

PROTOCOLE SPÉCIALISÉ DE PRISE EN CHARGE DE LA FEMME ATTEINTE D'UNE ACIDURIE METHYLMALONIQUE (AMM)

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

contact@filière-g2m.fr



FICHE

Rappel sur la pathologie : Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/20200703_pnds_ao_version_final_002.pdf

- NOM / Prénom / DDN de la patiente :
- Coordonnées de l'Équipe référente en Maladie Héréditaire du Métabolisme (MHM) :
- Nom / mail / tél du médecin :
- Nom / mail / tél du (de la) diététicien(ne) :
- Nom / mail / tél du secrétariat :
- Astreinte des Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) (en cas d'urgence) 24h/24h :

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

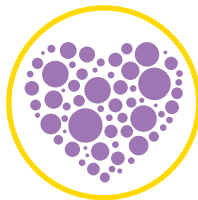
La patiente est suivie régulièrement par l'équipe référente des maladies métaboliques héréditaires.

[Une patiente ayant bénéficié d'une transplantation hépatique et/ou rénale n'est pas guérie de la maladie mais a désormais une forme atténuée de la maladie qui nécessite un traitement et justifie l'application des consignes de ce protocole, adaptées au degré de sévérité].

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

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

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



SOMMAIRE

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



DESCRIPTION DE LA MALADIE, TRAITEMENT, OBJECTIFS MÉTABOLIQUES.

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

L'acidurie méthylmalonique (AMM) est une acidurie organique due à un bloc enzymatique sur la voie de dégradation des acides aminés essentiels (valine, isoleucine, méthionine, thréonine), soit par un déficit direct de l'enzyme méthylmalonyl-CoA-mutase (gène MMUT), soit par un défaut de synthèse de son cofacteur (adénosylcobalamine, lié à un défaut de cobalamine A (cblA, gène MMAA), ou B (cbl B, gène MMAB), ou D (cbl D-MMA, gène MMADHC). Il s'agit d'une maladie autosomique récessive. Cela entraîne l'accumulation de composés toxiques dans de nombreux organes (cerveau, rein, cœur...) et un dysfonctionnement mitochondrial. Le développement d'une fibrose voire d'une cirrhose et/ou tumeur hépatique est très rare. Ainsi, cette maladie est à risque de décompensation associant :

1. sur le plan clinique : asthénie inhabituelle, troubles digestifs (nausées, vomissements, pancréatite), tremblements, trouble de la conscience voire coma (syndrome de Leigh) ;
2. sur le plan biologique : déshydratation, acidocétose, hyperlactatémie, hyperammoniémie, insuffisance rénale aiguë, hypocalcémie, pancytopénie.

Le risque de la grossesse est maternel : risque de décompensation notamment en début de grossesse en cas de catabolisme lié à l'insuffisance énergétique du fait de nausées/vomissements, ou en cas d'infections intercurrentes au cours de la grossesse, ou en postpartum du fait du caractère catabolique de cette période.

Par rapport à la population générale, il a également été rapporté sur une vingtaine de grossesses un accouchement par césarienne dans un peu plus de la moitié des cas (sur l'argument d'une « souffrance fœtale », Raval DB et al, J Inherit Metab Dis. 2015), mais le devenir des nouveaux-nés et des enfants est jusqu'ici rapporté normal (données limitées dans la littérature).

TRAITEMENT :

- Le traitement, incluant le régime spécialisé (apport contrôlé en protéines), ainsi que la surveillance de cette patiente sont gérés par l'équipe référente en enMHM. Pour toute question, contacter l'équipe référenteMHM (cf. début du document).
- Éviction des médicaments néphrotoxiques, avant, pendant et après la grossesse.
- Éviction du pivmecillinam qui augmente la clairance de la carnitine, contre-indiqué dans le RCP.
- **Traitement épurateur et grossesse :**
IL SERA DONNÉ A CHAQUE PATIENTE LES INFORMATIONS SUR LES BÉNÉFICES / RISQUES DU TRAITEMENT. CHAQUE DOSSIER PEUT ÊTRE DISCUTÉ EN RCP.
 - Acide carglumique (CARBAGLU, UCEDANE ou générique) : les données de tératogénicité sont rassurantes chez l'animal, celles chez l'homme sont très limitées, mais sans anomalie signalées : son utilisation est donc à voir au cas par cas, laissée à l'appréciation du médecin*.
 - Un remplacement par le benzoate de sodium (NaB) est également envisageable : utilisation pendant la grossesse au cas par cas possible, (Groupe médicaments et grossesses G2m, Haberle et al, JIMD 2019).
- **Pour les patientes transplantées :** adaptation du traitement immunosuppresseur par l'équipe de greffe.

OBJECTIFS MÉTABOLIQUES :

Conditions conseillées pour envisager la grossesse :

- DFG \geq 30 ml/min/1.73m²
- AMM plasmatique (AMM p) : < 500 μ mol/L
- AMM urinaire (AMM u) : si possible < 5 000 μ mol/mmol de créat.
- FEVG > 50%
- Absence de décompensation métabolique dans les 6 derniers mois.
- Absence de carence profonde en acides aminés essentiels et statut nutritionnel satisfaisant.

Objectifs métaboliques (AMM p et AMM u) pendant la période pré - conceptionnelle, la grossesse, le postpartum et l'allaitement : identiques à ceux conseillés pour envisager la grossesse.

Le traitement habituel de Madame ... comporte :

- Régime :
-
-
-

NB : avant le projet de grossesse, revoir avec chacun des spécialistes et de manière concertée le choix et l'indication des traitements qui seront contre-indiqués pendant la grossesse : IEC, ...

2

PRISE EN CHARGE DURANT LA PÉRIODE PRÉ-CONCEPTIONNELLE.

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

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

EN CAS DE PROJET DE GROSSESSE :

- Suivi régulier par l'équipe de MHM : à adapter au cas par cas en fonction du caractère symptomatique ou pas de la maladie, par exemple tous les 3 à 6 mois.
- Proposer une consultation de génétique clinique en fonction du contexte (en cas de lien de parenté avec le futur père biologique ou sur demande du couple si les réponses en consultation avec le médecin métabolicien n'ont pas été suffisantes).
- S'assurer d'une mise à jour du suivi gynécologique.
- S'assurer de la validité du protocole de soins ou le faire si nécessaire (ALD 17).

- **Proposer une consultation pré-conceptionnelle** avec l'équipe « métabolique » (médecin et diététicien) et obstétricale, si possible en présence du conjoint. Ses buts :
 1. **Anticiper le risque maternel** de décompensation métabolique en cas de situation à risque pendant la grossesse ou lors du postpartum.
 2. **Rappeler les situations à risque de décompensation** à la patiente et éduquer son conjoint ou ses proches : avant, pendant et après la grossesse : vomissements, intolérance alimentaire, perte de poids, fièvre, infection, mise à jeun, chirurgie, postpartum...). Attention : il peut exister parfois une légère déficience intellectuelle chez les patientes, justifiant d'être particulièrement vigilant sur l'éducation de l'entourage.
 3. Vérifier que la patiente possède son **certificat urgence** et connaît la gestion du traitement d'urgence.
 4. **Informé du risque de retard de croissance** potentiel du fait de la faible tolérance en protéine.
 5. Informer que l'accouchement sera programmé dans une **maternité de niveau 3** (réanimation accessible en lien avec l'équipe spécialisée de métabolisme héréditaire, possibilité de dosage de l'ammoniémie 24h/24h).
 6. Expliquer l'importance de prévenir rapidement l'équipe référente en MHM dès que la grossesse est connue.
- **Évaluer le retentissement hépatique** : même si cette situation est très rare, une hépatopathie de type fibrose voire cirrhose (voire tumeur hépatique) peut compliquer la maladie. Sous réserve de l'avis de l'hépatologue, la fibrose ou cirrhose n'est pas une contre-indication en soi à la grossesse mais le risque lié à cette hépatopathie doit être impérativement évalué en période préconceptionnelle et en collaboration avec un gastro ou hépatologue (échographie abdominale et/ou IRM hépatique selon le contexte, fibroscan, dosage de l'alphafoetoprotéine, voire une fibroscopie œsogastroduodénale en cas d'hypertension portale (l'hypervolémie liée à la grossesse augmente la circulation splanchnique et peut exposer à faire saigner d'éventuelles varices œsophagiennes). La surveillance dédiée au cours de la grossesse sera guidée selon l'avis de l'équipe d'hépatologie.
- **Évaluer le retentissement visuel** : le risque d'une atrophie optique (qui peut survenir de manière chronique ou subaiguë, contemporaine d'une décompensation métabolique, même sans désordres métaboliques majeurs) justifie de réactualiser le bilan ophtalmologique en période préconceptionnelle et d'être attentif à d'éventuelles plaintes de baisse d'acuité visuelle au cours de la grossesse..
- **Obtenir des conditions favorables sur le plan métabolique** (objectifs métaboliques précisés en 1^{ère} page).

- **Réaliser un bilan préconceptionnel métabolique et nutritionnel** si possible à jeun : AMM plasmatique, AMM urinaire, lactates, ammoniémie, carnitine, ionogramme (Na/K), bicarbonates, créatinine, NT-proBNP à discuter sur indication cardiaque, bilan hépatique, TP, glycémie, numération formule sanguine, plaquettes, ferritine, zinc, sélénium, 25OHvitamineD, vitamineB9, vitamineB12, albumine, calcium, phosphore, CAA plasmatique (homocystéine totale plasmatique : optionnel). Bilan tous les 3 à 4 mois pendant la période de projet de grossesse.
- Traiter les carences nutritionnelles.
- Supplémentation en acide folique 0,4 mg/j (systématiquement jusqu'à la fin du 1er T de la grossesse, si nécessaire en omega 3 d'origine animale EPA et DHA (type OMACOR), selon avis diététicienne métabolique sur les données du régime alimentaire.
- Organiser avec le/la diététicien(ne) spécialisé(e) **un ajustement du régime si cela est justifié** : vérifier si les apports correspondent bien à la tolérance maximale de protéines, se poser la question d'une supplémentation en AA dépourvus des précurseurs si nécessaire pour couvrir les besoins en protéines. Rappel **ANSES 2021** : [Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail](#) ou [EFSA DRV Finder \(europa.eu\)](#).

1. Besoins énergétiques :

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

Les apports énergétiques sont fournis par les repas et les aliments hypoprotéiques.

2. Besoins protéiques :

- constitués d'apports en protéines naturelles, adaptés à la « tolérance maximale » de la patiente, évaluée par l'équipe référente MHM.
- supplémentation en gélules de valine et isoleucine « sur mesure » selon les données de la chromatographie.
- parfois associés à un mélange d'acides aminés (dépourvus des aa précurseurs).

La dispensation des aliments hypoprotidiques et des mélanges d'acides aminés (=statut de DADFMS, Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales) est assurée par une pharmacie hospitalière (PUI, Pharmacie à Usage Intérieur) via la rétrocession hospitalière. Cette dispensation se fait le plus souvent par l'AGEPS (pharmacie centrale de l'AP-HP). Les gélules de valine et isoleucine peuvent être fournies soit en pharmacie de ville (préparation magistrale) ou soit dispensées par la PUI fournie par l'AGEPS.

3

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

SUIVI PENDANT LA GROSSESSE

- Proposer un suivi obstétrical plus rapproché que dans la population générale vu le risque de RCIU (échographie fœtale) et selon avis de l'obstétricien.
- Suivi multidisciplinaire adapté en fonction des atteintes d'organes (rein, cœur, équipe de greffe...).
- Sensibiliser à l'importance du suivi tensionnel et au risque d'éclampsie au vu de l'atteinte rénale notamment.
- Poursuivre le suivi clinique et biologique métabolique (cf paragraphe II) au moins trimestriel (ou plus fréquemment en fonction du niveau de sévérité de la maladie et en fonction de l'élargissement de l'apport protidique).
- Traiter les carences nutritionnelles.
- Rester dans les objectifs métaboliques (**objectifs métaboliques précisés paragraphe I**)
- Déclaration de la grossesse « sous traitement épurateur d'azote » au centre régional de pharmacovigilance (CRPV, <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>).
- Prescrire les antiémétiques si nausées, vomissements gravidiques et intolérance alimentaire secondaire, en l'absence de contre-indication : soit doxylamine, seule ou en association à la vitamine B6, soit le métoclopramide (NB : l'ondansetron est à éviter pendant le 1er T, selon les recommandations du CRAT en vigueur).
- Pas d'indication spécifique à rechercher un diabète gestationnel.
- Proposer si nécessaire un soutien psychologique.
- Définir avec l'équipe locale d'obstétrique et de réanimation le lieu d'hospitalisation de la patiente en cas de décompensation métabolique pendant la grossesse (service de médecine (équipe MMH) ou service grossesse pathologique ...).

RÉGIME PENDANT LA GROSSESSE

Les apports notamment en protéines s'adapteront aux 3 situations suivantes :

1. Les patients avec une forme sensible ou partiellement sensible à la vitamine B12 (amélioration de la tolérance protidique sous vitamine B12-hydroxy- ou cyanocobalamine), formes moins sévères.
2. Les patients avec une forme non sensible à la vitamine B12, formes sévères.
3. Les patients greffés hépatiques et/ou reins (formes sévères) dont la tolérance aux protéines s'améliore après la greffe, sans se normaliser.

- **Adaptation des apports énergétiques :**

Ils sont fournis en grande partie par les aliments hypoprotidiques et par les aliments glucidolipidiques à consommer à chaque repas.

Une insuffisance d'apport énergétique entraîne un risque de catabolisme et donc une décompensation. Ce risque varie en fonction du degré de sévérité de la pathologie. Il faudra éviter la perte de poids en soignant les nausées gravidiques au premier trimestre et en optimisant les apports énergétiques à base de suppléments énergétiques hypoprotidiques (aliments naturels dépourvus de protéines et/ou voire compléments énergétiques glucido-lipidiques selon habitudes des équipes (ex : soda, duocal®, maxijul®, aliments hypoprotidiques). Fractionner l'alimentation au cours du nyctémère en répartissant les repas ou collation selon les périodes de nausées de la patiente. Favoriser la prise de repas froids.

Ces apports sont aussi adaptés à l'IMC préconceptionnel et à la prise de poids maternelle durant la grossesse, mais ne doivent pas être en deçà des apports habituels de la patiente.

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

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

À titre indicatif, classiquement, les apports caloriques doivent être majorés progressivement au cours de la grossesse, surtout à partir du début du 2ème trimestre (*apports exprimés par rapport aux apports de bases hors grossesse (30-35 Kcal/poids idéal en kg), selon ANSES 2021*) :

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

- **Adaptation des apports protidiques :**

L'apport protidique total comptabilise les protéines naturelles ET les mélanges d'acides aminés.

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

Les patientes sont sous un régime restreint en protéine : l'augmentation des apports en protéines naturelles doit être prudente et adaptée au degré de sévérité. L'apport « théorique » de l'augmentation des protéines au cours d'une grossesse « classique » n'est donc pas adapté. Chez ces femmes, les apports en protéines sont parfois bas. Il est donc proposé par exemple d'augmenter par palier de 2 g (forme les plus sévères) à 5 g (formes avec une meilleure tolérance), en surveillant environ 2 à 4 semaines* après chaque palier d'augmentation entre autres l'AMM p et l'AMM u (indication sur la tolérance) et la CAA (recherche de signes de carences en AA essentiels et notamment valine, isoleucine, ...) : cela permettra de guider la progression de l'apport en protéines. L'apport en protéines ne dépassera pas les objectifs théoriques d'une grossesse « classique » (+9 g/jour lors du T2, + 28 g/jour lors du T3) et se fera sans introduction d'éventuels aliments interdits (alternatives si nécessaire à discuter avec l'équipe diététique).

*Surveillance 2 à 4 semaines après chaque palier : CAA plasmatique (AA essentiels et notamment valine, isoleucine, ...), AMM plasmatique et urinaire, lactates, ammoniémie (à coupler au reste du bilan biologique de surveillance si cela est adapté à l'agenda, cf paragraphe III).

ATTENTION :
les apports protidiques augmentent avec l'avancée de la grossesse, dans la limite de la tolérance (risque de RCIU et de décompensation si les apports sont insuffisants).

Prévoir un suivi échographique obstétrical T2 / T3 plus rapproché en cas d'apport protidique en deçà des recommandations (risque RCIU).

PRÉPARER LA PÉRIODE DE L'ACCOUCHEMENT

- Se rapprocher de l'équipe soignante de la maternité en vue de la programmation de l'accouchement, transmission des documents aux équipes soignantes.
- Discuter pour la future mère au cas par cas avec les obstétriciens de l'intérêt d'un déclenchement programmé à 39SA ce qui permet d'éviter un accouchement éloigné de l'équipe métabolique référente.
- Prescrire en avance à la patiente 12 ampoules de 10 ml de benzoate de sodium pour administration IV, qu'elle devra apporter en cas d'accouchement en urgence hors de la maternité niveau 3. Attention, il s'agit d'une préparation hospitalière à aller chercher en pharmacie hospitalière (rétrocession). Bien anticiper avec le pharmacien hospitalier car certaines PUI peuvent refuser la rétrocession au patient, étant donné la forme prescrite (la rétrocession au patient externe d'une forme IV n'est pas courante car la forme IV est réservée à l'usage hospitalier ou pour le domicile dans les cas où l'administration est réalisée par un professionnel de santé).
- Demander aux équipes d'anesthésie et obstétricale de contacter leur pharmacien (avec l'aide du métabolicien) afin de s'assurer :
 1. *d'un stock suffisant dans le service de maternité du traitement épurateur IV (benzoate de sodium (12 ampoules de 10 ml)), administrable sur voie veineuse périphérique.*
 2. *d'un stock de L-Carnitine (LEVOCARNIL IVL (1 ampoule 1g = 5 ml)) ou per os (1 ampoule 1g = 10 ml).*
 3. *d'un stock d'acide carglumique (CARBAGLU ou UCEDANE ou génériques) en pharmacie hospitalière (administrable par voie orale ou entérale, 1cp = 200mg). Pas d'autorisation d'accès compassionnel nécessaire (AAC, ex-ATU).*
 4. *d'un stock de Vitamine B12 (hydroxocobalamine (préférable) ou sinon cyanocobalamine) si la maladie AMM est sensible à la vitamine B12 : 1 mg (IM).*
- Pas de contre-indication pour les principaux traitements utilisés en cours de grossesse (antibiotiques, tractocile, mapakna, betamethasone) et en péripartum (prostaglandines, syntocinon, nalador, pabal, bricanyl, sulfate de magnésium, dérivés nitrés) mais paramètres métaboliques à surveiller si usage de la corticothérapie ou d'un traitement ocytotique (informer le métabolicien).

- Se renseigner sur la possibilité du dosage de l'ammoniémie dans les maternités les plus proches de son domicile en cas d'accouchement en urgence.
- Discuter et prévenir de la nécessité parfois d'un séjour prolongé à la maternité (7-10 jours) afin de surveiller le risque de décompensation en post-partum.
- Discuter avec la patiente du souhait d'allaiter. L'allaitement n'est pas contre-indiqué mais justifie une surveillance supplémentaire du risque de décompensation. En cas de prise de traitement épurateur, celui-ci doit être maintenu et l'allaitement est contre-indiqué (Résumé des Caractéristiques du Produit (acide carglumique) et Fiche d'Utilisation Thérapeutique (benzoate de Na).

Rappel : le risque d'atteinte du fœtus est faible du fait du caractère autosomique récessif de la transmission. Ne pas contacter spécifiquement le pédiatre hors heures ouvrées mais une mesure biochimique AMM urinaire de principe sera réalisée chez le nouveau-né.

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

1. Physiopathologie :

- l'acidémie méthylmalonique expose la patiente à une intoxication avec risque de coma hyperammonémique, de syndrome de Leigh, d'acidose lactique, de cétoacidose, de pancytopénie, de déshydratation, d'insuffisance rénale aiguë, d'hypocalcémie et de pancréatite en cas de décompensation sévère.

2. Situations à risque de décompensation :

- en cas de corticothérapie pour MAP : surveillance des taux d'ammonémie (car augmentation du turnover protéique).
- en cas d'acte chirurgical ou maladies intercurrentes (infections, problème hémorragique, complications obstétricales (prééclampsie, etc...), vomissements itératifs, jeûne prolongé, excès de protéines et insuffisance d'apport énergétique.

3. S'il survient des **troubles cliniques signant une décompensation, tels que : nausées, vomissements (même si les vomissements sont étiquetés «gravidiques du 1er T»), douleurs abdominales, propos incohérents, somnolence voire convulsion et coma : hospitalisation immédiate (si possible en maternité niveau 3) :**

- Bandelette urinaire (positive si corps cétoniques > 1 croix) ou bandelette capillaire (positive si cétonémie capillaire > 0.8 mmol/L), Ammonémie (récupérer le résultat dans les 2h qui suivent), lactates, ionogramme, bicarbonates, glycémie, calcium, urée, créatinine, bilan hépatique, TP, lipase, NFS plaquettes : récupérer résultats en urgence. GDS si nécessaire (recherche d'une acidose si point d'appel clinique ou biologique).
- AMM plasmatique et urinaire, CAA plasmatique.

4. **SE RÉFÉRER AU PROTOCOLE D'URGENCE** Aciduries Organiques (AMM) <https://www.filiere-g2m.fr/urgences> **ET** : envisager en urgence une collaboration étroite entre obstétricien, médecin métabolicien, urgentiste, anesthésiste / réanimateur pour définir la prise en charge. (Techniques des prélèvements précisés au sein de ce protocole).

Nous ne préconisons pas de restriction à l'usage des traitements épurateurs selon l'incrémentation des traitements proposés dans ce protocole d'urgence.

5. Monitoring fœtal et stratégies globales de prise en charge d'urgence de la femme enceinte, selon l'avis du gynécologue obstétricien.

5

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

MALADIE

PRÉ-CONCEPTION

GROSSESSE

DÉCOMPENSATION

ACCOUCHEMENT

POSTPARTUM

- NOM / Prénom / DDN de la patiente :
- Maternité niveau 3, N° tél accueil d'urgence :
- Nom / mail / tél de l'obstétricien référent :
- Nom / mail /tél de l'anesthésiste de garde d'obstétrique (selon usage local) :
- Nom / mail / tél du pharmacien :
- Tél service de biochimie routine urgence :

- Coordonnées de l'Équipe référente en Maladie Héritaire du Métabolisme (MHM) :
- Nom / mail /tél du médecin :
- Nom / mail / tél du (de la) diététicien(ne) :
- Nom / mail /tél du secrétariat :
- Astreinte équipe MHM (en cas d'urgence) 24h/24h :

Rappel sur la technique des prélèvements spécifiques :

AMM (Acide MéthylMalonique) : tube hépariné bouchon vert. Nuit et week-end : centrifuger et congeler le plasma. Envoyer au labo de biochimie spécialisée à heures ouvrables. Ammoniémie (tube EDTA) sur glace.

1. En cas d'appel de la patiente pour une arrivée « non programmée », dès que la patiente informe de sa venue :

- Donner la consigne à la patiente de passer en régime d'urgence (régime connu de la patiente et adapté au cas par cas par la diététicienne référente jusqu'à la mise en place de la perfusion hypercalorique à l'arrivée à la maternité.
- Maintien du traitement médicamenteux habituel éventuel (Lévocarnil, benzoate de sodium, acide carglumique, immunosuppresseurs si transplantée).
- Appeler la pharmacie pour commander et acheminer le traitement Benzoate de sodium IV en urgence, appeler le contact médical de l'équipe référente en métabolisme, et en heures ouvrables le diététicien.
- Prélever le Bilan :
 1. Bandelette Urinaire (positive si corps cétoniques > 1 croix) ou bandelette capillaire (positive si cétonémie capillaire > 0.8 mmol/L), Ammoniémie (récupérer le résultat dans les 2h qui suivent), lactates, ionogramme, bicarbonates, glycémie, calcium, urée, créatinine, bilan hépatique, TP, lipase, NFS plaquettes : récupérer résultats en urgence. Carnitine. GDS si nécessaire (recherche d'une acidose si point d'appel clinique ou biologique).
 2. AMM plasmatique et urinaire et CAA plasmatique.
- Puis suivre consignes détaillées en 3.

2. En cas d'arrivée « non programmée » dans une maternité de proximité autre que celle prévue initialement,

Suivre tous les points en 1., + :

- Demander à la patiente d'apporter les ampoules de Benzoate de sodium en sa possession pour perfusion IV.
- Envisager si cela est possible un transfert urgent vers la maternité niveau 3 du centre de référence après mise en place des perfusions indiquées en 3.
- Appeler le contact médical de l'équipe référente en métabolisme et l'équipe obstétricale référente habituelle (cf coordonnées supra).

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

- **Passer en régime d'urgence** = régime connu de la patiente et adapté au cas par cas par la diététicienne référente.
- **Maintenir le traitement médicamenteux habituel** jusqu'à la mise à jeun par l'anesthésiste.
- **Appeler les équipes référentes** (métabolicien, diététicien, pharmacien, biochimiste et pédiatre si nécessaire).
- **Bilan d'entrée à l'arrivée** (à envoyer en **urgence**) :
 1. Bandelette Urinaire (positive si corps cétoniques > 1 croix) ou bandelette capillaire (positive si cétonémie capillaire > 0.8 mmol/L), Ammoniémie (récupérer le résultat dans les 2h qui suivent), lactates, ionogramme, bicarbonates, glycémie, calcium, urée, créatinine, bilan hépatique, TP, lipase, NFS plaquettes : récupérer résultats en urgence. GDS si nécessaire (recherche d'une acidose si point d'appel clinique ou biologique).
 2. AMM plasmatique et urinaire et CAA plasmatique.
- **Dès la mise en travail (mise à jeun) :**
 1. *Perfusion hypercalorique sur VVP après bilan sang et urines, à maintenir au moins 24 heures et jusqu'à la reprise de l'alimentation per os :*
 - **GLUCOSE 10% IV continu** : G10% avec NaCl 4g/l (+ KCL en fonction ionogramme ou polyionique G10% en l'absence insuffisance rénale), débit 120 ml/h, 3 L/24h - 1200kcal/j.
 - **LIPIDES 20% IV continu** (20% IV continu (Medialipide ou Intralipid), débit 0,3mL/h/kg [(max 20mL/h (500mL/24h – 900 kcal/j)])
Rappel : contre-indication aux Acides Aminés IV.
 2. **Poursuivre posologie habituelle du LEVOCARNIL, toutes les 6 à 8h, en IVL (ampoule 1g=5ml, à passer pur ou dilué dans sérum physiologique, en Y de la perfusion).**

3. Si ammoniémie élevée > 100 $\mu\text{mol/L}$:

- **Faire un contrôle et sans attendre le résultat débiter immédiatement BENZOATE DE SODIUM IV continu** (débiter une dose de charge 8 g sur 2h), puis 12 g /24h [Benzoate de Sodium AP-HP; Ampoule de 1g (=10mL) : à diluer volume à volume dans G10%, contient 7 meq de sodium par g de benzoate].
- **Augmenter la posologie de LEVCARNIL à 12 g/24h, réparti toutes les 6 à 8h, en IVL.**

4. Surveillance biologique toutes les 6 heures pendant les 24 premières heures (à ajuster en fonction contexte) :

- **Glycémie, cétonémie capillaire (ou BU pour recherche corps cétoniques), ionogramme, urée, créatinine, calcium, ammoniémie, bicarbonates, lactates ($\pm\text{GDS}$).**
- Dextro : objectifs 1 à 1.8g/L. Si Dx >2g/L, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h.

5. Rappeler le métabolicien en urgence si dégradation clinique et/ou cétose/acidose et/ou $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{mol/L}$, qu'il y ait ou non des troubles neurologiques et SE REFERER au protocole d'Urgence aciduries organiques (AMM) : <https://www.filiere-g2m.fr/urgences>.



CONDUITE À TENIR POUR L'ENCADREMENT DU POSTPARTUM ± ALLAITEMENT

POUR TOUTES LES PATIENTES :

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

1. DANS LE POST PARTUM :

A. Surveillance biologique :

- Bandelette Urinaire (positive si corps cétoniques > 1 croix) ou bandelette capillaire (positive si cétonémie capillaire > 0.8 mmol/L), **glycémie, ionogramme, urée, créatinine, calcium, ammoniémie, bicarbonates, lactates (±GDS) : 1/j (ou 1j/2 en fonction du contexte), pendant les 7 premiers jours (puis à voir au cas par cas). Prélever taux d'AMM p et u 1 jour sur 2, à adapter en fonction du contexte.**

B. Si la prescription de benzoate de sodium IV a été nécessaire : arrêt progressif au bout de 24h.

C. Continuer le traitement médicamenteux per os habituel.

D. Réalimentation, en collaboration avec le service diététique métabolique spécialisé et le médecin référent en métabolisme :

- Régime d'urgence 48h puis, si paramètres métaboliques normaux, reprise en semi urgence (50% de l'apport habituel des protéines d'avant grossesse) avec maintien de l'apport calorique IV, le temps nécessaire pour vérifier que l'équilibre métabolique reste correct (par exemple pendant 48H, à voir au cas par cas), puis retour progressif au de régime de croisière (= apport habituel des protéines d'avant grossesse), selon les paramètres métaboliques. Arrêt progressif des perfusions de glucose et lipides si reprise de l'alimentation per os sur au moins 2 repas consécutifs et paramètres métaboliques normaux.

2. ALLAITEMENT : PAS DE CONTRE-INDICATION FORMELLE MAIS PRÉCAUTION SELON LA SITUATION.

- Si la patiente prend des traitements épurateurs, ils sont considérés comme contre-indiqués à l'allaitement.
- La fatigue liée à l'allaitement peut être majeure et doit justifier une vigilance pour anticiper un risque de décompensation métabolique.
- L'apport énergétique reste identique à celui calculé au cours du 3^{ème} Trimestre (+ 500 Kcal/j par rapport aux apports de base hors grossesse, ANSES 2021).
- L'importance de l'augmentation des apports en protéines dans un post-partum « classique » n'est pas ici adaptée à cette pathologie : majoration des protéines en reprenant les mêmes consignes **de prudence et surveillance qu'au cours du 2^{ème} trimestre (PARTIE III de ce protocole**, rubrique « adaptation des apports protéiques »).

NB : pour information, les besoins théoriques classiques d'une femme allaitante indemne de pathologie vont jusqu'à + 19g de 0 à 6 mois et de + de 13 g au-delà de 6 mois (en plus des apports du régime alimentaire normoprotéique avant grossesse).

3. RETOUR À DOMICILE :

- Indication à rester hospitalisée au moins 7 jours, voire 10 jours : à discuter au cas par cas et sortie seulement avec l'accord de l'équipe référente.
- Il est conseillé un encadrement appuyé par l'équipe de métabolisme en organisant un appel à domicile par la diététicienne de l'équipe métabolisme par exemple 2 fois par semaine le 1^{er} mois. Selon les configurations locales, un soutien à domicile par les réseaux encadrant la périnatalité pourra être proposé : à adapter au cas par cas, en fonction de la sévérité de la maladie, en fonction de l'entourage (capacité à repérer des signes cliniques de décompensation...). Attention : il peut exister parfois une légère déficience intellectuelle chez les patientes, justifiant d'être particulièrement vigilant sur l'éducation de l'entourage.

- Taux d'AMM plasmatique et urinaire : 1 fois toutes les semaines pendant 6 semaines.
- **En cas d'allaitement :**
Même consigne de surveillance que le paragraphe précédent.
La fatigue peut être majeure : favoriser le soutien à domicile par les réseaux encadrant la périnatalité, en s'associant à la vigilance de l'entourage (en fonction du contexte).

4. NOUVEAU-NÉ :

- AMM urinaire (=échantillon d'urine) le jour de la sortie.
(rappel : le risque d'atteinte du fœtus de la même maladie que la mère est très faible, sauf en cas de lien de parenté entre les 2 parents, du fait du caractère autosomique récessif de la transmission).