

# L'ammoniémie

## On dose et on s'inquiète quand?

Journées des Urgences Pédiatriques

08 octobre 2021



Magali Gorce  
CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme  
Hôpital des Enfants – CHU Toulouse

# Quand doser l'ammoniémie?

## ■ Nouveau-né

- Grossesse/Naissance RAS
- Eutrophe
- INTERVALLE LIBRE
- Dégradation neurologique
  - Hypotonie, souvent hypertonie périphérique
  - Mouvements anormaux (boxe, pédalage)
  - Coma progressif
- Dégradation état général
  - Mauvaises prises alimentaires, déshydratation

Symptômes  
aspécifiques



# Bilan 1<sup>ère</sup> intention - simple

- Gazométrie
- Ionogramme sanguin – Calcul trou anionique
- Glycémie
- Bilan hépatique - CK
- Lactate
- Ammoniémie
- Corps cétoniques – BU cétonémie

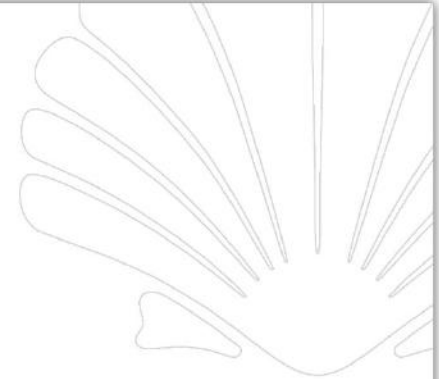
Bilan métabo :

Chromatographie des acides aminés plasmatiques

Profil des acylcarnitines sur buvard

Chromatographie des acides organiques urinaires

Acide orotique urinaire



# Liam F

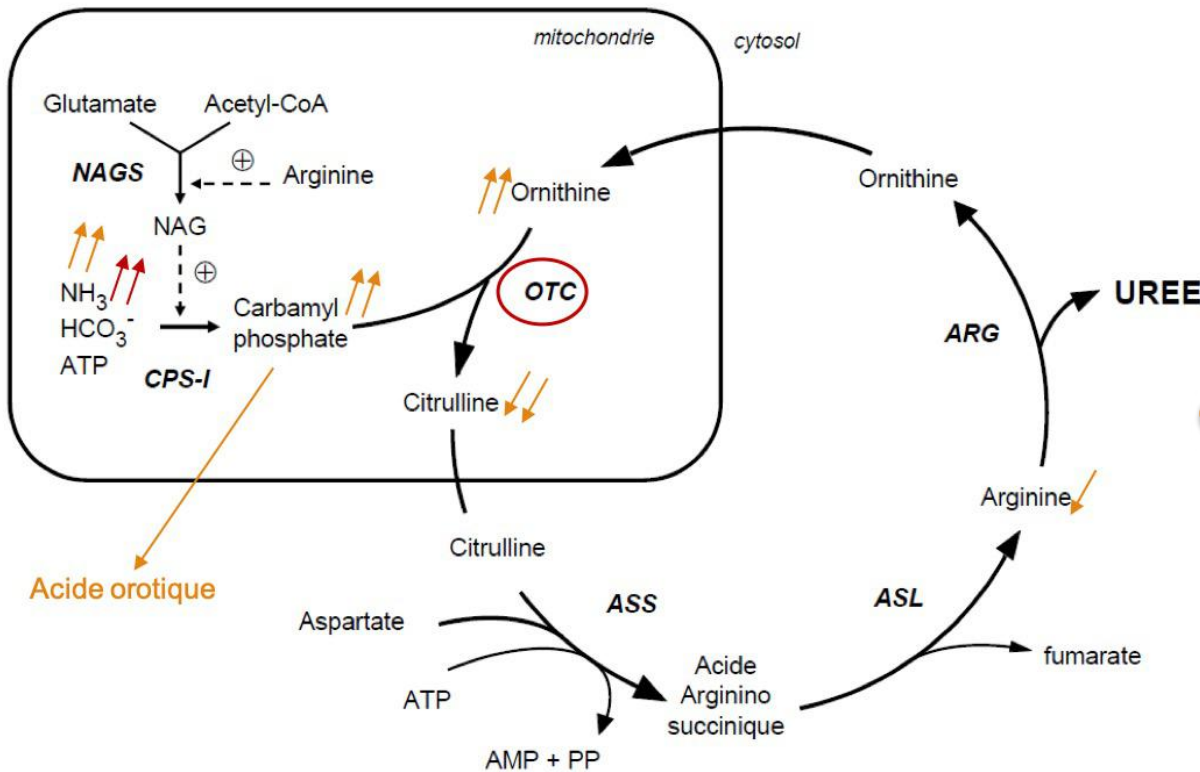
- ATCD familiaux : RAS, Grossesse : RAS, Pas de FDR d'IMF
- Naissance à 38 SA –APGAR 10-10
  - PN 3120 g (47<sup>e</sup> p) TN 50 cm (66<sup>e</sup> p) PCN 33 cm (17<sup>e</sup> p)
- Allaitement maternel
  
- J6 : ictère, vomissements, perte de poids, hypotonie, difficultés tétées
- CRP < 5 mg/L, bilan infectieux -, Iono normal – TA normal, NFS N
- Bilirubine totale 225 µmol/L, directe à 5 µmol/L, Transa N, gamma GT 871 U/L
- PEC : photothérapie
  
- J8 : majoration de l'hypotonie, vomissements, transfert à Toulouse, Poids : 2890 g
- Hémodynamique stable
- Neuro : EEG : tracé hypovolté sans crise, scanner cérébral normal

**Ammoniémie 508 µmol/L**



# Le cycle de l'urée

**HyperNH3**  
**Alcalose respiratoire**  
**Pas de cétose**



Enzyme	Localisation subcellulaire
N-acétylglutamate Synthase	Mitochondrie
Carbamylphosphate Synthétase	Mitochondrie
Ornithine Transcarbamylase	Mitochondrie
Argininosuccinate Synthétase	Cytosol
Argininosuccinate Lyase	Cytosol
Arginase (type I)	Cytosol

Déficit en OTC: le plus fréquent – lié à l’X



# Prise en charge

- Arrêt des protéines alimentaires + lutte contre le catabolisme
  - Nutrition parentérale hyperglucidique et hyperlipidique
- Epurer l'ammoniac
  - AMMONUL (KTC)
  - CARBAGLU
- Apporter les intermédiaires du cycle de l'urée
  - Arginine
- +/- Epuration extra-rénale
  - Hémodialyse
  - Hémofiltration

# Shérine K

- G3P3, née à 39+6 SA, AVB, FDR d'IMF –
- PN = 3620g, TN = 49cm, PC = 36cm , Apgar 10
- Bonne adaptation à la vie extra utérine
- Allaitement maternel exclusif
- Parents apparentés, 1 frère et 1 sœur RAS
  
- **J4** : poids - 12%, difficultés aux tétées, vomissements  
→ CH Perpignan  
- Hypertonie globale  
- NFS N, CRP -, écho abdo, ETF N, bilan hép N, TA???
- **J5** : Somnolente +++  
- Ammoniémie 368  $\mu\text{mol/L}$   
- GDS v : pH 7,26 , pCO<sub>2</sub> à 32 mmol/L
- Transfert Toulouse

GDSv : pH = 7,31

lactates 0,8 mmol/L

Na 140mmol/L, K 4,4mmol/L

Bicarbonates 13mmol/L, Cl 99mmol/L

**TA 31**

**Cétose ++++**

**Ammoniémie 935  $\mu\text{mol/L}$**

**Acidurie propionique**

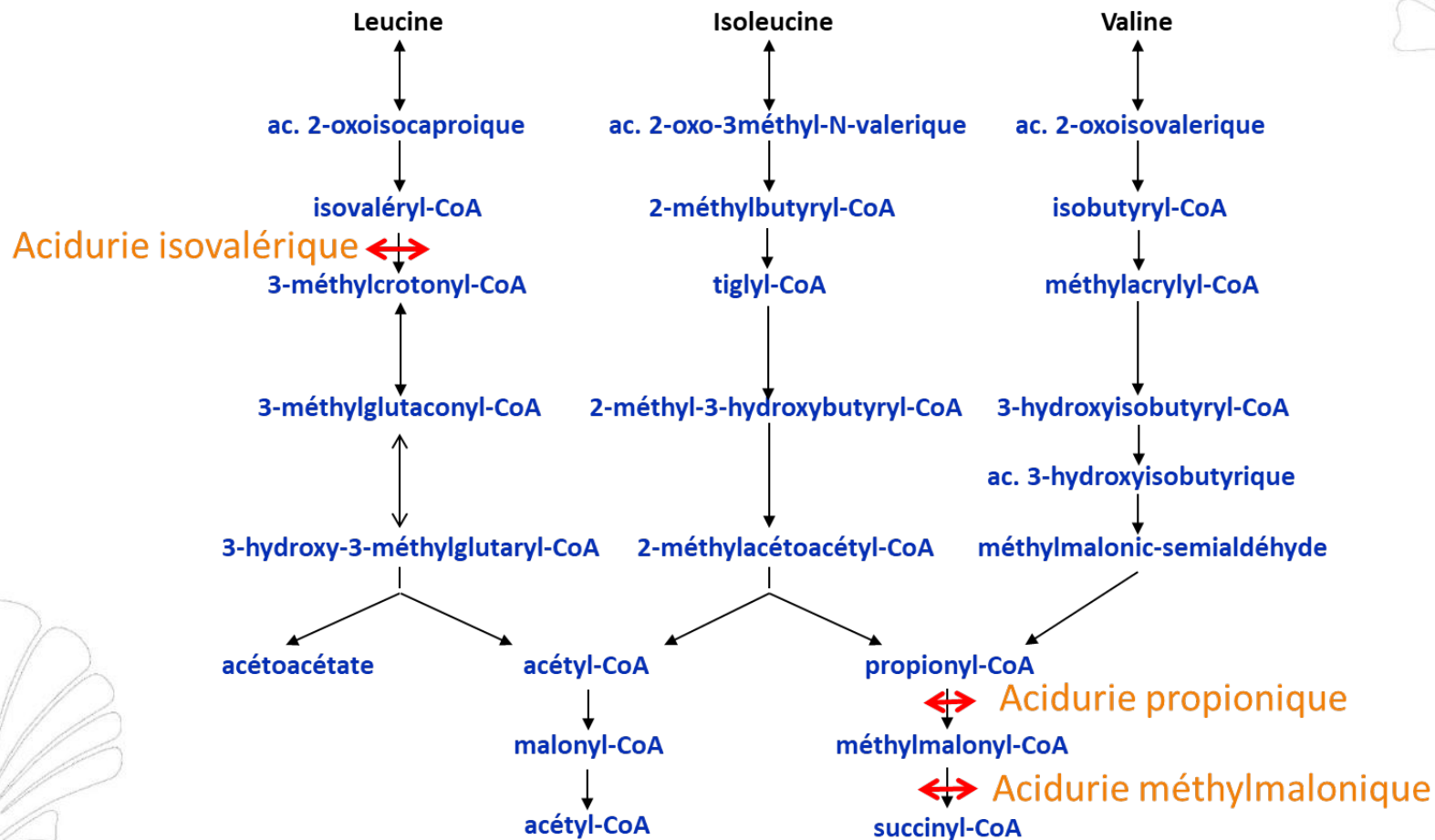
CAAp

CAOu

Profil acylcarnitine

# Les aciduries organiques

Hyperammoniémie  
TA augmenté  
Acidocétose





# Prise en charge

- Arrêt des protéines + lutte contre le catabolisme
  - Nutrition parentérale hypercalorique et hyperlipidique sans protéine
- Epurer l'ammoniac :
  - AMMONUL (KTC)
  - CARBAGLU
- Biotine (Vit B8), Cobalamine (Vit B12)
- L-carnitine
- +/- Epuration extrarénale
  - Hémodialyse
  - Hémofiltration

# Quand doser l'ammoniémie?

- Nouveau-né
  - Dégradation neuro et EG après intervalle libre
- Dégradation neurologique inexplicée
  - Quelque soit l'âge (enfants/ado/adultes++)
  - Aigue ou subaiguë
  - Troubles de conscience, encéphalite, coma
  - Ataxie

# Julien C, 14 ans

- Pas d'ATCD
- Cs aux UP: vomissements depuis 5 jours, céphalées frontales, douleurs abdominales
- Ralentissement psychomoteur, asthénie ++
- Légère dysarthrie, paralysie faciale droite minime
- Babinski bilatéral, ROT vifs, non diffusés
- ❑ Alcalose respiratoire, transa 2N
- ❑ TDM cérébrale N, PL N
- ❑ EEG: compatible avec une atteinte encéphalitique.
- ❑ Toxiques :exogènes négatifs
- Dégradation neurologique rapidement progressive, coma: transfert en réanimation

ammoniémie : 402  $\mu\text{mol/L}$   
recontrôlée à 343  $\mu\text{mol/L}$

Perfusion glucidolipidique, chélateurs ammoniac, hémodialyse



# Présentations tardives déficit du cycle de l'urée

- **Patients concernés**
  - Filles OTC
  - Garçon OTC avec activité enzymatique résiduelle : mutation moins sévère
  - Autres déficits
- **Facteur déclenchant = situation de catabolisme**
  - Infections
  - Accouchement, chirurgie, « mauvais réveil »
  - Jeûne prolongé
  - Charge en protéine



# Quand doser l'ammoniémie?

- Nouveau-né
  - Dégradation neuro et EG après intervalle libre
- Dégradation neurologique inexplicée
  - Quelque soit l'âge, aigue ou subaiguë
  - Troubles de conscience, encéphalite, coma
  - Ataxie
- Manifestations psychiatriques aigues, ++ si récidivantes
  - Grand enfant, adolescent
  - Déficit du cycle de l'urée

# Angélique – Cas Pr De Lonlay

- 8 ans
  - Episodes d'agitation avec autoagressivité, fugues, difficultés scolaires
  - Recherche épilepsie temporale, tumeur nég
- 8 ans ½
  - accès aigu confusionnel
  - H en psychiatrie, aggravation malgré anxyolytiques et neuroleptiques
  - Ammoniémie: 253  $\mu\text{mol/L}$
- Aggravation rapide - Ammoniémie 1270  $\mu\text{mol/L}$  - Décès - Déficit en OTC

# Quand doser l'ammoniémie?

- Nouveau-né
  - Dégradation neuro et EG après intervalle libre
- Dégradation neurologique inexplicée
  - Quelque soit l'âge, aigue ou subaiguë
  - Troubles de conscience, encéphalite, coma
  - Ataxie
- Manifestations psychiatriques aigues, ++ si récidivantes
  - Grand enfant, adolescent
  - Déficit du cycle de l'urée
- **Atteinte neurologique + atteinte hépatique = Syndrome de Reye**
  - Déficit cycle de l'urée
  - Déficit de Béta-oxydation des acides gras

# Mélicande C, 3 ans

- Pas d'ATCD familiaux
- Grossesse RAS, née à terme, eutrophe
- Bon développement PM, pas d'ACTD
  
- Fin juin: vomissements 1 à 2 fois par semaine, puis aggravation mi-juillet
- Bilan en ville
- TGO 524 UI/L, TGP 830 UI/L, GGT 133 UI/L, PAL 216 UI/L, bili T 19  $\mu\text{mol/L}$ : dgn hépatite aigue
- Puis troubles du comportement, excitation, délire
- Aux UP: TP 46%, FV 50%, BES N TA N, Ammoniémie 330  $\mu\text{mol/L}$
  
- Diagnostic: déficit en OTC, traité par Carbaglu, Amonaps, Benzoate, Arginine, PEF G10%;
- Amélioration initiale puis à nouveau tb de conscience, coma peu réactif, acidose métabolique, Ammoniémie  $>1000\mu\text{mol/L}$ : hémofiltration, ACR à l'induction



# Quand doser l'ammoniémie?

- Nouveau-né
  - Dégradation neuro et EG après intervalle libre
- Dégradation neurologique inexplicée
  - Quelque soit l'âge, aigue ou subaiguë
- Manifestations psychiatriques aigues, ++ si récidivantes
- Atteinte neurologique + atteinte hépatique = Syndrome de Reye
- Hypoglycémie
  - Déficit de Béta-oxydation des acides gras
  - Syndrome HIHA

# Anahita V – 4 mois

- 3<sup>ème</sup> enfant de parents non apparentés - RAS
- Grossesse : grippe maternelle juste avant la naissance
- Née à 40SA+6j - PN 4,1g, TN 52,5cm, PCN ?
- APGAR?
- Accouchement à domicile, cri immédiat
  
- Vomissements dans la nuit du 23 au 24/08
- Somnolente et geignarde: consultation aux UP
- A l'arrivée: coma hypoglycémique

**Glycémie 1 mmol/L – BU pas de cétonurie**

Bilan hépatique - hémostase

TGO 65 UI/L, TGP 51 UI/L, GGT 12UI/L,

PAL 163 UI/L, bili T 3,8 µmol/L

TP 91%

Lactates 2 mmol/L, CK 185 UI/L

CRP –, NFS N

Bilan hormonal N

**Ammoniémie 171 mmol/L (N 11-51)**

**Arrêt des graisses**

**Glucose 8 mg/kg/min**

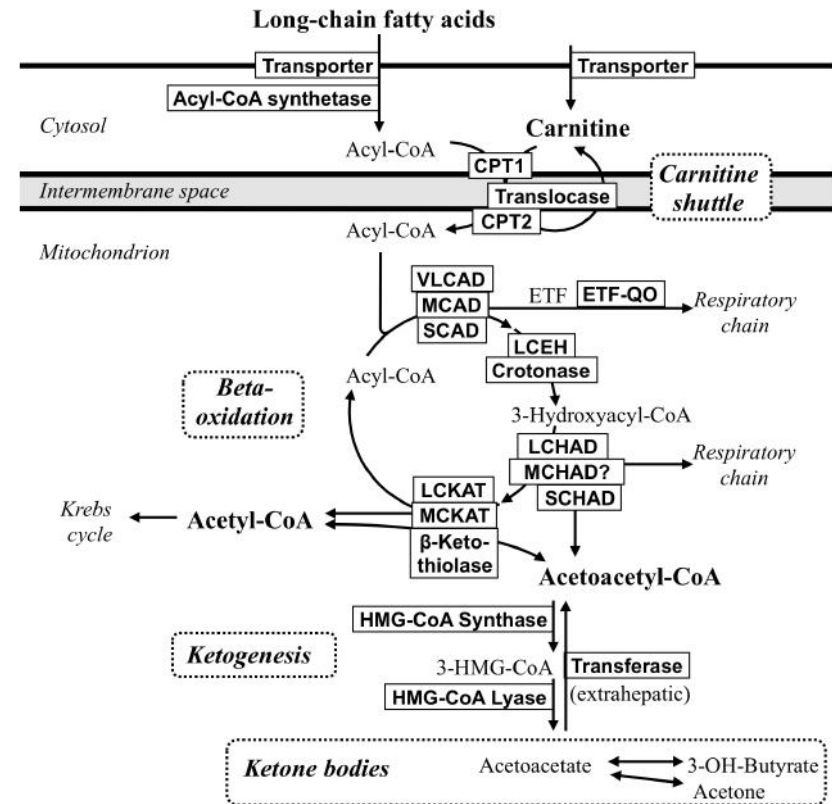
**CAOu et profil acylcarnitines**

**Déficit MCAD**



# Hyperammoniémie et déficit de bêta-oxydation des AG

- **Atteinte pluri-organes**
  - Cœur (trouble du rythme, insuffisance cardiaque),
  - Foie (transaminases, insuffisance hépatocelulaire, Sd de Reye)
  - Muscle (doser CPK)
  
- **Hypoglycémie sans cétose**
- **Hyperammoniémie modérée**



# Quand doser l'ammoniémie?

- **Nouveau-né**
  - Dégradation neuro et EG après intervalle libre
- **Dégradation neurologique inexplicée**
  - Quelque soit l'âge, aigue ou subaiguë
  - Troubles de conscience, encéphalite, coma
  - Ataxie
- **Manifestations psychiatriques aigues, ++ si récidivantes**
  - Grand enfant, adolescent
  - Déficit du cycle de l'urée
- **Atteinte neurologique + atteinte hépatique = Syndrome de Reye**
  - Déficit cycle de l'urée
  - Déficit de Béta-oxydation des acides gras
- **Hypoglycémie**
  - Déficit de Béta-oxydation des acides gras
  - Syndrome HIHA
- **Vomissements cycliques**

**Dosage toxiques exogènes =  
dosage toxique endogène**

**Suspicion méningoencéphalite HSV =  
dosage ammoniémie**

Boites ZOVIRAX = « Avez-vous doser l'ammoniémie? »

# Traitement d'urgence - Hyperammoniémie

- Arrêt des apports protidiques
  - Et lipidiques si doute sur déficit bétaox
- Apports glucidiques suffisant pour arrêter la situation de catabolisme

Table 8 Age-dependent glucose requirement (mg/kg/min)

0-12 months	1-3 years	4-6 years	7-12 years	adolescent	adults
8-10	7-8	6-7	5-6	4-5	3-4

Baumgartner et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:130

- + 1g/kg/j de lipides si déficit de la Bétaox AG éliminé
- Epurateurs de l'ammoniac IV
  - Dose de charge puis continue
  - Benzoate de Sodium et Phénylbutyrate de Sodium
  - Ammonul (benzoate + phénylbutyrate, KTC)
- Epuration extra-rénale

## Patients connus

certificat d'urgence ++  
patients prioritaires même  
si semblent aller bien



# Comment doser l'ammoniémie?

- Dosage urgent
- Prélèvement sans garrot, tube EDTA 1 ml
- Acheminer immédiatement au laboratoire
  - Dans la glace ++ au lit du malade
- Prévenir le laboratoire
- Résultat à récupérer dans l'heure

			19:30	15:45	
BIOCHIMIE COURANTE SANG					
Ammoniémie	16 - 60	μmol/l	18	67	+

# On s'inquiète quand?

- Nouveau-nés  $> 100 \mu\text{mol/L}$
- Enfants et adultes  $> 50 \mu\text{mol/L}$
- Toujours recontrôler immédiatement +++
  - + bilan étiologique
- Si  $>150 \mu\text{mol/L}$  nouveau-nés ou  $>100$  enfants/adultes
  - Débuter traitement épurateur sans attendre contrôle
- Si  $>400 \mu\text{mol/L}$  nouveau-nés ou  $>250$  enfants/adultes
  - Epuration extrarénale à envisager rapidement
- Monitorer ammoniémie toutes les 4 à 6h

# Pas-à-pas « CAT devant une hyperammoniémie »

J. Bouchereau, S. Pichard, A. Imbard, M. Schiff\*

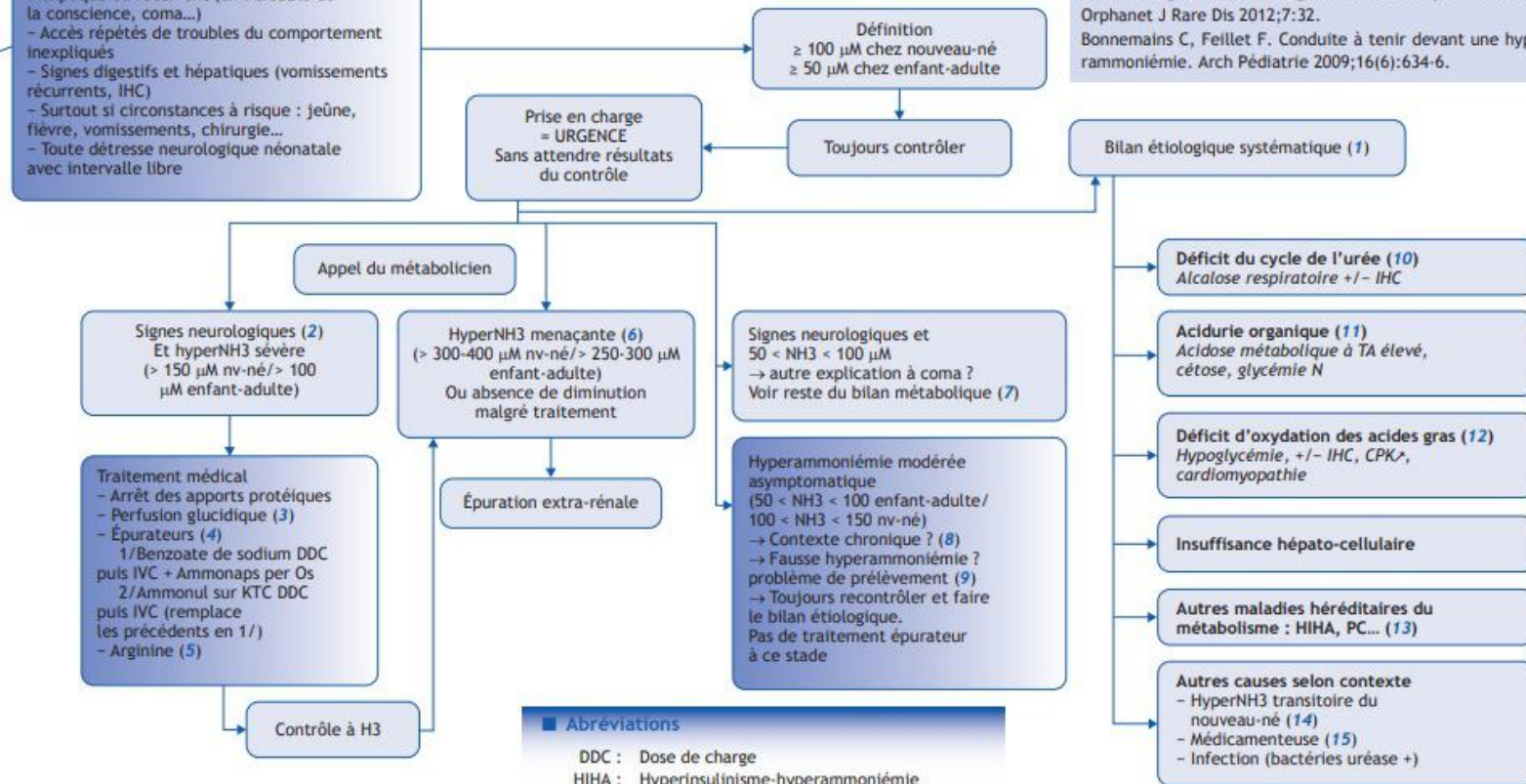
Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, hôpital Robert-Debré, APHP, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

## Quand doser l'ammoniémie ?

- Tout symptôme neurologique aigu inexpliqué ou récurrent (ex : trouble de la conscience, coma...)
- Accès répétés de troubles du comportement inexpliqués
- Signes digestifs et hépatiques (vomissements récurrents, IHC)
- Surtout si circonstances à risque : jeûne, fièvre, vomissements, chirurgie...
- Toute détresse neurologique néonatale avec intervalle libre

## Références

Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012;7:32.  
Bonnemains C, Feillet F. Conduite à tenir devant une hyperammoniémie. Arch Pédiatrie 2009;16(6):634-6.



## Abréviations

- DDC : Dose de charge
- HIHA : Hyperinsulinisme-hyperammoniémie
- IHC : Insuffisance hépato-cellulaire
- IVC : Intra-veineux continu
- KTC : Cathéter central
- NH3 : Ammoniémie
- PC : Déficit en pyruvate carboxylase
- TA : Trou anionique

\*Auteur correspondant :  
Adresse e-mail : manuel.schiff@aphp.fr (M. Schiff).



# Messages clés - Ammoniémie

## ■ Dosage ammoniémie devant

- **Coma néonatal** avec **intervalle libre**
- Dégradation neurologique inexplicée **quelque soit l'âge**
- Manifestations **psychiatriques** aiguës, ++ si récidivantes
- Atteinte neurologique + atteinte hépatique = **Syndrome de Reye**
- **Hypoglycémie**
- **Vomissements cycliques**
- Dosage **toxiques exogènes** = dosage toxique endogène
- Suspicion **méningoencéphalite HSV** = dosage ammoniémie

## ■ Bilan simple

- Gazométrie, Ionogramme sanguin, TA++
- Glycémie, Bilan hépatique + hémostase,
- CK, Lactate, **Ammoniémie, A RECUPERER DANS L'HEURE**
- Corps cétoniques – BU cétonémie

## ■ Valeurs anormales

- **Nouveau-nés > 100 µmol/L**
- **Enfants et adultes > 50 µmol/L**
- Recontrôler immédiatement +++
- Ttt sans attendre selon valeurs/clinique



- **Merci pour votre attention**

