour les déficits en MCAD)
- TCM (ou triheptanoïne) (sauf pour les déficits en MCAD et AG2)
- Limitation du temps de jeûne. Le temps de jeûne a été déterminé par le service spécialisé ; Il est régulièrement évalué en fonction de l'âge et de la tolérance spécifique de l'enfant (NEDC nocturne pour nourrisson, Maïzena crue au coucher chez l'enfant)
- Supplémentation en carnitine (LEVOCARNIL 10- 50 mg/kg/j en 2 à 4 prises PO, et jusqu'à 200-600mg/kg/j pour les déficits en translocase.
- +/- Supplémentation en corps cétoniques de synthèse (3-OH- BUTYRATE).
- Supplémentation en riboflavine (MADD)

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

- LEVOCARNIL IV (amp. 1g=5ml), à passer pur ou dilué dans sérum phy, en Y de la perfusion
- LEVOCARNIL PO (amp. 1g=10ml), en 3 à 4 prises orales/j
- BENZOATE DE SODIUM IV (amp. 1g=10ml), à diluer volume à volume dans du G10%. Attention contient 7 meq de sodium par gramme de benzoate.

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION

- Jeune prolongé, infection intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, déshydratation, **soit tout état de jeûne, d'amaigrissement ou de catabolisme**. Rarement effort intense.
- Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation. Il s'agit d'une urgence** : technique le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. **AGIR VITE** évite une hypoglycémie sévère ou une atteinte cardiaque.

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE DECOMPENSATION : Ne pas attendre ces signes !

- Hypoglycémie sans cétose, insuffisance hépato cellulaire, hyperammoniémie
- Troubles digestifs, vomissements**
- Troubles de la conscience, prostration, coma
- Trouble du rythme cardiaque, trouble hémodynamique
- Rhabdomyolyse, douleurs musculaires

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'HSHC si nécessité réanimatoire.

- Tous les vaccins sont préconisés (notamment la grippe)
- En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion décrite au recto.
- Pour l'anesthésie**, les perfusions continues de propofol et d'étomidate sont à éviter car présentées sous forme d'émulsion lipidique (possible en injection unique pour l'induction), les gaz anesthésiants peuvent être utilisés.
- Jeûne prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC)**
- Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- 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 traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

A compléter par chaque service

Les questions de secrétariat se traitent via le secrétariat médical en semaine ou par un e-mail adressé au médecin métabolicien référent du patient.
Certificat remis le _____ Dr _____

ANNEXE III : Annonce téléphonique

Idéalement le clinicien en charge de l'annonce téléphonique est aussi celui qui sera en charge de la 1^{ère} consultation (cf chapitre 3)

Lorsque le prélèvement du dépistage retrouve une valeur de C16OH dépassant le seuil d'action, le CRDN transmet au clinicien référent les coordonnées de la famille et de la maternité.

Dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal systématique, l'appel téléphonique d'annonce doit prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie, d'autant plus que les résultats du dépistage surviennent pendant les quelques jours de « blues » du post partum. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient en consultation ou dans l'unité d'hospitalisation doit faire l'objet d'un protocole organisé.

Cette annonce téléphonique nécessite de la souplesse et de l'adaptation. Le ton employé doit être bienveillant, chaleureux, disponible et empathique sans excès, et il est important pour l'appelant de se mettre au rythme des parents et de prendre son temps. L'objectif est d'informer tout en essayant de limiter l'impact émotionnel sur les parents, mais aussi d'instaurer un lien de confiance soignant/parents.

Garder en mémoire que :

- Il existe différents phénotypes de déficit en LCHAD (de sévérité variable) et la majorité des patients ne sont pas symptomatiques à la naissance. Il n'est toutefois pas possible de prédire le phénotype d'un patient.
- On ne peut pas non plus être totalement rassurant, le déficit en LCHAD entraînant souvent des symptômes précoces (<2 ans), parfois graves, et potentiellement des complications invalidantes à long terme.

Contact téléphonique

Appel des parents dès réception par le clinicien référent du formulaire de convocation du CRDN. Si les parents ne répondent pas au téléphone :

- Laisser un court message sur le répondeur, en précisant que vous appellerez dans les 30 minutes.
- Si les parents ne répondent pas à l'appel suivant (dans les 30 minutes), retenter d'appeler 2h plus tard et contacter la maternité de naissance pour être au courant d'un éventuel problème périnatal. Si la maternité ne signale aucun problème, le service d'urgence pédiatrique de l'hôpital le plus proche peut éventuellement être contacté.
- Si les parents ne répondent pas à l'appel suivant (dans les 2 heures), laisser un message avec des coordonnées où ils peuvent rappeler, avec idéalement un numéro qui répond 24/24 hs, par exemple un service, avec un message à transmettre si le médecin référent n'est pas joignable, du style « Je n'ai pas de détails mais il n'y a rien de grave, vous serez rappelés demain matin. Est-ce qu'il y a un numéro de téléphone et un horaire préférentiel pour vous joindre facilement ? », retenter d'appeler plus tard.
- Si les parents n'ont toujours pas été joints le lendemain, essayer de les rappeler, contacter la maternité de naissance pour être au courant d'un éventuel problème périnatal. Si la maternité ne signale aucun problème, voir avec eux s'ils ont d'autres coordonnées pour joindre la famille, voir avec eux s'ils ont les coordonnées du médecin traitant (habituellement consignées sur le buvard de naissance). Essayer de joindre la famille en passant par le médecin traitant, ou à défaut par les services de PMI.

Entretien téléphonique

Lorsque le contact téléphonique avec les parents est obtenu, selon le protocole spécifique à chaque service, l'entretien téléphonique pourrait ainsi suivre le déroulé suivant, en 6 temps :

1. **Se présenter.**
2. **S'informer sur l'état de santé du nouveau-né (et de la mère).**
3. **Annoncer le résultat du dépistage en présence des 2 parents (si possible). Et donc la nécessité de contrôler ces résultats à l'hôpital.**
4. **Répondre aux questions.**
5. **Convoquer l'enfant.**
6. **Prise d'un rendez-vous sans délai.**

1. Se Présenter :

Mot d'accueil permettant de se situer en tant qu'interlocuteur (par exemple « Bonjour, je travaille en lien avec votre maternité et le centre de dépistage. »).

2. S'informer sur l'état de santé du nouveau-né (et de la mère) :

Prendre des nouvelles de l'enfant avec des mots neutres (« Vous venez d'avoir un bébé, né dans la maternité « W ». Comment allez-vous et comment va le bébé ? Il est là avec vous à la maison ? »). **Il n'y a habituellement pas de symptôme de CUD dans les premiers mois de vie** (peut peut-être exceptionnellement favoriser des hypoglycémies néonatales ?). **Ne pas angoisser les parents avec des questions alarmantes** (éviter les questions du type : « votre enfant est-il dans le coma ? Est-il déjà hospitalisé en réanimation ? »).

3. Annonce en présence des 2 parents (si possible) :

Proposer au conjoint de se joindre à l'appel, afin que les deux parents entendent en même temps l'annonce.

Rassurer en cas d'émotion exprimée par les parents. **Le but du dépistage est de faire de la PREVENTION pour donner à l'enfant toutes les chances d'être en pleine santé.**

4. Nécessité de contrôler les résultats du dépistage :

Annoncer que les résultats préliminaires du dépistage méritent d'être contrôlés, pour confirmer ou écarter la suspicion.

Idéalement, ne pas donner le nom de la maladie, en expliquant que sur internet, ce qui est lu ne reflète pas toute la réalité : cela mérite d'en parler face à face.

Si les parents insistent pour avoir le nom de la maladie : le leur donner, mais avec toutes les explications qui relèveraient de la consultation initiale (à moins qu'on puisse les recevoir le jour même en consultation). **Utiliser des termes très simples et clairs.**

5. Répondre aux questions :

Répondre aux questions et fournir des explications, des informations clés, en étant aussi bref et simple que possible. **Ne pas éviter les questions, mais signaler celles qui ne peuvent trouver leur réponse tout de suite et expliquer pourquoi** (par exemple nécessité d'obtenir des résultats biologiques complémentaires pour répondre à la question).

6. Prise d'un rendez-vous sans délai :

Proposer aux parents de se voir rapidement, le jour même ou le lendemain matin (ne pas dire « en urgence », précision inutile puisque les parents sont déjà très anxieux), pour en parler et effectuer un contrôle du résultat sur une prise de sang et une analyse d'urine.

/!\ A partir de maintenant, il ne faut pas que le bébé soit à jeun plus de 3-4h !!!

/!\ Si le nouveau-né est manifestement mal portant, ou présente des vomissements ou de la fièvre, adresser le nouveau-né immédiatement dans un service d'urgence pédiatrique, que vous contacterez pour dicter la prise en charge en urgence.

Donner les détails du rendez-vous :

- L'heure et le lieu du rendez-vous.
- Le numéro de téléphone du service (s'ils rencontraient des difficultés pour s'orienter sur l'hôpital jusqu'au bon service).
- Le « programme » de ce rendez-vous (consultation médicale, bilan sanguin et d'urine...).
- Transmettre **les consignes d'ici ce rendez-vous** (éventuellement à l'aide d'un courrier écrit transmis aux parents par e-mail) :
« Dans le cas improbable où le bébé aurait de la fièvre ou des vomissements entre le moment de l'annonce téléphonique et celui de la première consultation, il faudrait
- comme pour tout nouveau-né - se rendre aux urgences pédiatriques de l'hôpital le plus proche, et que vous nous contactiez ».