

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Aciduries organiques : Acidémie Méthylmalonique et Acidémie Propionique

Filière Maladies Rares G2M

Juin 2020

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Aciduries organiques : Acidémie Méthylmalonique et Acidémie Propionique

Centre de référence promoteur¹: Le CR Maladies héréditaires du métabolisme – Hôpital Necker Enfants Malades – APHP au sein de la filière maladies rares : Dr Anaïs BRASSIER et Pr Pascale de LONLAY

Centres de référence associés²:

Le CR MHM – Hôpital de la Timone – AP-HM : Pr Brigitte CHABROL/Dr Aline CANO/Dr Karin MAZODIER/Mme Isabelle SARUGGIA (diététicienne)/Pr Caroline OVAERT (cardiopédiatre)/Céline CUDEJKO (Chef de projet)

Le CR MHM – Hôpital Necker – AP-HP: Pr Christophe CHARDOT (chirurgie pédiatrique)/Dr Florence LACAILLE (hépato-gastropédiatrie)/Dr Pauline KRUG (néphropédiatre) et Dr Aude SERVAIS (néphrologue adulte)/Mme Sandrine DUBOIS (diététicienne)

Le CR MHM – Hôpital Robert Debré – AP-HP : Pr Jean-François BENOIST/Pr Manuel SCHIFF/Mr Laurent FRANCOIS (diététicien)/Dr Véronique BAUDOIN (néphropédiatre)

Le CR MHM – Hospices Civils de Lyon : Dr Alain FOUILHOUX

Le CR MHM – Lille : Dr Dries DOBBELEARE Le CR MHM – Toulouse : Dr Guy TOUATI

Le CR MHM - Nancy: Dr Chrystèle BONNEMAINS

-

¹ Centre de référence à l'origine du projet de PNDS et qui en assure la coordination

² Centres de référence qui participent à l'élaboration du PNDS

SOMMAIRE

LIS	TE DES	ABREVIATIONS	6
SY	NTHESE	DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	8
1.	Introd	uction	11
1	l.1. Voie ı	métabolique	11
1	L.2. Physic	opathologie	12
1	.3. Epidé	miologie	13
1	l.4. Consé	équences d'une AP ou d'une AMM	13
2.		tion initiale et diagnostic	
2	2.1. Objec	tifs principaux	14
2	2.2. Profe	ssionnels impliqués	14
2	2.3. Diagn	ostic et prise en charge initiale	14
	2.3.1.	Présentations cliniques	14
	2.3.2.	Diagnostics différentiels	16
	2.3.3.	Examens paracliniques : Bilan non spécifique et Biochimie spécialisée	17
	2.3.4.	Prise en charge thérapeutique initiale	18
	2.3.5.	Annonce diagnostique	21
	2.3.6.	Diagnostic génétique	21
	2.3.7.	Diagnostic prénatal	22
3.	Prise e	en charge thérapeutique à long terme	22
3	3.1. Objed	tifs principaux	22
3	3.2. Les pi	rincipes du régime	23
	3.2.1.	Introduction	23
	3.2.2.	Apports en protéines naturelles	23
	3.2.3.	Les produits diététiques	24
	3.2.4.	La réalisation en pratique du régime	25
	3.2.5.	Les différents régimes utilisés (cf. ANNEXE 3)	26
	3.2.6.	L'alimentation entérale par sonde naso-gastrique (SGN) ou gastrostrom	i e 27
3	3.3. Traite	ements médicamenteux	27
	3.3.1.	L-Carnitine	27
	3.3.2.	Les épurateurs de l'ammoniaque	28
	3.3.3.	La vitamine B12 dans les AMM	28

	3.3.4.	L'utilisation d'antibiotiques oraux	29
	3.3.5.	L'hormone de croissance (GH)	29
	3.3.6.	Médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution	29
		ipes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du poprotidique	29
3	3.5. Les d	écompensations	31
	3.5.1.	Prévention des décompensations	31
	3.5.2. de déco	Conduites à tenir en cas de décompensation ou dans les situations à risqu ompensation	
3	3.6. La gro	effe	33
	3.6.1.	Indications globales	33
	3.6.2.	Principes, différents types de greffes (hépatique/rénale/hépatorénale)	33
	3.6.3.	Donneurs vivants ou décédés et questions éthiques	35
	3.6.4.	Bilan avant greffe	36
	3.6.5.	Modalités de l'inscription, de la greffe et du suivi	36
	3.6.6.	Pronostic après transplantation	37
3	3.7. Persp	ectives : nouveaux et futurs traitements	38
4.	Le suiv	/i	. 38
4	4.1. Obje	ctifs principaux	38
4	4.2. Suivi	clinique	38
4	4.3. Prise	en charge diététique et bilan nutritionnel	39
4	4.4. Exam	ens paracliniques de suivi	40
4	4.5. Comp	olications	40
	4.5.1.	Complications neurologiques, cognitives et psychiatriques	40
	4.5.2.	Complications rénales : tubulopathies et insuffisance rénale	43
	4.5.3.	Complications hépatique et pancréatique	43
	4.5.4.	Complications digestives	44
	4.5.5.	Complications cardiologiques	44
	4.5.6.	Complications de croissance	45
	4.5.7.	Complications osseuses : ostéopénie et risque d'ostéoporose	45
	4.5.8.	Complications cutanées	45
	4.5.9.	Complications hématologiques et immunologiques	46
5.	Prise 6	en charge de situations particulières	. 46
į	5.1. La sco	plarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales	4€
	E 1 1	Scalarisation	16

	5.1.2.	Vie sociale durant l'enfance	47
	5.1.3.	Vie professionnelle	47
	5.1.4.	Aides financières et sociales	47
	5.1.5.	Accompagnement psychologique	48
	5.1.6.	Rôle des associations de patients	48
	5.2. Les v	oyages	48
	5.3. La tra	nsition enfant/adulte	50
	5.4. La gro	ossesse	50
	5.5. Educa	ation Thérapeutique	51
	5.6. Quali	té de vie	51
	5.7. Soins	palliatifs et accompagnement de fin de vie	52
^			
A	NNEXES.		53
A	ANNEXE 1	: Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur pro intérêt nutritionnel	otidique
A	ANNEXE 1	: Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur pro	otidique 53
A	ANNEXE 2	: Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur pro intérêt nutritionnel	otidique 53
A	ANNEXE 2 ANNEXE 3	: Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur pro intérêt nutritionnel	otidique 53 54
A	ANNEXE 2 ANNEXE 3 ANNEXE 4	: Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur pro intérêt nutritionnel	otidique 53 54 55
A	ANNEXE 3 ANNEXE 4 ANNEXE 5	: Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur pro intérêt nutritionnel	otidique 53 54 55 58
A	ANNEXE 2 ANNEXE 3 ANNEXE 4 ANNEXE 5 ANNEXE 6	Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur prointérêt nutritionnel	otidique 53 54 55 58 60

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH allocation aux adultes handicapés
ACS aide à la complémentaire santé

AdoCbl adénosylcobalamine

AEEH allocation d'éducation de l'enfant handicapé

AESH accompagnant d'élève en situation de handicap (anciennement AVS)

AJPP allocations journalières de présence parentale

ALD Affection de Longue Durée AMM acidémie méthylmalonique ANC apports nutritionnels conseillés

ANSM agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AP acidémie propionique

ARNm acide ribonucléique messager
ATU autorisation temporaire d'utilisation

C3 propionyl-carnitine

CCMR centre de compétence maladies rares

CDAPH commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées

CEAM carte européenne d'assurance maladie

CPDPN centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

CPMR cholangio-pancréatographie par résonance magnétique

CRMR centre de référence maladies rares

CVVHDF hémodiafiltration continue veino-veineuse

DADFMS denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales DCI prescription en Dénomination Commune Internationale

DFG débit de filtration glomérulaire

DGP diagnostic prénatal

ESAT établissement et service d'aide par le travail

ETP éducation thérapeutique du patient

FAM foyer d'accueil médicalisé

G-CSF « Granulocyte-Colony Stimulating Factor », facteur de croissance

hématopoïétique granulocytaire humain

HD hémodialyse"

HTA hypertension artérielle

i.m intra-musculaire i.v intra-veineux

IGF-1 « Insuline-like Growth Factor-1 », facteur de croissance 1 ressemblant à

l'insuline

IRC insuffisance rénale chronique

IRM imagerie par résonance magnétique

MAS maison d'accueil spécialisée MCM méthylmalonyl-CoA mutase

MDPH maison départementale des personnes handicapées

MLPA « multiplex ligation-dependent probe amplification », amplification

multiplex de sondes dépendant d'une ligation

MPR médecine physique et de réadaptation

MRC maladie rénale chronique

NAA N-acétylaspartate
NE nutrition entérale

NEDC nutrition entérale à débit continu

NGS « next-generation sequencing », le séquençage haut débit

PAI projet d'accueil individualisé PCC propionyl-CoA carboxylase

PCH prestation de compensation du handicap
PEAtc potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

PEV potentiels évoqués visuels

PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins

PPS projet personnalisé de scolarisation

RQTH reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé

RT-PCR « Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction », réaction en chaîne

par polymérisation après transcription inverse de l'acide ribonucléique

ARN

SESSAD service d'éducation spéciale et de soins à domicile

SMR spectroscopie par résonance magnétique

SNG sonde naso-gastrique

VMO vitamines, minéraux et oligo-éléments

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins PNDS disponible sur le site <u>www.has-santé.fr</u>

1- Acidémies propionique et méthylmalonique (AP/AMM): Introduction

Les acidémies propionique et méthylmalonique (AP/AMM) sont des maladies héréditaires du métabolisme caractérisées par l'accumulation d'acide propionique et/ou d'acide méthylmalonique. Ce sont des maladies génétiques très rares, respectivement liées à un déficit enzymatique en propionyl-CoA carboxylase (PCC) et en méthylmalonyl-CoA mutase (MCM). Les AMM peuvent également être liées à des anomalies du métabolisme de la vitamine B12. L'AP a une incidence estimée entre 1/100 000 et 1/150 000 et l'AMM, une incidence estimée à environ 1/50 000.

2- Présentation clinique

Dans la forme néonatale, la plus fréquente, les patients avec une AP ou une AMM présentent une dégradation clinique aiguë avec des signes digestifs à type de vomissements et déshydratation puis des signes neurologiques (léthargie évoluant vers le coma) associée à une acidocétose métabolique et une hyperammoniémie. Des déficits partiels responsables d'un phénotype atténué peuvent être diagnostiqués plus tardivement, avec des signes cliniques variés.

3- Prise en charge thérapeutique

Les formes néonatales nécessitent une prise en charge en urgence dans des services spécialisés incluant une réanimation pédiatrique habituée à ce type de patients (cf. ANNEXE 8 : Liste des centres de référence et de compétence de la filière G2M). Ces maladies peuvent être responsables à la phase aigüe d'un décès précoce et risque de séquelles neurologiques et d'un handicap sévère suite au coma initial.

Les complications à long terme sont essentiellement neurologiques, rénales avec une insuffisance rénale chronique (IRC) en particulier chez les patients atteints d'AMM, et cardiaques (principalement cardiomyopathie) chez les patients atteints d'AP. À l'exception des formes d'AMM sensibles à la vitamine B₁₂, la prise en charge thérapeutique optimale est basée essentiellement sur un régime limité en protéines et une supplémentation en carnitine à vie. L'indication à une transplantation hépatique ou hépato rénale se fait au cas par cas et permet une amélioration de la qualité de vie. D'autres thérapies prometteuses sont en cours d'essais.

4- Evolution

Une fois la maladie prise en charge, l'évolution reste cependant marquée par le risque de survenue de décompensations métaboliques aiguës notamment dans les situations de catabolisme protéique (jeune, fièvre, vomissements...), nécessitant de nouveau une prise en charge en urgence par des équipes spécialisées. Malgré une prise en charge

multidisciplinaire optimale et adaptée, le pronostic de ces maladies reste sombre avec de nombreuses complications et fréquemment un handicap moteur et/ou cognitif.

5- Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur le site internet : http://www.has-sante.fr.

Centre de référence : CR MHM - Hôpital de la Timone - AP-HM : Pr Brigitte CHABROL

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M

Site internet : http://www.filiere-g2m.fr

Informations générales : http://www.orphanet.net, rubrique acidurie organique

6- Association de patient

Association de patients : « Les Enfants du Jardin » Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux Chemin de Rizolle, 63450 CHANONAT

Tél et fax: 04 73 87 56 44 www.lesenfantsdujardin.fr

OBJECTIF du PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels de santé la prise en charge et le parcours de soins d'un patient atteint d'acidémie méthylmalonique (AMM) ou d'acidémie propionique (AP). Ces deux maladies bénéficient d'une ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies Métaboliques Héréditaires (MMH) nécessitant un traitement spécialisé à vie. C'est un outil pragmatique auquel les différents professionnels de santé, en concertation avec le médecin spécialiste référent, peuvent se référer pour la prise en charge de ces patients.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structuration essentielle de la prise en charge d'un patient atteint d'AMM ou d'AP en France au sein des CRMR et des CCMR de la filière G2M

Méthode d'élaboration du PNDS

Le PNDS pour les acidémies méthylmaloniques (AMM) et propioniques (AP) a été rédigé selon le guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » de la Haute Autorité de Santé (HAS) (axe A3 du plan national maladies rares 2011-2014) et en tenant compte des données de la littérature et des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France. La rédaction a été faite en tenant compte des recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge des acidémies propionique et méthylmalonique publiés en 2014 suite à plusieurs réunions d'experts européens. Certains rédacteurs français ont fait partie de l'élaboration des guidelines européennes.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de travail, identifié les rédacteurs et les relecteurs. La rédaction s'est faite par paragraphes, chaque paragraphe ayant été attribué à un petit groupe de personnes. La validation des paragraphes a été ensuite réalisée au cours de plusieurs téléconférences regroupant l'ensemble des rédacteurs experts.

Liens d'intérêt

La plupart des personnes impliquées dans la réalisation de ce PNDS ont, en tant qu'experts des maladies métaboliques, des relations avec l'industrie pharmaceutique (Invitations à des congrès, interventions comme orateur, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Néanmoins, il a été décidé de protéger l'indépendance du projet par : 1) aucune participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique à la rédaction ou à la relecture du PNDS, 2) aucune communication du document ou partie à une personne non membre du groupe de travail ou de relecture décrit ci-dessus, 3) la validation du document global exclusivement par les personnes impliquées dans le PNDS lors de réunions téléphoniques.

1. Introduction

Les acidémies propionique et méthylmalonique (AP/AMM) sont des troubles du catabolisme du propionate qui se transmettent sur un mode autosomique récessif. Elles sont respectivement liées au déficit enzymatique en propionyl-CoA carboxylase (PCC) et en méthylmalonyl-CoA mutase (MCM). Les AMM peuvent également être liées à une anomalie du métabolisme de la vitamine B12 (cblA, cblB). Elles se caractérisent par l'accumulation de métabolites issus du catabolisme de certains acides aminés (valine, isoleucine, méthionine et thréonine), de la production par la flore bactérienne propiogène, et des acides gras à nombre impair de carbone (cf. figure 1).

Les AP et AMM entrainent l'accumulation de métabolites dans les urines, principalement l'acide 3-hydroxypropionique et méthylcitrique dans l'AP et l'acide méthylmalonique dans les AMM. Ces métabolites peuvent être dosés dans les urines par des techniques de chromatographie, révélant les acides organiques accumulés.

1.1. Voie métabolique

La propionyl-CoA carboxylase mitochondriale (PCC, EC 6.4.1.3) permet la transformation du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA selon une réaction dépendante de la biotine. La méthylmalonyl-CoA mutase permet la transformation du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA selon une réaction ayant comme cofacteur la vitamine B12 sous forme d'adénosylcobalamine (AdoCbl) (Figure 1). Ces réactions permettent au propionate d'alimenter le cycle de Krebs en succinyl-CoA et de participer ainsi au métabolisme énergétique de la cellule. L'AP peut être causée par des mutations sur l'un des 2 gènes qui codent pour les deux sous unités de la PCC : PCCA ou PCCB (MIM# 606054). Les AMM isolées sont génétiquement plus hétérogènes, elles peuvent être causées par une anomalie génétique soit de l'apoenzyme MCM (EC 5.4.99.2) elle-même (MIM# 251000, AMM de type mut), soit de l'une des protéines impliquées dans la synthèse de son coenzyme l'adénosylcobalamine (respectivement AMM de type cblA, MIM# 251100; AMM de type cblB, MIM# 251110 ; certaines AMM de type cblD donnant une AMM isolée, MIM# 277410). Les déficits en apoenzyme MCM se subdivisent en 2 groupes : mut⁰, avec une activité MCM pratiquement indétectable et non inductible par son coenzyme, et mut, avec une activité MCM résiduelle qui augmente en présence de concentrations pharmacologiques en AdoCbl. Des anomalies du métabolisme des cobalamines peuvent aussi être responsables d'une augmentation de l'acide méthylmalonique associée à une hyperhomocystéinémie (anomalies de type cblC, certaines formes d'AMM de type cblD (cblD-AMMHcy), cblF, cblJ, et cblX). Ces dernières sont des maladies très différentes qui ne sont pas abordées dans ce PNDS.

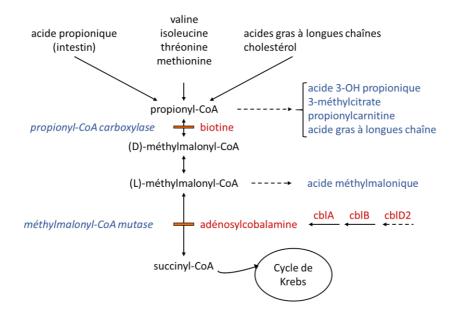


Figure 1. Voies métaboliques de l'AP et l'AMM (Adapté de Baumgartner MR et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2014 Sep 2;9:130).

1.2. Physiopathologie

L'accumulation dans l'organisme des métabolites situés en amont du bloc enzymatique (principalement acide propionique, méthylmalonique, et leurs dérivés CoA, méthylcitrate, 3-OH-propionate, propionylglycine, propionylcarnitine) réalise un tableau d'intoxication endogène.

Non seulement la toxicité s'exerce sur de nombreux organes (cerveau, foie, rein, coeur, peau, système hématopoiétique), mais elle entraîne de surcroît un dysfonctionnement profond et ubiquitaire du métabolisme mitochondrial. Parce que la propionyl-CoA carboxylase permet la transformation du propionyl-CoA en D-méthylmalonyl-CoA, lui-même transformé en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase, un déficit fonctionnel du cycle de Krebs par défaut en succinyl-CoA participe très probablement au dysfonctionnement mitochondrial. De plus, les métabolites tels que le propionyl-CoA et le méthylcitrate inhibent différentes enzymes du métabolisme énergétique. Enfin, le propionate accumulé dans la mitochondrie se lie aux CoA (« trapping du CoA »), aux dépens des autres substrats d'où la constitution d'une carence en acétyl-CoA et d'un dysfonctionnement du cycle de Krebs. Les enzymes mitochondriales qui sont sous le contrôle de l'acétylCoA ont également une activité réduite : pyruvate deshydrogenase (PDH, d'où hyperlactatémie) NAGAS (déficit du cycle de l'urée, d'où hyperammoniémie), citrate synthase, système de clivage de la glycine (d'où hyperglycinémie). Dans les cas d'intoxication massive, on parle de « paralysie mitochondriale ».

La dégradation des acides aminés précurseurs : valine, isoleucine, méthionine et thréonine n'est pas responsable de la totalité du propionate synthétisé par l'organisme. Il existe en effet trois sources différentes :

- -Le catabolisme protidique ; l'urée urinaire en est le reflet.
- -La fermentation bactérienne dans le tube digestif (flore propiogène). Dans la première année de vie, une flore propiogène intestinale se développe. Elle va participer à la modification des concentrations des dérivés du propionate dans les urines.
- -La lipolyse : les taux excessifs de propionyl-CoA intracellulaire conduisent à une synthèse accrue d'acides gras à longue chaîne et à nombre impair de carbones (AGNI), bien mis en évidence dans les membranes érythrocytaires et le tissu adipeux. Les AGNI accumulés sont susceptibles d'être dégradés lorsque s'installe un état de catabolisme, situation où la lipolyse est accrue, augmentant encore la production endogène de propionate. L'apparition d'une forte cétose, témoignant d'une lipolyse, précède souvent l'aggravation clinique.

1.3. Epidémiologie

Les AP et AMM sont des maladies rares dont l'incidence serait d'environ 1/50 000 pour l'AMM isolée et d'environ 1/100 000 à 1/500 000 pour l'AP. L'incidence serait beaucoup plus élevée dans certaines populations du monde.

1.4. Conséquences d'une AP ou d'une AMM

Les patients avec un déficit enzymatique complet présentent dans les premiers jours ou semaines de vie une détresse neurologique associée à une acidocétose métabolique et une hyperammoniémie évoluant vers le coma et le décès en l'absence de traitement. Des cas tardifs d'AP et d'AMM peuvent survenir à tout âge, c'est-à-dire durant la petite enfance, l'enfance et même à l'âge adulte avec un tableau clinique plus hétérogène. Le devenir cognitif a tendance à être plus sévère pour l'AP. Les autres complications à long terme incluent une atteinte rénale chronique principalement en cas d'AMM et une cardiomyopathie principalement en cas d'AP, qui peuvent survenir malgré l'existence d'une prise en charge précoce et optimale. Le traitement est basé sur un régime pauvre en protéines et une supplémentation en carnitine. Ces observations excluent les formes d'AMM sensibles à la vitamine B₁₂ (principalement l'AMM de type cblA) qui ont un devenir globalement bien meilleur. Puisque le pronostic est fortement influencé par la durée du coma et la concentration maximale d'ammoniac dans le sang, en particulier chez les nouveau-nés, les patients doivent être diagnostiqués et recevoir une prise en charge spécifique le plus tôt possible. La complexité des ressources nécessaires pour l'établissement d'un diagnostic rapide, l'instauration d'une prise en charge spécifique urgente, et le suivi du traitement, rendent indispensable la prise en charge des patients dans un centre de référence ou de compétence (cf. ANNEXE 8) ayant l'expérience des maladies héréditaires du métabolisme et travaillant en lien avec un laboratoire spécialisé dans ce domaine et disponible 24h/24 et 7jours/7.

Certains pays ont mis en place un dépistage néonatal systématique des acidémies organiques et le devenir des patients semble meilleur. Cette option est en cours de réflexion en France. Cependant les aciduries organiques ne seront a priori pas retenues en 2020.

2. Evaluation initiale et diagnostic

2.1. Objectifs principaux

- Etablir le diagnostic sur les éléments cliniques et biochimiques
- Etablir la conduite à tenir et la prise en charge initiale
- Définir les indications thérapeutiques en phase aiguë
- Confirmer la maladie sur le plan génétique

2.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient est pluridisciplinaire et coordonnée par un médecin métabolicien hospitalier d'un centre de référence ou de compétence coordonné par la filière G2M (www.filiere-g2m.fr). Cette prise en charge nécessite :

- * Les cliniciens métaboliciens pédiatres et adultes, réanimateurs, néonatologistes, médecins internistes, néphrologues, cardiologues, neurologues, hépato-gastro-entérologues, radiologues, hématologues, généticiens.
- * Les biochimistes,
- * Les diététiciens
- * L'équipe paramédicale
- * Le médecin traitant (médecin généraliste ou pédiatre généraliste).
- * Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

2.3. Diagnostic et prise en charge initiale

2.3.1. Présentations cliniques

Bien que les signes cliniques d'AP/AMM ne soient pas spécifiques, et bien que les patients peuvent présenter des symptômes aigus ou chroniques à tout âge (cf. tableau 1), certains des symptômes sont évocateurs comme une acidocétose associée à une atteinte neurologique.

Il existe 3 modes de présentations cliniques :

1/ La forme la plus fréquente et la plus classique est la forme néonatale liée à un déficit enzymatique sévère. Le nouveau-né délivré de sa mère accumule les toxiques en amont de son déficit enzymatique. Le jeûne lié à la naissance entraîne un catabolisme protidique qui accélère l'intoxication endogène. Dans cette forme classique d'AP/AMM néonatale, les symptômes débutent dès les premiers jours de vie après un intervalle libre par une dégradation clinique globale, des vomissements, une déshydratation, une perte de poids, une atteinte neurologique avec le plus souvent une hypotonie axiale et/ou une hypertonie périphérique, une irritabilité, une léthargie qui progresse vers le coma (cf. tableau 1). Lors de cette présentation clinique, les explorations biologiques montrent une acidose métabolique sévère associée à une cétose, un trou anionique élevé et/ou une hyperammoniémie et/ou une hyperlactatémie. Une atteinte hématologique (pancytopénie) est fréquente, ainsi qu'une hypocalcémie.

2/ Il existe des formes de révélation aiguë tardive spontanée ou déclenchée par un épisode de catabolisme (infections en particulier gastro-entérite, fièvre, chirurgie...). Les manifestations sont alors principalement digestives (vomissements, contexte de cassure de la courbe de croissance, pancréatites plus rarement) et neurologiques (troubles de la conscience aiguës, mouvements anormaux).

3/ Certains patients présentent des formes chroniques qui se manifestent principalement par une atteinte neurologique (troubles du neurodéveloppement, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique). Plus tardivement il existe des formes du grand enfant ou de l'adulte qui peuvent se révéler par des complications : insuffisance rénale, cardiomyopathies, présentations psychiatriques (cf. tableau 1).

Tableau 1. Manifestations aiguës et chroniques des AP/AMM (Adapté de Baumgartner MR et al (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia.

Symptômes aigus	Symptômes chroniques et formes aiguës récurrentes
Tableau clinique évocateur de sepsis, instabilité de la température, détresse respiratoire, hyperventilation	Signes épisodiques caractéristiques et symptômes
Système nerveux	Système nerveux
. Altération du niveau de conscience (de la léthargie et de la somnolence jusqu'au coma), hypotonie axiale, hypertonie périphérique, mouvements	. Hypotonie
anormaux évoquant une encéphalite ou une intoxication médicamente	. Troubles d'apprentissage, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique
	. Mouvements anormaux/dystonie
	. Atrophie optique
	. Symptômes psychiatriques (hallucinations, crises psychotiques)
Système gastro-intestinal	Système gastro-intestinal
. Difficultés d'alimentation et vomissements	. Vomissements récurrents avec acidocétose
	. Anorexie, trouble de l'oralité
	. Retard de croissance staturo-pondérale
	. Constipation
	. Pancréatite
Résultats hématologiques	Résultats hématologiques
. Neutropénie, pancytopénie	. Neutropénie, pancytopénie
Cœur	Cœur (plus fréquent dans l'AP)
. Insuffisance cardiaque aiguë (principalement liée à une cardiomyopathie)	. Cardiomyopathie
. Arythmie	. Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG
	Rein (plus fréquent dans l'AMM)
	. Insuffisance rénale chronique dans l'AMM
	. Tubulopathie
Autre	Autre
. Atteinte dermatologique	. Dermatite
	. Surdité

En gras : signes typiques et symptômes. Standard : signes rares et symptômes.

En italique : signes et symptômes décrits uniquement chez des patients isolés.

QTc = QT corrigé

2.3.2. Diagnostics différentiels

Un état septique ou d'autres causes de détresse néonatale doivent être exclus en premier chez tout nouveau-né présentant les signes cliniques sus décrits.

L'apparition d'un coma avec un intervalle libre après la naissance, caractérisé par un trouble de la conscience, une hypotonie axiale et une hypertonie périphérique, doit faire évoquer une maladie d'intoxication protéique. Parce qu'il existe d'autres maladies d'intoxication protéiques que les aciduries organiques (par exemple les déficits du cycle de l'urée, la leucinose), toutes les intoxications endogènes doivent être discutées, d'autant plus que plusieurs s'associent à une hyperammoniémie. Cependant l'acidocétose oriente d'emblée vers une acidurie organique. Les chromatographies des acides aminés plasmatiques et des acides organiques urinaires conforteront le diagnostic.

Une hyperammoniémie peut aussi être un signe de déficit de l'oxydation des acides gras. Néanmoins le tableau clinique et la présence d'une cétose infirme rapidement ce diagnostic.

L'absence d'anémie macrocytaire et/ou un taux d'homocystéine normal permettent de distinguer les patients atteints d'AMM isolée classique traitée dans ce chapitre de ceux présentant un déficit en vitamine B₁₂ ou un trouble du métabolisme intracellulaire de la cobalamine (non traités ici).

Le tableau 2 liste les erreurs innées du métabolisme par intoxication ou par déficit énergétique et leurs caractéristiques biochimiques qui peuvent entraîner une dégradation neurologique. Devant un tableau de dégradation neurologique dans un contexte de catabolisme, l'acidocétose, l'élévation du taux de lactate et le trou anionique augmenté doivent orienter vers une AP/AMM.

Tableau 2. Outil de diagnostics différentiels des erreurs innées du métabolisme présentant une encéphalopathie aiguë (Adapté de Häberle J et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012, 7:32)

Paramètres	Affection					_		·	·
	Troubles du cycle de l'urée	•	Déficit en β- cétothiolase	Maladie du sirop	Défaut de la β-oxydation	Déficit en HMG-CoA-lyase	Syndrome HI/HA	Déficit en PC mitochondriale ^e	Déficit en PDH
↑ NH ₃	++	+	_	_	+/-	+	+	+/-	_
Acidose	+/-	+	++	-	+/-	+	_	+	+
Cétonurie ^a	_	++/+++	+++	+/++	_	_	_	+/++	_
Hypoglycémie ^b	_	+/-	_	_	+	+	++	+/-	_
↑ Acide lactique ^c	_	+	+	_	+/-	+	_	++	++
个 AST & ALT	(+)	+/-	_	_	++	+/-	_	+/-	_
↑ CPK	_	_	_	_	++	_	_	+/-	-
个 Acide urique	_	+	+	+	+	+	_	+/-	+/-
√NFS	_	+	_	_	_	_	_	+/-	_
Perte de poids	_	+ ^d	+	+/-	_	_	_	+	_

Les abréviations non conventionnelles comprennent : HMG-CoA-lyase, 3-hydroxy-3méthylglutaryl-CoA lyase ; Syndrome HI/HA, Syndrome d'hyperinsulinisme et hyperammoniémie ; PC, pyruvate carboxylase ; PDH, pyruvate déshydrogénase.

2.3.3. Examens paracliniques : Bilan non spécifique et Biochimie spécialisée

Biochimie non spécifique d'urgence :

Le diagnostic d'AP ou AMM doit être envisagé chez tout patient avec les symptômes cliniques sus cités, associés à une ou plusieurs anomalies biologiques suivantes :

- Acidose métabolique (à trou anionique élevé)
- Corps cétoniques élevés dans les urines et/ou dans le plasma
- Hyperammoniémie (> 100 μmol/L chez le nouveau-né puis > 50 μmol/L)
- Leuconeutropénie et/ou thrombopénie et/ou anémie
- Hyperlactatémie souvent modérée

Dans les formes typiques de révélation néonatale, il existe très fréquemment une déshydratation sévère à diurèse conservée (liée à une diurèse osmotique comme dans un coma acido-cétosique de diabétique) et pouvant entraîner un choc hypovolémique.

Les examens biologiques non spécialisés décrits ci-dessus font partie du bilan à réaliser en urgence chez les patients en cours de diagnostic puis suspects de décompensation tout au long de leur vie.

Biochimie spécialisée :

Le diagnostic d'AMM et d'AP sera établi par l'analyse des acides organiques urinaires (miction lors de l'épisode aigu révélateur ou à défaut première miction matinale) et la détermination du profil sanguin des acylcarnitines.

L'examen des acides organiques urinaires, qui confirme le diagnostic et permet de faire la distinction entre l'AP et l'AMM, montre l'accumulation majeure de 3-OH propionate et méthylcitrate en cas d'AP, et la présence d'acide méthylmalonique dans les AMM. De façon plus précise, si le méthylcitrate et l'acide 3-hydroxypropionique sont présents dans les deux maladies, la propionylglycine, la tiglylglycine, l'acide 2-methyl-3-oxovalerique, l'acide 3-hydroxy-n-valerique et l'acide 3-oxo-n-valerique sont augmentés seulement en cas d'AP. L'acide méthylmalonique n'est quant à lui significativement augmenté que dans les AMM.

Le profil des acylcarnitines montre un taux de propionyl-carnitine (C3) élevé mais ce marqueur n'est pas spécifique et ne permet pas de différencier l'AP de l'AMM.

L'analyse des acides aminés montre une augmentation de la glycine et du bloc glutamine—glutamate et de la lysine, non spécifique.

^a Cétonurie (++ - +++) suggère une acidémie organique chez les nouveau-nés.

^b Hypoglycémie et hyperammoniémie ("pseudo-Reye") sont prédominantes dans le déficit en 3-HMG-CoA lyase (plus que dans le déficit en PC).

^cL'augmentation de l'acide lactique fait référence au lactate plasmatique > 6 mmol/l. De faibles taux de 2-6 mM peuvent être dû à des pleurs violents ou à une activité musculaire intensive.

^d Seulement chez les nouveau-nés.

^e Seulement le type B associé une hyperammoniémie, pas les types A et C.

Le dosage de l'homocystéine totale plasmatique permet de différencier les AMM isolées classiques des formes avec hyperhomocystéinémie (allant de la carence en vitamine B12 aux anomalies du métabolisme intracellulaire de la B12 type CbIC).

Les dosages des acides organiques urinaires et des acides aminés plasmatiques doivent être demandés en urgence en même temps que les explorations biologiques de base, mais le délai d'obtention des résultats ne doit pas différer le début de la prise en charge. Les résultats devraient être disponibles si possible dans les 24 à 48h. Si ces analyses très spécialisées ne peuvent être réalisées immédiatement (nuit, week-end ou jours fériés...), les prélèvements initiaux en aigu doivent être centrifugés et congelés et envoyés dès que possible à un laboratoire spécialisé prévenu du caractère urgent de ces analyses.

Pour les patients dont le pronostic vital est en jeu, une biopsie de peau, une urothèque, une plasmathèque et une DNAthèque sont recommandées.

2.3.4. Prise en charge thérapeutique initiale

Puisque le pronostic vital et neurodéveloppemental à terme est fortement influencé par la durée du coma et la concentration sanguine maximale d'ammoniac, le traitement ne doit pas être retardé et par conséquent, le bilan diagnostique et le traitement médical initial doivent être effectués simultanément. La prise en charge immédiate a pour but de :

- 1) Stabiliser le patient : réhydratation en lien avec un réanimateur expert
- 2) Arrêter l'apport protéique
- 3) Administrer du glucose et des lipides par voie intraveineuse au moyen d'un soluté hyperosmolaire
- 4) Demander l'avis de médecins experts en métabolisme
- 5) Initier le traitement de première intention spécifique et symptomatique (cf. tableau 3 et tableau 4)
- 6) Prélever des échantillons (sang sur carton Guthrie, plasma et urines) à des fins diagnostiques (voir ci-dessus)

Gestion générale en soins intensifs/réanimation

La sévérité de la décompensation métabolique ne dépend pas uniquement de l'hyperammoniémie mais d'autres facteurs doivent aussi être pris en compte, suivis et traités en conséquence. Les nouveau-nés et les nourrissons présentant des acidémies organiques ont une acidocétose sévère et développent une déshydratation intracellulaire souvent sous-estimée. La réhydratation constitue une étape essentielle de la prise en charge, avec nécessité fréquente d'expansion volémique avec du chlorure de sodium isotonique. La restauration de la volémie ne doit pas engendrer de variations brutales de l'osmolarité plasmatique délétères dans les situations d'agressions cérébrales. En effet, une réhydratation agressive avec des solutions hypotoniques et une alcalinisation peuvent provoquer ou exacerber un œdème cérébral préexistant. Il n'est pas recommandé de perfuser du bicarbonate de façon intempestive pour corriger l'acidose si le pH est > 7.10.

Le degré de gravité est évalué sur des paramètres cliniques (troubles hémodynamiques, pancréatite, coma profond, troubles de conscience, crises convulsives même infracliniques) et biologiques (acidose avec pH≤ 7,1, hyperammoniémie, hyperlactatémie). Il est donc nécessaire d'évaluer la situation toutes les 3 à 6 heures, avec le suivi de l'acidose, de l'ammoniémie et de l'état neurologique.

Perfusion

Après correction de la déshydratation, la prise en charge initiale comprend l'arrêt des apports protéiques et le début d'une perfusion hyperosmolaire à base d'un soluté glucosé avec électrolytes (perfusion riche en sodium pour éviter l'œdème cérébral) associé à des lipides, permettant un apport calorique et la réhydratation. Ces apports doivent être adaptés à l'âge, à l'état de déshydratation et la présence ou non d'un œdème cérébral (cf. tableau 3). En cas d'hypertension intracrânienne, le débit volémique sera limité à 1 L/m2/j avec 6g NaCl/L pour limiter l'œdème cérébral. Dès que le cathéter central sera mis en place, l'apport glucosé sera concentré sous forme de G30%.

Les médicaments associés à la perfusion comprennent la L-carnitine parentérale, l'hydroxocobalamine (sera éventuellement efficace en cas d'AMM), la biotine (rarement efficace en cas d'AP), le benzoate de sodium (iv ou per os) et le N-carbamylglutamate (par voie orale) en cas d'hyperammoniémie. Ces traitements sont administrés dès la suspicion diagnostique, sans attendre la confirmation biochimique.

Tableau 3.

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	> 14 ans adulte	DEBIT MAX
Polyionique G10%	5ml/kg/h (soit 8mg/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)	<u>120ml/h</u>
Lipides 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	20ml/h

Les apports glycémiques apportés sont au moins supérieurs à la production de glucose par le foie, dépendant de l'âge. Si HTIC: limiter à 1 L/m²/j avec 6g NaCl/L pour limiter l'HTIC. Dès que KTc posé, utiliser du G30%+NaCL 6g/L.

Tableau 4.

Médicaments	Posologie	Indications	
L Carnitine (Levocarnyl) IV ou po	50 à 100 mg/Kg/jour en IVC ou en 3 X/jour	Dans tous les cas	
Vitamine B12 : hydroxocobalamine ou cyanocobalamine	1 mg/jour en IV ou IM	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic	
Vitamine B8 (Biotine)	10 à 20 mg/jour per os	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic	
N acétylglutamate (Carbaglu) per os	Dose de charge de 50 mg/kg puis dose d'entretien 100 mg/kg/jour en 4 prises	Si hyperammoniémie > 100 μmol/L	
Benzoate de sodium IV ou po	100 à 250 mg/kg/jour en IVC ou en 4x/jour	Si hyperammoniémie > 100 µmol/l en association avec Carbaglu ou si Carbaglu indisponible	

Place de l'hémodialyse

Il n'existe pas de critères stricts cliniques et biologiques pour la décision d'hémofiltration dans les acidémies organiques, parfois nécessaire dans les comas sévères et qui doit être discutée au cas par cas entre médecin réanimateur et expert des MHM. Une hyperammoniémie persistante, une acidose métabolique sévère et prolongée, des déséquilibres électrolytiques sévères, un coma profond sont des critères défavorables et peuvent être des indications à une épuration extracorporelle. La situation doit donc être réévaluée toutes les 3 à 6 heures : c'est le temps estimé nécessaire à la préparation de la dialyse, y compris les accès vasculaires. Une acidose < 7.10, une hyperammoniémie > 500 µmol/L chez l'enfant et > 200 µmol/L chez l'adulte, un état neurologique qui ne s'améliore pas malgré le traitement médical sont des indications d'hémofiltration. Chez l'enfant ou chez l'adulte, étant donné le risque important de développer un œdème cérébral sévère, la décision de la mise en place d'une épuration sera envisagée à des seuils inférieurs d'ammoniémie et en fonction de l'état clinique du patient.

La méthode de choix pour l'épuration extracorporelle chez les nouveau-nés et les nourrissons est l'hémodiafiltration continue veino-veineuse (CVVHDF). La CVVHDF est une procédure continue avec une excellente clairance de l'ammoniac et elle est généralement bien tolérée chez les nourrissons. L'hémodialyse (HD) est une alternative selon la disponibilité des techniques. L'HD est une technique occasionnelle qui fournit l'extraction de l'ammoniac la plus élevée mais son utilisation chez les nourrissons peut entraîner de graves complications techniques et hémodynamiques. La dialyse péritonéale n'est pas recommandée du fait de son action trop lente.

Le début de l'épuration extra rénale ne doit pas être retardé à moins qu'une décision de limitation de soins ne soit prise en raison d'une situation clinique et biologique trop dégradée.

Une fois ces premières mesures réalisées, le patient doit être adressé dans un centre spécialisé pour la poursuite de la prise en charge (cf. tableau 4).

2.3.5. Annonce diagnostique

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, en deux temps. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, dans la mesure du possible en présence des deux parents. Elle comprend dans un premier temps l'explication du diagnostic suspecté et des enjeux vitaux, puis dans un second temps, une fois la maladie confirmée sur le plan biochimique, l'explication des complications de la maladie, de la planification du suivi et des possibilités thérapeutiques, du conseil génétique pour le dépistage des frères et sœurs, des demandes de consentement pour le génotypage. La consultation doit être faite en présence d'un psychologue, puis d'un diététicien lorsque le patient n'est plus à risque vital. Cette consultation réalisée en plusieurs temps est particulièrement importante car elle est la base de la qualité du suivi ultérieur, et permettra la mise en place d'un soutien indispensable pour l'enfant et sa famille confrontés à la découverte d'une maladie grave et chronique.

2.3.6. Diagnostic génétique

La transmission de la maladie est autosomique récessive avec un risque d'¼ de récidive à chaque grossesse.

De nos jours la confirmation du diagnostic d'AP/AMM, déjà posé par l'identification des métabolites dans les urines, est réalisée en première intention par la génétique moléculaire. La mise en évidence du déficit enzymatique par des dosages sur fibroblastes et/ou lymphocytes n'est souvent plus réalisée en première intention. L'étude moléculaire est d'autant plus importante qu'il existe plusieurs gènes pour l'AP et pour l'AMM.

Etude moléculaire.

La recherche de mutations est essentielle pour pouvoir proposer un diagnostic préimplantatoire ou un diagnostic prénatal aux familles. Pour réaliser ce test génétique, il est nécessaire de réaliser un prélèvement sanguin (tube EDTA) pour le cas index et ses deux parents.

Le séquençage (exons et jonctions exons-introns) des gènes *PCCA* et/ou *PCCB* pour les AP et des gènes *MMUT*, *MMAA*, *MMAB* et *MMADHC* pour les AMM est réalisé chez le cas index soit par méthode Sanger, soit par puce de reséquençage ciblé NGS. Dans le cas des familles consanguines, une recherche préalable d'homozygotie au génotype du cas index peut être entreprise à l'aide de marqueurs génétiques pour cibler l'un ou l'autre gène. Si besoin, cette analyse peut être complétée par analyse MLPA du gène *PCCA* à la recherche de larges remaniements (MLPA pour *PCCB* non disponible) ou par analyse des transcrits par RT-PCR à partir d'ARNm de fibroblastes pour la recherche d'anomalies d'épissage.

Les variants identifiés chez le cas index dans les gènes suscités sont recherchés dans les bases de données répertoriant les mutations décrites (type HGMD pro), et leur caractère pathogène est estimé par analyse *in silico* avec des sites de prédiction (type Alamut, Polyphen, SIFT, ...).

Les variants considérés comme possiblement responsables de la maladie chez le cas index sont ensuite recherchés chez chacun des deux parents pour en vérifier la position *en trans*. Le génotypage des parents permet également le conseil génétique pour un futur projet parental,

Etude enzymatique.

Dans le cas d'une AMM, une approche privilégiée a longtemps consisté à mesurer l'incorporation des dérivés du propionate marqués au carbone 14 dans les protéines cellulaires, réalisée dans un milieu normal ou supplémenté en vitamine B₁₂. Le rapport de l'activité dans le milieu supplémenté en vitamine B₁₂ versus milieu normal peut permettre de faire la distinction entre d'une part, les formes mut⁰ et quelques cas de cblB et d'autre part, les formes mut⁻ et cblA. La mesure de l'activité spécifique de la MCM en présence ou en absence d'AdoCbl est nécessaire dans les cas qui restent mal caractérisés.

Dans le cas d'une AP, la mesure de l'activité enzymatique de la propionyl-CoA carboxylase (PCC) réalisée sur les lymphocytes et/ou les fibroblastes en culture reste une possibilité pour confirmer la maladie.

2.3.7. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est réalisable dans les deux maladies. Avant d'envisager ce diagnostic prénatal, il est nécessaire qu'une consultation de conseil génétique ait été préalablement réalisée chez le cas index et chez ses deux parents. La détection de mutations sur l'ADN fœtal (à partir d'une biopsie de trophoblaste ou ponction de liquide amniotique), complétée par une étude indirecte à l'aide de marqueurs génétiques au locus du gène candidat, est la méthode de choix. A défaut, si la/les mutation(s) causale(s) n'a/ont pas été identifiée(s) chez le cas index, le diagnostic prénatal peut être réalisé par le dosage des métabolites (méthylcitrate et/ou propionylcarnitine dans le cas d'une méthylmalonique/méthylcitrate/propionylcarnitine dans le cas d'une AMM) dans le liquide amniotique. La mesure de l'activité enzymatique sur les amniocytes ou sur les villosités choriales natives intactes ou en culture est également possible.

L'approche appropriée pour la réalisation du diagnostic prénatal sera discutée au cours de la consultation préalable avec le couple et en staff pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Le diagnostic génétique préimplantatoire (DGP) peut être une option de reproduction pour les couples atteints d'AP et d'AMM.

Dans tous les cas, il est indispensable qu'une consultation de génétique ait été préalablement réalisée pour avoir recours à cette approche diagnostique.

3. Prise en charge thérapeutique à long terme

3.1. Objectifs principaux

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, tout en assurant la meilleure qualité de vie possible et en limitant les complications. Le traitement est à la fois diététique (régime hypoprotidique apportant un apport énergétique suffisant) et médicamenteux. Il s'agit d'un traitement à vie. La prise en charge au long cours devra permettre un contrôle métabolique le plus optimal possible, une bonne croissance staturo-pondérale, et d'identifier et de traiter précocement les complications éventuelles tout en optimisant la qualité de vie de ces patients.

L'éducation thérapeutique du patient et des familles est essentielle car la formation à la gestion de situations particulières d'urgence est au centre de la prise en charge.

Un certificat d'urgence détaillé, un régime de croisière et un régime d'urgence comprenant des instructions et la façon de contacter les équipes médicales sont expliqués et donnés au patient ou à ses parents. Les équipes médicales regroupent le centre expert ayant en charge le patient à long terme et l'équipe médicale de proximité qui accueillera le patient lors de prochaines décompensations ou lors de situations à risque de décompensation.

Des visites de suivi régulières chez le pédiatre sont recommandées (courbe staturopondérale, développement de l'enfant, vaccinations), ainsi qu'une visite annuelle dans l'hôpital de proximité pour préparer les hospitalisations en urgence.

Les patients atteints d'AP/AMM doivent absolument suivre le calendrier vaccinal (il n'existe aucune contre-indication aux vaccins chez ces patients).

3.2. Les principes du régime

3.2.1. Introduction

Les principes de base du traitement diététique sont similaires pour les patients atteints d'AP et d'AMM. Ils associent :

- un faible apport de protéines, afin de réduire la production des métabolites toxiques en limitant l'apport alimentaire des acides aminés précurseurs du propionate (valine, isoleucine, thréonine, méthionine).
- <u>un complément des apports azotés par des substituts d'acides aminés ne contenant pas les acides aminés précurseurs du propionate (MTVI)</u>
- <u>un apport énergétique suffisant</u>, adapté à l'âge et à la situation clinique du patient, pour éviter les situations de catabolisme et favoriser un anabolisme permanent afin de répondre aux besoins de croissance pour les enfants et aux besoins d'entretien (renouvellement cellulaire) pour les adultes.
- une limitation du jeûne prolongé, dans le but de prévenir une production endogène de propionate à partir d'acides gras à nombre impair de carbones, lors de la lipolyse nocturne.

Ces régimes hypoprotidiques vont nécessiter la couverture des besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments (VMO).

3.2.2. Apports en protéines naturelles

La quantité de protéines dites naturelles (car apportées par les aliments couramment consommés et par distinction des protéines ou de l'équivalent protidique apportés par des mélanges d'acides aminés) est déterminée par l'âge, la croissance, la stabilité métabolique et la gravité de la maladie. La tolérance protidique journalière est propre à chaque patient. Idéalement, lorsque l'apport protidique est assuré exclusivement par les aliments naturels, l'objectif est de se rapprocher des apports nutritionnels conseillés (ANC) par l'AFSSA 2007 pour la population française, mais cela est souvent impossible dans la majorité des cas.

Il est conseillé de mettre 50% de l'apport protéique sous forme de protéines d'origine animale, de meilleure qualité nutritionnelle (laits et dérivés laitiers permis), et 50 % de l'apport sous forme de protéines végétales. Cet apport protidique, aussi restreint soit-il, doit être réparti autant que possible tout le long de la journée, afin de reproduire la répartition préconisée pour l'alimentation équilibrée des sujets sains, et favoriser son utilisation dans des conditions optimales.

En complément à cet apport de protéines naturelles, certaines équipes utilisent un mélange d'acides aminés exempt des précurseurs précités du propionate, afin d'optimiser la couverture des besoins azotés. L'utilisation et les posologies de ces mélanges doivent être adaptées au cas par cas en fonction du patient et de son profil nutritionnel. Ils ne sont pas systématiques.

La somme de l'équivalent protéique fourni par le mélange d'acides aminés et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les ANC protéiques recommandés pour l'âge. Recommandations de l'EFSA: https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=en

3.2.3. Les produits diététiques

L'utilisation des produits diététiques spéciaux (mélanges d'acides aminés et aliments hypoprotidiques) répond à un double objectif : participer à la couverture quotidienne des apports énergétiques et faciliter le suivi sur le long terme de régimes extrêmement contraignants en diversifiant le choix d'aliments.

Les mélanges d'acides aminés

Les mélanges d'acides aminés sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et est applicable depuis le 22 février 2019. En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17.

La composition nutritionnelle varie entre les produits et en fonction de l'indication d'âge ; ils permettent théoriquement de couvrir les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments sous condition d'une posologie adéquate. Ils sont répartis dans la journée (au mieux en trois prises) et sont variables dans leur texture et leur goût que l'on peut améliorer éventuellement à l'aide d'arômes naturels ou artificiels.

Les aliments hypoprotidiques

Ce sont des produits spéciaux permettant de compléter les apports énergétiques et d'améliorer la diversification de l'alimentation des patients. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est règlementé et défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie. Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides et ne contiennent pas ou peu de micronutriments. On trouve des boissons pseudo-lactées, des farines, des substituts d'œufs en poudre, des pâtes, du riz, du couscous, des biscuits salés et sucrés, etc. Leur prescription doit être réalisée par des équipes de diététiques spécialisées qui connaissent parfaitement leur composition. La liste des produits hypoprotidiques remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission

d'alimentation (liste disponible sur le site internet de l'AGEPS : http://pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr/retrocession/).

L'obtention des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques se fait sur prescription médicale (ordonnances spécifiques cf. ANNEXE 2). Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie.

Les autres produits diététiques

- Les produits énergétiques glucidiques et glucido-lipidiques, avec ou sans ajout de micronutriments sont utilisés pour la confection des mélanges nutritifs pour une alimentation par nutrition entérale et pour l'enrichissement calorique des préparations consommées per os.
- Les formules de vitamines-minéraux-oligoéléments sont réservées aux traitements des MHM à régimes et leur composition est adaptée pour couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Elles sont indispensables en cas de non utilisation d'un mélange d'acides aminés et sont nécessaires pour assurer la couverture des ANC des patients (https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=en).

3.2.4. La réalisation en pratique du régime

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les maladies métaboliques héréditaires (médecins et diététiciens spécialisés), formée à l'éducation thérapeutique

La formation débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations.

Les apports en protéines naturelles sont définis pour chaque patient. La tolérance définie pour chacun permettra de proposer trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport protidique (cf. ANNEXE 1). Schématiquement, les trois catégories d'aliments sont les suivantes :

- <u>Les aliments interdits</u>: de par leur teneur en protéines, supérieure à 3.5% et pouvant atteindre plus de 30%. Il s'agit par exemple des viandes, poissons, œufs, légumineuses et oléagineux.
- Les aliments à contrôler: ces aliments, dont la teneur protidique se situe entre 0.5 et 3% apportent la quantité tolérée de protéines indispensable pour le maintien de la synthèse protéique. Il s'agit principalement des fruits, légumes et pommes de terre Leur consommation est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance.
- <u>Les aliments à consommation libre</u>: du fait de l'absence ou de leur faible apport de protéines inférieur ou égal à 1% (matières grasses, produits sucrés, ...). Toutefois leur consommation ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques d'une dénutrition.

La constitution du régime se fera donc avec des aliments naturels en quantité contrôlée ; les apports protéiques seront éventuellement complétés (si besoin) par un mélange d'acides

aminés. Les apports énergétiques seront ensuite complétés par la prise d'aliments naturellement pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques.

3.2.5. Les différents régimes utilisés (cf. ANNEXE 3)

Le régime de croisière

Il apporte le maximum de protéines naturelles tolérées par le patient. L'évaluation de cette tolérance doit être réalisée par des équipes spécialisées. Cet apport est toutefois très restreint dans les formes sévères de ces pathologies. Il doit toujours être accompagné d'un apport énergétique suffisant et doit être ré évalué régulièrement.

Le régime de semi-urgence

Il est utilisé en prévention d'une décompensation aiguë de la maladie métabolique (situation catabolique à risque) ou après une décompensation pour une reprise progressive de l'apport protéique. L'apport de protéines naturelles est réduit de moitié par rapport à la tolérance journalière, tout en essayant de conserver une bonne répartition sur la journée.

L'apport énergétique est majoré par rapport à celui du régime de croisière, de manière à se rapprocher des 120 à 130 % des ANC. L'amplification du comportement anorexique du patient lors de ces situations peut exiger un fractionnement de l'alimentation ou le recours à une nutrition par sonde entérale.

Le régime d'urgence

Un régime d'urgence prescrit lors du diagnostic ou en cas de décompensation métabolique correspond à la suppression totale des protéines naturelles tout en maintenant un apport énergétique adéquat. En l'absence d'hyperammoniémie, le mélange d'acides aminés peut être maintenu pour limiter le risque de dénutrition protéique. L'apport énergétique habituel doit être majoré selon l'importance du catabolisme et comporter 60 % des calories sous forme de polymère de glucose et 40 % sous forme de lipides. Une nutrition entérale continue est préconisée car elle permet d'éviter le jeûne toxique et d'augmenter l'apport énergétique afin de lutter contre le catabolisme endogène. En cas d'intolérance digestive, une perfusion glucido-lipidique (sans oublier les vitamines : B1 +++) remplacera la nutrition entérale.

Ce régime d'urgence peut être utilisé à domicile en fonction de l'état clinique de l'enfant et uniquement lorsque les parents présentent une bonne compréhension et observance des consignes médico-diététiques et de l'utilisation de la sonde entérale. Le médecin spécialiste valide pour chaque épisode de décompensation le lieu de traitement, à domicile ou en hospitalisation, ainsi que le lieu d'hospitalisation, dans l'hôpital de proximité ou dans l'hôpital expert.

Son utilisation doit se faire sur une courte durée (48 à 72 h maximum). En effet, l'usage prolongé d'un tel régime peut être délétère (risque majeur de dénutrition) que ce soit en milieu hospitaliser ou à domicile.

3.2.6. L'alimentation entérale par sonde naso-gastrique (SGN) ou gastrostromie

Chez les nouveau-nés et nourrissons présentant des phénotypes sévères, l'alimentation entérale est le plus souvent utilisée d'emblée, lors de la découverte de la maladie, pour satisfaire la majorité des besoins nutritionnels et pour lutter contre le catabolisme lié au jeûne nocturne. De plus, des difficultés alimentaires (troubles anorexiques, vomissements fréquents, repas longs...) sont très fréquentes chez les enfants atteints d'AMM ou d'AP.

L'alimentation entérale a plusieurs avantages car elle permet de :

- Maintenir un apport nutritionnel optimal.
- Pallier l'anorexie souvent sévère et les difficultés d'alimentation, qui surviennent généralement au cours de la première année de vie.
- Prévenir le jeûne prolongé avec libération d'acides gras propiogènes à chaînes impaires dérivés de la lipolyse.
- Assurer une répartition homogène, sur 24h, des apports en protéines naturelles et en énergie.
- Aider à administrer les médicaments.
- Administrer le régime d'urgence si besoin au domicile et en hospitalisation
- Prendre en charge à domicile des maladies intercurrentes et de diminuer le nombre d'hospitalisations.

La composition de l'alimentation entérale est entièrement dépendante du patient, de ses besoins énergétiques, des apports protéiques, de sa capacité à prendre des repas. En fonction de la sévérité de la maladie et de l'anorexie du patient, l'alimentation entérale peut n'être que nocturne ou bien dans les cas plus sévères, elle sera fractionnée en bolus répartis en journée et en continu la nuit. Le débit et le volume de l'alimentation seront adaptés aux besoins du patient et à sa tolérance digestive.

Une formation continue des parents et des professionnels de la santé, pour préparer et administrer l'alimentation par sonde, est nécessaire pour sécuriser le traitement, en évitant une mauvaise position ou un déplacement de la sonde, et des erreurs de préparation du mélange nutritif.

3.3. Traitements médicamenteux

3.3.1. L-Carnitine

La L-carnitine est administrée pour favoriser l'élimination des groupes acyls (méthylmalonyl-propionyl-), régénèrer le CoA et transformer les esters de CoA toxiques en esters de carnitine moins toxiques qui sont excrétés dans les urines. La supplémentation permet aussi de rétablir les taux plasmatiques de carnitine, ce qui permet d'optimiser l'utilisation énergétique des lipides. Il s'agit d'un traitement en général bien toléré avec peu d'effets secondaires. Aucun risque lié à des niveaux élevés de carnitine libre et totale n'a été signalé dans ces maladies. Les doses recommandées pour la L-carnitine sont de de 50 à 100 mg/kg/jour en 2 à 4 prises par jour sans dépasser 12g par jour chez l'adulte. Les doses sont adaptées en fonction des taux de carnitine.

3.3.2. Les épurateurs de l'ammoniaque

Il en existe deux types : le Carbaglu qui relance l'activité du cycle de l'urée, et le benzoate de sodium et le phenylbutyrate de sodium ou phenylacetate de sodium, qui permettent une chélation de l'azote via l'épuration de la glycine ou de la glutamine.

Le N-carbamylglutamate (Carbaglu®) est un analogue du N-acétylglutamate qui active de façon allostérique la carbamylphosphate synthétase I dans le cycle de l'urée. Ce médicament a été utilisé dans le cas des AP et AMM pour sa capacité à corriger l'hyperammoniémie des acidémies organiques, liée à un déficit secondaire du cycle de l'urée par l'inhibition de la N-acétylglutamate synthétase induite par le propionyl-CoA. Ce traitement permet de faire baisser l'ammoniémie en situation aiguë (cf. tableau 2). Plusieurs patients en France ont un traitement par Carbaglu au long cours prescrit pour des hyperammoniémies chroniques. A l'heure actuelle, bien que son utilisation soit logique, il n'existe pas de preuve clinique du bénéfice de l'utilisation au long cours de cette thérapie dans les AP/AMM, mais des protocoles sont en cours.

Le benzoate de sodium permet d'épurer de l'azote par conjugaison du benzoate avec la glycine pour générer de l'hippurate. Son utilisation à la dose de 100-250 mg/kg/j peut être proposée dans les situations aiguës d'hyperammoniémie par voie intraveineuse ou per os (cf. tableau 2). Il peut être aussi proposé dans le traitement à long terme des hyperammoniémies chroniques des AP/AMM.

Le phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®) ou phénylacétate de sodium (Pheburane®) ou phenylbutyrate de glycérol (Ravicti®) sont des épurateurs qui se combinent avec la glutamine pour générer de la phénylacétylglutamine. Leur utilisation n'est actuellement pas recommandée dans le cadre des hyperammoniémies des AP/AMM car la glutamine est basse dans ces pathologies.

3.3.3. La vitamine B12 dans les AMM

La sensibilité à la vitamine B12, précurseur du coenzyme de la méthylmalonyl-CoA mutase, doit être systématiquement testée pour les patients atteints d'AMM, en administrant 1 mg d'hydroxocobalamine IM. La sensibilité est basée sur l'évolution des taux urinaires d'acide méthylmalonique dans un délai allant d'une semaine à 2 mois. La sensibilité est plus probable dans les formes d'AMM à début tardif que chez les patients qui se présentent en période néonatale.

L'hydroxocobalamine est préférable à la cyanocobalamine. Les doses variant de 1 à 14 mg/semaine (IM ou IV) et de 5 à 21 mg/semaine (orales) dans la littérature, la posologie habituellement proposée est de 1 à 2 mg/j, IM puis per os. Le traitement parentéral devrait d'abord être essayé, suivi d'un relai par voie orale selon la réponse biochimique. Actuellement en France, l'hydroxocobalamine est disponible uniquement sous ATU nominative (médicament figurant dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM).

3.3.4. L'utilisation d'antibiotiques oraux

L'utilisation d'antibiotiques oraux de façon continue ou intermittente pour diminuer la production de propionate par la flore propiogène est souvent proposée chez les patients atteints d'AP/AMM. Les schémas posologiques les plus fréquents sont : le métronidazole (Flagyl® 10-20 mg/kg/j en 1-2 doses) pendant 2 semaines en alternance avec 2 semaines d'arrêt ou en alternance tous les mois avec d'autres antibiotiques (Amoxicilline® et Bactrim®) pour éviter l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques.

L'utilisation du métronidazole sur une longue période nécessite des précautions en raison du risque de neuropathie qui serait réversible à l'arrêt du traitement

1. Hernandez Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, Lopez Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update.

.

3.3.5. L'hormone de croissance (GH)

La GH a été utilisée chez des patients atteint d'AP/AMM présentant un retard de croissance sévère qu'il soit ou non associé à une réponse anormale aux tests de stimulation GH. Il y a dans certains cas une amélioration clinique (amélioration de la croissance et de la masse musculaire) et biochimique probablement due à l'effet anabolique de la GH. En raison de ses effets lipolytiques potentiels, il est nécessaire de surveiller attentivement les paramètres métaboliques lors de la phase d'initiation d'un traitement par GH.

3.3.6. Médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution

Les stéroïdes administrés par voie systémique ne devraient être utilisés chez les patients atteints d'AP/AMM que dans les situations d'urgence de pathologies annexes nécessitant une corticothérapie, avec précaution en raison de leurs effets cataboliques sur le muscle. L'utilisation de stéroïdes inhalés ou par voie orale ne doit cependant pas être contre-indiquée si l'état de santé de l'enfant justifie leur utilisation.

Le valproate de sodium est à éviter et ne doit être utilisé qu'avec une grande réserve en raison de son interférence avec le métabolisme intermédiaire, à moins qu'il n'y ait pas d'autre médicament antiépileptique efficace. Les médicaments néphrotoxiques devraient être évités chez les patients atteints d'AMM en raison de leur potentiel à favoriser ou aggraver une maladie rénale. Les médicaments immunosuppresseurs (par exemple le cyclophosphamide) devraient être utilisés avec précaution. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (comme les médicaments prokinétiques, les neuroleptiques ...) devraient être évités si possible ou utilisés avec précaution et après avoir éliminé un QT long, ce dernier ayant été décrit chez des patients avec une AP.

3.4. Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique

Les adaptations du régime doivent se faire au cas par cas, en intégrant les différents paramètres cliniques et biologiques du patient, à un moment donné de son histoire. Une

évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de réadapter les apports nutritionnels du patient et éviter toute carence ou tout excès.

Une des principales difficultés du suivi des patients atteints d'AMM et d'AP est l'absence de critère clinique et/ou biochimique simple et unique permettant de connaître l'état métabolique du patient. L'équilibre métabolique du patient est estimé par l'analyse simultanée de plusieurs paramètres.

Il faut signaler l'importance des déficits en acides aminés spécifiques (isoleucine et valine en particulier) qui entraînent des troubles cutanés et des phanères.

- Paramètres cliniques :

- Analyse de la courbe de croissance staturo-pondérale
- Vérification de l'absence de desquamation cutanée, d'érythème fessier récidivant et/ou de chute de cheveux, signes de dénutrition protéique

Paramètres biologiques :

- Lactate, ammoniémie, bicarbonates, recherche d'une cétose (cétonémie et cétonurie sur BU), et rapport urée/créatinine urinaire constituent les critères d'appréciation immédiate d'une décompensation métabolique. La validation de l'adaptation du régime se fait sur ces paramètres.
- Marqueurs biologiques évocateurs d'une carence protidique : albumine (voire pré-albumine) et IGF-1
- Chromatographie des acides aminés plasmatiques : recherche de signes de carence spécifique en acide aminé

En cas d'hypoaminoacidémie et en fonction des résultats de la chromatographie des acides organiques urinaires, il sera discuté une augmentation des apports protidiques, et ce d'autant plus qu'il existe un retentissement staturo-pondéral et que les autres paramètres de l'équilibre métabolique le permettent. Les protéines naturelles sont à privilégier en premier lieu. En cas de carence significative en L-isoleucine ou L-valine, il peut être proposé une supplémentation spécifique en ces acides aminés.

Les taux d'AMM en cas d'acidémie méthylmalonique

En l'absence d'insuffisance rénale, le suivi se fait principalement sur les taux d'AMM urinaire. En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire de disposer simultanément de dosages d'AMM urinaire et plasmatique. Il n'y a pas de recommandations sur les taux d'AMM urinaire et plasmatique à obtenir. Un taux d'AMM urinaire <3000-5000 μmol/mmol de créatinine et un taux d'AMM plasmatique <500-700 μmol/L témoignent néanmoins d'un équilibre métabolique correct. Quand les chiffres d'AMM plasmatiques dépassent 500-700 μmol/L à plusieurs reprises et en dehors d'une décompensation aiguë, cela signifie qu'il existe déjà une insuffisance rénale (même si la créatinine est normale). Dans ces circonstances ou dans un cas d'insuffisance rénale avérée (créatininémie, cystatine C, et/ou mesure du DFG), il faut alors privilégier le taux d'AMM plasmatique dans le suivi.

Le rapport urinaire urée/AMM

En cas de mauvais équilibre métabolique, le rapport urinaire urée/AMM (en l'absence de prise d'un mélange d'acides aminés) permet de cibler la source de l'AMM (source protidique/source extra protidique, lipolyse ou flore propiogène). Si le rapport urée/AMM

est autour de 4, l'AMM excrétée provient des protéines. Si le rapport est inférieur à 4, il existe une source extra-protéique d'AMM.

Les métabolites de l'acide propionique

Si les métabolites de l'acide propionique sont surveillés sur la chromatographie des acides organiques urinaires, il n'existe pas de consensus sur un marqueur plus pertinent dans le suivi de l'AP ni de seuils à obtenir. Leurs variations chez un même patient associées aux autres paramètres clinico biochimiques permettent d'évaluer l'équilibre métabolique.

3.5. Les décompensations

3.5.1. Prévention des décompensations

Les situations pouvant entraîner les décompensations métaboliques sont les situations de catabolisme, telles que le jeune, les infections intercurrentes, la fièvre, les chirurgies, l'effort physique intense, voire l'hyperthyroïdie ou autre maladie cachectisante.

Les patients atteints d'AP/AMM doivent recevoir tous les vaccins obligatoires ou recommandés selon le calendrier vaccinal en cours, réalisés par leurs pédiatres, médecins traitants ou à la PMI. Ils doivent aussi être vaccinés contre la grippe et le rotavirus (la vaccination anti-varicelle peut se discuter).

Lors de toute infection, il est recommandé de consulter rapidement le médecin traitant pour traiter la cause de l'infection. Un traitement antipyrétique précoce par paracétamol pour une fièvre >38°C doit être administré rapidement pour éviter toute décompensation métabolique. En cas de fièvre, l'apport protéique peut être diminué de moitié (régime de semi-urgence) voire totalement (régime d'urgence) selon la situation.

Le tableau 5 montre les potentiels facteurs déclenchants des décompensations, les signes cliniques ainsi que les signes biochimiques communs des décompensations dans l'AP/AMM. Il est important que le patient ou ses parents apprennent à identifier les facteurs déclenchants et à reconnaître les signes de décompensation métabolique.

3.5.2. Conduites à tenir en cas de décompensation ou dans les situations à risque de décompensation

Dans le cas des situations cataboliques, situations à risque pour les AP et AMM, l'objectif est de maintenir un apport énergétique suffisant, éviter le jeûne et diminuer les apports protéiques afin de prévenir les accès de décompensation métabolique. En effet, les épisodes de stress catabolique sont associés à une accumulation de métabolites toxiques pouvant entraîner une décompensation et conduire à des complications potentiellement graves.

Une situation à risque, ou la présence d'un ou de plusieurs signes cliniques ou biologiques de décompensation comme la présence de corps cétoniques dans les urines, nécessitent la mise en route rapide d'un régime d'urgence au domicile (soit régime d'urgence per os soit régime d'urgence par NEDC en fonction de l'âge et des symptômes) si l'état général de l'enfant est bon. En cas de vomissements ou de refus alimentaire, un régime d'urgence par NEDC ou par voie veineuse sera préconisé soit à l'hôpital soit à domicile selon l'avis d'un médecin spécialisé. La mise en place de ce régime d'urgence à domicile impose la formation

des parents au cours de séances d'ETP et une réactualisation du régime par un diététicien et un médecin spécialisé régulièrement. Dans une situation à risque de catabolisme, les parents seront formés à en rechercher l'existence par la recherche de corps cétoniques à la bandelette urinaire.

Tableau 5. Déclencheurs, signes cliniques & symptômes et signes biochimiques d'une décompensation aiguë dans le cas d'AP/AMM*(Adapté de Häberle J et al. : Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012, 7:32)

Déclencheurs	Signes cliniques et symptômes	Signes biochimiques
Infection	Mauvaise alimentation	Acidose métabolique (pH <7,3, trou anionique >20 mmol/L,
Fièvre	Vomissement	faible pCO2 ou excès de base >-5mmol/L)
Jeûne prolongé	Léthargie	Taux de lactate dans le sang élevé (> 3 mmol/L)
Médicament (par ex. chimiothérapie, glucocorticoïdes à forte dose)	Hypotonie	Hyperammoniémie
Exercice physique prolongé ou intense, chirurgie et/ou anesthésie générale	Irritabilité	Cétonurie (supérieure à une trace chez les nourrissons et supérieure à + chez les enfants)
Traumatisme aigu, hémorragie significative	Détresse respiratoire	Acide urique et/ou taux d'urée urinaire élevé (urée/créatinine >20) en tant que signes de catabolisme
Stress psychologique	Hypotermie	Neutropénie
Apport protéique excessif	Déshydratation et perte de poids	Thrombocytopénie

^{*}Noter que les colonnes sont indépendantes les unes des autres. Par conséquent une ligne donnée dans une colonne ne coïncide pas à la ligne de la colonne voisine.

En l'absence d'amélioration des symptômes dans les 24/48h et/ou d'apparition de vomissements, d'une fièvre mal tolérée ou d'altération de l'état général, le patient sera hospitalisé en urgence dans un service spécialisé, à proximité d'une réanimation expert. Les parents et/ou patients devront présenter leur certificat d'urgence à l'équipe médicale des urgences (cf. ANNEXE 4) pour éviter tout retard à la prise en charge et guider les médecins sur la conduite à tenir. La prise en charge en urgence à l'hôpital consiste soit en une perfusion polyionique glucido-lipidique en cas d'intolérance digestive ou chez l'adulte, soit en la mise en place d'un régime d'urgence glucido-lipidique par NEDC 24h/24 pour relancer l'anabolisme et maintenir un apport énergétique adapté au patient. Les acides aminés sont habituellement arrêtés si le patient en reçoit. Les doses de L-carnitine sont administrées per os ou en intraveineux en cas d'intolérance digestive (sans dépasser 200 mg/kg/jour). Les vitamines, les minéraux et les micronutriments doivent toujours être donnés pour prévenir les carences sélectives ; ils sont habituellement mis dans le régime d'urgence (PFD1...) mais il faut veiller à ce que le mélange de NEDC couvre bien les apports en minéraux et vitamines en fonction de l'âge du patient. L'insuline peut être utilisée avec précaution lors des épisodes aigus pour favoriser l'anabolisme tout en maintenant une normoglycémie. Son intérêt n'est pas réellement démontré. On peut la proposer en cas d'hyperglycémie sans hyperlactatémie.

Les protéines naturelles doivent être réintroduites le plus rapidement possible, dès l'amélioration des troubles métaboliques et de l'état clinique du patient, ou après 48h de régime d'urgence, dans le but de satisfaire les besoins protéiques minimaux (FAO/WHO/UNU 2007), en accord avec l'équipe d'experts. Les protéines peuvent être

réintroduites progressivement sous forme d'un régime de semi-urgence ou en totalité par le régime de croisière en fonction de la sévérité de la décompensation et de la tolérance digestive. La surveillance clinique, le calcul quotidien du rapport urée/créatinine urinaire et la recherche de cétose urinaire (ou de cétonémie) sont des marqueurs cliniques et biologiques simples de surveillance à l'hôpital.

Le régime d'urgence prolongé et/ou répété expose à des carences en acides aminés parfois sévères (type Kwashiorkor avec notamment des desquamations cutanées sévères). Il faut donc veiller à la réintroduction précoce des protéines. Quand la voie digestive n'est pas possible, il faudra alors réintroduire des protéines par voie parentérale (cf. ANNEXE 3). Les vitamines, notamment la vitamine B1, doivent être associées.

3.6. La greffe

3.6.1. Indications globales

La transplantation hépatique et/ou rénale est un possible traitement alternatif au traitement médical conventionnel maximal chez les patients atteints d'AP ou d'AMM avec des décompensations métaboliques fréquentes et difficiles à stabiliser. Elle peut être aussi discutée précocement chez tous les patients, en espérant favoriser leur croissance et leur développement grâce à l'élargissement du régime, prévenir les complications neurologiques, rénales ou cardiaques liées à la maladie, et limiter les risques péri-opératoires liés à la dénutrition protéique.

Idéalement, la transplantation devrait être réalisée avant l'apparition de lésions neurologiques graves, et dans des conditions métaboliques et nutritionnelles stables chez un enfant pas encore profondément sarcopénique et carencé. Le déficit enzymatique étant ubiquitaire, la transplantation ne permet pas une guérison de la maladie, et des complications rénales et neurologiques peuvent survenir après la transplantation ; celle-ci vise à atténuer la gravité de la maladie et à améliorer la qualité de vie. Ainsi, la transplantation est discutée de façon individuelle, en tenant compte de l'amélioration attendue de la qualité de vie, et de la morbi-mortalité liée à l'intervention.

3.6.2. Principes, différents types de greffes (hépatique/rénale/hépatorénale)

Transplantation d'organes chez les patients atteints d'AP/AMM

La vision du rôle de la transplantation d'organes dans le traitement de l'AP et de l'AMM évolue. Les premières transplantations hépatiques pour AP ont entraîné une mortalité élevée, mais aujourd'hui les résultats des greffes pour AP ou AMM sont proches de ceux d'autres indications.

Plusieurs études ont rapporté la possibilité d'élargissement du régime diététique, une diminution drastique des hospitalisations et une amélioration de la qualité de vie après transplantation.

Les complications habituelles des greffes d'organes sont chirurgicales (surtout en cas de greffe hépatique), infectieuses (dues à l'immunosuppression), rénales (toxicité du tacrolimus, principal médicament contre le rejet), et tumorales, (surtout lymphomes). La néphrotoxicité des immunosuppresseurs est majorée par l'atteinte rénale liée à la maladie. Des, Des atteintes neurologiques post-greffe sont également décrites, en particulier dans les

AMM, notamment une atteinte aiguë des ganglions basaux et du cervelet, des dystonies et autres mouvements anormaux, et des troubles neurosensoriels). L'évolution immédiatement après greffe pour les AP/AMM est plus compliquée que chez des patients transplantés pour une autre maladie métabolique, sans doute du fait de la profonde carence protéique, et la persistance du déficit enzymatique hors de l'organe greffé. Passée la période aiguë, et compte tenu des atteintes éventuelles rénale, cardiaque ou neurologique, le suivi est comparable aux autres patients greffés, avec cependant un traitement médicamenteux et diététique conservé bien qu'allégé.

Etant données toutes les particularités d'une greffe pour AP ou AMM, et leur impact sur le pronostic, elle ne devrait être réalisée que dans un centre expérimenté, disposant de l'expertise tant en transplantation qu'en maladies métaboliques.

En cas d'AMM, plusieurs types de transplantation sont possibles : la transplantation hépatique précoce s'il n'y a pas d'insuffisance rénale, la transplantation rénale, ou la transplantation combinée hépato-rénale chez un patient avec une insuffisance rénale. En cas d'AP, une transplantation hépatique isolée peut être proposée. Il convient cependant de rechercher une atteinte rénale même en cas d'AP.

Transplantation hépatique ou combinée (hépato-rénale) pour l'AMM

La transplantation hépatique isolée est proposée chez le jeune enfant, dans l'espoir de protéger les reins de la toxicité de l'acide méthylmalonique. Après greffe, on observe une diminution des taux plasmatiques et urinaires de méthylmalonate. Chez l'enfant plus grand, la fonction rénale est souvent altérée, et risque de s'aggraver avec le traitement immunosuppresseur néphrotoxique, ce qui fait proposer une transplantation combinée foierein. Si l'enfant a une insuffisance rénale modérée, l'aggravation future dépend de la toxicité des médicaments et des taux d'acide méthylmalonique. Etant donné l'immunosuppression beaucoup plus lourde après greffe combinée, la durée de vie limitée d'un greffon rénal et la pénurie d'organes, la décision est généralement une greffe hépatique isolée. Cette décision est prise dans le cadre d'un staff multidisciplinaire après évaluation des différents paramètres métaboliques, rénaux, et de l'état général du patient. Le protocole d'immunosuppression devrait être adapté pour préserver au mieux la fonction rénale, étant donné qu'il y aura probablement besoin d'une greffe rénale dans l'avenir.

Le traitement péri-opératoire doit prévenir le catabolisme pour éviter la décompensation métabolique. En aucun cas la transplantation ne corrige le déficit enzymatique au niveau du cerveau. Il persiste donc un risque de décompensation métabolique avec complications neurologiques possibles. Les immunosuppresseurs, en particulier les anti-calcineurines, ont une certaine toxicité neurologique, et un surdosage risque d'induire des troubles neurologiques, plus graves que chez des patients greffés pour une autre indication.

Transplantation rénale pour l'AMM

Des transplantations rénales isolées ont été rapportées chez des patients atteints d'AMM avec une bonne fonction du greffon et un bon contrôle métabolique. Elles ont permis une amélioration significative de la qualité de vie, avec moins de décompensations métaboliques et une amélioration des paramètres biochimiques. Le greffon rénal corrige non seulement la fonction rénale mais apporte aussi une petite quantité d'activité enzymatique, qui peut être suffisante pour améliorer l'équilibre métabolique.

La décision de greffe rénale doit être individualisée, et discutée conjointement par les équipes de métabolisme et de néphrologie.

Toutefois, la masse enzymatique apportée par le greffon rénal est trop faible pour permettre un élargissement significatif du régime et une majorité des patients garde une nutrition entérale post-greffe. De plus, la survie d'un greffon rénal, quelle que soit l'indication de greffe, est limitée par le rejet chronique, avec une médiane estimée à 13.9 ans, imposant donc une 2^e greffe ou un retour en dialyse. Cette durée de vie du greffon est probablement moindre en cas d'AMM, du fait de la toxicité néphrologique directe du méthylmalonate, potentialisée par les anti-calcineurines, exposant le patient à la réapparition de décompensations métaboliques. Si le patient nécessite une nouvelle transplantation rénale, il s'agit quasiment toujours d'une greffe combinée hépato-rénale, pour des raisons à la fois immunologiques et métaboliques.

Une maladie hépatique chronique ainsi qu'une tumeur maligne (déjà décrite dans les AMM) doivent être éliminées avant de décider une greffe rénale isolée, notamment en cas d'alphafoetoprotéine élevée: échographie hépatique, IRM hépatique, surveillance de l'évolution, discuter la biopsie hépatique en fonction des anomalies retrouvées.

Transplantation hépatique pour l'AP

La transplantation hépatique est proposée pour diminuer le risque de décompensation, améliorer la qualité de vie, et peut-être empêcher ou ralentir l'évolution d'une cardiomyopathie. Peu de patients ont été greffés pour AP mais une amélioration clinique, une diminution significative des épisodes de décompensation métabolique et de l'anorexie avec un élargissement du régime, ont été observés.

L'exploration de l'atteinte cardiaque est capitale, de même que l'évaluation de son degré de réversibilité. L'intervention peut être réalisée sous circulation extra-corporelle. Chez quelques patients la greffe a permis de faire régresser la cardiomyopathie. Ce point reste discuté.

En cas d'atteinte cardiaque sévère, l'indication de greffe cardiaque sera éventuellement discutée par des spécialistes du centre expert. Quelques rares cas de transplantation cardiaque dans les AP ont été rapportés dans la littérature.

3.6.3. Donneurs vivants ou décédés et questions éthiques

La transplantation orthotopique du foie (l'organe est enlevé en totalité et remplacé) est préférée à la transplantation auxiliaire (une partie du foie natif est laissé en place, et le greffon est constitué seulement d'un lobe hépatique). Le donneur d'organe peut être décédé ou vivant, dans ce dernier cas seulement si la masse hépatique du lobe gauche est suffisante pour le receveur (jusqu'à un poids de 30 kg environ). Dans les deux cas, les résultats pour le receveur sont équivalents. Les risques pour un donneur vivant pris en charge par une équipe expérimentée sont très faibles (jamais nuls), et ce type de transplantation permet de réduire le délai d'attente. Dans le cas d'une maladie autosomique récessive, le fait que le donneur soit hétérozygote (parent) ne pose pas de problème supplémentaire. La décision dépend des délais d'attente prévisibles pour la greffe, d'éventuelles limitations légales (patient étranger), de la décision de l'équipe et de la famille, et de la possibilité de prélever le donneur vivant avec le minimum de risques (bilan médical et anatomique extensif). En France, la transplantation avec donneur décédé est privilégiée. Les questions éthiques se posent principalement quand l'enfant a une atteinte neurologique ou intellectuelle importante. L'amélioration de sa qualité de vie et de celle de son entourage, l'impossibilité d'autonomie future, l'investissement de la famille, la lourdeur de l'intervention et des suites, les difficultés neuro-psychologiques prévisibles, la pénurie d'organes et la charge pour la société sont des éléments de la discussion.

3.6.4. Bilan avant greffe

Le bilan pré-greffe est réalisé dans le centre dans lequel s'effectuera la greffe.

Consultations

- Médecin spécialiste de transplantation, hépatologue et/ou néphrologue.
- Chirurgien spécialiste et anesthésiste.
- Psychologue.
- Assistante de service social.
- Diététicien.
- Si nécessaire : cardiologue, neurologue, psychiatre, ORL, stomatologue.

Examens complémentaires au bilan métabolique

- Exploration anatomique et vasculaire de l'abdomen : échographie, angio-scanner ou IRM.
- Examen cardiologique : échographie cardiaque pour une AMM. Pour une AP : discussion de cathétérisme cardiaque avec épreuve de clampage de la veine cave inférieure, reproduisant le clampage per-opératoire ; en fonction de la tolérance du patient à cette manœuvre, discussion de circulation extracorporelle lors de la transplantation.
- -Débit de filtration glomérulaire: mesuré par iohexol ou CrEDTA. Cette mesure est indispensable pour décider du type de greffe pour une AMM. Une mesure avant greffe doit être réalisée pour une AP, permettant de suivre la fonction rénale au long cours.
- Examen neurologique : évaluation complète et IRM cérébrale.
- Evaluation neuro-cognitive avant greffe.
- Bilan infectieux complet :
- vaccinations : à mettre à jour, en particulier les vaccins contre les hépatites virales A et B, la varicelle, le méningocoque, le pneumocoque, la grippe, la fièvre jaune si besoin
- sérologies post-vaccinales et d'autres germes fréquemment pathogènes après greffe : cytomégalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus herpès de type 1 (HSV) et 6 (HHV6), toxoplasmose
 - cartographie bactérienne et fongique
 - examen ORL et dentaire
- Bilan hémato-immunologique : groupe sanguin et HLA.

3.6.5. Modalités de l'inscription, de la greffe et du suivi

- La famille doit être joignable à tout moment.
- Le délai d'attente dépend surtout du poids et du groupe sanguin et de l'âge (adulte vs pédiatrie).
- Le transport en urgence est organisé pour le jour de l'appel.
- La greffe est récusée si le patient a une infection en cours : risque majeur sous immunosuppression.
- L'intervention dure généralement 8 à 10 h, plus s'il s'agit d'une greffe combinée.
- L'hospitalisation (soins intensifs puis hospitalisation conventionnelle) dure entre un et deux mois.

- Les consultations sont initialement rapprochées (par semaine puis mois), puis espacées (tous les 2-3 mois en « rythme de croisière »), en alternance entre le centre de transplantation et le référent de proximité.
- Chaque consultation comprend: examen clinique complet, biologie (foie, rein, dosage sanguin d'immunosuppresseurs, métabolites selon la maladie initiale, PCR virales), et selon les indications, échographie.
- Un bilan plus complet (rénal, viral, nutritionnel) est réalisé tous les ans.
- Une biopsie du ou des greffons est réalisée de façon protocolaire (rein à 3 mois, un an, 3 ans, foie tous les 5 ans).

3.6.6. Pronostic après transplantation

Transplantation rénale isolée

La chirurgie de la greffe rénale seule est plus simple que la greffe hépatique et pourvoyeuse de moins de complications, conduisant à une durée d'hospitalisation plus courte. L'immunosuppression est triple (anti-métabolites : azathioprine, anticalcineurines : tacrolimus et corticoïdes) et vise des objectifs plus importants qu'en cas de greffe hépatique.

Transplantation hépatique ou combinée hépato-rénale

- Evolution du ou des greffons
 - Le risque de décès dans les jours ou semaines suivant l'intervention est de 5 à 10%.
 Les principales causes de décès sont chirurgicales ou infectieuses.
 - L'immunosuppression est deux fois plus lourde pour une transplantation combinée, avec en particulier des corticoïdes. Les complications infectieuses sont donc plus fréquentes et le rattrapage de croissance plus lent. A distance, l'immunosuppression d'une greffe de foie seule
 - o repose souvent sur une petite dose de tacrolimus, avec peu d'effets secondaires.
 - Le rejet chronique menant à terme à la perte du greffon et la nécessité de retransplantation est beaucoup plus fréquent et rapide pour une greffe du rein que du foie. Les causes de re-transplantation sont généralement le rejet chronique, souvent par mauvaise observance du traitement, et les problèmes chirurgicaux sur les voies biliaires.
 - La longévité du greffon rénal est souvent moins bonne, même si elle est peut-être meilleure quand il s'agit d'une transplantation combinée, probablement lié à la toxicité du méthylmalonate résiduel.
 - Si l'enfant a été greffé du foie pour AMM avec une fonction rénale déjà altérée, il est probable qu'une transplantation rénale soit nécessaire dans un délai peu prévisible actuellement (cf. plus haut).
- Evolution de la maladie métabolique
 - Alimentation : le régime peut être élargi (à discuter au cas par cas avec le spécialiste).
 - Il est raisonnable de reprendre un régime d'urgence en période de stress important : intervention chirurgicale, infection sévère.
 - Nutrition entérale : l'anorexie s'améliore progressivement. Il est souvent possible de se passer de la nutrition entérale en quelques mois ou années.
 - o Le risque de décompensations métaboliques devient très rare.
- Evolution de la qualité de vie

C'est souvent une des indications de la greffe. Sans qu'il y ait eu d'étude dédiée, l'élargissement important du régime, la diminution du nombre des hospitalisations et du risque neurologique sont des facteurs importants. L'enfant retrouve un état général et nutritionnel satisfaisant et reprend une activité normale. L'évolution neurologique et cognitive dépend essentiellement de la situation antérieure.

3.7. Perspectives : nouveaux et futurs traitements

Pour les AP/AMM, la transplantation de cellules hépatiques et la transplantation de cellules progénitrices (souches) du foie, par perfusion, dans le but de restaurer une partie de l'activité enzymatique manquante dans le foie est théoriquement faisable. Cependant, aucun essai n'est en cours chez l'homme. Dans les troubles du cycle de l'urée, ces procédures ont été expérimentées et des essais cliniques visant à évaluer leur sécurité et leur efficacité sont en cours. La thérapie génique a été testée par vecteur viral adéno-associé (AAV8) exprimant la méthylmalonyl-CoA mutase dans le modèle de souris létal Mut-/- avec succès. Néanmoins, en dépit de cette preuve de concept prometteuse, aucun essai thérapeutique n'a été réalisé chez l'homme à ce jour.

Une autre piste prometteuse concerne la thérapie par des ARNm exprimant l'enzyme défectueuse, encapsulés dans des nanoparticules lipidiques. Il a été récemment établi, dans deux modèles murins d'AMM, que des perfusions par ces ARNm avaient un effet spectaculaire sur la survie, la croissance et permettaient une diminution significative des taux d'AMM. Des essais thérapeutiques par ces ARNm devraient débuter chez l'homme pour l'AP et l'AMM au début de 2020 (Etats-Unis).

D'un point de vue physiopathologique, l'utilisation d'antioxydants pour réduire le stress oxydatif peut être une piste de traitement de l'AP et l'AMM. Jusqu'à présent, il n'y a pas de preuves de l'efficacité clinique et aucune étude systématique ou essai de traitement n'a été effectué. Le choix de la (des) substance(s) antioxydante(s) et de la posologie, en particulier dans le groupe d'âge pédiatrique, reste à déterminer.

4. Le suivi

4.1. Objectifs principaux

Les patients atteints d'AP/AMM ont besoin d'un suivi médical et paramédical à vie par une équipe spécialisée. L'évaluation clinique, nutritionnelle, biochimique, neurodéveloppementale et psychologique est indispensable et s'effectue à intervalles réguliers. Ce suivi régulier permet également d'adapter le traitement, de vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique et de faire le diagnostic des complications à long terme.

4.2. Suivi clinique

Les patients sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de leur âge, de la gravité de la maladie, de leur équilibre métabolique et de l'état d'inquiétude des patients/parents. Au cours des deux premières années de vie, les nourrissons sont vus au minimum tous les 3 mois puis en général au moins tous les semestres y compris à l'âge

adulte. Ce rythme est aussi à adapter en fonction de l'observance thérapeutique et des complications et décompensations éventuelles.

A chaque consultation, l'examen clinique comprend la surveillance de la croissance staturopondérale, le périmètre crânien (chez les enfants), et un examen clinique détaillé avec examen neurologique et évaluation du développement psychomoteur.

4.3. Prise en charge diététique et bilan nutritionnel

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement et un équilibre métabolique optimaux, une vie sociale et scolaire adaptée. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer à long terme le traitement diététique et la prise en charge des complications dès leurs apparitions.

Les consultations diététiques régulières en présentiel ont pour objectifs :

- De réadapter régulièrement les apports protidiques et nutritionnels en fonction d'une part, de la tolérance métabolique du patient et d'autre part, des besoins nécessaires à sa croissance et son développement.
- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime
- De proposer aux patients et à leur famille l'entrée dans un programme ETP qui est une aide complémentaire pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement et favoriser les changements de comportement requis pour optimiser l'observance et essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur sa vie sociale.

Les critères de suivi et les points abordés lors des consultations sont les suivants :

- L'évaluation alimentaire précise, à l'aide d'un relevé alimentaire pour repérer tout risque de dénutrition en s'assurant du respect de la prescription médicale en protéines naturelles, en énergie et de la couverture en VMO.
- L'évaluation de la bonne tolérance digestive en cas d'alimentation entérale prescrite
- Le suivi des paramètres anthropométriques qui permettront d'adapter si nécessaire la NE, l'apport énergétique total, les VMO
- Le recueil des derniers épisodes de décompensation gérés à domicile, du déroulement du régime au domicile et de son impact sur la vie familiale
- La réponse aux demandes concernant le régime (recettes, adaptation de menu, diverses astuces qui facilitent la mise en place du régime..), la préparation de séjours scolaires et de voyages à l'étranger
- Le renouvellement des ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du mélange d'acides aminés lorsqu'il est utilisé
- La mise à jour les régimes d'urgence et de semi-urgence notamment au niveau énergétique

A distance des consultations, la connaissance en différé des paramètres biologiques suivie d'un changement de prescription médicale permettra de :

- faire évoluer la tolérance protidique en adaptant les apports.
- réadapter en conséquence le régime de croisière.

remettre en adéquation si besoin des régimes de semi-urgence et urgence.

Entre les consultations, des adaptations diététiques impromptues peuvent être nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit.

4.4. Examens paracliniques de suivi

Outre le bilan nutritionnel, des examens biologiques métaboliques, rénaux, hépatiques sont réalisés lors des visites de suivi (cf. ANNEXE 5). Des examens complémentaires spécifiques (échographie cardiaque, échographie abdominale, ostéodensitométrie, explorations rénales...) sont préconisés dans le suivi des malades, afin de dépister et traiter si besoin de potentielles complications. Ces examens paracliniques de suivi sont résumés dans le tableau en ANNEXE 5.

4.5. Complications

Malgré l'amélioration de la prise en charge médicale, diététique et paramédicale des patients atteints d'AP/AMM, la morbidité liée à la maladie reste importante et les complications possibles au cours du suivi sont nombreuses et fréquentes : déficit intellectuel et complications neurologiques, complications rénales, cardiaques, hépatiques et pancréatiques, retard de croissance...

4.5.1. Complications neurologiques, cognitives et psychiatriques

Développement cognitif

Un trouble cognitif chez les patients atteints d'AP et d'AMM est très fréquent et variable d'un patient à l'autre, allant d'un retard léger à modéré à une déficience intellectuelle sévère. Dans les AMM, les formes mut⁰ ont un déficit intellectuel souvent plus sévère et plus de complications neurologiques que les formes mut⁻ ou les formes sensibles à la vitamine B₁₂. L'âge de révélation, la sévérité de l'hyperammoniémie et de l'acidocétose, et la présence de convulsions au diagnostic sont des éléments péjoratifs et sont associés à des troubles cognitifs plus sévères.

L'AP est aussi associée à un déficit cognitif chez un nombre important de patients (> 50 % des cas). Il ne semble pas évident dans la littérature que les formes précoces soient associées à un déficit intellectuel plus sévère que les formes tardives (intoxication chronique).

Les données sur le développement cognitif et la déficience intellectuelle dans les AMM et AP sont présentées de manière non uniforme dans la littérature, c'est-à-dire qu'une variété de tests a été utilisée dans différentes études avec des populations non homogènes évaluées à des âges et des temps différents.

Plusieurs études prospectives et rétrospectives sur l'AP et l'AMM indiquent que le trouble du développement et la déficience intellectuelle ne peuvent être prévenus par un traitement même précoce. Cette observation est confortée par une étude récente montrant que le diagnostic précoce de l'AP par le dépistage néonatal semble être associé à une mortalité plus faible, mais n'entraîne pas une amélioration du développement neurocognitif.

Hormis l'évaluation clinique, le niveau cognitif peut être évalué par des échelles standardisées (Wechsler, Bayley, etc). Il est important que le niveau cognitif et les capacités de l'enfant soient évalués précocement par un neuropsychologue (si possible connaissant la maladie) afin d'adapter au mieux la scolarisation et les rééducations éventuelles de l'enfant dès l'âge pré-scolaire le cas échéant. Même chez les enfants sans retard mental, il existe très fréquemment une fatigabilité liée à la maladie, une lenteur dans la vitesse de traitement de l'information réalisant un véritable trouble d'apprentissage engendrant des difficultés scolaires et nécessitant des aménagements.

Complications neurologiques

Les symptômes neurologiques sont fréquents dans les AP/AMM au moment du diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie. L'examen neurologique et l'évaluation précise du développement psychomoteur doivent faire partie de l'évaluation clinique lors des consultations de suivi. L'avis d'un neuropédiatre doit être pris en considération en cas de décompensation neurologique aiguë (encéphalopathie/coma, convulsions), de trouble du développement, de spasticité/dystonie ou de mouvements anormaux, d'épilepsie, de troubles de l'audition ou du champ visuel.

Les convulsions/l'épilepsie peuvent être une manifestation aiguë ou chronique de l'AP et de l'AMM. L'épilepsie est parfois secondaire au coma métabolique initial. Dans l'enfance, les crises sont plutôt généralisées ou myocloniques et, plus tard généralisées ou de type absences. Le choix du traitement antiépileptique doit être fait selon la sémiologie des crises convulsives et les résultats de l'EEG. Le valproate n'est pas contre-indiqué mais est associé à un risque d'hyperammoniémie et doit donc être utilisé avec prudence lorsqu'il n'existe pas d'autres thérapeutiques efficaces (cf. la partie 3.3. Traitements médicamenteux).

Les mouvements anormaux sont fréquents, source de handicap moteur parfois majeur. Ils sont rapportés chez 20 à 45 % des patients atteints d'AP et d'AMM. Ils peuvent apparaître au décours d'un épisode de décompensation métabolique aiguë avec acidose sévère sous forme de grands accès dystoniques très invalidants, dans ces cas-là une nécrose aiguë des noyaux gris sera observée en IRM. Ils peuvent également apparaître au cours de la petite enfance de façon plus progressive en dehors de tout épisode de décompensation, en particulier dans les AP. Les traitements L-Dopa/Carbidopa, trihexylphenidyl, clonazépam, baclofène peuvent être efficaces chez les patients atteints de dyskinésie aiguë/chronique et de mouvements anormaux. Pour le suivi à long terme des patients présentant des symptômes extrapyramidaux (dyskinésie, myoclonie, choréoathétose) et une atteinte de la voie pyramidale (spasticité), des échelles fonctionnelles comme l'échelle de Barry-Albright pour la dystonie, et l'échelle d'Ashworth ou la mesure de la fonction motrice globale pour la spasticité, peuvent être utiles pour contrôler objectivement les patients et l'efficacité des protocoles thérapeutiques. La prise en charge est souvent complexe, dans de rares cas des stimulations pallidales ont été proposées. Une évaluation multidisciplinaire indispensable par une équipe spécialisée dans les mouvements anormaux de l'enfant composée de kinésithérapeutes, de médecins de médecine physique et de réadaptation (MPR) et de neuropédiatres.

La neuropathie optique est décrite comme une complication tardive chez quelques patients atteints d'AP ou d'AMM. Cette complication est probablement sous diagnostiquée car non recherchée systématiquement. La perte de vision peut être soit brutale soit chronique; l'atteinte visuelle est variable, le plus souvent bilatérale et symétrique. Par conséquent, l'examen ophtalmologique comprenant une mesure de l'acuité visuelle, l'examen de la

chambre antérieure et du fond d'œil après dilatation, doit être effectué de façon systématique au moment du diagnostic, en cas d'inquiétudes visuelles et tous les ans à partir de l'âge de 6 ans. La mesure des potentiels évoqués visuels (PEV) doit être incluse dans l'évaluation ophtalmologique en tant qu'outil complémentaire puisque la perte visuelle aiguë ou chronique due à la neuropathie optique est possible au cours de la maladie. Quelques rares cas de patients traités avec des médicaments antioxydants (Coenzyme Q10 et vitamine E) ont été décrits avec une stabilisation voire une amélioration possible de la neuropathie optique. En effet plusieurs études ont montré l'augmentation du stress oxydatif, la déplétion en glutathion et le déficit secondaire de la chaîne respiratoire mitochondrial chez des patients d'AMM mut⁰. La toxicité des métabolites de l'AP et de l'AMM ainsi que les facteurs nutritionnels entrent aussi en jeu dans le mécanisme de l'atteinte de la neuropathie optique.

La perte auditive est aussi une complication rare des cas d'AP/AMM. L'évaluation de l'audition (potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEAtc) et/ou tests audiométriques) doit donc faire aussi partie du suivi de ces malades.

La neuro-imagerie fournit des informations sur l'étendue, la réversibilité et les mécanismes possibles des lésions neurologiques. Elle est utilisée au cours du suivi de l'évolution et en particulier lors d'épisodes de décompensation avec acidose. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la technique d'imagerie privilégiée. Cependant, les risques de la sédation et de l'anesthésie éventuelle doivent être pris en considération. Les atteintes observées sont assez similaires dans l'AP et l'AMM. Typiquement, il existe une atteinte symétrique des ganglions de la base (en particulier du globus pallidus) chez les patients atteints d'AMM. L'œdème, avec parfois une restriction de la diffusion témoignant de lésions cytotoxiques, est une atteinte bien documentée dans l'AP en phase aiguë avec fréquemment une localisation dans les ganglions de la base, mais aussi dans le cortex cérébral. La disparition des anomalies sur les séquences de routine T2W, IPD et ADC correspond généralement à l'amélioration des symptômes cliniques et des paramètres biochimiques. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) du proton ¹H (SRM-1H) est un outil clinique puissant en tant que méthode complémentaire à l'imagerie par résonance magnétique, pour comprendre le processus de la maladie dans le cerveau, en particulier par la visualisation in vivo des métabolites du cerveau. La SRM, dans les phases aiguës, a démontré une diminution des taux de N-acétylaspartate (NAA) et une augmentation des pics de lactate, et une normalisation de ces taux avec le traitement en parallèle jusqu'à l'amélioration des symptômes cliniques et des paramètres biochimiques.

Complications psychiatriques

Des décompensations psychiatriques ont été rapportées dans les AP, à type de décompensations aigües sous forme d'épisode psychotique avec parfois des hallucinations visuelles ou olfactives (JIMD 2018) . Des troubles du spectre autistique ont également été décrits dans les AP (JIMD 2018, JIMD 2020), sans lien évident avec un mauvais équilibre métabolique (pas de corrélation avec le taux de 3 OH propionate). Dans le registre internationale des AP (JIMD 2020), 21 % des patients AP ont un diagnostic de troubles du spectre autistique.

4.5.2. Complications rénales : tubulopathies et insuffisance rénale

Toutes les personnes atteintes d'AMM isolée, même dans les formes modérées, sont considérées comme étant à risque de développer une insuffisance rénale. La maladie rénale chronique (MRC) survient chez 47 % des patients, avec un âge moyen d'apparition de 6,5 ans. Elle est observée le plus fréquemment pour les phénotypes mut° (61 %) et cblB (66 %), moins fréquemment chez les patients ayant des phénotypes cblA (21 %) et mut⁻ (0 %). La fonction rénale doit être surveillée de près en raison du risque de développer une MRC évolutive, nécessitant un recours à l'épuration extra-rénale et à la transplantation rénale. Les estimations du DFG basées sur le taux de créatinine sérique peuvent surestimer le DFG réel en raison de la faible masse musculaire et de la faible consommation de protéines des patients. L'excrétion urinaire cumulative de l'acide méthylmalonique au fil du temps (mesurée dans des échantillons d'urines de façon répétitive) est corrélée au risque de MRC. Elle a été proposée comme paramètre de suivi de la fonction rénale. Cependant, avec la diminution de la fonction rénale, le taux d'acide méthylmalonique urinaire ne constitue plus un marqueur fiable et doit être remplacée par le taux d'acide méthylmalonique plasmatique. Le « gold standard » de l'estimation de la fonction rénale et qui doit être mesuré régulièrement est la clairance de l'inuline ou de l'iohexol.

Chez les patients atteints d'AMM, deux pathologies principales sont rapportées : des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques et des acidoses tubulaires. Sur les biopsies rénales de patients atteints d'AMM, la présence d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique avec infiltration par des cellules mononucléées, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire a été décrite. La pathogenèse précise n'est pas encore clairement établie, mais des études récentes suggèrent que le dysfonctionnement mitochondrial tubulaire proximal et l'augmentation du taux sérique d'acide méthylmalonique sont des mécanismes pathogènes clés dans les maladies rénales associées à l'AMM.

En ce qui concerne l'AP, quelques cas d'insuffisance rénale ont été signalés.

La prise en charge médicale standard et le suivi de l'IRC respectent les principes thérapeutiques généraux établis chez les patients sans erreur innée du métabolisme, y compris le contrôle de la pression artérielle, des électrolytes, du bilan phosphocalcique et de l'hyperparathyroïdie secondaire et de l'anémie. L'expérience des mesures de néphroprotection dans la population pédiatrique n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

4.5.3. Complications hépatique et pancréatique

Les pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques sont des complications possibles à long terme de l'AP et de l'AMM. Elles peuvent survenir indépendamment des décompensations métaboliques et du contrôle métabolique. La pathogénie n'est pas connue. La présentation clinique de la pancréatite est similaire à celle des individus sans AP/AMM, mais peut ressembler à une décompensation métabolique.

Des signes biologiques et radiographiques comparables à ceux observés chez tous les patients atteints de pancréatite ont été signalés : élévation de la glycémie, de la lipase et de l'amylase (qui peuvent être normales au début), et hypocalcémie. Des cas d'acidose et de cétonurie ont également été signalés, mais pas d'hyperammoniémie. L'amylase et la lipase peuvent être élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le dosage annuel de la lipase et de l'amylase est recommandé (surtout en cas d'IRC) et chaque fois que l'on soupçonne une pancréatite. En cas de suspicion de pancréatite, un IRM/une cholangio-

pancréatographie par résonance magnétique (CPRM) ou un scanner abdominal devrait être réalisé, comme chez les patients ne présentant pas de maladie métabolique.

Un suivi régulier de l'hépatopathie est recommandé chez les patients atteints d'AP/d'AMM, y compris le dosage de l'alpha-foeto-protéine (une fois/an) dont l'augmentation serait une circonstance favorisante de tumeurs hépatiques chez ces patients. Devant la mise en évidence d'une augmentation de l'alpha-foeto-protéine, il est préconisé une imagerie hépatique dont le type et la fréquence du suivi sont à discuter au cas par cas en prenant en compte la difficulté de réalisation pratique d'une IRM hépatique chez les enfants (nécessité éventuelle d'une anesthésie générale).

De très rares cas de cancer du foie et de cirrhose ont été rapportés. Malgré l'association de risque de cancers avec des mutations dans les gènes codant les enzymes du cycle de Krebs, il n'y a que deux cas de cancer décrits dans la littérature chez des patients atteints d'AMM, survenus 2 ans après une transplantation rénale et 3 ans après une thérapie à l'hormone de croissance.

Ce risque hépatique a participé au choix de privilégier la greffe hépatique lors des discussions de greffe (voir chapitre Greffe).

4.5.4. Complications digestives

Les vomissements sont des problèmes fréquents dans le cas des AP/AMM. Ils peuvent contribuer à l'instabilité métabolique et devraient être anticipés et traités. Ils peuvent aussi aggraver une anorexie, fréquente dans ces pathologies. Les vomissements peuvent être un symptôme de décompensation. Les antiémétiques centraux tels que l'ondansétron ou la chlorpromazine peuvent être utilisés avec précaution. Les médicaments prokinétiques peuvent contribuer à allonger l'intervalle QTc.

4.5.5. Complications cardiologiques

La cardiomyopathie et l'allongement de l'intervalle QTc sont des complications potentielles mortelles et assez fréquentes de l'AP. Quelques rares cas ont été décrits dans l'AMM.

Plusieurs cas d'insuffisance cardiaque sur cardiomyopathie ont été signalés chez des patients avec AMM et AP, auparavant indemnes d'atteinte cardiaque. L'âge moyen de présentation de la cardiomyopathie était de 7 ans. L'étiologie de l'intervalle QTc allongé n'est pas bien comprise mais des cas de mort subite ont été décrits dans cette population de patients. Un suivi cardiaque annuel est recommandé avec ECG et échocardiographie. En cas d'allongement de l'espace QTc sur l'ECG, il peut être utile de compléter par des Holters ECG afin de vérifier l'absence d'arythmies. Il est judicieux, en cas de QTc allongé de donner des conseils sur l'éviction de médicaments pouvant allonger le QT. En cas de cardiomyopathie avérée, les traitements habituels de l'insuffisance cardiaque peuvent être proposés. Il n'y a pas de traitement spécifique pour l'allongement du QT. Il a été démontré que la transplantation hépatique chez des patients atteints d'AP pouvait améliorer la cardiomyopathie chez quelques patients.

Dans l'AP, le suivi cardiaque doit donc être régulier (annuel) ; l'apparition d'une insuffisance cardiaque est le plus souvent insidieuse et les patients restent le plus souvent asymptomatiques (patients de base fréquemment fatigables avec une limitation des efforts).

Dans l'AMM, l'atteinte cardiaque étant beaucoup plus exceptionnelle, ce suivi n'était jusqu'alors pas recommandé. Toutefois, devant la description de quelques cas de cardiomyopathie à des âges plus tardifs, il paraît raisonnable de réaliser cette surveillance chez les patients adolescents et adultes.

4.5.6. Complications de croissance

Les patients atteints d'AP/AMM traités par régime hypoprotidique strict peuvent avoir un retentissement sur leur croissance staturale. Une surveillance régulière de la croissance à chaque visite est toujours nécessaire. Le retentissement sur la croissance peut être majoré par des complications, notamment l'insuffisance rénale dans les AMM. Un retard pubertaire est également fréquent. Les investigations biologiques retrouvent très fréquemment des taux bas d'IGF1 chez ces enfants. Chez plusieurs patients, il a également été observé des déficits de sécrétion en hormone de croissance.

Certains enfants ont pu bénéficier d'un traitement par hormone de croissance recombinante humaine qui a pu améliorer leur vitesse de croissance. Cependant, la rareté des cas ne permet pas de disposer de suffisamment d'études pour affirmer le bénéfice sur la taille adulte. L'évaluation de l'indication de ces traitements reste donc individuelle.

4.5.7. Complications osseuses : ostéopénie et risque d'ostéoporose

Les patients atteints d'AP et d'AMM sont à risque de moins bonne minéralisation osseuse. Ceci est observé dans toutes les maladies traitées par régime hypoprotidique strict mais ce risque est probablement accru par l'acidose chronique, par l'insuffisance d'activité physique et parfois par des carences en minéraux. Le risque d'ostéopénie importante se majore encore en présence d'un dysfonctionnement rénal dans le cas d'AMM. Une attention particulière doit être apportée au risque de carence d'apports calciques chez ces patients qui consomment parfois très peu de produits lactés. Une supplémentation en calcium peut être nécessaire. Une carence en vitamine D est également fréquente et nécessite également une supplémentation. Le bilan phosphocalcique ainsi que le dosage de Vitamine D sont réalisés régulièrement.

L'évaluation de la surveillance de la densité osseuse par ostéodensitométrie est individuelle.

4.5.8. Complications cutanées

Une restriction excessive en protéines naturelles (erreur de régime, régimes d'urgence itératifs, etc) peut entraîner un mauvais gain de poids, une mauvaise croissance et une mauvaise cicatrisation des plaies. Plusieurs cas de patients atteints d'AP et/ou d'AMM ont été rapportés avec des complications cutanées semblables à celles de l'acrodermatite entéropathique, qui étaient associées aux faibles taux d'isoleucine. Par conséquent, il est nécessaire de maintenir des taux appropriés d'isoleucine dans l'alimentation. Une carence en oligoéléments (en particulier en Zinc) doit également être recherchée et traitée. Ces complications cutanées sont des complications iatrogènes qui disparaissent totalement lorsque les carences d'apport sont prévenues.

4.5.9. Complications hématologiques et immunologiques

Ces complications sont fréquentes chez les patients atteints d'AP et d'AMM en période de décompensation sévère. Lors de la présentation initiale ou lors d'une décompensation métabolique, une anémie, une leucopénie, ou une pancytopénie sont fréquentes. Une thrombocytopénie isolée peut aussi survenir au cours d'une décompensation métabolique. Cette atteinte hématologique liée à une sidération médullaire rentre dans l'ordre à distance de l'épisode aigüe avec le traitement métabolique adapté.

Plusieurs études font état d'infections par de nombreux types de pathogènes et de décès par septicémie. Une attention spécifique doit donc être apportée à ce risque de surinfection lors des décompensations sévères.

Il y a très peu d'expérience avec le facteur de croissance de la lignée blanche (G-CSF) et/ou les immunoglobulines intraveineuses dans cette population de patients ; l'indication pour le traitement avec le G-CSF n'est donc pas claire. Cependant, le plus souvent, ces anomalies se corrigent rapidement avec le traitement métabolique adapté.

Malgré une crainte de dysfonctionnement immunologique, les patients présentant des erreurs innées de métabolisme ne sont pas davantage à risque de décompensation métabolique à la suite des vaccinations. Toutes les vaccinations infantiles doivent être réalisées. En plus des onze vaccins obligatoires en France, le vaccin contre la grippe devrait également être effectué chaque année chez le patient lui-même mais aussi, pour les jeunes enfants, chez les membres de son entourage proche. Par ailleurs, il est également recommandé de faire le vaccin contre le Rotavirus.

5. Prise en charge de situations particulières

5.1. La scolarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales

Le centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme doit informer les familles de leurs droits et les orienter vers les structures d'aides appropriées.

5.1.1. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints d'AP et d'AMM est celle de tout enfant malade et/ou handicapé qui peut être inscrit dans «l'école ou l'établissement du second degré de son quartier», qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

En fonction du retentissement de la maladie et des aides nécessaires, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Il peut bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés et/ou d'un tiers temps pour les examens.

L'enfant scolarisé peut prendre ses repas à la cantine scolaire mais les contraintes du régime rendent le plus souvent nécessaire la préparation de repas spécifiques par les parents, repas qui sont fournis à l'école sous forme de paniers repas. Ceci est habituellement prévu dans le cadre du projet d'accueil individualisé (PAI) adapté aux besoins de l'enfant.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations. En complément, le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD).

Après évaluation des besoins de l'enfant, les orientations et adaptations sont discutées avec les parents et avec l'école. Elles sont à solliciter auprès de la MDPH.

5.1.2. Vie sociale durant l'enfance

L'enfant atteint d'AP ou d'AMM devrait pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances). En pratique, l'accès aux vacances est rendu difficile par la gestion du régime complexe et les risques de décompensation. Les enfants atteints d'AP ou d'AMM sont le plus souvent dans l'impossibilité de bénéficier de vacances sans l'accompagnement des parents.

5.1.3. Vie professionnelle

Les patients atteints d'AP et d'AMM avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

Pour les adultes dépendants, une orientation en structure médico-sociale telle que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS), peut être indiquée.

5.1.4. Aides financières et sociales

Par la sécurité sociale

Les patients atteints d'AP et d'AMM bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17ème maladie).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

Par la MDPH

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), qui peuvent être complétées par de la prestation de compensation du handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant. Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

5.1.5. Accompagnement psychologique

Du fait de la lourdeur du traitement de la maladie chronique et de son retentissement sur le développement neurologique et mental de l'enfant, des évaluations régulières de la qualité de vie du patient sont nécessaires. L'accompagnement par un psychologue est le plus souvent souhaitable pour le patient comme pour les aidants.

Certains patients souffrent de troubles comportementaux importants, liés à la toxicité neurologique de la maladie, et une prise en charge psychiatrique est alors nécessaire.

5.1.6. Rôle des associations de patients

Les coordonnées d'associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur www.orpha.net.

5.2. Les voyages

Les patients atteints d'une AP et d'AMM peuvent voyager à condition de respecter certaines précautions. La 1ère précaution est de choisir un lieu de vacances disposant d'un accès rapide à des structures permettant de prendre en charge des patients atteints d'AP et d'AMM. La programmation d'un voyage est donc à discuter avec le médecin spécialiste qui suit le patient.

Une consultation peu de temps avant le départ est souhaitable afin de s'assurer du bon équilibre métabolique et que le risque de décompensation métabolique lors du voyage sera

faible. Un bilan biologique sera donc effectué dont les résultats devront être connus avant le départ. La consultation est l'occasion de s'assurer des points spécifiques suivants :

- le patient dispose d'un certificat, écrit et à jour, de prise en charge en urgence avec les coordonnées de l'équipe métabolique prenant habituellement en charge le patient, comportant le régime de croisière, le régime d'urgence et les premières mesures à instaurer en cas de décompensation métabolique (arrêt des protéines et apport calorique adéquat),
- les parents emporteront ce protocole (avec une version en anglais le cas échéant) dans le carnet de santé ainsi que tous les produits nécessaires (médicaments, mélange d'acides aminés, produits glucido-lipidiques et hypoprotidiques, matériel pour la nutrition entérale, bouton de gastrostomie, bandelettes urinaires pour la recherche d'une cétonurie)
- la pharmacie doit délivrer les médicaments et les produits spéciaux en quantité suffisante pour couvrir la totalité de la durée du séjour (il faut prévoir de 30 à 50% de plus en fonction de la destination)
- l'ordonnance (médicaments notés en DCI) et un certificat doivent être remis aux parents pour le passage des médicaments/produits spéciaux en douane, voire pour l'administration de médicaments/la prise de produits spéciaux à bord de l'avion (à placer en bagage cabine)
- les parents disposent des coordonnées du centre hospitalier le plus proche de leur lieu de séjour pour débuter la prise en charge en urgence et des coordonnées du médecin métabolicien le plus proche, ce médecin pouvant être informé préalablement de la venue du patient dans la région
- les aliments locaux dont la teneur en protéines n'est pas connue ne doivent pas être consommés

Pour les voyages à l'étranger, les mesures sanitaires sont les mêmes que pour celles de personnes non atteintes d'AP et d'AMM, avec une vigilance particulière sur les risques de gastroentérite (fréquents dans certains pays) pouvant entraîner une décompensation. En terme d'organisation, il est conseillé de répartir les médicaments et produits spéciaux dans deux bagages afin d'anticiper la perte ou le vol.

En cas de gastro-entérite, il sera discuté d'un rapatriement dans une ville à « haut niveau de soin » par le premier vol et il sera conseillé de prendre un billet « open » pour l'enfant et un parent, ou aller à l'hôpital de proximité, selon la destination.

Pour les séjours supérieurs à 30 jours, le patient doit anticiper de plusieurs semaines son départ en vacances. Pour obtenir la délivrance des médicaments et produits spéciaux relatifs à la durée de son voyage, il doit obtenir l'accord préalable de l'assurance maladie.

Sur le plan administratif, le patient doit se munir de sa carte vitale pour un séjour en France. Lorsque des séjours à l'étranger sont envisagés, la carte européenne d'assurance maladie (CEAM) permet la prise en charge financière des soins si le séjour a lieu dans un état de l'espace économique européen ou en Suisse. Les patients doivent en faire la demande avant le séjour. Si le départ a lieu dans moins de 15 jours, la Caisse d'Assurance Maladie délivre un certificat provisoire de remplacement, valable trois mois. Il atteste des droits à l'assurance maladie et peut être utilisé dans les mêmes conditions que la CEAM.

Si le séjour a lieu hors de l'espace économique européen, les familles doivent conserver les prescriptions, les factures acquittées, les justificatifs de paiement relatifs aux frais médicaux qui ont été réglés dans ce pays. De retour en France, ces documents doivent être adressés à la Caisse d'assurance maladie accompagné du formulaire S3125 « Soins reçus à l'étranger ».

Le médecin conseil de la Caisse décidera du remboursement des soins au vu des justificatifs et du caractère d'urgence. Une assurance rapatriement peut être conseillée.

5.3. La transition enfant/adulte

La littérature qui traite spécifiquement des questions sociales et des besoins à long terme des patients adultes atteints d'AP et d'AMM est rare. Certains patients atteints d'AP et d'AMM qui parviennent à l'âge adulte ne sont pas en mesure de vivre de façon autonome et ont besoin d'un certain soutien sur le plan social. De l'enfance à l'âge adulte, des services et structures appropriés devraient être mis en place pour soutenir le développement psychosocial et les besoins éducatifs spéciaux. La transition d'un jeune patient, des services pédiatriques aux services destinés aux adultes devrait commencer au plus tôt pour préparer l'adolescent (et sa famille) au transfert de services, en encourageant l'autonomie et la confiance en soi. Les spécialistes adultes de la prise en charge des AP et AMM sont rares, ce qui impose parfois au patient des déplacements pour trouver un spécialiste ou alors de rester en pédiatrie. Des recommandations de bonnes pratiques émises par la filière G2M ont été publiées récemment.

5.4. La grossesse

Les questions relatives à la grossesse, à la contraception et à la vie sexuelle devraient déjà être abordées à l'adolescence. Aucune contre-indication (spécifique de la maladie) à l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez les patientes atteintes d'AP et d'AMM n'a été rapportée. Dans certains cas, des contraceptifs hormonaux peuvent être utilisés pour prévenir l'instabilité métabolique péri-menstruelle. Pour les patientes souffrant d'aménorrhée fonctionnelle, une thérapie de substitution hormonale ou des contraceptifs hormonaux devraient être proposés.

Des grossesses réussies ont été signalées dans des cas relativement modérés d'AMM (mutou sensibles à la vitamine B₁₂) et d'AP. Ces patientes sont restées stables sur le plan métabolique tout au long de la grossesse avec la naissance d'enfants en bonne santé. Toutefois, il existe probablement une sous-déclaration des grossesses. D'après les quelques rapports de cas disponibles, l'acide méthylmalonique ne semble pas être tératogène, et cela est vraisemblablement le cas pour les autres métabolites qui s'accumulent dans l'AMM ou l'AP à l'état stable.

La grossesse doit être planifiée à l'avance et le contrôle métabolique doit être optimisé avant la conception. Un suivi dans une maternité niveau 3 est préconisé.

Pendant la grossesse, la demande/tolérance en protéines et les besoins en carnitine augmentent progressivement et le traitement doit être adapté en conséquence. La dose de carnitine doit être augmentée en fonction des taux de carnitine libre mesurés. En raison du risque de malnutrition protéino-énergétique et de carence en micronutriments, une évaluation nutritionnelle régulière pendant la grossesse est obligatoire. Les nausées matinales et les vomissements sévères (ou l'hyperemesis) doivent être pris au sérieux, car ils constituent un risque de décompensation métabolique et/ou de malnutrition protéino-énergétique, et le traitement (par exemple antiémétiques puissants) doit être instauré rapidement.

Le pronostic de la grossesse dépend également de la fonction rénale des patientes. En cas d'insuffisance rénale et chez les patientes transplantées, il existe un risque accru de

développer une HTA et/ou une pré-éclampsie. La pression artérielle, la fonction rénale et le sédiment urinaire doivent donc être surveillés de manière régulière.

Pendant le travail et l'accouchement, la demande énergétique est plus élevée et un apport énergétique supplémentaire devrait être fourni pour minimiser le risque de décompensation métabolique, en utilisant du glucose par voie intraveineuse. Le catabolisme post-partum constitue un risque de décompensation métabolique dû à un apport protéique intrinsèque massif lié à l'involution utérine. Le post-partum nécessite donc une surveillance rigoureuse pour intervenir rapidement si besoin. Un certificat avec protocole précis doit donc être établi avant l'accouchement et transmis à l'équipe d'obstétrique et d'anesthésie. Toutefois, aucun problème grave n'a été rapporté dans les cas recensés d'AP et d'AMM modérés. L'allaitement maternel augmente également les besoins énergétiques et un apport énergétique adéquat devrait être assuré.

5.5. Education Thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une prise en charge multidisciplinaire visant à améliorer la santé et la qualité de vie des personnes malades et de leurs proches par le biais d'une meilleure connaissance et compréhension de : la maladie ; des traitements (bénéfices, risques, effets secondaires) ; des mesures préventives à adopter (lutte contre les facteurs de risque de décompensation, instauration des premières mesures thérapeutiques au domicile en accord avec le médecin spécialiste des maladies héréditaires du métabolisme).

Le patient et sa famille acquièrent des « compétences » pour mieux gérer la maladie au quotidien et mieux vivre avec elle. Ils deviennent acteurs en participant aux soins et en s'impliquant dans la prise en charge de la maladie (prise de décisions). Cela permet aux patients et à sa famille d'aborder les difficultés du quotidien et les contraintes liées à la maladie.

Le programme d'ETP, majoritairement développé dans les hôpitaux par une équipe pluridisciplinaire de soignants spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme, repose sur un ensemble de séances individuelles et collectives proposées au patient et à sa famille afin de les aider à mieux vivre avec la maladie. Initialement à destination des parents, l'éducation thérapeutique va progressivement inclure l'enfant en utilisant des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Elle visera à renforcer l'observance au moment de l'adolescence. Elle tient compte du patient dans sa globalité et de son bien-être (vécu de la maladie, projets personnels, connaissances dont le patient dispose) et comprend un accompagnement psycho-social.

5.6. Qualité de vie

Peu d'études abordent spécifiquement la qualité de vie et les déterminants de la qualité de vie des patients et/ou des parents avec une AMM/AP. Dans une étude menée chez 21 patients ayant une maladie d'intoxication, dont 10 avec une AMM/AP, il ressort que la qualité de vie des enfants et celle des parents est altérée par rapport à la population générale avec des scores plus bas dans les domaines « physiques » que « psychiques ». Les relations avec les pairs et les activités de loisirs sont les domaines les plus touchés dans la qualité de vie auto-rapportée par les enfants, possiblement du fait de la lourdeur du régime.

Une étude plus récente, sur un plus grand nombre de patients, retrouve des scores de qualité de vie (avec des échelles de qualité de vie génériques, non spécifiques aux maladies métaboliques à régime) sans différence significative par rapport à la population générale. Un questionnaire spécifique (MetabQol 1.0) a été élaboré récemment qui permettra d'étudier la qualité de vie des patients atteints de maladies d'intoxication, dont les patients atteints d'AMM/AP.

La prise en compte de la qualité de vie des patients et des familles, et plus particulièrement des déterminants de leur qualité de vie des patients et des familles est un élément essentiel dans la prise en charge de ces patients avec une maladie chronique.

5.7. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie

Les décès rapportés dans les AP/AMM peuvent survenir lors du diagnostic initial d'une forme sévère ou d'une décompensation métabolique grave (acidocétose, hyperammoniémie etc) ou dans les suites d'une complication aiguë ou chronique (cardiomyopathie, troubles du rythme, syndrome de Leigh, complication infectieuse sévère, insuffisance rénale terminale...). Il pourra être décidé un accompagnement du patient dans diverses situations (échec du traitement maximal, impossibilité de recourir à une dialyse ou à une greffe du fait de l'état du patient, séquelles neurologiques importantes, etc). Les soins palliatifs permettent un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports qui peuvent être nécessaires tout au long de la prise en charge du patient.

Avec les progrès de la prise en charge et des thérapeutiques, le décès survient plus tardivement, laissant place à de nouvelles complications (surdité neurosensorielle, neuropathie optique ...).

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, notamment en fin de vie.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leur enfant malade lors de situations médicales critiques, des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel

ALIMENTS INTERDITS	ALIMENTS A CONTROLER ET A CONSOMMATION INDISPENSABLE	ALIMENTS SANS CONTRÔLE	PRODUITS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
- teneur protidique pour 100 g d'aliments > 3.5 g - aliments propices au grignotage	- teneur protidique pour 100 g d'aliments entre 0.5 à 3 g - aliments apportant les protéines naturelles	- teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0.5 g - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques	- à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques
Produits laitiers ¹ Laitages, fromages, boissons lactées	Légumes² frais, en conserves et surgelés au naturel	Certaines matières grasses Huiles, beurre, margarine	Substituts de laitages Crèmes, boissons « lactées »
Viandes, poissons, œufs	Féculents Pommes de terre, riz	Produits sucrés avec un taux de protéines < à 1% (sucre pur)	Substitut de produits de panification Pain, biscottes, toasts, biscuits sucrés et salés
Charcuteries à base de viandes, poissons, végétales	Fruits frais et cuits ³ au sirop, en compotes	Boissons sucrées	Substituts céréaliers Pâtes, riz, couscous, semoule
Pain et produits de panification	Certaines matières grasses Crème fraîche	Divers sel, épices, herbes, moutarde,	Préparations hypoprotidiques « maison »
Blé et dérivés Farine, pâtes, couscous,			
Légumes secs			
Fruits secs & oléagineux			
Produits sucrés avec un taux de protéines > à 1% ou contenant des aliments interdits			

- 1 : en fonction de la tolérance protidique du patient et de son degré d'anorexie, certains laits, laitages et fromages peuvent être autorisés en quantités contrôlées
- 2 : en fonction de la tolérance protidique, les légumes les moins riches en protéines peuvent être consommés sans contrôle
- ${\bf 3}$: en fonction de la tolérance protidique, ces aliments sont à consommation $\,$ libre

ANNEXE 2 : Ordonnance d'aliments hypoprotidiques

NOM ET PRENOM DU	NÉ(E) LE :	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR	SIGNATURE DU
PATIENT:		ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE:	PRESCRIPTEUR:
DATE:	POIDS :		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR: fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES							
PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités	PROI	DUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES	Quantités par mois	Unités
246158	PAIN TRANCHE LOPROFIN SHS 400G		BT	237423	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G		BT
245995	PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	204990	CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G		BT
290102	BISCOTTES TARANIS LNS 250G		BT	245945	BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G		BT
248701	TOASTS SANAVI LNS 200G		BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G		BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	290103	BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G		ВТ
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	290041	BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G		ВТ
246020	SNACKYBILLES EMMENTAL TARANIS LNS (1 sachet) 40G		SC	290104	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G		ВТ
243492	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	290105	COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	289886	LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT
245994	MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)		ВТ	242911	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		ВТ
248741	SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN SHS 250G	2X	SC	245993	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN SHS 100G		BT	248609	PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS(4X4) 130G		ВТ
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT
249117	COQUILLETTES TARANIS LNS NEW 500G		BT	243866	PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)		ВТ
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		вт	242725	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	245999	DALIA POUDRE TARANIS LNS 400G		BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL
234778	RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		BT	290394	MAGIC MIX PICOT ENF > 3 ans et AD BT 300 G		BT
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CARAMEL 125G	4X	UN	290167	CERECAL + VANILLE LNS 400G		ВТ
248599	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4X	UN				

<u>Aliments hypoprotidiques:</u> traitement pour 1 mois- AR: **fois**

ANNEXE 3 : Exemples de Régime d'urgence et de croisière

• Exemple de régime d'urgence en NEDC chez un nouveau-né (poids = 3.2 kg) :

Commencer par un mélange à 0.7 kcal/ml pour éviter les risques d'entérocolite puis atteindre 130 kcal/kg - 130 ml/kg- 2 mmol/kg de Na+ et 3 mmol/kg de K+:

PFD1© reconstitué à 12% soit 50 g poudre + 35 g polymère de glucose + 2 ml huile + 350 ml d'eau mesurée ;

Ce mélange couvre les besoins en vitamines, oligo-éléments et minéraux du nouveau-né ; pour augmenter l'apport énergétique il suffit d'ajouter de la dextrine maltose et éventuellement de l'huile.

• Exemple de régime de croisière pour un nourrisson de 5 mois apportant 6 g de Protéine, 3 g d'Acides Aminés et 760 kcal

45 g de Nidal 1[©] soit 4 g de protéines 25 g PFD1[©] 25 g polymère de glucose 375 ml d'eau pour un volume final de 440 ml Réparti en 4 biberons de 110 ml

Nutrition entérale nocturne : 20 g de Nidal 1[©] soit 2 g de protéines

20 g de MMA/PA Anamix Infant[©] 15 g de polymère de glucose

200 ml d'eau pour un volume final de 240 ml

22h à 6 h : 30 ml/h

• Exemple de régime de croisière à 15 g de protéines et 5 g d'acides aminés pour un enfant de 6 ans ayant une nutrition entérale ayant besoin de 1700 Kcal

Petit déjeuner :

60 ml de lait entier apportant 2g de protéine complété avec une boisson hypercalorique hypoprotidique * + sucre+ un peu de chocolat

1 verre de jus de fruits + mélange d'acides aminés

<u>Déjeuner</u>:

150g de pomme de terre cuisinée sous forme de frites, purée ou 100g de riz apportant 3 g de protéines assaisonnées normalement 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines

1 compote ou 1 fruit

Goûter:

100 ml de lait aromatisé apportant 3 g de protéines

1 verre de jus de fruits + mélange complet de vitamines et minéraux

<u>Dîner :</u>

des légumes normalement assaisonnées crudités, soupe ou légumes cuits apportant 1 g de protéines

65g de riz ou 100g pomme de terre apportant 2 g de protéines

1 compote ou 1 fruit ou 2 biscuits hypoprotidiques*

NB: Les fruits, jus de fruits et compotes de cette ration apporte 1 g de protéine

* Aliments diététiques spécifiques hypoprotidiques

Nutrition entérale : 70 ml/h de 22h à 6h

30 ml de lait entier + 15 ml huile + 55 g polymère de glucose + 270 ml d'eau à ajouter environ pour un volume final de 350 ml

• Exemple de régime de croisière pour un homme de 28 ans forme tardive 2400 kcal 45 g de Protéine

Petit déjeuner :

Café sucré

40 g de pain + beurre apportant 3 g de Prot

2 cp Phlexyvit

Déjeuner:

Crudité vinaigrette apportant 1 g de Prot

40 g de viande ou équivalent apportant 7 g de Prot

Féculents apportant 3 g de Prot

Légumes cuits apportant 3 g de Prot

1 laitage apportant 4 g Prot

1 fruit apportant 1 g de Prot

30 g de pain apportant 2.5 g de Prot

1 verre de boisson sucrée sans protéine

Collation:

Biscuits du commerce apportant 4 g de Prot

<u>Dîner:</u>

Crudité vinaigrette apportant 1 g de Prot

Féculents apportant 6 g de Prot

Légumes cuits apportant 2 g de Prot

1 laitage apportant 4 g Prot

1 verre de boisson sucrée sans protéine

30 g de pain apportant 2.5 g de Prot

1 fruit apportant 1 g de Prot

• Exemple de régime de croisière adulte avec sonde 35 g de protéines 2300 kcal + 450 kcal apportées par la nutrition entérale nocturne

Petit déjeuner :

125 ml de lait entier + 1 cuillère à café de chocolat poudre petit déjeuner ou 1 laitage apportant 4 g de P

2 biscuits hypoprotidiques ou 1 toast hypoprotidique + beurre ou confiture

1 verre de jus de fruits sans protéine

Déjeuner:

Crudité vinaigrette apportant 1 g de P

Féculents apportant 5.5 g de P : 170 g de riz cuits ou 160 g de pâtes cuites ou 140 g de frites

Légumes cuits apportant 2 g de P

- 1 laitage apportant 4 g P
- 1 fruit apportant 1 g de P
- 1 verre de boisson sucrée sans protéine
- 1 tranche de pain hypoprotidique

Collation:

1 laitage apportant 4 g de P

Biscuits du commerce apportant 2 g de P

- 1 compote de poire
- 1 verre de boisson sucrée sans protéine

<u>Dîner :</u>

Crudité vinaigrette apportant 1 g de P

Féculents apportant 5.5 g de P : 170 g de riz cuits ou 160 g de pâtes cuites ou 140 g de frites

Légumes cuits apportant 1 g de P

- 1 laitage apportant 4 g P
- 1 compote de fruits
- 1 verre de boisson sucrée sans protéine
- 1 tranche de pain hypoprotidique

Nutrition Entérale: 45 ml/h de 22h à 6h apportant 450 kcal

70 g de PFD1 + 20 g de maltodextridine + 30 gouttes de phosphoneuros + 300 ml d'eau

• Exemple de régime d'urgence per os pour un enfant de 6 ans avec 2000 kcal

<u>Petit déjeuner</u> :

100 ml de lait hypoprotidique + 1 cuillère à café de chocolat poudre petit déjeuner

2 toasts hypoprotidiques + beurre

Déjeuner:

- 1 assiette de féculents hypoprotidiques d'environ 200 g cuits + 20 g de beurre
- 1 compote de pomme
- 1 verre de boisson sucrée sans protéine

Goûter:

- 4 toast hypoprotidiques + beurre
- 1 compote de poire
- 1 verre de boisson sucrée sans protéine

<u>Dîner</u>:

- 1 assiette de féculents hypoprotidiques d'environ 200 g cuits + 20 g de beurre
- 1 compote de pomme
- 1 verre de boisson sucrée sans protéine
- 1 coupelle de fruits au sirop

Nutrition Entérale : 40 ml/h de 22h à 6h apportant 320 kcal

60 g de PFD1 + 280 ml d'eau

ANNEXE 4: Exemple de certificat d'urgence

CERTIFICAT d'URGENCE

Aciduries organiques (Acidurie méthylmalonique, propionique)

Nom du patient :

né le

Les aciduries organiques exposent le patient à une intoxication endogène avec acido-cétose par la dégradation des acides organiques issus des protéines. C'est pourquoi ce patient est traité par un régime hypoprotidique strict et par de la carnitine.

Le traitement habituel est (fonction du patient):

- Un traitement par Carnitine (Lévocarnyl®) per os, à donner iv en cas de jeûne
- La limitation de la durée du jeûne la nuit, d'où une alimentation entérale continue la nuit chez les enfants.
- Régime hypoprotidique extrêmement strict : Cf. feuille « Régime de Croisière ». Ce type de régime exclut totalement et définitivement de son alimentation tous les aliments riches en protéines: la viande, le poisson, les oeufs, les fromages, les farines et tous leurs dérivés (pain, biscuits, gâteaux). De nombreux autres aliments tels certains légumes sont interdits (maïs, soja, pois chiches, haricots secs, lentilles, pâtes). D'autres sont limités (pommes de terre et la plupart des autres fruits et légumes, riz, laitages) et doivent être pesés dans l'alimentation de l'enfant. Des compléments alimentaires adaptés à son âge seront apportés sous la forme de produits hypoprotidiques (pâtes, farines, biscuits etc...).
- Une antibiothérapie alternée pour éliminer la flore propiogène et un mélange d'acides aminés (sans les précurseurs des acides organiques) pour limiter les carences et vitamines et oligoéléments.

EN CAS DE DECOMPENSATION OU DE SITUATION A RISQUE DE DECOMPENSATION : RISQUE DE COMA PATIENTS PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

1/ Circonstance à risque de décompensation : maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, excès d'apports protéiques, soit tout état de jeûne, de carence calorique ou de catabolisme (la voie de dégradation des protéines produit anormalement de l'ammoniaque). Dans toutes ces situations, faire :

2/ En cas de circonstance à risque de décompensation, garder le patient systématiquement, mettre en place un traitement d'urgence aux urgences et <u>quel que soit</u> le taux d'NH3 et les autres paramètres biologiques (ne pas attendre ces résultats par conséquent pour débuter ce traitement):

- PAS DE PROTEINE
- Apports caloriques sous forme de glucides et lipides, par voie iv ou entérale continue au choix de l'équipe locale qui reçoit le patient
 - O Pose d'une sonde gastrique pour une nutrition entérale glucido-lipidique hypercalorique d'urgence à débit continu 24h/24 (cf. feuille « Régime d'Urgence » ci-joint) si les parents ont apporté le contenu et la composition.
 - o En cas de vomissement et/ou de mauvaise tolérance digestive, ou en l'absence de régime d'urgence par sonde naso-gastrique (non apporté par les parents ou parce qu'il s'agit d'un grand enfant ou d'un <u>adulte</u>) ou par choix de l'équipe locale:
 - Perfusion de sérum glucosé (G10%) avec des électrolytes (par exemple Compensal15 G10) apportant au moins 4 mg/Kg/min de glucose et un volume hydrique à hauteur des apports hydriques pour l'âge majorés de

30%, càd au moins 2 L/m2 avec apport ionique adapté (ex viser 100ml/kg/jour pour pds 10 - 15kg, 2.5 L/m2/24h pour pds>15kg)

Perfusion en Y de lipide à 1,5g/Kg/j

Médicaments

- o L-Carnitine per os ou iv 100mg/Kg/j sans dépasser 12g/24h
- Benzoate de Sodium po ou iv seulement si NH3>150 μmol/L (200mg/Kg/j, ne pas dépasser 12g/24h)
- O Glycine po en cas d'AIV 100 à 150 mg/Kg/24h

3/ En urgence:

- Dans le sang : Bicarbonate sanguin, pH sanguin, NH3, lactate ; et dans les urines : bandelette urinaire pour recherche de corps cétoniques (KETODIABUR, KETODIASTIX...), urée et créatinine (un rapport urée/créatinine urinaires >20 signe un catabolisme protidique): pour la décompensation métabolique
- Iono sang complet, calcémie, amylase, lipase, NFS car risques d'hypocalcémie, de pancréatite aigüe, de pancytopénie

4/ Signes cliniques de décompensation :

- troubles neurologiques (troubles de la vigilance, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, tremblements, mouvements anormaux ...)
- ou digestifs (vomissements, diarrhée, anorexie, nausées ...)
- acido-cétose, hyperammonémie, pancytopénie
- Evolution vers un coma avec paralysie mitochondriale (acidose lactique, NH3)
- contacter le métabolicien d'astreinte ou le service de réanimation pour discuter d'une dialyse/hémofiltration si :
 - o présence d'un coma
 - ou si NH3>200 μmol/L pour enfant > 8 ans ou NH3>300 μmol/L chez nouveauné/nourrisson,
 - o ou acido-cétose sévère

Numéros et médecin référent :

Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

Une astreinte téléphonique par un médecin de métabolisme permet de répondre à toutes les questions d'urgence médicale dans la journée, par contre la nuit seulement aux situations d'extrême urgence et seulement par une équipe médicale.

Le service de réanimation est joignable en cas de trouble de la conscience et/ou hyperNH3 sévère $> 200 \ \mu mol/L$ car le patient sera alors hospitalisé en réanimation ou aux soins continus.

Les numéros d'astreinte téléphonique sont :....

Certificat remis le

Dr ...

ANNEXE 5 : Examens complémentaires au cours du suivi et fréquence

Bilans	Fréquence
Bilan sanguin :	
 Bilan métabolique : CAA plasmatique, AMM plasmatique, dosage carnitine libre, point redox (avant repas pour lactate, AGL), ammoniémie(s) NFS, plaquettes, bilan hépatique complet (TP, TCA, ASAT, ALAT, GGT, Bilirubine libre et totale, alphaFP) 	Tous les 3 mois dans la première année de vie puis tous les 6 mois à 1 an
 Ionogramme sanguin complet Bilan osseux : PTH, ostéocalcine, calcium, phosphore, 25 OH vitamine D Bilans nutritionnel et vitaminique : albumine, 	Tous les 6 mois à 1 an
 préalbumine, fer sérique, ferritine, vitamine B12, folates érythrocytaires, IGF1, zinc, sélénium Fonction rénale (MMA): uricémie, Cystatine C 	Tous les 6 mois à 1 an
Bilan urinaire : recueil urinaire sur 24h :	Tous les 3 mois dans la
urée, créat urinaire, CAO urinaire (suivi AMM/AP), ionogramme urinaire, glycosurie, protéinurie, pH urinaire	première année de vie puis tous les 6 mois à 1 an
DFG mesurée : Clairance à l'iohexol ou à l'inuline	
	Tous les ans (pour AMM ; à discuter pour AP)
Examens complémentaires :	
- Echographie cardiaque et ECG (avec QTc)- Echographie abdominale	Tous les ans (pour AP) Tous les ans
- Ostéodensitométrie	/5 ans après 10 ans
-examen ophtalmologique	Tous les ans (après 10 ans)
-audiogramme	/1-2 ans (après 10 ans)
-âge osseux	En fonction de la croissance
-évaluation du Quotient de Développement	Aux âges clés
-IRM cérébrale spectro	Si symptômes,
- EEG	systématique en pré greffe En fonction de la clinique
- [[]	En fonction de la cillique

ANNEXE 6 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Anaïs Brassier, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, Paris

Groupe de rédaction et de pilotage :

Dr Véronique BAUDOIN, néphropédiatre, CHU Robert Debré, AP-HP

Pr Jean-François BENOIST, Biochimie métabolique, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Robert Debré, AP-HP

Dr Chrystèle BONNEMAINS, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandoeuvre-les Nancy

Dr Aline CANO, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Pr Brigitte CHABROL, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Pr Christophe CHARDOT, chirurgie viscérale pédiatrique, Service de chirurgie viscréale et transplantation, Filière Filfoie, CHU Necker, APHP, Paris

Céline CUDEJKO, Chef de projet, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Dr Dries DOBBELEARE, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Jeanne de Flandres, CHU Lille

Mme Sandrine DUBOIS, diététicienne, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, APHP, Paris

Dr Alain FOUILHOUX, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, HCL GH Est, Hôpital Femme Mère-Enfant, Bron

Mr Laurent FRANCOIS, diététicien, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Robert Debré, AP-HP

Dr Pauline KRUG, néphropédiatre, Centre de référence de Néphrologie pédiatrique, Filière Orkid, CHU Necker, APHP, Paris

Dr Florence LACAILLE, hépato-gastropédiatrie, Centre de référence des maladies hépatiques rares de l'enfant, Filière Filfoie, CHU Necker, APHP, Paris

Pr Pascale de LONLAY, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, AP-HP, Paris

Dr Karin MAZODIER, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital La Conception, Marseille

Pr Caroline OVAERT, cardiopédiatre, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Mme Isabelle SARUGGIA, diététicienne, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Pr Manuel SCHIFF, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris

Dr Aude SERVAIS, néphrologue adulte, Service de néphrologie et de transplantation adulte, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, APHP, Paris

Dr Guy TOUATI, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. Equipe médicale de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital des enfants- CHU Toulouse

Groupe de lecture :

Dr Lénaïg ABILY DONVAL, CHP Brest - Keraudren

Dr Magali Barth, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Angers, Angers

Dr Arnaud del Bello, Hopital De Rangueil, CHU de Toulouse,

Pr Loic de Parscau, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brest, Brest

Mme Sandrine DUBOIS, diététicienne, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, APHP, Paris

Pr François Feillet, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandoeuvre les Nancy

Mr Laurent FRANCOIS, diététicien, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Robert Debré, AP-HP

Dr Claire Francoz, Hôpital Beaujon, APHP, Clichy

Mme Catherine Laguerre, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme Sud-Ouest, Hôpital des Enfants – CHU Toulouse

Dr Delphine Lamireau, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Bordeaux Bordeaux

Pr François Maillot, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Tours, Tours

Mr Francis Marre, Association enfants du jardin

Dr Marie Cécile Nassogne, Service de neurologie pédiatrique, Clinique universitaire Saint Luc, UCM, Bruxelles

Dr Florence Renaldo, service de Neuropédiatrie, centre hospitalier universitaire A.Trousseau, Paris, France

ANNEXE 7: Références

Acquaviva C, Benoist J-F, Pereira S, et al (2005) Molecular basis of methylmalonyl-CoA mutase apoenzyme defect in 40 European patients affected by mut(o) and mut- forms of methylmalonic acidemia: identification of 29 novel mutations in the MUT gene. Hum Mutat 25:167–76.

Almási T, Guey LT, Lukacs C, et al (2019) Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2019 Feb 13;14(1):40.

Almási T, Guey LT, Lukacs C, et al (2019). Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 25;14(1):84.

Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 9:130.

Brassier A, Boyer O, Valayannopoulos V, et al (2013) Renal transplantation in 4 patients with methylmalonic aciduria: A cell therapy for metabolic disease. Mol Genet Metab 110 Cosson MA, Benoist JF, Touati G, et al (2009) Long-term outcome in methylmalonic aciduria: A series of 30 French patients. Mol Genet Metab 97:172–178.

Cotrina ML, Ferreiras S, Schneider P (2020) High Prevalence of Self-Reported Autism Spectrum Disorder in the Propionic Acidemia Registry. JIMD Rep . 2019 Dec 10;51(1):70-75. doi: 10.1002/jmd2.12083. eCollection 2020 Jan.

Dejean de la Bâtie C, Barbier V, Roda C, et al (2018) Autism Spectrum Disorders in Propionic Acidemia Patients. J Inherit Metab Dis 2018 Jul;41(4):623-629. Doi: 10.1007/s10545-017-0070-2.

de Keyzer Y, Valayannopoulos V, Benoist J-F, et al (2009) Multiple OXPHOS Deficiency in the Liver, Kidney, Heart, and Skeletal Muscle of Patients With Methylmalonic Aciduria and Propionic Aciduria. Pediatr Res 66:91–95.

European review for medical and pharmacological sciences 2019; 23: 397-401

Forny P, Schnellmann A-S, Buerer C, et al (2016) Molecular Genetic Characterization of 151 *Mut* -Type Methylmalonic Aciduria Patients and Identification of 41 Novel Mutations in *MUT*. Hum Mutat 37:745–754.

Fraser JL, Venditti CP (2016). Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. Curr Opin Pediatr. 28(6):682-693.

Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, et al (2019) Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. J Inherit Metab Dis.

Haijes HA, van Hasselt PM, Jans JJM, et al (2019) Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies. J Inherit Metab Dis.

Kimmoun A, Abboud G, Strazeck J, Merten M, Guéant JL, Feillet F (2008). Acute Decompensation of Isovaleric Acidemia Induced by Graves' Disease. Intensive Care Med (2008) 34:2315–2316

Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, et al (2015a). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. J Inherit Metab Dis 38:1041–1057.

Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al (2015b). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. J Inherit Metab Dis 38:1059–1074.

Martinez Alvarez L, Jameson E, Parry NR, et al (2016) Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. Br J Ophthalmol. 2016 Jan;100(1):98-104.

Morioka D, Kasahara M, Horikawa R, et al (2007) Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia. Am J Transplant 7:2782–7.

Niemi A-K, Kim IK, Krueger CE, et al (2015) Treatment of Methylmalonic Acidemia by Liver or Combined Liver-Kidney Transplantation. J Pediatr 166:1455–1461.e1.

Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, et al (2013) Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. Orphanet J Rare Dis 8:148.

Raval DB, Merideth M, Sloan JL, et al (2015) Methylmalonic acidemia (MMA) in pregnancy: a case series and literature review. J Inherit Metab Dis.;38(5):839-46.

Sakamoto R, Nakamura K, Kido J, et al (2016) Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. Pediatr Transplant 20:1081–1086.

Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, et al (2012) Neurologic considerations in propionic acidemia. Mol Genet Metab. 2012 Jan;105(1):10-5.

Spada M, Calvo PL, Brunati A, et al (2015) Early Liver Transplantation for Neonatal-Onset Methylmalonic Acidemia. Pediatrics 136:e252–e256.

ANNEXE 8 : Liste des centres de référence et de compétence des maladies héréditaires du métabolisme

Centres	Responsable médical	Etablissement	Ville	Tél
Centres de référence	Pr Brigitte CHABROL	CHU La Timone, Hôpital Enfants	Marseille	04 91 38 48 00
	Dr Nathalie GUFFON	Hospices Civils de Lyon	Bron	04 72 12 95 25
	Dr Dries DOBBELAERE	CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandres	Lille	03 20 44 41 49
	Pr Pascale DE LONLAY	Hôpital Necker, site enfants malades	Paris	01 40 03 20 00
	Dr Fanny MOCHEL	Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière	Paris	01 42 16 13 95
	Dr Manuel SCHIFF	Hôpital Robert Debré	Paris	01 40 03 57 07
	Dr Pierre BROUE	CHU de Toulouse, Hôpital des Enfants	Toulouse	05 34 55 85 66
	Pr François LABARTHE	CHRU de Tours, Hôpital Clocheville	Tours	02 47 47 47 27 ou 02 47 47 47 26
	Pr François FEILLET	CHRU de Nancy, Hôpital d'Enfants, CHU Brabois	Vandoeuvre-les-Nancy	03 83 15 47 96
Centres de compétence	Dr Magalie BARTH	CHU d'Angers	Angers	02 41 35 38 84
	Dr Gilles MORIN	CHU Amiens-Picardie, site sud	Salouël	03 22 66 85 95
	Dr Cécilia ALTUZARRA	CHRU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz	Besançon	03 81 21 81 35
	Dr Delphine LAMIREAU	CHU de Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin	Bordeaux	05 57 82 28 28
	Pr Loïc DE PARSCAU	CHRU de Brest, Hôpital Morvan	Brest	02 98 22 33 33
	Dr Alina ARION	CHU Caen Normandie, Hôpital Côte de Nacre	Caen	02 31 27 25 94
	Pr Frédéric HUET	CHU Dijon Bourgogne, Hôpital d'Enfants	Dijon	03 80 29 38 35
	Dr Gérard BESSON	CHU Grenoble Alpes, site nord	La Tronche	04 76 76 76 32 ou 04 76 76 58 71
	Dr Caroline MOREAU	CHRU de Lille, Hôpital Roger Salengro	Lille	03 20 44 67 52
	Dr Cécile LAROCHE	CHU de Limoges, Hôpital Mère Enfant	Limoges	05 55 05 66 66
	Pr Christophe LANCON	Hôpital de la Conception	Marseille	04 91 43 55 52 ou 04 91 43 55 56
	Dr Agathe ROUBERTIE	CHU de Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac	Montpellier	04 67 33 01 82
	Dr Alice KUSTER	CHU de Nantes, Hôpital Mère Enfant	Nantes	02 40 08 34 83
	Dr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER	CHU de Poitiers	Poitiers	05 49 44 39 20
	Dr Nathalie BEDNAREK	CHU de Reims	Reims	03 26 78 36 03
	Dr Léa DAMAJ	CHU de Rennes, Hôpital Sud	Rennes	02 99 26 67 44
	Dr Stéphanie TORRE	CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicole	Rouen	02 32 88 82 58
	Dr Claire GAY	CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord	Saint-Priest-en-Jarez	04 77 82 80 38
	Pr Mathieu ANHEIM	CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre	Strasbourg	03 88 12 85 85
	Dr Marie-Thérèse ABI WARDE	CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre	Strasbourg	03 88 12 73 17

ANNEXE 9 : Associations de patients

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux Chemin de Rizolle, 63450 CHANONAT

Tél et fax: 04 73 87 56 44

1. Hernandez Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, Lopez Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European review for medical and pharmacological sciences* 2019; 23: 397-401.