

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Leucinose



Avril 2021

## Liste des abréviations

AA	Acides aminés
ACMG	American college of medical genetics (Société scientifique américaine de génétique médicale)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMM	Acidurie MéthylMalonique
BCAA	Acides aminés à chaînes branchées
BCAT2	Branched chain amino transferase 2
BCKDH	Déshydrogénase des alpha céto acides ramifiés
BIMDG	British Inherited metabolic diseases group (société scientifique anglaise pour les maladies héréditaires du métabolisme)
CAAp	Chromatographie des acides aminés plasmatiques
CAOu	Chromatographie des acides organiques urinaires
CRDN	Centre Régional du Dépistage Néonatal
CNCDN	Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal
DLD	Dihydrolipoamide déshydrogénase
DNPH	DiNitro-Phényl-Hydrazine
DP	Dialyse péritonéale
DPN	Diagnostic prénatal
HD	Hémodialyse
HDF	Hémodiafiltration
HDVVC	Hémodialyse veino-veineuse continue
HF	Hémofiltration
HTIC	Hypertension intra-crânienne
ILE	Isoleucine (taux de)
IV	Intra-veineux
LEUp	Taux de leucine plasmatique
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
MSUD	Maple syrup urine disease (Leucinose)
NFS	Numération Formule Sanguine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PO	Per os
PRODH2	Proline Déshydrogénase 2

PUI	Pharmacie à Usage Intérieur (Pharmacie hospitalière)
SFEIM	Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme
TADH	Troubles de l'attention avec hyperactivité.
TH	Transplantation hépatique
VAL	Valine (taux de)
VPP	Valeur prédictive positive
VVC	Voie veineuse centrale

# Table des Matières

## Table des matières

I>	Synthèse pour le généraliste .....	8
II>	Introduction .....	11
1.	Objectif.....	11
2.	La leucinose – définition .....	11
3.	Épidémiologie .....	11
4.	Évolution et pronostic .....	11
III>	Évaluation initiale, diagnostic .....	12
1.	Objectifs principaux .....	12
2.	Présentations cliniques .....	12
a)	Forme classique : coma néonatal .....	12
b)	Formes intermittentes et intermédiaires.....	13
c)	Fratrie de patients.....	14
3.	Examens paracliniques .....	14
a)	Biologie.....	14
b)	Imagerie (IRM) .....	14
c)	Génétique .....	15
4.	Diagnostics différentiels.....	15
5.	Annonce du diagnostic .....	16
IV>	Programme national de dépistage néonatal.....	17
1.	Contexte général.....	17
2.	Annonce du diagnostic .....	17
3.	Technique biochimique de dépistage néonatal.....	18
4.	Prise en charge du nouveau-né dépisté.....	19
V>	Dépistage de la fratrie d'un cas index .....	22
1.	Contextes de dépistage .....	23
2.	Annonce du diagnostic .....	23
3.	Prise en charge néonatale .....	23
a)	Nouveau-né dont le DPN est positif pour la leucinose.....	23
b)	Nouveau-né dont le génotype n'est pas connu à la naissance.....	24
VI>	Prise en charge du coma initial néonatal.....	25
1.	Principes généraux .....	25
2.	Prise en charge initiale avant transfert en centre spécialisé .....	25
3.	Traitement médical spécialisé en réanimation .....	26
a)	Le « régime d'urgence » .....	27

b)	Place de l'épuration extra-rénale.....	28
VII>	Traitement quotidien.....	29
1.	Principes généraux du régime .....	29
2.	Éléments du traitement.....	30
a)	Aliments naturels : tolérance, parts.....	30
b)	Mélanges d'acides aminés sans ramifiés, avec vitamines et minéraux.....	32
c)	Produits hypoprotidiques .....	32
d)	Dispensation des DADFMS.....	32
e)	Supplémentations en valine et isoleucine .....	33
3.	Suivi des taux de Leu .....	33
a)	Objectifs de taux .....	33
b)	Méthodes de prélèvements : buvards et microtubes .....	33
4.	Adaptations du régime de croisière .....	34
a)	Modalités d'adaptation.....	34
b)	Organisation pratique du régime selon l'âge .....	34
c)	Cas particulier, leucinoses intermittentes et intermédiaires.....	36
VIII>	Prise en charge des décompensations .....	36
1.	Définition : circonstances de survenue, symptômes, risques .....	37
2.	Prévention des décompensations : vaccins, contre-indications médicamenteuses .....	37
3.	Traitement .....	38
a)	Principes.....	38
b)	Régime d'urgence et de semi-urgence par voie orale et entérale .....	39
c)	Régime d'urgence intraveineux .....	40
d)	Réanimation [Annexe 12] .....	40
4.	Réintroduction de la leucine.....	41
IX>	Alternatives thérapeutiques .....	41
1.	Transplantation hépatique .....	41
2.	Traitements innovants .....	43
X>	Suivi médical.....	44
1.	Objectifs et modalités générales.....	44
2.	Suivi nutritionnel : fréquence et modalités .....	45
a)	Examen clinique.....	45
b)	Évaluation alimentaire et suivi diététique.....	45
c)	Examens complémentaires : biologie, imagerie .....	46
3.	Évaluations du développement psychomoteur et évaluation neuropsychologique .....	47
4.	Soutien psychologique et évaluation psychologique (qualité de vie) .....	48
5.	Prise en charge du handicap .....	48

6.	Complications et prise en charge.....	48
a)	Neurologique, psychiatrique .....	48
b)	Croissance .....	49
c)	Ostéopénie.....	49
d)	Carences nutritionnelles.....	50
7.	ETP.....	50
8.	La transition enfant-adulte.....	51
XI>	Prise en charge sociale .....	51
1.	Aides sociales .....	51
a)	Par la sécurité sociale .....	51
b)	Par la CAF.....	52
c)	Par la MDPH (maison départementale des personnes handicapées) .....	52
2.	Scolarisation .....	52
3.	Vie professionnelle.....	53
4.	Place des associations de patients .....	53
5.	Voyages.....	53
XII>	Grossesse et leucinoase .....	54
1.	Mère (non leucinoase) enceinte d'un fœtus atteint de leucinoase .....	54
a)	Conseil génétique et diagnostic prénatal.....	54
b)	Suivi de grossesse (fœtus leucinoase ou de statut non défini) et accouchement .....	55
2.	Grossesse chez une femme leucinoase.....	55
a)	Conseil génétique.....	55
b)	Informations générales sur la grossesse chez les femmes atteintes de leucinoase ..	56
c)	Prise en charge diététique avant et pendant la grossesse. ....	56
d)	Prise en charge métabolique de l'accouchement .....	58
e)	Prise en charge médicale du nouveau-né.....	59
f)	Allaitement maternel .....	59
g)	Contraception .....	59
XIII>	Annexes .....	60
	Annexe 1 : Voie métabolique de la dégradation des acides aminés ramifiés.....	60
	Annexe 2 : Arbre décisionnel clinique du nouveau-né dépisté par CRDN à la naissance...	61
	Annexe 3 : Liste de mélanges d'acides aminés sans ramifiés et composition .....	62
	Annexe 4 : Exemple de régime d'urgence pour nouveau-né .....	63
	Annexe 5 : Exemples de régimes de croisière selon l'âge .....	64
	Annexe 6 : Classification des aliments .....	67
	Annexe 7 : Apports nutritionnels recommandés pour les protéines.....	68
	Annexe 8 : Ordonnance pour DADFMS.....	69

Annexe 9 : Exemple de plaquette d'information pour des auto prélèvements sanguins.....	70
Annexe 10 : Proposition d'arbre décisionnel clinique lors des décompensations .....	71
Annexe 11 : Exemples de régimes d'urgence selon l'âge.....	72
Annexe 12 : Protocole d'urgence .....	75
Annexe 13 : Protocole de soins et formulaire d'aide au remplissage .....	77
Annexe 14 : Exemple de Projet d'Accueil Individualisé (PAI).....	79
XIV> Appendices .....	80
1. Listes des participants rédacteurs et relecteurs.....	80
2. Méthode de travail.....	80
3. Listes des centres de références et compétences MHM .....	81
4. Liste des associations de patients .....	81
5. Références .....	81
XV> Lexique .....	82

<b>Tableau 1 Diagnostics différentiels des erreurs innées du métabolisme révélées par une encéphalopathie aiguë en période néonatale.....</b>	<b>16</b>
---	-----------

## I> Synthèse pour le généraliste

1/ La leucinoase ou « Maple Syrup Urine Disease » (MSUD) est une affection génétique rare (1/185.000 naissance) de transmission autosomique récessive, caractérisée par l'accumulation de l'acide aminé leucine dans le plasma avec une toxicité cérébrale.

2/ La forme classique se manifeste en période néonatale, après un intervalle libre de quelques jours par des signes neurologiques aigus (trouble de conscience, mouvements lents caractéristiques de pédalage et de boxe, hypotonie axiale, hypertonie périphérique) mettant en jeu le pronostic vital à très court terme si le diagnostic et la prise en charge adaptée ne sont pas réalisés au plus tôt en réanimation.

Le diagnostic se fait sur la chromatographie des acides aminés plasmatique (CAAp) qui retrouve une augmentation de la leucine et des autres acides aminés ramifiés, ainsi que la présence d'alloisoleucine, caractéristique de cette pathologie.

Le traitement du coma néonatal consiste en un arrêt de l'apport protéique, une perfusion glucido-lipidique et un transfert urgent vers la réanimation d'un centre hospitalier de référence pour débiter si besoin une épuration extra-rénale, et un traitement spécifique avec des acides aminés sans ramifiés. Le pronostic neurologique ultérieur dépend de la rapidité de la prise en charge initiale.

3/ Le dépistage néonatal systématique de la leucinoase sera mis en place en France prochainement. Le dépistage ne permettra cependant pas le dépistage de formes plus modérées pouvant se manifester à tout âge de la vie, soit par des signes neurologiques chroniques, soit par des signes neurologiques aigus pouvant aller jusqu'au coma lors d'épisodes de catabolisme.

4/ Le traitement de cette maladie doit être coordonné pour un centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme.

5/ La prise en charge au diagnostic, le plus souvent néonatal, et lors des éventuelles décompensations ultérieures est une urgence vitale.

6/ Le traitement est basé sur un régime hypoprotidique très spécialisé, utilisant des DADFMS (denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales) pris en charge par la sécurité sociale uniquement dans le cadre de l'ALD17. Ce régime inclus : l'éviction de tous les aliments riches en protéine (viandes, produits laitiers et céréaliers ...), des apports en protéine par des fruits et légumes en quantité précise, et des DADFMS : d'une part des aliments sans protéines (succédanés de pain, pâtes etc.) et un mélange d'acides aminés spécifiques de la leucinoase.

7/ L'objectif de la prise en charge est de maintenir les taux de leucine plasmatique dans les objectifs thérapeutiques entre 150 et 400  $\mu\text{mol/L}$  (2 et 5  $\text{mg/dL}$ ) ; grâce au régime quotidien hypoprotidique et à des mesures d'urgence pour éviter les décompensations aiguës. Cette prise en charge sera coordonnée par l'équipe médico-diététique spécialisée, en charge du patient. Le patient surveille ses taux de leucine plasmatique régulièrement (une fois par semaine à une fois par mois selon les cas).

8/ Il existe toute la vie un risque de décompensation aiguë, avec des situations à risque qui doivent être connues du patient (fièvre, pathologie intercurrente, jeûne, insuffisance d'apport calorique, chirurgie, insuffisance d'apport d'acides aminés sans ramifiés, excès d'apport en leucine). Dans toutes ces situations, une prise en charge préventive est mise en place avec un régime d'urgence sans leucine et un contrôle des taux plasmatiques de leucine.



En cas d'intolérance alimentaire ou de décompensation biologique +/- clinique (signes neurologiques pouvant aller jusqu'au coma), une hospitalisation en urgence sera indispensable, avec une prise en charge identique à celle du diagnostic, à savoir arrêt des apports protéiques, perfusion glucido-lipidique, mélange d'acides aminés, voire épuration extra-rénale.

9/ Une formation adaptée dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique, doit être prodiguée aux familles et aux patients. Une attention plus particulière sera apportée aux grands enfants/adolescents afin de les préparer à la gestion autonome de leur traitement et de leur suivi médical.

10/ Le médecin traitant joue un rôle primordial dans le suivi, en coopération avec le centre expert :

- Suspicion diagnostic et orientation initiale (sur des troubles de la conscience)
- Suivi de la croissance, du développement, d'éventuelles signes de carences nutritionnelles
- Suivi et réalisation des vaccinations, qui sont toutes fortement recommandées, dont la vaccination annuelle anti-grippale
- Prise en charge des pathologies intercurrentes éventuelles, en l'absence d'indication d'hospitalisation.
- Contacter en urgence l'équipe spécialisée référente en cas de situation à risque de décompensation ou de décompensation avérée.
  - Savoir reconnaître les situations à risque de décompensation : toute infection fébrile, écart alimentaire (excès d'apports en protéine), prise alimentaires insuffisantes (vomissements, diarrhée, anorexie), prise insuffisante du mélange d'acides aminés pour leucinose (moins que prescrit par l'équipe spécialisée). Toutes ces situations pourraient conduire à des signes d'intoxication aigüe (troubles du comportement, ralentissement idéo moteur, troubles de vigilance, coma etc.) dans les 24h et nécessite une adaptation thérapeutique en urgence, à domicile ou à l'hôpital selon les cas : le service spécialisé doit être alerté en urgence.
  - Savoir reconnaître les signes de décompensation : vomissements, anorexie, ralentissement idéo-moteur, troubles de vigilance (confusion, somnolence coma), hallucination, tout trouble neurologique aigu.
- Prise en charge globale de la famille, notamment sur le plan psychologique, soutien éducationnel, en relation si besoin avec la PMI, et les éventuelles rééducateurs (orthophonies etc.)
- Coordination locale pour l'adaptation de la scolarisation pour les enfants / l'adaptation professionnelle pour les adultes si besoin
- Renouvellement du protocole de soins d'ALD pour les adultes, et des demandes MDPH si nécessaire

11/ Les voyages, en France ou à l'étranger devront être anticipés par le patient et sa famille, dont l'organisation devra être discutée avec le centre de référence du patient.

12/ Un diagnostic prénatal pourra être discuté en cas de nouvelle grossesse chez un couple ayant déjà un enfant avec leucinose.

13 / Pour une femme atteinte de leucinose, toute grossesse doit être anticipée avec son médecin spécialiste référent, afin d'optimiser le contrôle métabolique dès avant la conception.

Des informations complémentaires sont disponibles sur

- Sur le site de la filière maladie rare G2M : <http://www.filiere-g2m.fr/pathologies-recommandations/>

- Sur le site internet maladies rares génétiques Orphanet : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=708&Grupo%20de%20doen%20relacionadas=Leucinose&title=Leucinose&search=Disease\\_Search\\_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=708&Grupo%20de%20doen%20relacionadas=Leucinose&title=Leucinose&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0)
- Par les associations de patients : les Enfants du Jardin [www.lesenfantsdujardin.fr](http://www.lesenfantsdujardin.fr), les Feux Follets [www.phenylcetonurie.org](http://www.phenylcetonurie.org), ...

## II> Introduction

### 1. Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

Ce PNDS est destiné uniquement à la prise en charge des patients atteints de leucineose (MSUD) par déficit en déshydrogénase des acides aminés ramifiés (BCKDH).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

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 structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de leucineose.

### 2. La leucineose – définition

La leucineose ou « Maple Syrup Urine Disease » (MSUD, maladie des urines sirop d'érable) est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une aminoacidopathie caractérisée par l'accumulation d'acides aminés à chaînes ramifiées (BCAA : branched-chain amino acids, Annexe 1). Cette accumulation est liée au déficit d'une déshydrogénase, le complexe de la déshydrogénase des alpha cétoacide ramifiés (BCKDH). Il catalyse la seconde réaction de la voie de dégradation des acides aminés ramifiés (la leucine, l'isoleucine et la valine). Son déficit entraîne l'accumulation de ces acides aminés, ainsi que leurs cétoacides respectifs dans le plasma et les différents organes, surtout le tissu cérébral. Cette accumulation est à l'origine des manifestations cliniques observées.

### 3. Épidémiologie

La prévalence de la leucineose est d'environ 1/185.000 naissances en Europe. Environ 45% des individus atteints sont porteurs de mutations du gène BCKDHA, 35% du gène BCKDHB et 20% du gène DBT. Dans certaines populations (par exemple les Mennonites), il existe un effet fondateur d'une mutation et la prévalence de la maladie peut atteindre 1/200 naissances.

### 4. Évolution et pronostic

En l'absence de prise en charge urgente adaptée au diagnostic, l'évolution naturelle de la forme classique néonatale se fait vers l'installation d'un œdème cérébral et le décès. Le pronostic global après un coma néonatal est lié à la rapidité de la prise en charge initiale pour limiter les séquelles neurologiques.

Ultérieurement, à l'occasion de circonstances catabolisantes, les patients peuvent présenter des décompensations métaboliques avec hyperleucinémie, à l'origine d'épisodes confusionnels récurrents voire de coma. Le but de la prise en charge au long cours sera de prévenir et de traiter ces décompensations métaboliques.

### III> Évaluation initiale, diagnostic

Personnel impliqué :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur, néonatalogue, néphrologue
- Pédiatre, médecin traitant
- Biologiste
- Généticien
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- Infirmier
- Psychologue
- Assistante sociale
- Pharmacien

#### 1. Objectifs principaux

- Établir le diagnostic sur les éléments cliniques et biochimiques
- Établir la conduite à tenir et la prise en charge initiale
- Définir les indications thérapeutiques en phase aiguë
- Confirmer la maladie sur le plan génétique
- Cas particulier de la prise en charge à partir des résultats du dépistage néonatal

#### 2. Présentations cliniques

L'accumulation des acides aminés ramifiés entraîne une atteinte neurologique aiguë ou chronique due à la neurotoxicité de la leucine et surtout de son céto-acide, l'acide 2-Céto-isocaproïque. On distingue plusieurs formes de présentation clinique de leucinose.

##### a) Forme classique : coma néonatal

C'est la forme la plus fréquente, environ 80% des individus présentent un phénotype classique (c'est-à-dire) néonatal. Il se manifeste le plus souvent dans la première semaine de vie par un coma sévère. Les taux sanguins de leucine dépassent généralement 1500  $\mu\text{mol/L}$  soit (20 mg/dL). L'évolution sans traitement est caractérisée par une encéphalopathie progressive et un décès rapide. Le coma est typique d'un coma d'intoxication. Il existe un intervalle libre de 2-3 jours ou plus après la naissance, durant lequel le nourrisson est asymptomatique.

L'examen clinique du pédiatre à J1 de vie est normal. Les signes cliniques apparaissent progressivement dans les premiers jours de vie, avec :

- Signes digestifs : refus de boire, anorexie, vomissements.
- Signes neurologiques : trouble de conscience, mouvements lents caractéristiques de pédalage et de boxe, hypotonie axiale, hypertonie périphérique ; accès d'opisthotonos.
- Odeur caractéristique des urines : sirop d'érable ou curry ou bouillon cube (liée à l'acide 3-céto-2-méthylvalérique provenant de l'isoleucine et son dérivé hydroxylé).
- Au niveau biologique, il n'y a pas d'anomalie sur la biologie standard spécifique de la leucinose : pas d'acidose métabolique, glycémie et lactatémie normales. L'ammoniémie peut être parfois discrètement élevée mais n'explique pas le tableau clinique. Une cétonurie peut être notée.

#### b) Formes intermittentes et intermédiaires

Il existe également des formes à révélation plus tardives liées à un déficit partiel, dites « intermédiaires » et « intermittentes ».

- La forme intermédiaire se manifeste dans les premiers mois ou années de vie, par des troubles de la croissance et du neuro-développement (retard psychomoteur, déficience intellectuelle, épilepsie ...) et des troubles alimentaires précoces. Sur ce fond chronique de troubles de développement, peuvent survenir des épisodes de coma lors de décompensations métaboliques. Au diagnostic, les taux de leucine plasmatique sont élevés de manière chronique, sans atteindre les valeurs observées pendant les comas.
- La forme intermittente peut survenir chez un enfant/adolescent sans antécédent de trouble du neuro-développement, sous forme d'épisodes paroxystiques de décompensations métaboliques survenant en période de catabolisme. Ils se manifestent par un coma et/ou des signes neurologiques aigus à répétition (ataxie, dysarthries, mouvements anormaux, troubles psychiatriques, hallucinations...), parfois accompagnés de symptômes digestifs (épisodes de vomissements, refus de boire, dégoûts alimentaires). Les taux de leucine sont (sub)normaux entre deux épisodes, et sont souvent moins élevés en décompensation que lors des révélations néonatales. Ces déficits peuvent se révéler à tout âge de la vie.

Les formes thiamine-sensibles sont exceptionnelles. Elles ont généralement une présentation identique aux formes classiques, mais sont améliorées par une supplémentation en vitamine B1 (thiamine). Un régime restreint en protéine reste toutefois nécessaire.

Enfin, les déficits touchant la sous-unité E3 de BCKDH impactent aussi deux autres déshydrogénases ( $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase ( $\alpha$ KGDH) et pyruvate déshydrogénase (PDH)) et se manifestent par des phénotypes variables : encéphalopathie précoce, difficultés alimentaires, acidose métabolique et insuffisance hépatique. Des formes avec accès d'hépatopathies aiguës survenant à l'âge adulte ont été décrites. Les caractéristiques biochimiques, associent l'accumulation de leucine, mais aussi de lactate, alanine, et  $\alpha$ -cétoglutarate. Il s'agit d'une maladie différente de la leucinose, avec un pronostic et une prise en charge différente. Le déficit en E3 ne sera pas détaillé dans la suite de ce PNDS.

#### c) Fratrie de patients

Il est important de dépister la fratrie quel que soit leur âge dans les familles concernées.

### 3. Examens paracliniques

#### a) Biologie

La chromatographie des acides aminés (CAA) plasmatiques permet de révéler l'augmentation de la concentration de leucine et des autres acides aminés ramifiés dans le sang, ainsi que la présence d'alloisoleucine, caractéristique de cette pathologie. Ce prélèvement doit être réalisé dès l'évocation du diagnostic, en prenant contact avec un centre de référence de maladies métaboliques et le laboratoire de biochimie spécialisée dans les plus brefs délais, afin qu'il puisse être analysé dans les heures qui suivent.

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

En cas de présentation atypique, de forme « intermittente », il est important de réaliser ce prélèvement de CAA plasmatiques au moment des symptômes aigus cliniques, tous les dosages biochimiques pouvant être normaux en dehors des périodes de décompensation.

La chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu), indiquée pour la recherche de diagnostics différentiels, confortera aussi le diagnostic de leucinose par un profil caractéristique avec l'excrétion abondante des alpha-cétoacides ramifiés.

La présence dans les urines des alpha-cétoacides ramifiés peut aussi être détectée par une réaction colorée réalisable au lit du malade : la réaction à la DNPH (dinitrophénylhydrazine). Ce test, utile en réanimation au lit du patient, permet d'évaluer la probabilité du diagnostic. Il nécessite de verser 1 mL d'urine sur 1mL du réactif (attention, péremption du produit en quelques semaines). Si la couleur de l'urine reste inchangée après 5 à 10 minutes, on dit que le test au DNPH est négatif ; quand cette mise en contact provoque en quelques instants un précipité trouble, blanchâtre, pouvant virer jusqu'au jaune fluorescent, on parle de test positif indiquant un cétoacide dans les urines en rapport avec un taux de leucine élevé dans le sang. Il existe des faux positifs (forte cétose par exemple) et des erreurs d'interprétation selon l'expérience. Cette technique, dans des conditions de réalisation contrôlée (délai de péremption, expérience de l'utilisateur), permet d'orienter rapidement le diagnostic lors d'un coma néonatal.

#### b) Imagerie (IRM)

L'IRM cérébrale n'est pas indiquée à la phase aigüe diagnostique d'un coma néonatal suspect de maladie héréditaire du métabolisme.

Au moment des décompensations aiguës, l'IRM cérébrale met en évidence un aspect caractéristique d'œdème cérébral à la fois vasogénique (par rupture de la barrière hémato-encéphalique) et intra-myélinique (accumulation d'acides aminés ramifiés et d'eau). En T1, on note une hypointensité de la substance blanche cérébelleuse et des pédoncules cérébelleux, du bras postérieur de la capsule interne, des thalami, des pallidi, des noyaux dorsaux du tronc

et de la substance blanche péri-rolandique. Les mêmes structures sont en hypersignal T2. La diffusion (DWI) montre une augmentation du signal des bras postérieurs des capsules internes, des radiations optiques, et des faisceaux corticospinaux centraux. La spectroscopie met en évidence un pic d'alpha-cétoacides et d'acides aminés ramifiés en 0.9-1.0 ppm, pendant une décompensation.

Ces anomalies radiologiques disparaissent après la résolution du coma. Des séquelles liées à ces événements aigus peuvent persister, ou encore être une manifestation d'une leucinose intermédiaire au moment du diagnostic.

### c) Génétique

La génétique moléculaire identifie des mutations dans les gènes concernés. La mise en évidence du déficit enzymatique par des dosages sur fibroblastes et/ou lymphocytes n'est souvent plus réalisée.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, les individus affectés sont toujours homozygotes ou hétérozygotes composites pour des mutations de l'un de ces gènes (% estimé des patients) :

- *BCKDHA* codant pour la sous-unité  $\alpha$  de la BCKDH (E1 $\alpha$ ), (45%)
- *BCKDHB* codant pour la sous-unité  $\beta$  de la BCKDH (E1 $\beta$ ), (35%)
- et *DBT* codant pour la sous-unité dihydrolipoyl transacylase (E2), (20%)
- La sous-unité E3, codée par le gène *DLD*, est commune à plusieurs complexes déshydrogénases et ses mutations entraînent un phénotype différent de la leucinose, avec un déficit multiple en déshydrogénases.
- D'autres gènes impliqués dans la régulation de l'activité du complexe enzymatique BCKDH peuvent expliquer certains rares cas.

Un prélèvement sanguin sur tube EDTA pour le cas index et ses deux parents, après obtention d'un consentement pour étude génétique, permet l'extraction de l'ADN. Le séquençage (exons et jonctions exons-introns) des gènes *BCKDHA*, *BCKDHB* et *DBT* est réalisé chez le cas index dans un premier temps. Si besoin, cette analyse peut être complétée par d'autres analyses (recherche de larges remaniements, analyse des transcrits par RT-PCR à partir d'ARNm, étude de gènes de régulation du complexe BCKDH etc.).

Les variants considérés comme possiblement responsables de la maladie chez le cas index sont ensuite recherchés chez chacun des deux parents pour vérifier la ségrégation des allèles. Le génotypage des parents permettra également le conseil génétique pour un futur projet parental, la transmission de la maladie étant autosomique récessive avec un risque de 25% de récurrence à chaque grossesse. Un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire peuvent être proposés aux familles.

## 4. Diagnostics différentiels

Un état septique ou d'autres causes de détresse néonatale doivent être exclus en parallèle chez tout nouveau-né présentant les signes cliniques sus-décrits, en tenant compte du contexte périnatal.

Le tableau 1 liste les erreurs innées du métabolisme conduisant à une dégradation neurologique néonatale et l'orientation diagnostique selon le bilan initial.

Paramètre	Leucinose	Déficits du cycle de l'urée	Acidurie organique	Anomalies de la bêta-oxydation des acides gras	Déficit en PDH (pyruvate déshydrogénase)	Déficit en PC (pyruvate carboxylase) mitochondriale
Intervalle libre	+	+	+	+/-	-	-
Perte de poids	+/-	+	++	-	-	+
Acidose	-	Alcalose	++/+++	+/-	+	++
Cétonurie	+	-	++/+++	Absence	-	+ / ++
Hypoglycémie	-	-	+/-	++	-	+/-
Hyperammoniémie	+/-	+++	+	+/- à ++	-	+/-
Hyperlactatémie*	-	-	++	+/- à ++	++ <sup>#</sup>	++
Cytolyse hépatique	-	+/-	+/-	+/- à ++	-	+/-
Myolyse (CPK)	-	-	-	+/- à ++	-	+/-
Leucopénie	-	-	+	-	-	+/-

Tableau 1 **Diagnostiques différentiels des erreurs innées du métabolisme révélées par une encéphalopathie aiguë en période néonatale**

\*hyperlactatémie en l'absence de troubles hémodynamiques sévères

# hyperlactatémie avec hyperpyruvicémie

## 5. Annonce du diagnostic

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, en présence des deux parents dans la mesure du possible. La présence de l'équipe de réanimation et du/de la diététicien(ne) de métabolisme est recommandée. L'annonce comprend l'explication du diagnostic, des enjeux du traitement initial et de la prise en charge diététique, de la planification du suivi et des possibilités thérapeutiques, du conseil génétique (ainsi que du dépistage de la fratrie), des demandes de consentement pour le génotypage.

Elle 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.

La quantité importante d'informations nécessite souvent plusieurs consultations, et les informations initiales sont reprises avec les autres acteurs de la prise en charge : diététicienne, infirmière, assistante sociale, psychologue...

L'information des parents nécessite de communiquer la notion d'une maladie grave et chronique mais aussi de garder une vision positive de la vie avec leur enfant, surtout en période néonatale, un moment où se consolide le lien parent-enfant.



## IV> Programme national de dépistage néonatal

Personnel impliqué :

- Biologiste du CRDN et biologiste spécialisé de biochimie métabolique
- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur, néonatalogue
- Pédiatre, médecin traitant, médecin de l'hôpital de proximité
- Généticien
- Infirmier
- Pharmacien
- Psychologue
- Assistante sociale

### 1. Contexte général

Le dépistage de la leucinose à la naissance fait partie du programme national de nombreux pays, mais n'est pas encore réalisé en France. Cependant, la recommandation de la Haute Autorité de Santé du 03 février 2020 a inclus la leucinose dans la liste des maladies du métabolisme qui devrait entrer dans notre programme national de dépistage. La date du début effectif de ce dépistage néonatal en France n'est pas arrêtée à ce jour.

**Le programme national de dépistage néonatal de la leucinose n'ayant pas encore débuté en France, ce chapitre a été écrit à titre indicatif et son contenu pourra évoluer d'ici la mise en œuvre effective du dépistage**

### 2. Annonce du diagnostic

Dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal systématique, l'appel téléphonique d'annonce devra prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie, d'autant plus que les résultats du dépistage surviennent pendant la période de blues du post partum. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient dans l'unité d'hospitalisation devront faire l'objet d'un protocole organisé. Cette annonce nécessitera de la souplesse et de l'adaptation, car l'état clinique de l'enfant et le fait qu'il soit ou non hospitalisé pour des signes neurologiques, ne seront pas connus avant le début de l'appel téléphonique. Le ton employé sera bienveillant, chaleureux, disponible et empathique sans excès, et il est important pour l'appelant de se mettre au rythme des parents et de prendre son temps, afin qu'un nombre limité d'informations essentielles soient clairement et simplement comprises et retenues par les parents.

Le clinicien appelant devra s'adapter en cours d'entretien selon la situation clinique du nouveau-né (présence de symptômes ou non, hospitalisé ou non), tout en prenant en compte la possibilité d'un faux positif de dépistage. L'annonce se situera alors :

- soit dans un contexte de nouveau-né hospitalisé. Le résultat du dépistage apportera une réponse diagnostique à un symptôme clinique qui pouvait déjà être inquiétant. Demander à discuter dans un premier temps avec le pédiatre sénior en charge de l'enfant, permettra de l'informer de la suspicion diagnostique et des prochaines étapes

de prise en charge, afin qu'il puisse être un relais auprès des parents lorsque le médecin métabolicien annoncera le résultat du dépistage aux parents.

- soit pour un nouveau-né gardé à la maison, mais présentant des symptômes compatibles avec un début de troubles de conscience : hypotonie, diminution des prises alimentaires, vomissements, mouvements anormaux etc. L'annonce de la suspicion diagnostique sera accompagnée d'une injonction à un transport en urgence, éventuellement médicalisé, vers le centre hospitalier spécialisé.

- soit enfin pour un nouveau-né gardé à la maison et parfaitement bien portant. L'annonce sera alors tout aussi délicate puisque le taux de faux positifs attendu sera plus important que le nombre de patients leucinoïse dépistés. Une prise en charge en urgence le jour même sera tout de même requise pour surveiller l'apparition d'éventuels troubles de conscience et pour réaliser les examens biochimiques de confirmation ou infirmation de la leucinoïse.

### 3. Technique biochimique de dépistage néonatal

Le dépistage de la leucinoïse sera réalisé avec les autres tests néonataux sur le carton de Guthrie, sans pour autant augmenter le nombre de tâches de sang puisque le test sera réalisé sur le même prélèvement et en même temps que celui de la phénylcétonurie. La technique de dépistage néonatal systématique par la spectroscopie de masse en tandem (MS/MS) dose ensemble, sans les distinguer, les acides aminés de même masse : leucine, isoleucine, alloisoleucine et hydroxyproline.

Les diagnostics possibles d'un dépistage positif de leucinoïse par MS/MS sont (4) :

- une **leucinoïse** (fréquence 1/185.000 naissances) et plus particulièrement une leucinoïse classique, car les formes non classiques (les formes intermédiaires et intermittentes) pourraient être en faux négatifs.

- une **hydroxyprolinémie** (Déficit en 4OHproline oxydase (*PRODH2*), fréquence 1/47.300). La fréquence à la naissance de l'hydroxyprolinémie est environ 3 fois supérieure à celle de la leucinoïse en Allemagne (1/47.300 vs. 1/125.000). Dans l'état actuel des connaissances, les sujets avec hydroxyprolinémie ne présentent pas de symptômes particuliers. Il s'agit donc très probablement d'une non-maladie.

- un **déficit en BCAT2** (fréquence < 1/1.000.000, absence d'élévation de l'alloisoleucine). Le spectre clinique a priori large va de sujets asymptomatiques à d'autres souffrants de retard psychomoteur avec traits autistiques.

- **Déficit en Dihydrolipoamine déshydrogénase (DLD)**, extrêmement rare). Il s'agit de la sous unité E3 commune à plusieurs complexes enzymatiques dont le complexe BCKDH. Plusieurs tableaux cliniques ont été décrits : acidose lactique néonatale et/ou syndrome de Leigh et/ou insuffisances hépatiques récurrentes et/ou troubles neurologiques variés apparaissant dans l'enfance.

Risque de faux positif : **Nouveau-né perfusé avec une solution d'acides aminés** au moment du prélèvement de dépistage, notamment les prématurés.

Le résultat du test de dépistage néonatal ne survient pas avant J6 de vie, de sorte que la grande majorité des patients ayant une leucinose auront déjà débuté des symptômes, comme rapporté déjà par de nombreuses études. L'intérêt du dépistage réside sur le fait que le dosage du taux de leucine plasmatique n'est pas disponible dans la majorité des hôpitaux, et qu'il est rarement réalisable en urgence. Le dépistage permettra donc d'apporter dans un délai raisonnable une première estimation du taux de leucine pour des nouveau-nés présentant des troubles de conscience, qu'ils soient déjà hospitalisés ou non.

Dans le service clinique d'aval, des **tests biologiques sanguins et urinaires de confirmation diagnostique** seront réalisés en urgence chez tous les patients ayant été dépistés positifs.

- Le **test urinaire au DNPH** (di-nitro-phényl-hydrazine), qui consiste à en mélanger 1 mL avec autant d'urines. Un précipité opaque se forme dans les minutes suivant le mélange si les urines contiennent des alpha-cétoacides ramifiés, ce qui est le cas chez les patients leucinose en décompensation sévère (cf. Chapitre 3)
- La **chromatographie des acides aminés plasmatiques** (CAAp) précisera la ou les molécules accumulées. Cette technique est sensible et spécifique mais lourde techniquement et non disponible dans la majorité des centres hospitaliers.

#### 4. Prise en charge du nouveau-né dépisté

La procédure qui sera décrite ci-dessous n'est pas définitive et elle pourrait évoluer d'ici la mise en place effective du dépistage néonatal systématique. L'organigramme résumant cette prise en charge se trouve en Annexe 2.

1/ Le laboratoire de dépistage du centre régional de dépistage néonatal (CRDN) contacte le clinicien par téléphone dès la validation d'un résultat positif.

2/ Contact téléphonique des parents par le clinicien : **annonce diagnostique.**

- en l'absence de réponse : laisser un message sur le répondeur et rappeler dans les 2 heures.

- si le contact avec les parents n'a toujours pas pu se faire, essayer d'avoir des informations cliniques sur l'enfant auprès de la maternité de naissance (l'enfant a-t-il été hospitalisé suite à son séjour à la maternité ?) puis, si nécessaire, auprès des services d'urgence pédiatriques des hôpitaux à proximité du domicile des parents.

- les parents prennent l'appel : le clinicien procédera à l'annonce. Outre leur transmettre le résultat du dépistage et les explications afférentes, l'objectif de l'appel sera de déterminer si l'enfant a des symptômes compatibles avec une décompensation de leucinose et s'il est déjà hospitalisé. Un accueil immédiat en hospitalisation sera requis pour une évaluation clinique, des tests de confirmation biologique et une prise en charge médicale et diététique.

3/ **Orientation de l'enfant** selon son état clinique, par le clinicien métabolicien. Trois situations sont envisageables :

- Si le nouveau-né est asymptomatique : hospitalisation en salle dans le service hospitalier métabolique d'aval du dépistage
- Si le nouveau-né est à domicile et son état général n'est pas clairement évaluable par téléphone : orientation vers les urgences pédiatriques de proximité (qui auront été prévenue en amont) pour une évaluation clinique et discussion avec le médecin

métabolicien de l'orientation (réanimation vs. Salle d'hospitalisation traditionnelle du service de métabolisme).

- Si le nouveau-né a des symptômes de décompensation métabolique, qu'il soit à domicile ou déjà en hospitalisation : orientation vers la réanimation pédiatrique compétente pour la prise en charge d'un coma de leucinose.

**Les points de 4 à 7 sont concomitants.**

**4/ Confirmation du diagnostic par des prélèvements biologiques sanguins et urinaires,** demandés en urgence, dès l'arrivée de l'enfant en hospitalisation. La CAAP est l'examen de confirmation diagnostique. Le résultat ne sera pas disponible immédiatement, mais il est attendu le plus rapidement possible. Le test urinaire au DNPH pourra être réalisé rapidement dès le premier recueil d'urines, avec les réserves évoquées dans le paragraphe 4.c.

L'IRM cérébrale avec spectroscopie a également été proposée comme outil diagnostique lors du coma initial, le type d'anomalie de signal observé étant assez spécifique, dans les cas où le résultat de la CAAP ne pourrait pas être rendu rapidement.

L'attente des résultats de biochimie spécialisée ne doit pas retarder la prise en charge médicale spécifique.

**5/ Bilan biologique général et diagnostics différentiels,** à adapter selon l'état clinique : NFS, bilan hépatique, facteurs de la coagulation dont le V, fonction rénale, gazométrie artérielle, ammoniémie, lactate, ionogramme sanguin, glycémie, cétonémie, cétonurie à la bandelette, point red-ox, chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu), DNathèque (pour l'étude génétique subséquente).

**6/ Prise en charge médicale de l'enfant** adaptée à son état clinique

- Si le nouveau-né est *asymptomatique* : dans l'attente des résultats biologiques

- Arrêts des apports protidiques.

- Alimentation par biberons de préparation magistrale contenant :

- des apports glucidiques et lipidiques pour des apports hypercaloriques (120% des RNP, minimum 100kCal/Kg/j, 0,7 Kcal/mL).

- un mélange d'acides aminés sans ramifiés (2g/Kg/24h)

- Surveillance neurologique toutes les 4h. Transfert en réanimation si apparaissent des symptômes de décompensation (vomissements, troubles de conscience, hypertonie périphérique et hypotonie axiale...).

- Taux de leucine plasmatique prélevé une fois par jour pour dosage en urgence.

- Selon l'évolution, pourrait être ajouté : Gélules de L-Valine et L-Isoleucine : 50 mg/6h de chaque, per os,

- Si le nouveau-né est *symptomatique* : prise en charge en réanimation d'une probable décompensation initiale sévère d'une leucinose.

- Arrêts des apports en protéines naturelles (arrêt de l'allaitement ou des biberons de lait maternisé)

- **Si le nouveau-né est somnolent mais réactif :**

- Perfusion pour un apport glucidique de 8-10 mg/Kg/min (soit par exemple 5-6 mL/Kg/h d'un soluté glucosé à 10% contenant des ions).
- Perfusion de lipides à 20% 2g/Kg/24h.
- Apports continus de mélanges d'acides aminés sans ramifiés (2g/Kg/24h). Cet apport se fait par une sonde naso-gastrique pour les mélanges oraux, ou si un mélange intraveineux est disponible, par voie intraveineuse.
- Prendre garde aux volumes hydriques chez des nouveau-nés en HTIC.
- Gélules de L-Valine et L-Isoleucine : 50 mg/6h de chaque, per os, à débiter dans les 24h de la prise en charge.

**- Si le nouveau-né est dans un coma profond**

- Poser un cathéter central pour débiter en urgence une dialyse veino-veineuse continue 24H/24. Elle se poursuivra aussi longtemps que les taux de leucine plasmatiques seront > 150 µmol/L (2 mg/dL), ce qui nécessitera environ 24h de dialyse.
- Apports continus de mélanges d'acides aminés sans ramifiés (2g/Kg/24h.). Cet apport se fait par une sonde naso-gastrique pour les mélanges oraux, ou si un mélange intraveineux est disponible, par voie intraveineuse.
- Perfusion :
  - Prendre garde aux volumes hydriques chez des nouveau-nés en HTIC.
  - Avant la mise en place d'une voie veineuse centrale : Perfusion de sérum glucosé à 10% avec 6 à 8g/L de NaCl en se limitant à 80mL/Kg/j.
  - Une fois la voie veineuse en place : Perfusion de sérum glucosé avec des ions pour des apports glucidiques de 8-10 mg/Kg/min ; Perfusion de lipides à 20%, 2 g/Kg/24h.
- Gélules de L-Valine et L-Isoleucine : 50 mg/6h de chaque, per os.
- Taux de leucine plasmatique prélevé une fois par jour pour dosage en urgence.

**7/ Consultation avec les parents** pour leur expliquer les résultats du dépistage, et les prochaines étapes de la prise en charge. Si disponible, remettre un document d'information résumant les points clés de l'entretien. Un entretien avec une psychologue sera proposé systématiquement.

**8/ CAT suite aux résultats des examens de diagnostics :**

3 situations sont envisageables :

- **CAAp normale** (leucine, alloisoleucine) et autres paramètres tous normaux.

Il existe donc une discordance entre le résultat au dépistage et la CAAp. Afin d'éliminer une leucinose intermittente (augmentation du taux de leucine par intermittence), un dosage d'alloisoleucine sera réalisé sur le buvard de naissance, ce marqueur étant spécifique de la leucinose. S'il est retrouvé, une leucinose intermittente sera suspectée et un test génétique sera réalisé. Le patient suivra la prise en charge médicale usuelle de cette maladie jusqu'au résultat génétique, et au-delà si confirmation.

Cependant si ce second test sur le buvard de naissance est normal, le patient pourra retrouver un régime normal, à moins qu'une autre maladie ne soit découverte au cours du bilan (cf. diagnostics différentiels au dépistage en 4.3.1).

- **CAAp confirmant une leucinose** (élévation de la leucine et de l'alloisoleucine)

Le patient poursuivra son traitement et les parents seront formés à la préparation du régime, la réalisation des taux de leucine à domicile ainsi qu'à la gestion des situations d'urgence. Cf chapitre 3 pour la prise en charge initiale.

- **Évaluation initiale confirmant un diagnostic différentiel**

Les diagnostics différentiels d'un dépistage positif de leucinose sont plus fréquents que la maladie elle-même. Selon le cas, un suivi adapté, s'il est nécessaire, sera débuté.

- sur la CAAp, une élévation isolée de l'hydroxyproline, orientera vers une hydroxyprolinémie. Particularité biochimique, non-maladie liée à un déficit en PRODH2, ne nécessitant pas de traitement particulier.

- sur la CAAp une élévation des ramifiés, mais pas de l'alloisoleucine. Les acides alpha-cétoacides urinaires sont également normaux. Le déficit en *BCAT2* est envisagé. C'est une maladie extrêmement rare, pour laquelle un régime hypoprotidique est proposé pour améliorer son pronostic neurologique (retard psychomoteur, autisme).

- sur la CAAp, une élévation modérée de la leucine et de l'alloisoleucine, associé à une hyperpyruvicémie et une excrétion urinaire augmentée d'acide alpha-cétoglutarique : Ce profil biochimique oriente vers un déficit en DLD, maladie extrêmement rare, qui peut s'exprimer cliniquement par un retard psychomoteur, une encéphalopathie et/ou des épisodes récurrents d'insuffisances hépatiques aiguës transitoires.

- bilan biologique normal, chez un enfant qui était perfusé avec un mélange d'acides aminés contenant des ramifiés, au moment du prélèvement du dépistage.

## V> Dépistage de la fratrie d'un cas index

Personnel impliqué :

- Biologiste spécialisé de biochimie métabolique
- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur, néonatalogue
- Pédiatre, médecin traitant, médecin de l'hôpital de proximité
- Généticien
- Infirmier
- Pharmacien
- Psychologue
- Assistante sociale

## 1. Contextes de dépistage

Le dépistage de la leucinose à la naissance survient ici dans une famille ayant déjà un enfant avec leucinose. Pour chaque nouvelle grossesse dans la fratrie, si un diagnostic prénatal (DPN) n'a pas été réalisé, un dépistage néonatal devra être effectué.

## 2. Annonce du diagnostic

Dans le cas d'une nouvelle naissance dans la fratrie d'un patient leucinose, les parents auront discuté avec le médecin spécialiste et le généticien dès avant la grossesse, ou à défaut, pendant la grossesse, du risque de récurrence de leucinose chez le nouveau-né et des modalités de prise en charge à la naissance.

## 3. Prise en charge néonatale

La famille étant déjà connue du centre compétant en métabolisme, un projet de nouvelle grossesse devra avoir été discuté entre la famille, le médecin métabolicien et le généticien. La prise en charge du nouveau-né sera différente selon qu'un diagnostic prénatal (DPN) aura été réalisé ou non. Un protocole de prise en charge du nouveau-né sera rédigé en concertation avec l'équipe pédiatrique de la maternité et les obstétriciens, et des copies seront conservées dans le dossier de la maman à la maternité, dans le dossier métabolique, mais également par la maman. En dehors du cas où le fœtus à naître a bénéficié d'un DPN revenu normal, il est recommandé que l'enfant naisse dans l'hôpital du centre compétant en métabolisme, afin de disposer des médecins métaboliciens, de l'équipe diététique spécialisée et d'un laboratoire de biochimie métabolique pouvant réaliser des taux de Leucine en urgence.

### a) Nouveau-né dont le DPN est positif pour la leucinose.

L'enfant devra recevoir dès la naissance, afin de prévenir le coma néonatal, exclusivement des biberons de régime d'urgence de Leucinose. La prise en charge thérapeutique sera similaire à celle d'un bébé asymptomatique dépisté positif pour la leucinose, et le nouveau-né sera surveillé les premiers jours dans une unité de néonatalogie (Chap. 4.3.2) :

- Contre-indication initiale du lait (allaitement ou préparation pour nourrisson).
- Alimentation par biberons de préparation magistrale contenant des apports glucidiques et lipidiques pour assurer des apports caloriques adaptés à l'âge et un mélange d'acides aminés sans ramifiés (2 g/Kg/24h).
- Gélules de L-Valine et L-Isoleucine : 50 mg/6h de chaque, per os, à débiter dans les 24h de la prise en charge.
- Surveillance clinique neurologique toutes les 4h. Transfert en réanimation si apparaissent des symptômes de décompensation (vomissements, troubles de conscience, hypertonie périphérique et hypotonie axiale...).
- Taux de leucine plasmatique prélevé une fois par jour pour dosage en urgence.

Ce traitement diététique sera préférentiellement donné par voie orale par biberons chez un nouveau-né qui va bien, afin de préserver la succion et l'oralité, en surveillant que les apports soient suffisants et que le nouveau-né ne reste pas à jeun. Un recours à l'alimentation entérale

sur une sonde nasogastrique pourra être envisagé transitoirement, en cas de difficulté alimentaire initiale.

La leucine sera introduite progressivement autour du troisième jour de vie en fonction des taux sanguins. Cependant, en cas d'augmentation des taux de leucine, un complément calorique sera nécessaire pour bloquer le catabolisme, soit par voie parentérale (voie veineuse périphérique), soit par voie entérale sur une sonde naso-gastrique. Il faudra alors commencer avec un faible débit de 70 mL/kg/j le premier jour de vie et une concentration de 0,7 Kcal/mL puis augmenter progressivement par palier de 24 heures, en fonction de la tolérance digestive.

b) Nouveau-né dont le génotype n'est pas connu à la naissance.

Lorsque le génotype du nouveau-né n'est pas connu, le risque de récurrence dans la fratrie est de 25%.

Le résultat de CAAp est normal ou difficile à interpréter le jour de la naissance et parfois également le lendemain, même sous un régime normal par allaitement maternel ou biberon de préparation pour nourrisson.

L'apparition d'alloseuleucine dans le plasma et l'élévation anormale de la leucine deviennent plus évidents à partir du 2 - 3<sup>e</sup> jour de vie, à partir du moment où le nouveau-né reçoit des protéines -et donc de la leucine, dans son alimentation. Pour rappel, le coma néonatal pouvant survenir dès 5 – 6 jours de vie, les résultats des taux de leucine et alloseuleucine sur la CAAp devront donc être disponibles en urgence tous les jours.

Ces informations-clés permettent d'anticiper un protocole de prise en charge à la naissance :

- Naissance dans un hôpital où il est possible d'obtenir chaque jour une CAAp en urgence, et où les produits diététiques pour leucinose sont disponibles.
- Naissance de préférence en début de semaine (déclenchement), puisque la quasi-totalité des laboratoires de biochimie spécialisée sont fermés la nuit et les week-ends.
- Dès la naissance proposer une alimentation qui contient des protéines soit en quantité normale, soit au moins la moitié des apports protidiques recommandés pour l'âge.
- CAAp le lendemain matin de la naissance puis tous les matins suivants, aussi longtemps que nécessaire à la prise en charge aiguë (habituellement 4 à 7 jours).
- Dès que le statut sain ou malade a été déterminé d'après les CAAp, le régime sera adapté, soit vers un régime normal si les CAAp restent normales, soit vers un traitement dit « d'urgence » comme décrit plus haut., avec une surveillance des taux de leucine sur CAAp et reprise d'un régime « de croisière » (avec leucine) dès que les résultats reviennent < 150 µmol/L (2 mg/dL).
- Prélèvement pour génotypage.

Cette proposition de protocole peut être adaptée selon les possibilités locales.

Un test génétique à la recherche des mutations familiales doit être réalisé.



## VI> Prise en charge du coma initial néonatal

Personnel impliqué :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur, néonatalogue, médecin de SAMU
- Pédiatre, médecin traitant, médecin de l'hôpital de proximité
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- Biologiste
- Infirmier
- Pharmacien
- Psychologue
- Assistante sociale

### 1. Principes généraux

Lors du diagnostic initial, le pronostic vital et neurologique est en jeu à très court terme et lié à la survenue d'un œdème cérébral. Le traitement ne doit pas être retardé et par conséquent, le bilan diagnostique et le traitement médical initial doivent être effectués simultanément et sans délai, dans une réanimation néonatale habilitée à réaliser une dialyse chez un nouveau-né.

La prise en charge des comas initiaux à début plus tardif (enfants adultes) sera identique à celle des décompensations sévères ultérieures (cf. Chapitre 7).

La prise en charge immédiate a pour but de :

- 1) Arrêter l'apport protéique afin d'arrêter l'intoxication exogène.
- 2) Bloquer le catabolisme et relancer l'anabolisme, grâce à des apports glucido-lipidiques et en acides aminés sans ramifiés : « épuration endogène » permettant de faire baisser le taux de leucine en le consommant par anabolisme protidique.
- 3) Demander l'avis de médecins experts en métabolisme.
- 4) Transférer en urgence le patient vers la réanimation d'un centre hospitalier de référence qui mettra en place le traitement « d'urgence » spécifique, incluant la possibilité de réaliser une épuration extra-rénale.
- 5) Prélever des échantillons (sang sur papier buvard, plasma et urines) à des fins diagnostiques.

### 2. Prise en charge initiale avant transfert en centre spécialisé

Le traitement d'attente avant le transfert, sera :

- Sur une 1<sup>ère</sup> VVP :
  - Apports hydriques 150 mL/Kg/j
  - Apports en glucose de 10 mg/Kg/min par perfusion de glucosé à 10%,  
*Exemple pour un nouveau-né de 3 kg : solution glucosée à 10% vitesse 18 mL/h*

soit 430ml sur 24h soit 10 mg/Kg/min du glucose,

- Ajouter pour 1L de soluté glucosé : 4 à 6 g de NaCl (1 ampoule de 20mL de NaCl 20%) et 3 g de KCl (1 ampoule de 20mL de KCl 20%) afin d'obtenir une solution isotonique à 190 mosmol/L pour éviter la formation de l'œdème cérébral.
- Si disponible : suppléments en vitamines (type Cernevit®).
- Sur une 2<sup>e</sup> VVP ou en Y sur la 1<sup>ère</sup> :
  - Perfusion de lipides 20% (medialipide®, smoflipid®, intralipide® ...) : 1 à 2 g/kg/j en IV continu.  
*Exemple pour un nouveau-né de 3kg : Medialipide 20% vitesse 0.6ml/h soit 15 ml/24h*
- Traitement symptomatique de la détresse neurologique aigue selon la clinique :
  - En cas de trouble de la conscience : sédation thérapeutique (midazolam - morphinique) avec ventilation mécanique à visée de neuro protection lors de la prise en charge par le SAMU
  - Intérêt du Mannitol® en cas d'éléments cliniques en faveur d'un début d'engagement cérébral
- Prélever le bilan sanguin initial :
  - Ionogramme sanguin, glycémie, urée, créatininémie, bilan hépatique, NFS, plaquettes, CPK, TP, TCA.
  - Ammoniémie.
  - Gazométrie, lactate.
  - Au moment du diagnostic, prélever et conserver un échantillon de sang sur tube hépariné (pour la chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAAp)) et d'urines (pour le test au DNPH s'il est disponible, et pour la chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu)).
  - Et tout autre prélèvement jugé utile selon le contexte.

### 3. Traitement médical spécialisé en réanimation

En réanimation, le traitement d'urgence d'une leucinose au diagnostic sur coma nécessite :

- Poser un cathéter central, afin de concentrer les apports du fait de l'HTIC et pour prévoir une dialyse. Objectifs d'apports :
  - Hydrique : nouveau-né 150 mL/Kg/j
  - Glucidiques 10 mg/Kg/min et lipidiques 2 g/Kg/j:
  - Ions : NaCl 6 g/L, K 2 meq/Kg/j, Ca 0.5 meq/Kg/j à adapter selon le ionogramme.
  - Un mélange d'acides aminés sans ramifiés (par voie entérale ou IV) pour relancer l'anabolisme : 2 à 2.5g /Kg/j. Un relais par voie entérale sera envisagé dès que possible avec le régime d'urgence (cf. plus bas).

- Objectifs caloriques : 130 kcal/kg/jour.
- Suppléments en vitamines incluant la vitamine B1 (type Cernevit®).
- L'initiation d'une insulinothérapie IV continu en cas d'hyperglycémie > 2g/l afin de maintenir l'apport énergétique.
- Taux de leucine (et ramifiés) plasmatique en urgence puis 1 à 2 fois/24h
- Une épuration exogène (hémofiltration) selon le taux de leucine et la clinique (par exemple >1500 µmol/L soit 20 mg/dL, en présence de signe de confusion/coma)
- Pour rappel, il existe d'exceptionnelles formes de leucinose thiamine sensibles. Une supplémentation en thiamine 10 mg/Kg/j est à discuter.

a) Le « régime d'urgence »

Il est à débiter dès que possible. L'objectif énergétique est d'environ 120-130 Kcal/Kg/j pour un apport hydrique à 140-150 mL/Kg/j. Initialement débuté par voie parentérale, il doit être relayé par voie entérale dès que possible selon la tolérance digestive. Cette nutrition entérale, débutée en continu sur une sonde naso-gastrique, sera concentrée idéalement à 0,8 kCal/mL (maximum 1 kCal/mL), afin de favoriser la tolérance digestive.

- **Plusieurs produits peuvent être utilisés pour la composition de cette nutrition entérale** (cf. Annexe 3 et 4) :
  - Apports en glucides et lipides par des solutions glucido-lipidiques dédiées dépourvus d'acides aminés.
  - Enrichissement en lipides par de l'huile alimentaire ou des émulsions dédiées d'huile-TCM.
  - Enrichissement en glucide grâce à la maltodextrine.
  - ⊕ 2-2.5 g/Kg/j d'acides aminés par un mélange dépourvu des 3 acides aminés ramifiés (valine, isoleucine, leucine). Plusieurs produits adaptés à l'âge sont disponibles (cf. Annexe 3 pour la liste actuelle des produits).

Plusieurs exemples de « régime d'urgence » sont décrits dans l'annexe 4.

A noter qu'en cas de difficultés d'alimentation entérale du nouveau-né (mauvaise tolérance digestive), le mélange d'acides aminés pourra être donné isolément sur la sonde naso-gastrique (ou par voie intraveineuse, lorsqu'une formulation intraveineuse sera disponible) en parallèle de la perfusion glucido-lipidique IV.

- **Une supplémentation en valine et isoleucine** 20-50 mg/Kg/j, 2 acides aminés ramifiés qui s'épurent plus vite que la leucine, peut être nécessaire avant l'introduction de la leucine si les taux sont inférieurs aux valeurs recommandées. Leur carence peut gêner la baisse du taux de leucine. Leur supplémentation se fera sous forme de gélules de 50 mg à ajouter dans la nutrition entérale.  
Objectif de taux pour l'isoleucine entre 150 et 300 µmol/L (2 et 4 mg/dL), et pour la valine 200-400 µmol/L (2,5 et 5 mg/dL).
- **Reprise des apports en leucine et allaitement maternel :**  
Une fois la leucine abaissée à un taux < 250-300 µmol/L (< 3 - 4 mg/dL), par épuration

endogène et/ou exogène, celle-ci devra être progressivement réintroduite. On débute avec 50 mg/jour de leucine, sous forme de 40-50 mL de lait de mère (1 mL de lait de mère = 1 mg de leucine) par exemple ou d'un lait 1<sup>er</sup> âge standard, associé à un mélange d'acides aminés sans ramifiés (2 à 2.5 gAA/Kg/j), et des compléments caloriques. L'augmentation se fera ensuite progressivement par palier de 50 mg en fonction du taux sanguin et de la prise de poids (reflet de l'anabolisme) jusqu'à la tolérance maximale qui se situe en moyenne vers 250-300 mg/j (60-90 mg/Kg/j) pour un nouveau-né ou un nourrisson.

Objectif de taux de leucine plasmatique = 150 - 300 µmol/L (2 à 4 mg/dL). La succion devra être d'emblée entretenue en proposant le plus rapidement possible, 3 à 4 fois par jour, des biberons de 10 mL d'une solution énergétique sans leucine (ex : PFD1...). Lorsqu'une reprise pondérale régulière est assurée, débiter le fractionnement de l'alimentation dans la journée qui se fera par la prise du mélange décrit ci-dessus par biberons, en maintenant encore quelques jours la nutrition entérale. Lorsque le bébé a bien récupéré de la décompensation métabolique, l'allaitement maternel est possible en alternance avec des biberons contenant le mélange d'AA sans ramifiés. Le nombre de tétées par jour est à adapter en fonction des taux de leucine [Annexe 5].

#### b) Place de l'épuration extra-rénale

Le recours à l'hémo(dia)filtration continue veino-veineuse ou CVVH(D)F est fréquent lors du diagnostic néonatal d'une leucinose. Elle peut se mettre en place en parallèle du traitement médical spécifique visant à une épuration endogène de la leucine.

La méthode de choix pour l'épuration extracorporelle chez les nouveau-nés et les nourrissons est l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVHF) associée ou non à un dialysat CVVHDF. Cette technique continue permet une épuration rapide des métabolites toxiques, tout en étant bien tolérée sur le plan hémodynamique. Elle est supérieure en termes d'efficacité par rapport à la dialyse péritonéale et doit donc être considérée comme la technique de référence.

#### **Indication :**

- Coma néonatal révélant une leucinose.
- Trouble de la conscience sévère chez un nouveau-né avec arguments forts cliniques et paracliniques pour un coma de leucinose, si le résultat de CAAp ne peut pas être disponible dans un délai raisonnable.

Dans tous les cas, prélever la CAAp avant de débiter la dialyse.

La CVVH(D)F est une procédure continue permettant une excellente clairance de la leucine. Elle nécessite la mise en place d'un abord veineux central, préférentiellement en jugulaire ou confluent droit. L'adjonction d'un dialysat en CVVHDF permet d'optimiser l'épuration des molécules de bas poids moléculaire tel que la leucine et les acides aminés de manière générale et est recommandé dans le cadre d'une épuration extra-rénale en cas de prise en charge d'une erreur innée du métabolisme. Une surveillance biologique par chromatographie des acides

aminés est donc requise afin de permettre un anabolisme performant. De part des débits plus faibles qu'en hémodialyse discontinue, et des débits d'ultra-filtration plus faible, cette technique permet une meilleure stabilité hémodynamique. Elle est, de ce fait, accessible pour des nouveau-nés de petit poids (3000 grammes environ). La difficulté d'abord et les contraintes techniques peuvent rendre cette technique difficile chez les plus petits. Elle nécessite une anticoagulation générale par héparine. Sa prescription n'est pas différente des autres indications thérapeutique ( $D_{UF}$  35 mL/Kg/h, Fraction de filtration cible selon recommandation constructeur,  $D_{dialyse}$  1000 mL/m<sup>2</sup>/h)

Par cette technique, jusqu'à 75% de l'excès de leucine est éliminé en 3 heures. Cependant l'hémofiltration doit être poursuivie si possible au moins 24 à 36 heures, en attendant la relance de l'anabolisme par le traitement médical (apports caloriques et mélange d'acides aminés sans ramifiés). L'arrêt de l'hémofiltration peut être envisagé lorsque le taux de leucine a baissé de manière significative (par exemple Leucinémie < 150 – 250 µmol/L soit < 2-3 mg/dL) et sera décidé conjointement par le médecin réanimateur et le métabolicien en fonction de l'évolution clinique et des difficultés techniques rencontrées. Il existe un risque de rebond à l'arrêt de l'épuration exogène.

Le traitement médical spécialisé doit être poursuivi pendant et au décours de la prise en charge par épuration extra-rénale avec poursuite de l'épuration endogène, surveillance des taux d'acides aminés et ré-introduction progressive de Leucine, Isoleucine et Valine selon les taux plasmatiques.

## VII> Traitement quotidien

Personnel impliqué :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe)
- Pédiatre, médecin traitant, équipe de l'hôpital de proximité
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- Biologiste
- Infirmier
- Pharmacien
- Psychologue
- Assistante sociale

### 1. Principes généraux du régime

Le traitement chronique de la leucinose est principalement diététique, et doit être supervisé uniquement par un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) dans le traitement des maladies héréditaires du métabolisme. Le régime hypoprotidique strict accompagné d'un mélange d'acides aminés dépourvu des ramifiés (valine, leucine, isoleucine) ont pour but de limiter les apports en leucine, de relancer l'anabolisme, et d'éviter un déficit secondaire en valine et isoleucine. En effet, la seule possibilité pour réduire l'accumulation de la leucine et de ses métabolites est d'utiliser la leucine à visée anabolique, en apportant les autres acides aminés

nécessaires (AA) à la synthèse protidique : on parle ainsi « d'épuration endogène ». Il n'y a pas de traitement médicamenteux épurateur ni d'excrétion urinaire de leucine significative. Le but du traitement est de maintenir les taux sanguins de leucine dans des limites non toxiques, de maintenir des taux physiologiques de valine et isoleucine, tout en assurant une croissance et un développement normaux.

La teneur en leucine des protéines animales est d'environ 10%, des protéines végétales de 5%, des protéines céréalières de 8%. La teneur globale en acides aminés ramifiés (leucine, valine et isoleucine) des protéines naturelles est d'environ 15 à 20 %.

L'apport en protéines naturelles est fonction de la **tolérance en leucine** du patient. Cette tolérance en leucine d'un patient est définie par la quantité de leucine permettant de maintenir des taux sanguins de leucine dans les valeurs cibles et d'assurer une croissance staturo-pondérale optimale. Un excès d'apports en leucine conduit à une intoxication, tandis que des apports insuffisants ne permettent pas une croissance normale. L'évaluation de cette tolérance doit être réalisée par des équipes spécialisées.

La constitution du régime se fera selon le schéma suivant :

- La quantité de leucine quotidienne (selon tolérance individuelle) sera fournie par des aliments naturels en quantité contrôlée
- Les apports protéiques naturels seront impérativement complétés par les mélanges d'acides aminés sans ramifiés (qui apporteront également divers VMO). Tout arrêt de ce mélange entrainera un catabolisme et donc automatiquement l'augmentation des taux sanguins de leucine, valine, isoleucine.
- Les apports énergétiques seront ensuite complétés par la prise d'aliments pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques.

Chaque patient a deux ou trois types de régime :

- Un régime de croisière, qui est le régime habituel du patient : 100% de la tolérance en leucine.
- Un régime d'urgence, qui est utilisé dans les situations aiguës : arrêt des apports en leucine
- Et parfois un régime de semi-urgence : 50% de la tolérance en leucine.

Dans tous les types de régime, le mélange d'acides aminés sans ramifiés est indispensable, et les apports caloriques doivent être suffisants.

Une évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de déterminer les objectifs nutritionnels du patient. Les apports devront éviter toute(s) carence(s), éviter un catabolisme, mais aussi les excès de nutriments.

Dans la suite du chapitre, nous allons décrire uniquement le régime de la forme la plus fréquente et la plus sévère, la leucine classique. Pour les formes intermédiaires ou intermittentes, le régime sera moins restrictif et devra être adapté individuellement.

## 2. Éléments du traitement

### a) Aliments naturels : tolérance, parts

Les aliments naturels sont classés en fonction de leur teneur en LEU [Annexe 6] :

- Aliments interdits. Les aliments riches en leucine sont interdits : viandes, poissons, œufs, produits laitiers... (à l'exception du lait maternel ou des préparations pour nourrissons et dans certains cas de lait de vache donné en quantité contrôlée), légumineuses, oléagineux ainsi que certains féculents et produits céréaliers...

- Aliments contrôlés. Les aliments contenant peu de leucine sont permis en quantité contrôlée : fruits, légumes, pommes de terre... Ces aliments vont permettre de couvrir la tolérance en leucine du patient.

- Aliments libres. Les aliments dépourvus de leucine sont proposés en quantités libres : aliments hypoprotidiques, matières grasses, produits sucrés. Ces aliments vont permettre d'assurer des apports énergétiques suffisants pour permettre une croissance staturo-pondérale harmonieuse.

### **Le système des parts de leucine**

Pour faciliter le contrôle de l'apport quotidien en leucine, un système d'équivalence est expliqué aux parents et/ou au patient. Le système de parts pondérales est le plus fréquemment utilisé. Dans celui-ci, une part de leucine correspond à 50mg de Leucine. Cette part équivaut à un poids précis d'un aliment selon sa richesse en leucine. Ce poids d'aliments pour une part de leucine est donc variable d'un aliment à l'autre.

La tolérance en leucine du patient se calcule en nombre de parts/jour : par exemple une tolérance à 400 mg/jour de leucine correspond à 8 parts de leucine. Ces parts doivent, dans la mesure du possible, être réparties sur les différents repas de la journée.

Des outils éducatifs (tables, disque d'équivalences...) précisant les quantités d'aliments à peser pour avoir une part de leucine sont données aux parents. Les volumes des aliments ainsi pesés sont très variables. Au quotidien, cette variabilité est utilisée pour adapter le volume des repas à l'appétit et aux goûts des patients.

### **Méthode des poids moyens**

En fonction de l'expertise des équipes diététiques, d'autres méthodes comme celle des poids moyens en légumes, pommes de terre et fruits, peuvent être utilisées. On considère alors que la plupart des fruits et légumes sont d'une richesse équivalente en leucine (soit en moyenne), à partir du moment où le choix d'aliments proposé à l'enfant est varié sur une même journée : une quantité fixe de légumes, de pomme de terre et de fruits est donnée au patient, le type de légumes et de fruits peut varier mais pas la quantité qui est imposée. Seuls les aliments hypoprotidiques, les produits sucrés autorisés et les corps gras pourront varier en quantités pour permettre de rassasier le patient.

Cette méthode permet de simplifier les pesées qui deviennent globales (quel que soit les légumes, même mélangés) et non plus légume par légume, ce qui rend plus facile le calcul des apports en leucine lorsque les recettes contiennent plusieurs légumes.

#### b) Mélanges d'acides aminés sans ramifiés, avec vitamines et minéraux

Ces produits sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régis en France par le règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015). En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17.

La composition nutritionnelle varie d'un mélange à l'autre. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en trois ou quatre prises au moment des repas.

Ils se présentent sous différentes formes : sachets ou boîtes (poudre), gourdes (liquide).... Ils sont variables dans leur texture et leur goût, que l'on peut modifier éventuellement à l'aide d'arômes. Cette diversité de présentation permet de l'adapter en fonction de l'âge, des goûts de chaque patient, de leur mode de vie, permettant ainsi une meilleure observance thérapeutique [Annexe 3].

Ils permettent théoriquement de couvrir les besoins nutritionnels en tous les micronutriments (VMO), sous condition d'une posologie adaptée. Les apports en micronutriments seront contrôlés régulièrement et adaptés à l'âge, au poids, et au patient.

La somme de l'équivalent protidique apporté par le mélange d'acides aminés et l'apport de protéines naturelles doivent permettre de couvrir les apports nutritionnels recommandés en protéines par la EFSA <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=fr> en fonction de l'âge de l'enfant ou de l'adulte [Annexe 7].

#### c) Produits hypoprotidiques

Ces produits permettent la diversification de l'alimentation de tous les patients suivant un régime hypoprotidique. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est défini par une teneur en protéines inférieure à 10% de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie.

Essentiellement riches en glucides et lipides, ces aliments participent à la couverture des besoins énergétiques. Ils ne contiennent pas ou peu de micronutriments.

Leur prescription demande une connaissance approfondie de leur composition. Présentés sous forme d'aliments courants tels que : substituts de lait, substituts de fromage, pain, farines, biscuits, pâtes, riz, semoule, substitut d'œufs, chocolat, boissons énergétiques, biscuits salés et sucrés ... Ils permettent de proposer des repas approchant ceux des individus sains de la même tranche d'âge.

#### d) Dispensation des DADFMS

La liste des mélanges d'acides aminés sans ramifiés, et aliments hypoprotidiques remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation. Par exemple, une liste de DADFMS qui correspondent à des aliments hypoprotidiques actuellement commercialisés en France, est en annexe 8.

Leur obtention se fait sur prescription médicale. Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie au titre de l'ALD17.

Ils sont rétrocédés via l'AGEPS (pharmacie hospitalière des hôpitaux de Paris) ou bien par certaines pharmacies hospitalières de province.



### e) Supplémentations en valine et isoleucine

Une supplémentation en L-valine et en L-isoleucine peut être parfois nécessaire au quotidien, en dehors des épisodes de décompensation, afin que la carence en l'un d'eux ne soit pas un facteur limitant l'anabolisme protidique. L'ajustement des besoins et des posologies est à moduler en fonction des taux sanguins.

Des gélules sont disponibles dans les pharmacies hospitalières (gélules 50mg) ou également en préparation magistrale dans certaines pharmacies de ville.

## 3. Suivi des taux de Leu

### a) Objectifs de taux

C'est le critère biologique majeur de cette maladie, pour le diagnostic (avec l'allo-isoleucine) comme pour le suivi métabolique.

Le rythme de contrôle des taux sanguins de leucine varie selon les patients et les situations : hebdomadaire habituellement, puis pouvant s'espacer progressivement à partir de l'adolescence, à partir du moment où la tolérance est stabilisée et le régime bien respecté, en gardant au minimum un taux tous les mois chez l'adulte.

### Objectifs proposés des taux plasmatiques

AA plasmatique	µmol/L	mg/dL
Leucine	150 – 300	2 – 4
Valine	100 – 400	1,5 – 5
Isoleucine	50 – 200	0,5 - 3

Le taux de leucine doit être stabilisé à une valeur proche de la normale, entre 150 et 300 µmol/L (soit entre 2 et 4 mg/dL), le taux de valine entre 100 µmol/L et 400 µmol /L (soit 1,5 et 5 mg/dL) et le taux d'isoleucine entre 50 et 200 µmol /L (soit 0,5 et 3 mg/dL). Ces deux acides aminés, Valine et Isoleucine, ne sont pas toxiques contrairement à la leucine. Par contre leur carence freine l'anabolisme protidique et donc l'épuration endogène de la leucine.

L'adaptation du régime et des apports en leucine sera effectuée par les diététiciens, en accord avec le médecin référent, selon ces résultats réguliers.

### b) Méthodes de prélèvements : buvards et microtubes

Les modalités de suivis de taux de leucine sanguins ou plasmatiques peuvent varier selon le centre spécialisé suivant des patients leucinoïse.

- Prélèvement par une infirmière : taux plasmatique sur tube hépariné prélevé dans un laboratoire de ville ou hospitalier, et adressé ensuite au laboratoire de biochimie métabolique.

- Auto prélèvement à domicile, par le patient lui-même ou aider de ses parents. A l'aide d'un autopiqueur, le prélèvement se fait sur le côté de l'extrémité d'un doigt (en évitant le pouce et l'index). Pour les buvards, le sang est ensuite déposé directement sur le papier, en réalisant une ou deux taches d'au moins 0,5 cm de diamètre. Le papier buvard est ensuite mis à sécher à l'air libre, étiqueté au nom du patient, puis envoyé dans une enveloppe standard directement au laboratoire accompagné d'une prescription médicale du dosage. Pour les microtubes, le tube est progressivement rempli goutte à goutte jusqu'à au moins 300 µL, puis étiqueté. Ce tube est ensuite soit déposé directement au laboratoire, soit envoyé à l'aide d'un emballage sécurisé spécifique. En annexe, un exemple de plaquette explicative à destination des patients et des familles, réalisée par un centre de référence de la filière [annexe 9].

#### 4. Adaptations du régime de croisière

##### a) Modalités d'adaptation

Le régime de croisière doit être adapté à l'âge du patient (texture, apport énergétique, apport en vitamines, minéraux et oligoéléments, mélange d'acides aminés sans ramifiés, apports en protéines naturelles), à son poids, à son appétit (petits ou gros volumes, repas per os et/ou nutrition entérale si besoin), à ses goûts, son activité physique et/ou sportive, son mode de vie (nombre de repas, lieu de prise des repas, activité professionnelle...) et à l'évolution de sa tolérance en leucine.

##### b) Organisation pratique du régime selon l'âge

###### **Le nourrisson :**

Le nourrisson consommera :

- soit des biberons contenant un mélange d'acides aminés sans ramifiés associé à une petite quantité de préparation pour nourrisson : la quantité de leucine ingérée quotidiennement sera ainsi connue,
- soit une alternance de biberons de mélange d'acides aminés sans ramifiés seuls avec l'allaitement maternel : le suivi de ce régime se fera alors uniquement avec l'évolution du poids du nourrisson et de ses taux sanguins sans connaître la quantité réelle de leucine ingérée par l'enfant. Le nombre de repas et les volumes des repas évolueront en fonction des besoins du nourrisson.

Un exemple de régime pour nourrisson est disponible en annexe 5.

###### **La diversification :**

Vers 5-6 mois, l'introduction des fruits, des légumes et pomme de terre entraîne une diminution des quantités de préparation pour nourrisson (ou de lait maternel) apportée dans le régime pour ne pas dépasser la tolérance en leucine du patient.

Les parents sont formés à l'utilisation du système de parts de leucine (ou la méthode des poids moyens) : ils pèsent de manière précise légumes, pomme de terre et fruits.

Les apports énergétiques sont progressivement complétés par les matières grasses, les produits sucrés autorisés et les aliments hypoprotidiques.

La texture des repas augmente progressivement : liquide, semi solide (purée ou compote), petits morceaux.

## **L'enfance**

Les parents pèsent les aliments contrôlés et ainsi intègrent visuellement les volumes à donner à leur enfant.

Les protéines apportées sous forme lactée vont disparaître petit à petit et sont remplacées par des protéines végétales. Toutefois, lorsque l'appétit de l'enfant ne lui permet pas de recevoir tous les apports en protéine et leucine prescrits, de petites quantités précises de lait de vache peuvent être données en complément afin d'assurer les apports permis par sa tolérance en leucine.

Les apports de leucine peuvent être progressivement augmentés (en maintenant le taux de leucine inférieur à 300  $\mu\text{mol/L}$  (soit 4 mg/dL) pour rechercher la tolérance maximum en leucine.

Il est important de proposer au fur et à mesure une grande variété d'aliments autorisés afin de ne pas restreindre l'enfant encore plus dans ses choix et de lui proposer ces aliments cuisinés de façon variée. Ceci permettra d'éviter une lassitude du régime (source de déséquilibre du régime et des dosages).

Il est par contre essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux enfants afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût. Une règle claire et stricte pour l'enfant améliore son acceptation du régime.

Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller à l'apport en leucine mais aussi à l'apport énergétique. La leucine ne sera utilisée par l'organisme que si l'apport énergétique est suffisant. L'équilibre des dosages sanguins de leucine vont dépendre de ces deux paramètres. L'apport énergétique doit donc être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance de l'enfant. Les aliments sans protéines (corps gras, produits sucrés autorisés) et les aliments hypoprotidiques disponibles en pharmacie hospitalière/sites spécialisés doivent être largement utilisés.

Le mélange d'acides aminés sans ramifiés est adapté en fonction des besoins nutritionnels de l'enfant. Plusieurs produits sont en général disponibles pour chaque tranche d'âge [Annexe 3]. Le choix du mélange peut dépendre aussi de l'acceptation du patient et de ses préférences en termes de goût et de praticité du produit.

## **L'adolescence**

Pendant cette période, le régime doit toujours être maintenu.

Le patient peut commencer à se lasser de son alimentation ce qui l'amène parfois à transgresser les interdits alimentaires.

Le rendre autonome et participatif aux différentes tâches, comme lui apprendre à cuisiner très tôt afin de varier au mieux son alimentation, ou bien de gérer ses commandes, est un gage de meilleur suivi du régime à long terme.

Certains adolescents acceptent mal leur différence au niveau de l'alimentation et redoutent le regard des autres : ils peuvent alors en venir à cacher leur régime à leurs proches/camarades, à éviter de manger des aliments « différents » comme les produits hypoprotidiques devant les autres, voire à supprimer certaines prises de mélange d'acides aminés.

Toutes ces attitudes sont à risque de déséquilibrer la maladie et peuvent aller jusqu'à menacer le pronostic vital.

Il est donc primordial d'aider l'adolescent à prendre conscience de ces attitudes à risque.

Certains adolescents, de part ces conduites transgressives, habituent leur organisme à « supporter » en chronique des taux de leucine plus élevés que les objectifs thérapeutiques. Ils en ressentent moins les symptômes neurologiques, et ceci peut retarder la prise en charge d'une décompensation.

### **L'âge adulte**

Le régime ne doit pas se relâcher, même si l'adulte est confronté de plus en plus à des difficultés pour maintenir son régime strict notamment à l'extérieur de son domicile (travail, voyages, restauration...) ainsi que dans l'autonomisation de sa prise en charge.

L'adulte doit être capable d'évaluer visuellement en leucine ce qu'il peut manger en légumes, pomme de terre et fruits sans les peser systématiquement lorsqu'il n'est pas chez lui. Il doit pouvoir avoir avec lui des aliments hypoprotidiques (biscuits salés et/ou sucrés, biscottes, pain, pâtes, ...) ou des produits sucrés autorisés (pâtes de fruits, boissons sucrées, etc.) pour compléter ses apports énergétiques.

La prise du mélange d'acides aminés est toujours indispensable et doit être fractionnée sur la journée

Sa tolérance en leucine n'augmente plus puisque sa croissance est terminée.

L'adulte doit continuer son suivi avec des dosages au moins mensuels de leucine, et des bilans nutritionnels annuels pour dépister des carences.

Les femmes auront un suivi plus régulier dans le cas d'une grossesse envisagée (voir Chapitre 12 : grossesse).

#### c) Cas particulier, leucinoses intermittentes et intermédiaires.

Les patients ayant une forme intermédiaire ou intermittente, ont une activité enzymatique BCKDH résiduelle permettant une tolérance en leucine plus importante qu'en cas de forme classique. Si, en cas de forme intermédiaire, le régime reste strictement hypoprotidique (utilisation de produits hypoprotidiques et d'un mélange d'acides aminés sans ramifiés), les patients avec une forme intermittente peuvent souvent tolérer en régime de croisière, des apports en protéine suffisant pour ne pas avoir recours à des aliments hypoprotidiques ni à un mélange d'acides aminés sans ramifiés. Ils auront tout de même un régime d'urgence en cas de situation aiguë.

## **VIII> Prise en charge des décompensations**

### **Personnel impliqué**

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur
- Pédiatre, médecin traitant, médecin de l'hôpital de proximité
- Biologiste
- Infirmier
- Pharmacien

## 1. Définition : circonstances de survenue, symptômes, risques

Quatre situations conduisent à une élévation des taux de leucine sanguins et peuvent entraîner une décompensation :

- toute situation de catabolisme protidique (fièvre, jeûne, chirurgie, stress, ...)
- un excès d'apport en leucine (chapardage, erreur diététique, consommation d'aliments interdits, erreur de reconstitution de nutrition entérale ou parentérale, erreur de type de mélange d'acides aminés)
- une insuffisance d'apport énergétique (perte d'appétit par anorexie ou autres pathologies)
- apports insuffisants en mélange d'acides aminés sans ramifiés, et/ou carence en valine, isoleucine.

La consultation médicale et diététique permettra d'identifier le(s) facteur(s) déclenchant(s) de la décompensation.

A noter que, chez la femme, les règles peuvent provoquer une fatigue plus importante ainsi qu'une augmentation des taux de leucine. Chez certaines patientes, un régime d'urgence ou de semi-urgence peut être requis systématiquement au cours des menstruations.

Les signes cliniques de décompensation aiguë sont principalement neurologiques : ataxie, syndrome pyramidal, confusion, troubles de vigilance pouvant aller jusqu'au coma et au décès. Chez certains patients, les manifestations peuvent également être d'ordre psychiatriques (délire, hallucinations visuelles, troubles du comportement). Ces signes cliniques ne sont présents que pour des taux de leucine très élevés, ils témoignent d'une décompensation sévère et ne doivent donc pas être attendus pour traiter en urgence une situation à risque de décompensation.

Le délai d'élévation de la leucine dans le plasma peut permettre une prise en charge nutritionnelle préventive. Cela est obtenu par la mise en route le plus rapidement possible d'un régime d'urgence sans leucine.

## 2. Prévention des décompensations : vaccins, contre-indications médicamenteuses

Les patients atteints de leucinose doivent recevoir tous les vaccins obligatoires selon les recommandations du calendrier vaccinal, réalisés par leurs pédiatres, médecins traitants ou à la PMI. Les autres vaccins recommandés sont : le vaccin annuel contre la grippe et, chez les nourrissons contre le rotavirus (et discuter le vaccin contre la varicelle).

Les stéroïdes administrés par voie orale ou parentérale ne devraient être utilisés chez les patients atteints de leucinose que lorsque l'indication est formelle, et pour une durée si possible limitée < 3 jours, en raison de leurs effets cataboliques sur le muscle. L'utilisation de stéroïdes inhalés n'est pas contre-indiqué si l'état de santé de l'enfant le justifie.

Le valproate de sodium est à éviter et doit être utilisé qu'avec une grande réserve en raison de son interférence avec le métabolisme intermédiaire, et qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

### 3. Traitement

#### a) Principes

Dans les situations à risque de décompensation ou en cas de symptômes de décompensation, il est nécessaire de faire un dosage de leucine en urgence (résultat obtenu dans la journée) et de faire une évaluation clinique. Un arbre décisionnel de conduite à tenir en cas de décompensation d'une leucinose selon le taux de leucine est proposée en annexe [annexe 10].

Dans les cas où l'obtention du taux de leucine n'est pas possible en urgence. Il existe des méthodes pour apprécier la situation de catabolisme en cas de décompensation. Ces méthodes sont bien moins fiables que le taux de leucine, et n'y sont pas forcément corrélés. Elles doivent donc être utilisées en l'absence d'autre solution :

- Le test au DNPH, si disponible, se positive à des taux élevés de leucine (cf. paragraphe 3.c.i)
- L'acétest ou la bandelette urinaire se positive en cas de décompensation

Dans ces situations, sera débuté un régime dit « d'urgence », c'est-à-dire pour situation d'urgence, et contenant des apports hypercaloriques, des acides aminés sans ramifiés et sans protéine naturelles (donc sans leucine) [annexe 11]. Celui-ci peut être réalisé dans un premier temps au domicile pour des taux inférieurs à 700-800  $\mu\text{mol/L}$  (10 mg/dL) et si l'état digestif et clinique le permet, et uniquement lorsque les parents ou le patient présentent une bonne compréhension et observance des consignes médico-diététiques. Dans de rares cas, la nutrition entérale peut être réalisée à domicile dans certaines situations modérées avec des familles formées à cette technique.

En cas de trouble digestif ou de refus alimentaire, le patient devra impérativement être hospitalisé en urgence pour débuter une nutrition entérale et/ou une perfusion glucido-lipidique (sans oublier électrolytes, minéraux et vitamines), selon le protocole d'urgence en sa possession [annexe 12], associé systématiquement au mélange d'acides aminés sans ramifiés par NEDC (ou en IV si mélange disponible) ainsi qu'à des gélules de Valine et d'Isoleucine. Le médecin spécialiste valide pour chaque épisode de décompensation le lieu de traitement, (domicile / hôpital de proximité / service spécialisé / réanimation).

**Si le taux est compris entre 400-750 $\mu\text{mol/L}$  (5 et 10 mg/dL) et si l'examen clinique est normal OU en cas de situation à risque de décompensation, avec un taux de Leu < 5 mg/dL (400 $\mu\text{mol/L}$ )**

- Débuter un régime d'urgence sans leucine
- Maintenir absolument voire augmenter les prises de mélange d'acides aminés sans ramifiés : au moins 2g/kg/j chez les enfants et 1 à 1,5 g/Kg/j chez les adultes.
  - Supplémentation en **VALINE** (gélules 50mg) et **ISOLEUCINE** (gélules 50mg), si disponible :
    - VALINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
    - ISOLEUCINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
    - Indispensable à partir de 24-48 heures d'évolution.
- Contrôler les taux sanguins 24h à 48h après le début du régime d'urgence, si l'évolution est favorable
- S'il y a une altération de l'état général, refus alimentaire, vomissements, troubles digestifs, cela entraîne obligatoirement une hospitalisation en urgence.

### **Si le taux est $\geq 10$ mg/dL ( $\geq 750$ $\mu\text{mol/L}$ ) : hospitalisation systématique**

- Régime d'urgence en hospitalisation
- Apporter les calories glucido-lipidiques par voie parentérale ou entérale selon sévérité clinique et signes digestifs (vomissements)
- Maintenir absolument voire augmenter les prises de mélange d'acides aminés sans ramifiés, per os en fractionné ou sur sonde naso-gastrique en continu
- Si celui-ci est à nouveau disponible et si la voie entérale est impossible, possibilité d'utiliser un mélange d'acides aminés intra-veineux pour leucinose décompensée (sans acides aminés ramifiés) à la dose de 1,5 à 2g/kg/j.
  - Supplémentation en VALINE (gélules 50mg) et ISOLEUCINE (gélules 50mg), si disponible :
    - VALINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
    - ISOLEUCINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
    - Indispensable à partir de 24-48 heures d'évolution.

### **Si le taux est $>15$ mg/100 mL ( $>1100$ $\mu\text{mol/L}$ ) : décompensation sévère**

- Surveiller cliniquement le patient
- Taux de leucine quotidiens si possible
- Débuter la perfusion d'urgence et/ou nutrition entérale d'urgence comme ci-dessus
- Discuter une épuration extra-rénale (hémodialyse, hémofiltration) en urgence selon : la présence de signes neurologiques, la situation clinique (âge, facteur d'aggravation contrôlé ou non) et cinétique des taux de leucine

### **Si le taux est $> 20$ mg/dL ( $\geq 1500$ $\mu\text{mol/L}$ ) ou signe clinique inquiétant: risque vital**

- Surveillance initiale en soins continus ou en réanimation
- Mise en place de toutes les mesures décrites dans les paragraphes précédents le plus rapidement possible (cf ci-dessus)
- Discuter une épuration extra-rénale (hémodialyse, hémofiltration) en urgence selon : la présence de signes neurologiques, la situation clinique (âge, facteur d'aggravation contrôlé ou non) et la cinétique des taux de leucine

#### b) Régime d'urgence et de semi-urgence par voie orale et entérale

**Le régime dit « de semi-urgence »** peut être utilisé en prévention d'une décompensation aiguë dans les situations à risque, ou après une décompensation pour une reprise progressive de l'apport de leucine. L'apport de leucine 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 adapté à l'état clinique du patient.

**Le régime d'urgence** prescrit lors du diagnostic ou en cas de décompensation métabolique correspond à la suppression totale de la leucine (et donc des protéines naturelles). La prise de mélange d'acides aminés sans ramifiés doit être poursuivie, voire majorée, et correctement répartie dans la journée. L'apport énergétique habituel doit être majoré selon l'importance du catabolisme. Il doit comporter 50-70 % des calories sous forme de polymère de glucose et 30-50 % sous forme de lipides. Exemples de régime d'urgence selon l'âge dans l'Annexe 11.

L'utilisation du régime d'urgence doit se faire uniquement pour une durée limitée et sous une surveillance des taux de LEU régulière : risque de carence en leucine en cas de régime d'urgence prolongé.

Une supplémentation systématique en valine et en isoleucine sera donnée pendant ce régime d'urgence et adaptée aux dosages afin de favoriser la baisse des taux de leucine.

#### c) Régime d'urgence intraveineux

Le régime d'urgence peut, pour ce qui concerne les apports caloriques glucido-lipidiques, être administré par voie intraveineuse, parallèlement à l'apport en mélange d'acides aminés sans ramifiés, et à la supplémentation en valine et isoleucine eux-mêmes prescrits per os ou par voie entérale.

Calcul du débit de perfusion d'urgence selon l'âge [Annexe 12] :

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	14 ans adulte	DEBIT MAX
<b>G10% avec ions</b>	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>
<b>Lipidique 20%</b>	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)	<u>20ml/h</u>

Le glucosé à 10% doit contenir au moins 4g/L de NaCl afin d'éviter de perfuser un soluté hypotonique pouvant favoriser un œdème cérébral.

En cas de patient impossible à perfuser, et en l'absence de critère de réanimation, ces solutions de perfusion peuvent être apportées par voie entérale sur une sonde naso-gastrique en débit continu.

En parallèle de cette perfusion, si l'état du patient le permet, un régime d'urgence per os peut être maintenu afin de majorer les apports caloriques.

#### d) Réanimation [Annexe 12]

En cas de signes neurologiques de décompensation (troubles de conscience, coma) et/ou d'un taux sanguin >20 mg/dL (>1500 µmol/L) le patient sera transféré en réanimation pour débiter une épuration extra-rénale en urgence. L'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHF), associée ou non à un dialysat (CVVHDF) est la méthode la plus efficace et la mieux tolérée pour l'épuration, mais d'autres méthodes peuvent être utilisées. Par cette technique, 75% de l'excès de leucine est éliminé en 3 heures. De part des débits plus faibles qu'en hémodialyse discontinue, et des débits d'ultra-filtration plus faible, cette technique permet une meilleure stabilité hémodynamique. Elle est, de ce fait, accessible pour des nouveau-nés de petit poids (3000 grammes environ). Elle nécessite une anticoagulation générale par héparine. Sa prescription n'est pas différente des autres indications thérapeutique ( $D_{UF}$  35ml/kg/h, Fraction de filtration cible selon recommandation constructeur,  $D_{dialyse}$  1000ml/m<sup>2</sup>/h).

L'hémofiltration dure généralement au moins 24 à 36 heures, avec une surveillance biquotidienne des taux de leucine. L'arrêt de l'hémofiltration peut être envisagé lorsque le taux de leucine a baissé de manière significative (par exemple taux de leucine < 150 – 250



$\mu\text{mol/L}$  soit  $< 2-3 \text{ mg/dL}$ ) et sera décidé conjointement par le médecin réanimateur et le métabolicien en fonction de l'évolution clinique et des difficultés techniques rencontrées. Il existe un risque de rebond à l'arrêt de l'épuration exogène.

Le traitement médical spécialisé doit être poursuivi pendant et au décours de la prise en charge par épuration extra-rénale avec poursuite de l'épuration endogène (nutrition entérale ou perfusion d'urgence). Cette perfusion d'urgence doit être concentrée sur un cathéter central pour limiter le risque d'HTIC.

- Concentrer les apports en utilisant un sérum glucosé à G30% (apports glucidiques selon le tableau du paragraphe précédent) avec NaCl 6 g/L, et autres ions selon les besoins et le bilan + sérum physiologique (NaCl 0.9%) en Y pour un apport total de  $1.5 \text{ L/m}^2/\text{j}$
- Réaliser des bilans entrée sortie/3h, pour être à l'équilibre et ionogramme 4 h après la mise en place de la perfusion avec un objectif de natrémie normale.

L'équilibre glycémique doit être maintenu, si nécessaire avec une insulinothérapie, afin de limiter le risque de lésions cérébrales surajoutées. Les mesures de traitement d'un œdème cérébral doivent être prises comme à l'habitude indépendamment du traitement métabolique.

#### 4. Réintroduction de la leucine

Lors du traitement d'une décompensation, les taux de leucine seront surveillés quotidiennement. Lorsque le taux de leucine est  $< 2-3 \text{ mg/dL}$  ( $< 150 \mu\text{mol/L}$ ), la perfusion ou la nutrition entérale continue peut être arrêtée. On recommande de maintenir un régime d'urgence per os encore 24h avant de réintroduire la leucine en raison du risque de rebond lié à la reprise d'une alimentation fractionnée et donc de périodes de jeûne. Après contrôle du taux de leucine, un régime de semi-urgence peut ensuite être repris (moitié de la tolérance habituelle en leucine). Il faut alors s'assurer que l'apport énergétique effectivement ingéré soit suffisant, sinon maintenir une nutrition entérale nocturne de complément.

Si le taux reste  $< 2 - 3 \text{ mg/dL}$  ( $< 150 \mu\text{mol/L}$ ), après 24h, donner la totalité de la tolérance habituelle en leucine du patient (régime de croisière) et s'assurer de l'appétit du patient avant la sortie et surtout de l'apport calorique.

## IX> Alternatives thérapeutiques

### 1. Transplantation hépatique

La transplantation hépatique, pratiquée dans le cadre de la leucine depuis 1999 est la seule alternative thérapeutique actuellement existante. Le foie compte pour 9 à 13% de l'activité BCKDH de l'organisme, les reins de même et les muscles de 54 à 66%. L'apport d'activité enzymatique BCKDH, fournie par la transplantation d'un foie sain, chez un patient ayant une leucine classique, est suffisante pour contrôler la maladie et apporter une amélioration significative de la qualité de vie des patients. L'intérêt de la transplantation est ainsi à la fois :

- médical : quasi disparition des décompensations métaboliques, moins de risque de carence alimentaire,

- psychologique : nette diminution du risque vital, qui pèse comme une épée de Damoclès au quotidien, moins de restriction alimentaire, traitement post transplantation moins lourd au quotidien qu'un régime de leucinoïse,
- et économique : le coût de la transplantation serait, à moyen et long terme, moins important que celui du régime et des hospitalisations pour décompensation.

Ces bénéfices sont toutefois à mettre en balance avec les risques de mortalité et morbidité liés à la lourdeur de la technique chirurgicale de transplantation, et la nécessité ultérieure de suivi médical et de traitement anti-rejet à vie.

Les premières séries concernaient des patients âgés de 1,7 à 32 ans au moment de la greffe, et montraient une survie proche de 100% (87,5% à 100%) dans les 5 ans post greffe, sans complication périchirurgical ni immunologique inhabituelle. La greffe permet, non pas une normalisation des taux de leucine mais une stabilisation dans les objectifs thérapeutiques (165µM +/-52 soit environ deux fois la normale), ceci pour des apports alimentaires en leucine normaux, près de 10 fois supérieurs à la période pré transplantation.

Cependant, sur le plan cognitif, le QI et les fonctions cognitives et adaptatives restent inchangées en pré et post transplantation, mais le risque de séquelles neurologiques surajoutées liées à de nouvelles décompensations métaboliques graves est quasi supprimé. En effet, la transplantation hépatique permet de quasi prévenir le risque de décompensation métabolique. Quelques rares cas ont été décrits, comme une hyperleucinoïse aiguë à 2170µmol/L dans un contexte de gastro-entérite aiguë avec déshydratation chez un patient à 4 ans de sa greffe hépatique, épisode réversible sous simple hydratation intraveineuse, sans traitement métabolique spécifique.

Les implications de ces considérations sont :

- la leucinoïse est une maladie qui peut relever d'une transplantation hépatique à tout âge. Les risques de la procédure et les bénéfices attendus doivent être discutés individuellement pour chaque patient, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire médico-chirurgicale.
- un donneur intrafamilial qui serait hétérozygote pour une mutation sur BCKDH, ne serait a priori pas l'option la plus efficace, puisque l'apport d'enzymes actives par l'organe implanté serait moitié moindre, et donc les bénéfices médicaux post transplantation seraient limités. Les publications rapportant de telles transplantations montraient cependant une amélioration de l'équilibre métabolique permettant un régime normal, et l'absence de décompensation dans les années suivant la transplantation. Un article rapporte un coma avec hyperleucinoïse à 5 mois post greffe au cours d'une gastro-entérite avec déshydratation.
- la chirurgie de transplantation est une situation à risque de décompensation métabolique. Elle doit donc se préparer de manière coordonnée entre l'équipe de transplantation et l'équipe métabolique. Au cours de la période d'attente, un équilibre métabolique et un état nutritionnel parfaits doivent être recherchés. Dès l'appel pour greffe, une prise en charge de type « urgence » par voie intraveineuse (cf. chapitre 7) doit être réalisée et se poursuivre au cours des premières heures/jours post chirurgicaux, sous la supervision d'un médecin métabolicien. Un dosage de leucine plasmatique en urgence (résultat le jour même) sera réalisé initialement chaque jour, puis en cas de situation à risque de décompensation, soit lors de toute complication

hépatique liée à la greffe : ischémie hépatique, rejet etc. et de toute infection ou état de déshydratation.

- Le suivi par l'équipe de métabolisme doit se poursuivre sur le long terme après la greffe, du fait du risque faible, mais persistant, de décompensation avec hyperleucinémie.

- Un régime normal ou quasi normal est autorisé, tout en évitant des excès en apports protidiques.

- Arrêt des mélanges d'acides aminés sans ramifiés et des aliments hypoprotidiques. Selon l'appétit et la corpulence du patient, cela peut autoriser des apports en aliments d'origine animale. Des apports en protéine  $>1,5$  g/Kg/j ont ainsi été rapportés dans la littérature.

- Surveillance nutritionnelle, afin d'éviter des carences induites par les habitudes alimentaires précédentes, qui étaient jusque lors compensées par le mélange d'acides d'aminés.

- Surveillance des taux de leucine plasmatique, en particulier lors des épisodes infectieux et/ou catabolisant

- Un régime d'urgence adapté sera mis en œuvre par le patient lors des épisodes infectieux ou catabolisants : régime hypercalorique et végétalien strict (arrêt transitoire des viandes, poissons, œufs et laitages), sans utilisation d'aliments hypoprotidiques ni de mélanges d'acides aminés.

- Les patients leucinose peuvent être donneur d'organe. L'absence d'enzyme BCKDH dans l'organe donné sera largement compensé par l'enzyme présente dans les autres tissus du receveur, de sorte que ce dernier n'est pas à risque de développer une hyperleucinémie.

- Une greffe « domino » est possible : La greffe « domino » consiste pour un 1er patient à recevoir le foie d'un donneur (en état de mort cérébrale le plus souvent ou bien parfois d'un donneur vivant) et de devenir donneur lui-même de son foie natif ou « foie domino » pour un 2ème patient. Ainsi, pour un donneur initial, 2 patients bénéficieront d'une transplantation hépatique, le 1er patient étant à la fois receveur et donneur.

## 2. Traitements innovants

Les risques liés à la procédure de transplantation hépatique, ainsi que le manque de disponibilité d'organes, ont mené différentes équipes universitaires et des laboratoires pharmaceutiques, à développer des alternatives aux traitements actuels tels que :

- la thérapie génique,
- la thérapie par ARN,
- la transplantation d'hépatocytes,

Le stade de développement de ces médicaments et techniques ainsi que les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer encore leur efficacité, leurs risques, et donc la place qu'elles pourraient prendre dans la prise en charge des patients.

## X> Suivi médical

### Professionnel impliqué :

La prise en charge thérapeutique implique :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre, médecin traitant
- Médecin scolaire, médecin de PMI
- Généticien
- Neurologue
- Psychiatre
- Radiologue (imagerie cérébrale)
- Gynécologue-obstétricien
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique. urgentistes, réanimateurs, médecin coordinateur du SAMU, médecin de médecine physique et réadaptation.
- Diététicien des hôpitaux de proximité
- Infirmier, Psychologue, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, Assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.
- Pharmacien
- Biologiste

### 1. Objectifs et modalités générales

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont de garder un contrôle métabolique optimal, de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, tout en assurant un équilibre nutritionnel, une bonne croissance staturo-pondérale, la meilleure qualité de vie possible et en limitant les complications. Le traitement quotidien est majoritairement diététique (régime hypoprotidique apportant un apport énergétique suffisant). Il s'agit d'un traitement à vie.

L'éducation thérapeutique du patient et des familles, dont la formation à la gestion du quotidien et des situations particulières d'urgence, est au centre de la prise en charge. Cette éducation est continue, et relève de protocoles d'éducation thérapeutique. Elle vise, à tout moment, à assurer la sécurité de l'enfant malade en évitant les décompensations et en répondant rapidement aux situations cataboliques, à risque de déséquilibrer le contrôle métabolique.

La famille apprend à appliquer le régime de croisière au quotidien, à repérer les situations cataboliques nécessitant la mise en place d'un régime d'urgence au domicile, à contacter l'équipe métabolique ou l'hôpital local pour optimiser la conduite à tenir selon l'état de l'enfant. Un certificat d'urgence détaillé est expliqué et donné au patient et à ses parents. Un lien est fait avec la crèche, l'école et le périscolaire pour sensibiliser les personnes en charge de l'enfant à son régime strictement restreint en protéines.

## 2. Suivi nutritionnel : fréquence et modalités

Le régime mis en place dès les premiers jours de vie est un régime semi-synthétique dont la qualité nutritionnelle n'est pas optimale. Il est nécessaire d'assurer une surveillance métabolique et nutritionnelle tant clinique que biologique.

Les enfants sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de leur âge, de la gravité de la maladie, de leur équilibre métabolique, de la qualité de l'expertise parentale, etc...

Au cours des 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. Un suivi à distance (téléconsultation, téléphone, e-mail) est réalisé, en particulier pour les adaptations diététiques, au rythme des résultats de taux de LEU, et selon les besoins particuliers de toute famille. Des adaptations diététiques imprévues peuvent être nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit. Ceci implique une disponibilité importante de l'équipe médicale et diététique référente de l'enfant.

### a) Examen clinique

A chaque consultation, l'examen clinique comprend la surveillance de la croissance staturo-pondérale, le périmètre crânien, et un examen clinique détaillé avec examen neurologique et évaluation du développement psychomoteur. Une attention particulière est portée aux signes carenciels : états des phanères, des cheveux, de la peau...

### b) Évaluation alimentaire et suivi diététique

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement staturo-pondéral adéquat et un équilibre métabolique optimal, mais aussi une vie sociale et scolaire adaptées. 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 éventuelles complications dès leur apparition.

A chaque consultation, les apports alimentaires afin seront évalués de déterminer les objectifs nutritionnels du patient. Les apports devront éviter toute(s) carence(s), éviter un catabolisme, mais aussi les excès de nutriments.

Les consultations diététiques régulières en présentiel ont pour objectif :

- 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 :
  - par une évaluation alimentaire précise, à l'aide d'un relevé alimentaire
  - par le suivi des paramètres anthropométriques qui sont primordiaux et permettront d'adapter l'apport énergétique, les VMO

- en repérant tout risque de dénutrition en s'assurant du respect de la prescription médicale en parts de leucine, en énergie et de la couverture en VMO
  - en réévaluant la nécessité d'un complément nutritionnel en nutrition entérale sur un temps plus ou moins long selon le cas, avec une éducation continue à la gestion de la nutrition entérale par une infirmière formatrice.
  - en repérant l'apparition de troubles de l'oralité : réflexe nauséux facile (nourrisson), refus alimentaire, tri sur la texture...
  - en répondant aux demandes concernant le régime (recettes, adaptation de menu, diverses astuces qui facilitent la mise en place du régime...),
  - en aidant à préparer les séjours scolaires et voyages à l'étranger
  - en renouvelant les ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du mélange d'acides aminés
  - en mettant à jour les régimes d'urgence et de semi-urgence notamment au niveau énergétique
  - en discutant des derniers épisodes de décompensation gérés à domicile, du déroulement du régime au domicile et de son impact sur la vie familiale
  - en assurant une formation aux structures d'accueil et/ou scolaire du patient (crèche, école, internat, famille d'accueil etc.)
- De proposer au patient et à sa famille l'entrée dans un programme d'ETP pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement, et favoriser les changements de comportement dans le but d'optimiser l'observance et d'essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur sa vie sociale.

c) Examens complémentaires : biologie, imagerie

Un bilan nutritionnel biologique est recommandé tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :

- Examens sanguins :
  - Hémogramme
  - Glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine
  - Albumine, pré-albumine
  - Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines
  - 25 OH vitamine D
  - Vitamine B12 sérique, folates sériques
  - Ferritine, coefficient de saturation de la transferrine
  - zinc et sélénium sériques, cuivre, manganèse
  - Chromatographie complète des acides aminés plasmatiques
- Examens urinaires :
  - Calcium et créatinine (rapport Calcium/créatinine U)
  - Protéinurie (rapport protéine/créatinine U)
- Examens d'imagerie :
  - Age osseux tous les 2 à 3 ans (ou plus souvent selon contexte)
  - Ostéodensitométrie tous les 3 à 5 ans à partir de l'âge de 6 ans.

- IRM cérébrale, avec spectroscopie si disponible : peut être proposée en fonction de la clinique et de l'évolution.

- Examens à l'appréciation du médecin référent, selon orientation clinique :
  - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, TP)
  - Cholestérol, triglycérides
  - Profil des acides gras essentiels
  - Folates intra-érythrocytaires
  - Homocystéine, acide méthylmalonique plasmatique (carence en B12)
  - Carnitine libre et totale
  - bilan hormonal, au besoin
  - échographie hépatique si point d'appel.

### 3. Évaluations du développement psychomoteur et évaluation neuropsychologique

Une évaluation régulière du développement psychomoteur de l'enfant est essentielle. Si les étapes du développement psychomoteur sont suivies par le pédiatre traitant dans la petite enfance, des consultations auprès d'un psychologue et/ou d'un neuropsychologue permettent de suivre le développement psychologique et cognitif tout au long de l'enfance et de l'adolescence, puis à l'âge adulte.

L'évaluation de l'oralité et des praxies buccales est souvent nécessaire, en cas de signes d'anorexie ou de recours à une nutrition entérale. Une évaluation orthophonique précoce est intéressante.

Les bilans psychométriques permettent de préciser le quotient développemental puis l'efficacité de l'enfant, de dépister les difficultés éventuelles, d'orienter le patient et sa famille vers une prise en charge adaptée (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie, etc.). Ces bilans utilisent des échelles adaptées à l'âge, allant du Brunet-Lézine dans la petite enfance, aux différentes échelles de Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS).

L'évaluation psychologique permet également de faire le lien avec le milieu scolaire et professionnel (adaptations scolaires, orientation professionnelle etc.).

Une évaluation à chaque étape importante du développement et de la scolarité est recommandée : 3-4 ans (entrée en maternelle), 6-7 ans (entrée au cours préparatoire), 11-12 ans (entrée au collège), 15-16 ans (entrée au lycée), et adulte.

Un bilan neuropsychologique, quand il est possible (après l'entrée à l'école), permet une évaluation exhaustive du fonctionnement exécutif, basée sur un questionnaire BRIEF (Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives), et des tests de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives, dans leurs versions actualisées et adaptées à l'âge du patient.

En fonction des éléments cliniques, d'éventuelles plaintes familiales et scolaires, l'évaluation cible différents domaines cognitifs à l'aide de tests neuropsychologiques spécifiques (langage, visuo-perception, traitement spatial, motricité fine, mémoire) et en coordination avec les professionnels qui suivent l'enfant en prise en charge régulière (orthophoniste, psychomotricienne, CAMSP, SESSAD, etc.).

#### 4. Soutien psychologique et évaluation psychologique (qualité de vie)

Du fait de la lourdeur du traitement de la maladie chronique, des évaluations régulières de la qualité de vie du patient sont nécessaires. L'accompagnement par une psychologue est le plus souvent souhaitable pour le patient comme pour les aidants.

L'alimentation est un paramètre important de la qualité de vie car les repas sont des temps sociaux.

La prise en compte de la qualité de vie des patients et des familles, et plus particulièrement de ses déterminants, est un élément essentiel dans la prise en charge de ces patients avec une maladie chronique : cela concerne l'adaptation scolaire, professionnelle, sociale et familiale mais aussi l'autonomie du patient.

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

#### 5. Prise en charge du handicap

Le coma néonatal, avec l'œdème cérébral, peut avoir entraîné des séquelles neuro-développementales de degrés variables.

La prise en charge du handicap se fait avec un médecin de rééducation fonctionnelle en cas de troubles moteurs, avec raideurs, spasticité, syndrome pyramidal ou extra-pyramidal, impotence fonctionnelle, etc... Une évaluation kinésithérapeutique, orthopédique et ergonomique sera faite si c'est le cas, pour adapter l'appareillage (coque, verticalisateur, siège, matelas de bain, etc..), les attelles, des traitements anti-spastiques ou anti-dystoniques, etc...

Des troubles de l'oralité, une éventuelle atteinte motrice séquellaire de la sphère orale, ou des troubles du comportement alimentaire, peuvent nécessiter le recours à une alimentation entérale sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie.

La prise en charge précoce des troubles de l'oralité par une rééducation orthophonique et psychologique intensive permet de dépister et traiter cette problématique qui touche près d'un tiers des patients suivis pour une leucinoïse.

Le handicap peut être aussi plus subtil, avec des troubles neuro-visuels ou de la motricité fine, nécessitant une prise en charge en ergothérapie (pour adapter le quotidien au domicile et à l'école) et en orthoptie, notamment pour accompagner des acquisitions neurovisuelles (graphisme, lecture, calculs).

Un certificat médical est mis à jour de façon annuelle auprès de la MDPH pour une adaptation de l'appareillage, du domicile, de la scolarité.

#### 6. Complications et prise en charge

##### a) Neurologique, psychiatrique

Les complications neurologiques de la leucinoïse résultent de :

- séquelles du coma initial avec des lésions neurologiques plus ou moins sévères



- séquelles des décompensations ultérieures, surtout celles compliquées par des troubles de la conscience ou de la vigilance et nécessitant une prise en charge réanimatoire
- troubles du développement cognitif, en rapport avec un équilibre métabolique chroniquement instable et une toxicité chronique de la leucine.

La prise en charge est rééducative, motrice dans les cas les plus sévères avec un polyhandicap, ou langagière/neuro-visuelle et centrée sur les acquis scolaires dans le cas du trouble cognitif ou des apprentissages.

Une épilepsie séquellaire peut compliquer le tableau en cas de lésions constituées, comme dans toute atteinte acquise du système nerveux central. L'épilepsie n'est pas spécifique de la leucinose. Tout épisode paroxystique, ou apparition de symptômes plus frustes tels que des absences ou une régression scolaire, doivent faire réaliser un électroencéphalogramme de sieste.

Une symptomatologie psychiatrique est décrite, chez certains patients, au cours de l'évolution chronique de la maladie. Elle concerne surtout les adolescents et jeunes adultes pour près de 30% à 86% des patients, avec surtout une prédisposition au trouble anxio-dépressif. Les décompensations métaboliques aiguës peuvent aussi se manifester par des épisodes paroxystiques psychiatriques (accès maniaques, dépression, etc.). Détecter ces symptômes et assurer un suivi psychiatrique est essentiel.

#### b) Croissance

Les patients atteints de leucinose traités par régime hypoprotidique strict peuvent avoir un retentissement sur leur croissance staturale. Une surveillance régulière de la croissance à chaque visite est nécessaire. Les suppléments en acides aminés essentiels et les apports en leucine doivent être adaptés régulièrement afin d'éviter toute carence. Un avis en endocrinologie pédiatrique sera proposée en cas de ralentissement significatif de la croissance.

La surveillance de la croissance pondérale et de l'indice de masse corporelle, visera à anticiper ou corriger les déficits ou les excès de prise de poids.

#### c) Ostéopénie

Une atteinte osseuse de type ostéoporose est un risque lié au régime hypoprotidique strict. Elle est d'origine multifactorielle, et peut être la conséquence d'un déficit en calcium ou en vitamine D, d'une activité physique insuffisante mais également (voire surtout) liée au type de régime de ces patients. En conséquence, la densitométrie osseuse doit faire partie de la surveillance systématique des patients atteints de leucinose.

Après l'âge de 10 ans, des antécédents de fractures seront systématiquement recherchés pour ne pas passer à côté d'une ostéoporose débutante. Ils seront considérés comme cliniquement significatifs selon le nombre de fractures d'os longs :  $\geq 2$  avant 10 ans ou  $\geq 3$  avant 19 ans (Def. ISCD 2013

<https://clicktime.symantec.com/39RYHjUTvafsk5223Zy1oEF6H2?u=https%3A%2F%2Fwww.iscd.org%2Fofficial-positions%2F2013-iscd-official-positions-pediatric%2F>).

Le suivi de la minéralisation osseuse par une absorptiométrie régulière (tous les 3 à 5 ans entre 6 et 20 ans) est recommandé. La surveillance sera poursuivie à un rythme qui sera adapté aux résultats antérieurs de chaque patient.

Si une ostéopénie ou une ostéoporose sont mises en évidence, la prise en charge nécessitera d'optimiser les apports de calcium et de vitamine D, et de favoriser l'activité physique. Les traitements spécifiques de l'ostéoporose (par exemple les Biphosphonates) ne seront envisagés que dans des cas très particuliers et après avis auprès d'équipes spécialisées.

#### d) Carences nutritionnelles

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, en particulier associées aux faibles taux de leucine et/ou d'isoleucine. Une carence en oligoéléments (en particulier en Zinc) doit également être recherchée et traitée. Chez les nourrissons, l'état de la peau (érythème fessier, desquamations) et des phanères (cheveux et ongles cassants) sont des signes de carences en acides aminés essentiels ou en oligoéléments. Ces complications cutanées sont des complications d'un régime mal équilibré qui disparaissent totalement lorsque les carences d'apport sont prévenues.

## 7. ETP

Le régime hypoprotidique drastique comme traitement principal de cette maladie transforme l'acte banal de s'alimenter en un acte de soin pluriquotidien et obligatoire pour le maintien en bonne santé de la personne atteinte. La dimension psycho-affective liée à l'alimentation interfère sur la régularité du suivi à long terme de ce traitement. Celui-ci requiert des capacités d'anticipation et de gestion des imprévus pour éviter les écarts de régime susceptibles d'entraîner un déséquilibre des taux sanguins de leucine, voire un épisode aigu de décompensation. Il constitue un frein important dans les étapes de la socialisation du patient, de son plus jeune âge jusqu'à l'âge adulte et nécessite un accompagnement psycho-social du patient et de sa famille.

L'éducation et la formation sont réalisées initialement auprès de l'entourage familial proche, des aidants familiaux, puis du patient lui-même, dès que son âge le permet ; ce sont des éléments indissociables de son parcours de soins, avec des moments-clés en fonction de son âge, de l'évolution de la maladie et de ses projets de vie.

Le programme éducatif vise à rendre autonomes les parents dans un premier temps, dans la gestion de la maladie et du traitement de leur enfant, puis très progressivement le patient, par l'acquisition de compétences d'auto-soins (savoir/savoir-faire/faire) et de compétences d'adaptations (savoir-être).

Ce programme associe informations et activités sur les thématiques suivantes :

- les mécanismes physiopathologiques de la maladie : la digestion, le métabolisme des protéines, le catabolisme des acides aminés
- les principes du traitement de base : les apports d'une alimentation « normale », la nécessité d'une restriction à vie des apports protéiques pour répondre au niveau de contrôle métabolique fixé, l'enseignement d'un moyen pour gérer les apports quotidiens de leucine, le

- rôle des mélanges d'acides aminés sans ramifiés et des aliments hypoprotidiques, la gestion des différents régimes, la gestion de la supplémentation en valine et isoleucine
- les principes du traitement d'urgence
  - l'apprentissage des prélèvements sanguins à domicile, en routine (sur papier buvard) et en phase aigüe (prélèvement en urgence sur micro-tube)
  - le repérage et la gestion des situations à risque de décompensation
  - le circuit des ordonnances des produits et aliments diététiques nécessaires au régime, et la gestion de leurs stocks à domicile.
  - les complications potentielles de la maladie
  - la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles
  - l'insertion scolaire puis professionnelle
  - l'aspect génétique et planification d'une future grossesse
  - la contraception et la planification de grossesse pour les patientes et leurs conjoints
  - la nécessité d'une surveillance nutritionnelle et médicale accrue pour la grossesse des patientes
  - l'apprentissage des bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur Internet. L'accès à l'information des familles et du patient doit être facilité en remettant des documents quand ils existent, et en indiquant des références de sites internet (Orphanet, Filière G2M, Tous à l'école,...).
  - les aspects sociaux et droits des patients et des familles

## 8. La transition enfant-adulte

La transition d'un jeune patient, du suivi pédiatrique au suivi adulte, devrait commencer vers l'âge de 12 ans pour préparer l'adolescent (et sa famille) en travaillant son autonomie et sa confiance en soi, afin qu'il soit apte à repérer et gérer les situations à risque de décompensation. Il faudra aussi s'assurer de la formation aux situations d'urgence des aidants familiaux (conjoints ...) même si le patient est autonome. Des consultations de transition (consultation conjointe avec pédiatre, médecin adulte, diététicien(ne)s, psychologue...) pourront être planifiées.

Le changement d'équipe vers des spécialistes adultes doit être préparé : maintien d'un suivi médical et diététique spécialisé. Cependant, les équipes adultes spécialisées sont rares, ce qui impose parfois au patient des changements de structure hospitalière (pour le suivi et pour la prise en charge des décompensations) ou alors de poursuivre le suivi dans leur service pédiatrique référent.

Des recommandations de bonnes pratiques pour une transition réussie sont disponibles sur le site internet de la filière G2M.

## XI> Prise en charge sociale

1. Aides sociales
  - a) Par la sécurité sociale

Les patients atteints de leucinose 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).

Le protocole de soins pourra être rempli par le spécialiste hospitalier. A partir de 16 ans, ce protocole pourra également être rédigé par le médecin traitant. Ce protocole devra toujours être accompagné d'une aide au remplissage du PIREs, document indispensable pour que l'ALD puisse être accordée par la CNAMTS [Annexe 13].

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.

#### b) 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).

#### c) Par la MDPH (maison départementale des personnes handicapées)

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 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/parent y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie.

## 2. Scolarisation

L'enfant scolarisé peut prendre ses repas à la cantine scolaire mais les contraintes du régime rendent 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. Le risque de décompensation aiguë lié à l'alimentation doit être expliqué à l'établissement scolaire, et le protocole d'urgence remis avec le PAI [Annexe 14].

En cas de handicap ou de difficulté scolaire, la scolarisation des enfants atteints de leucine est celle de tout enfant malade et/ou handicapé. Il 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 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).

L'enfant atteint de leucine 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 de leucinose sont le plus souvent dans l'impossibilité de bénéficier de vacances sans l'accompagnement des parents.

### 3. Vie professionnelle

La majorité des patients atteints de leucinose peuvent travailler en milieu ordinaire. En fonction d'éventuels troubles neurologiques ou psychiatriques, ils pourraient travailler 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.

### 4. Place des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les 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](http://www.orpha.net).

### 5. Voyages

Les patients atteints de leucinose peuvent voyager à condition de respecter certaines précautions. La 1<sup>ère</sup> précaution est de choisir un lieu de vacances disposant d'un accès rapide à des structures permettant de prendre en charge des patients atteints de leucinose. La programmation d'un voyage doit être anticipée, et discutée au préalable en consultation avec le médecin spécialiste qui suit le patient.

En raison de la sévérité possible des décompensations de leucinose, les voyages dans des pays dont les infrastructures hospitalières ne permettent pas leur prise en charge, sont déconseillés.

Une consultation peu de temps avant le départ est souhaitable. Un prélèvement pour leucinémie sera effectué afin d'obtenir le résultat avant le départ. La consultation est l'occasion de s'assurer des points spécifiques suivants :

- Le patient dispose d'un certificat de prise en charge en urgence avec les coordonnées de l'équipe métabolique le prenant habituellement en charge, comportant les régimes de croisière et d'urgence à jour.
- Les parents emporteront tous les produits nécessaires (médicaments, mélange d'acides aminés, gélules de valine et isoleucine, produits glucido-lipidiques et hypoprotidiques, matériel pour la réalisation des buvards et des microtubes).
- La pharmacie / l'AGEPS doit délivrer les médicaments et les produits spéciaux en quantité suffisante pour couvrir la totalité de la durée du séjour avec une marge de sécurité.

- L'ordonnance (médicaments notés en DCI) et un certificat doivent être remis aux parents pour le passage des médicaments/produits spéciaux en douane, et 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 la prise en charge en urgence d'éventuelles décompensations.
- 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 de leucinose, avec une vigilance particulière sur les risques de gastroentérite (fréquents dans certains pays) pouvant entraîner une décompensation. En termes d'organisation, il est conseillé de répartir les médicaments et produits spéciaux dans deux bagages afin d'anticiper la perte ou le vol.

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 accompagnés 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.

## **XII> Grossesse et leucinose**

1. Mère (non leucinose) enceinte d'un fœtus atteint de leucinose
  - a) Conseil génétique et diagnostic prénatal

Un couple ayant un enfant atteint de leucinose se pose légitimement des questions sur leur risque d'avoir d'autres enfants malades. Une consultation génétique doit être proposée à tous les couples ayant eu un enfant atteint de leucinose, qu'un nouveau projet de grossesse soit clairement formulé ou non.

La leucinose est une maladie génétique autosomique récessive. Il pourra être proposé un diagnostic prénatal (DPN) en début de grossesse par une étude génétique, voire un diagnostic pré-implantatoire (DPI) selon la demande de la famille. Connaître le génotype du fœtus aura deux finalités :

- la leucinose, bien que traitable, est une maladie grave pour laquelle un risque vital à chaque décompensation persiste malgré un traitement bien conduit. Les modalités de DPN seront évaluées au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) si la question d'une éventuelle interruption de grossesse en cas de fœtus atteint s'est posée lors de l'entretien de génétique avec les parents.
- anticiper la prise en charge à la naissance, que le fœtus soit atteint ou non. Avec un génotype non malade, le nouveau-né ne sera pas médicalisé.

#### b) Suivi de grossesse (fœtus leucinose ou de statut non défini) et accouchement

Il n'y a pas de manifestation anténatale de la leucinose, le placenta permettant le passage vers la mère de la leucine en excès chez le fœtus, mère dont l'enzyme BCKDH suffira pour éviter toute élévation du taux de leucine plasmatique. La grossesse sera suivie de manière standard, sans précaution particulière en dehors de l'anticipation de la prise en charge du nouveau-né à la naissance.

La nécessité de prise en charge métabolique du nouveau-né impactera l'accouchement sur deux aspects :

- l'accouchement doit avoir lieu idéalement dans l'hôpital du centre spécialisé en métabolisme, ou dans une maternité de proximité, puis un transfert immédiat vers le centre métabolique. Bien que les manifestations cliniques de la leucinose chez le nouveau-né ne surviennent pas avant 3-4 jours de vie, la prise en charge doit débiter dès les premières heures de vie.
- il est conseillé de programmer l'accouchement en début de semaine (lundi ou mardi), en particulier si le génotype du nouveau-né n'est pas connu, pour s'assurer de la disponibilité des équipes métaboliques et biochimiques.

La grossesse sera un temps pour :

- permettre l'organisation et la mise en contact des différents intervenants (médecin métabolicien, diététicienne de métabolisme, pédiatre de maternité, obstétricien et anesthésiste, généticien si non réalisé avant la grossesse) qui interviendront pour le nouveau-né, selon le protocole de prise en charge établi par le pédiatre métabolicien (cf. chapitre 4).
- que les parents rencontrent les différents intervenants afin de recevoir des explications sur chaque étape de la prise en charge autour de l'accouchement et des jours suivants.

## 2. Grossesse chez une femme leucinose.

### a) Conseil génétique

Un couple dont au moins l'un des parents est atteint de leucinose peut se poser légitimement des questions sur leur risque d'avoir un enfant ayant cette même maladie. Si les parents ne sont pas apparentés, la probabilité que le bébé à naître ait une leucinose est extrêmement faible. Ce niveau de risque sera discuté lors d'une consultation de génétique, systématiquement proposée avant le projet de grossesse.

Cependant si les deux parents sont atteints de leucinose, ils ne pourront transmettre à leur enfant que des allèles mutés, et les enfants seront donc obligatoirement atteints de leucinose.

#### b) Informations générales sur la grossesse chez les femmes atteintes de leucinose

Toute adolescente avec leucinose doit bénéficier d'information et de discussion sur la sexualité, la contraception, la fertilité, la grossesse, et l'hérédité de sa maladie. Il y a encore peu de grossesses rapportées dans la littérature chez des femmes atteintes de leucinose. De l'analyse bibliographique actuelle, ressortent les points suivants :

i/ Sur le plan gynécologique, il n'est pas rapporté de problème de fertilité secondaire à la leucinose ou son traitement.

ii/ Sur le plan obstétrical, la leucinose n'est pas une condition qui a un impact connu sur les comorbidités des grossesses, sur la voie d'accouchement ou leurs complications.

La prise en charge de la patiente par l'équipe de la maternité sera la même que pour une grossesse de la population générale. Une adaptation sera cependant nécessaire : le traitement diététique devra se poursuivre à toutes ces étapes, sous la responsabilité de l'équipe de métabolisme. En cas de mise à jeun, les apports caloriques et les acides aminés sans ramifiés devront être prescrits (cf. chapitre 11.2.4).

iii/ Sur le plan foetal, les données de la littérature sont insuffisantes quant au risque d'embryofoetopathie en cas de décompensation avec hyperleucinémie pendant la grossesse. Il convient donc d'être prudent, et d'accroître la surveillance clinique et biologique au cours de la grossesse, à la fois pour limiter les décompensations métaboliques et éviter les carences nutritionnelles.

iv/ Sur le plan nutritionnel : le fœtus a un besoin d'anabolisme protidique élevé, d'autant plus que la grossesse avance et qu'il grossit ; par ailleurs, l'enzyme BCKDH est ubiquitaire et a toutes les chances d'être normale chez lui. Avec l'avancement de la grossesse, les taux de leucine plasmatique vont progressivement baisser, permettant une augmentation des apports en protéine chez la patiente tout en gardant un équilibre métabolique dans les objectifs.

v/ Sur le plan de la leucinose : la grossesse est une situation à risque de décompensation, en particulier au premier trimestre du fait des nausées et vomissements qui peuvent restreindre les apports caloriques, mais aussi en per et post-partum, puisque l'accouchement et l'involution utérine du post-partum précoce sont responsables d'un catabolisme protidique. Un protocole de prise en charge encadrant l'accouchement sera donc rédigé par le service de métabolisme référent de la patiente, remis et discuté avec l'équipe de la maternité (obstétricien et anesthésiste).

#### c) Prise en charge diététique avant et pendant la grossesse.

##### **Pré-requis**

Tout projet de grossesse, doit être discuté avant le début effectif de celle-ci, afin que le contrôle métabolique soit optimisé avant même la conception. La grossesse ne sera médicalement autorisée que lorsque les taux plasmatiques de leucine seront de manière stable dans les objectifs thérapeutiques, entre 2 et 5 mg/dL (150 - 400  $\mu$ mol/L) pendant au moins 4 semaines. Cette surveillance, au moins hebdomadaire, des taux sera poursuivie pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement. L'objectif sera d'éviter la survenue de taux élevés pendant la grossesse, mais également d'éviter les taux trop bas : la leucine étant un acide aminé essentiel, sa carence pourrait altérer la croissance foetale. Des bilans biologiques au moins trimestriels permettront de suivre l'état nutritionnel de la patiente.

A côté de cette prise en charge diététique, les échographies anténatales suivront la croissance du fœtus. Leur rythme suivra les recommandations usuelles de surveillance dans la population générale pour une grossesse classique. Néanmoins, cette surveillance échographique sera rapprochée en cas d'élévation des taux de leucine.



### **Les apports en leucine**

Hors grossesse et au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, les apports protidiques conseillés de la population générale sont de 0.83g de protéine/kg/j: chez une patiente leucinose, ils seront couverts par l'association de protéines naturelles et d'un mélange d'acides aminés.

Pour une grossesse dans la population générale, l'EFSA 2017 et l'ANSES 2019 recommandent d'augmenter les apports quotidiens en protéine de + 9 g au 2<sup>ème</sup> trimestre et de + 28 g au 3<sup>ème</sup> trimestre.

Pour la leucinose, l'adaptation des apports protidiques au fil de la grossesse se fera :

- sur le calcul des besoins minimaux pour l'âge de la grossesse,
- sur les taux de leucine plasmatique hebdomadaires,
- sur les résultats de CAA plasmatique (mesure des acides aminés essentiels) compte tenu que l'anabolisme peut être différent chez chacune des patientes.

Ces augmentations d'apports se répartiront entre des apports supplémentaires en protéines naturelles et des apports supplémentaires en mélange d'acides aminés sans leucine.

L'augmentation de la demande en leucine peut dépasser ce qui est réalisable avec les aliments autorisés dans le régime habituel de leucinose. Afin de ne pas bouleverser le régime et le vécu de ce régime, nous conseillons d'augmenter les apports en leucine/protéine sous une forme symboliquement neutre et facilement quantifiable : poudre de protéine, poudre de lait ou poudre d'œuf.

Dès la fin de la grossesse et de l'allaitement ces compléments seront arrêtés pour revenir instantanément au régime habituel d'avant grossesse.

### **Les besoins énergétiques**

Une insuffisance d'apports énergétiques entraîne un risque de catabolisme et donc d'augmentation des taux de leucine. Il faudra veiller au maintien d'un poids de forme en période préconceptionnelle et à éviter la perte de poids.

L'enquête diététique pourra veiller à ce que les apports énergétiques quotidiens augmentent dans des proportions semblables à celles préconisées en théorie au cours d'une grossesse classique : + 70 Kcal au 1<sup>er</sup> trimestre, + 260 Kcal au 2<sup>ème</sup> trimestre, + 500 Kcal au 3<sup>ème</sup> trimestre.

### **Les suppléments et surveillances nutritionnelles**

Un apport suffisant en DHA est souhaitable pendant la grossesse (200 mg/j). Cette supplémentation pourra être effectuée via le choix de mélanges d'acides aminés contenant du DHA voire par supplémentation spécifique.

Comme pour toute femme désirant une grossesse, une supplémentation en acide folique (400 µg/j) doit être prescrite avant et pendant les 12 premières semaines de grossesse et ce, en plus des apports en folates contenus dans le mélange d'acides aminés.

Un suivi biologique à visée nutritionnelle devra être réalisé avant la grossesse, en début de grossesse, et au minimum tous les trois mois. Les dosages recommandés sont (à adapter selon le contexte):

- NFS plaquettes,
- ferritine,
- zinc, sélénium,
- acide folique, vitamine B12,
- Chromatographie des acides aminés plasmatiques

Carnitine libre et totale  
Homocystéine totale plasmatique\*  
et, si possible, l'acide méthylmalonique (MMA) plasmatique\*.  
\* si risque de carence en vitamine B12

Des suppléments nutritionnels seront prescrits au cas par cas en fonction des déficits mis en évidence.

### **Les nausées et vomissements de début de grossesse**

Chez la femme enceinte atteinte de leucine, la survenue de nausées et de vomissements constitue un risque de décompensation métabolique par carence calorique. Les conseils pouvant être donnés sont :

- fractionnement de l'alimentation
- prise de suppléments caloriques sans protéine
- prise d'anti émétique

Si malgré ces mesures, une décompensation est à craindre, ou s'amorce, du fait d'apports caloriques insuffisants, une hospitalisation sera rapidement envisagée pour observation et discussion d'un recours à une nutrition entérale pour les acides aminés et une perfusion pour les apports énergétiques.

#### d) Prise en charge métabolique de l'accouchement

L'accouchement et le post partum sont particulièrement à risque de décompensation. C'est pourquoi, idéalement, l'accouchement doit avoir lieu à proximité d'un centre de référence en métabolisme.

Durant toute cette période à risque, des taux de leucine seront réalisés au moins quotidiennement, dès l'arrivée de la patiente. Un certificat avec protocole précis doit avoir été établi avant l'accouchement et transmis à l'équipe d'obstétrique et d'anesthésie (type protocole d'urgence). Selon les cas, un déclenchement de l'accouchement en début de semaine pourra être envisagé.

Proposition de protocole de prise en charge autour de l'accouchement :

A partir de la mise à jeun en vue de l'accouchement, il convient de mettre en place un régime d'urgence.

1. par voie intraveineuse :

- PAS DE PROTEINE NATURELLE, c'est-à-dire arrêt de toute alimentation.
- Perfusion de
  - sérum glucosé à 10% (G10%) avec des électrolytes dont NaCl 5g/L au débit de 100 – 120 mL/h
  - lipides 20% (ex. Smof, Intralipides ou équivalents) à 16 – 20 mL/h.

S'il est impossible de perfuser la patiente, discuter avec l'anesthésiste de passer les éléments de cette perfusion sur une sonde nasogastrique ou de poser une voie centrale.

2. par voie orale / entérale

- Mélange d'acides aminés pour leucine à poursuivre par voie orale ou entérale (ou par voie intraveineuse lorsque la formulation IV sera commercialisée) à la dose de 1,5 à 2 g d'acides aminés/Kg/j (! non pas 2g/Kg/j de poudre), et réparti en prises toutes les 4 à 6 h. En cas de vomissements ou de signes de gravité : Passer ce mélange en nutrition entérale continue

- Supplémentation en valine et isoleucine (gélules de 50mg per os) : 200mg x 4/j de chaque.

La perfusion est à poursuivre jusque dans le post-partum. Elle ne sera arrêtée que lorsque la patiente aura repris et toléré l'alimentation par voie orale, dont l'apport en leucine sera guidé par les taux plasmatiques, et devrait aboutir en quelques jours à son régime de croisière habituel d'avant grossesse.

#### e) Prise en charge médicale du nouveau-né

Si les parents ne sont pas apparentés, la probabilité que le bébé à naître ait une leucinose est extrêmement faible. Il pourra être pris en charge par l'équipe de la maternité, comme les autres nouveau-nés, et il sera nourri par un lait adapté à son terme ou par allaitement maternel. Par principe, un taux de leucine plasmatique en urgence sera réalisé à J3 de vie chez le nouveau-né.

Dans les cas où le risque de leucinose chez le nouveau-né serait plus important, les protocoles de prise en charge à la naissance du chapitre 4.4 seront appliqués.

#### f) Allaitement maternel

La leucinose maternelle n'est pas une contre-indication à l'allaitement. Il n'y a pas de données sur la composition en leucine du lait des femmes leucinose. Cependant, les enfants sains de mère atteinte de leucinose peuvent métaboliser la leucine contenue dans le lait maternel.

Pendant la lactation, dans la population générale, les besoins quotidiens en protéines augmentent de + 19 g de 0 à 6 mois et + 13 g au-delà de 6 mois. L'apport énergétique quotidien doit également être suffisant (+ 500 Kcal en moyenne).

Le post-partum immédiat est cependant une circonstance catabolisante, à risque de décompensation métabolique, non compensée par une lactation encore balbutiante.

Nous conseillons donc dès la reprise alimentaire post accouchement de reprendre les apports en leucine d'avant grossesse. Au cours des semaines suivantes, il s'agira d'adapter les apports alimentaires en leucine et en mélange d'acides aminés, en suivant l'évolution des taux de leucine sanguins hebdomadaires, selon les mêmes modalités que pendant la grossesse. La surveillance biologique nutritionnelle sera poursuivie sur un rythme au minimum trimestriel.

#### g) Contraception

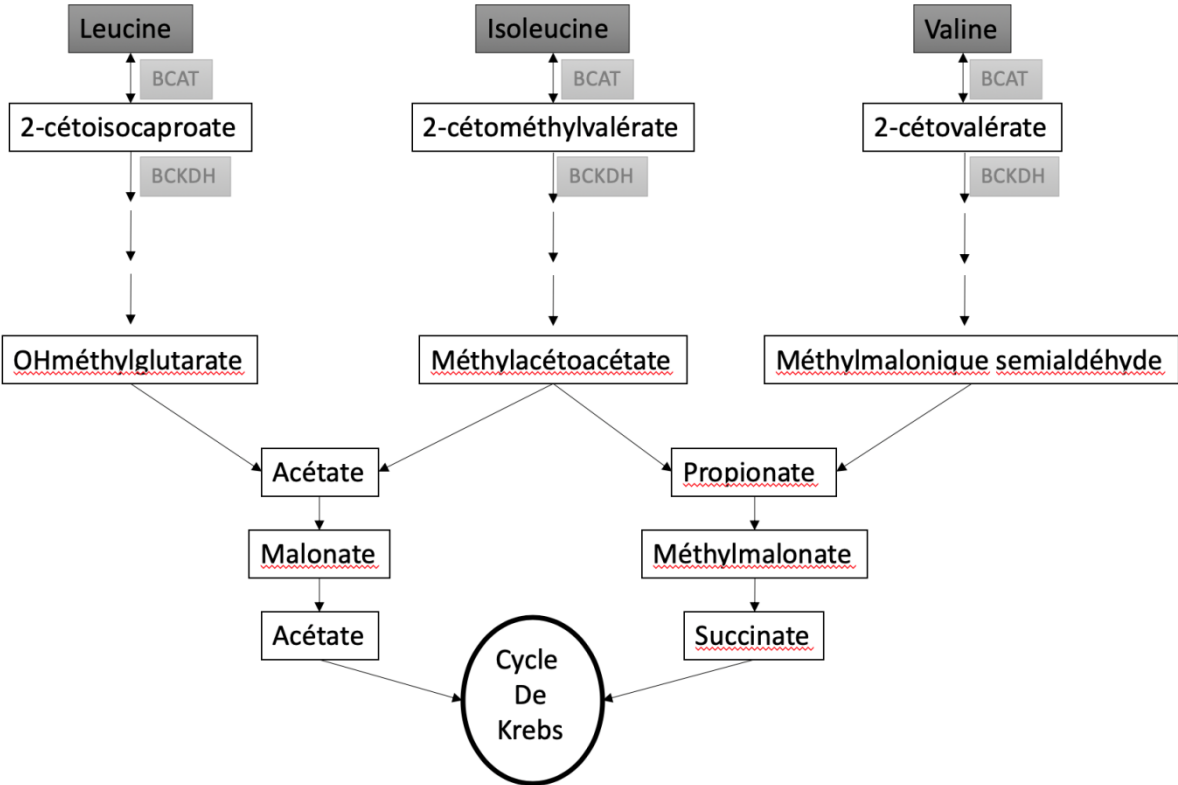
Les questions relatives à la grossesse, à la contraception et à la vie sexuelle doivent être abordées à l'adolescence, en insistant sur les risques spécifiques de la grossesse chez une femme atteinte de leucinose.

Aucune contre-indication (spécifique de la maladie) à l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez les patientes atteintes de leucinose 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 oestroprogestatifs pourraient être discutés.

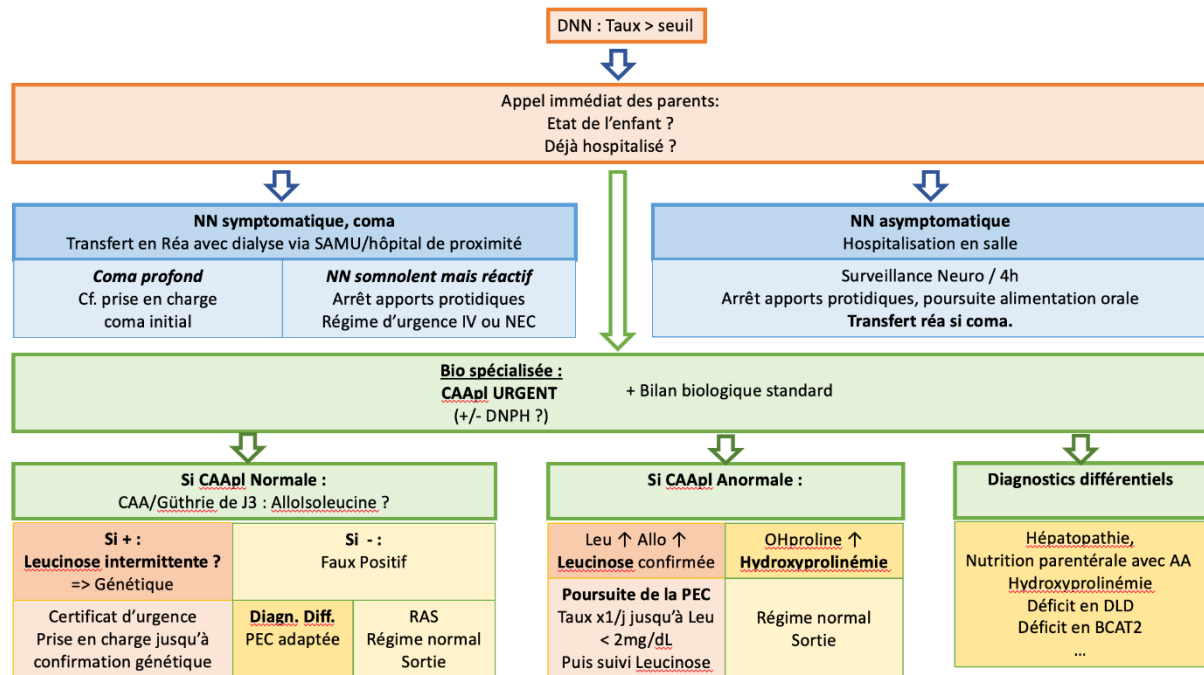
XIII> Annexes

Annexe 1 : Voie métabolique de la dégradation des acides aminés ramifiés



## Annexe 2 : Arbre décisionnel clinique du nouveau-né dépisté par CRDN à la naissance

### Proposition de Prise en Charge d'un nouveau-né suspect de Leucinose au Dépistage Néonatal



Légende : AA : mélanges d'acides aminés sans ramifiés ; Allo : Alloisoleucinémie ; BCAA : Branched-chain Amino-acids (acides aminés ramifiés) ; CAAP : chromatographie des acides aminés plasmatique ; DNN : Test de diagnostic néonatal ; G : apports glucidiques ; Ile : L-isoleucine ; L20% : solution intraveineuse de lipides concentrés à 20% ; Leu : leucine ; NN : Nouveau-né ; OHProline : hydroxyproline ; PEC : Prise en charge ; RAS : rien à signaler ; RU : régime d'urgence (hypercalorique, sans protéine, supplémenté en acides aminés sans ramifiés ; Val : L-valine.

### Annexe 3 : Liste de mélanges d'acides aminés sans ramifiés et composition

Cette liste n'est pas exhaustive et correspond aux produits retenus (au 09 juin 2020) par la Commission d'alimentation de la CNAMTS pour une mise à disposition par l' AGEPS.

#### **Laboratoire Nutricia :**

MSUD Anamix Infant (boite de 400g)  
(0 à 1 an) 15,5g d'AA / 100g de poudre (13,1g Ep)  
457kcal/100g

MSUD Anamix junior neutre (sachet de 36g)  
(1 à 10 ans) 33,6g d'AA / 100g de poudre (28g Ep)  
375kcal/100g

MSUD Maxamum orange (boite de 500g)  
(≥ 8 ans) 47g d'AA / 100g de poudre (39,1g Ep)  
297kcal/100g

MSUD Lophlex LQ20 fruits des bois (gourde de 125mL)  
(ados, adultes) 19,2 d'AA / 100mL de produit (16g Ep)  
96kcal/100mL

MSUD 2 secunda (boite de 500g)  
(enfants, ados, adultes) 84g d'AA / 100g de poudre (70g Ep)  
296kcal/100g

#### **Laboratoire Vitaflo :**

MSUD gel (sachet de 24g)  
(≥ 6 mois) 50g d'AA / 100g de poudre (41,6g Ep)  
338kcal/100g

MSUD express 15 (sachet de 25g)  
(enfants, ados, adultes) 72g d'AA / 100g de poudre (60g Ep)  
297kcal/100g

MSUD cooler 15 rouge (gourde de 130mL)  
(enfants, ados, adultes) 13,8g d'AA / 100mL de produit (11,5g Ep)  
75kcal/100mL

MSUD cooler 15 orange (gourde de 130mL)  
(enfants, ados, adultes) 13,8g d'AA / 100mL de produit (11,5g Ep)  
75kcal/100mL

#### Annexe 4 : Exemple de régime d'urgence pour nouveau-né

##### Exemples pour un nouveau-né de 3kg

- 60 g de Maltodextrine + 20 mL d'huile + 6 mL de NaCl à 5,85% + 6 mL de KCl à 7,46% + 8g de MSUD 2 secunda® à compléter avec de l'eau pour un volume total de 500mL (ce mélange ne couvre pas les besoins en vitamines et minéraux du nouveau-né)
- 45 g de PFD1 + 35 g de Maltodextrine + 5 mL d'huile + 8 g de MSUD 2 secunda® à compléter avec de l'eau pour un volume total de 500 mL (ce mélange couvre les besoins en vitamines et minéraux du nouveau-né)
- 85 g de Duocal Super Soluble® + 6 mL de NaCl 5,85% + 6 mL de KCl 7,46% + 8g de MSUD 2 secunda® à compléter avec de l'eau pour un volume total de 500ml (ce mélange ne couvre pas les besoins en vitamines et minéraux du nouveau-né)
- 25 g de PFD1 + 25 g de Maltodextrine + 45 g de MSUD Anamix Infant® à compléter avec de l'eau pour un volume total de 500 mL (ce mélange couvre les besoins en vitamines et minéraux du nouveau-né)

## Annexe 5 : Exemples de régimes de croisière selon l'âge

**Apports recommandés en acides aminés ramifiés, protéines, calories et volume hydrique selon l'âge.**

Âge	LEU (mg/Kg/j)	ILE (mg/Kg/j)	VAL (mg/Kg/j)	Protéine (g/Kg/j)	Calories (kCal/Kg/j)	Eau (mL/Kg/j)
0-6 mois	40-100	30-90	40-95	2,5-3,5	95-145	125-160
7-12 mois	40-75	30-70	30-80	2,5-3,0	80-135	125-145
1-3 ans	40-70	20-70	30-70	1,5-2,5	80-130	115-135
4-8 ans	35-65	20-30	30-50	1,3-2,0	50-120	90-115
9-13 ans	30-60	20-30	25-40	1,2-1,8	40-90	70-90
14-18 ans	15-50	10-30	15-30	1,2-1,8	35-70	40-60
19 ans et +	15-50	10-30	15-30	1,1-1,7	35-45	40-50

Repris de Frazier et al. Mol Genet Metab 2014.

Hors grossesse et allaitement.

### Nourrisson d'un mois, poids 3kg700

Régime de croisière à 350 mg de Leucine, 6 biberons de 90 mL

Aliments	Quantités	Leucine (mg)	Acides Aminés (g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories	Na+ (mEq)	K+ (mEq)	Ca2+ (mg)
MSUD Anamix® Infant	50g	0	8	11.5	25	230	4	6.5	205
PFD1®	20g	0	0	6.5	12	105	2.5	3.5	160
Maltodextridine	5g	0	0	0	4.5	20	0	0	0
Magic Mix®	10g	0	0	0	9	40	0.5	0	0
Guigoz Optipro1®	33g	350 (3,2g Protides)	0	9	19	170	3	5	107
Eau mesurée	460mL	0	0	0	0	0	0	0	36
Total	Qsp 540mL	350	8	27	69.5	565	10	15	508

### Nourrisson d'un mois, poids 3kg700

Régime de croisière avec allaitement, à environ 350 mg de Leucine, 3 biberons de 90 mL et 3 tétées au sein

Aliments	Quantités	Leucine (mg)	Acides Aminés (g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories	Na+ (mEq)	K+ (mEq)	Ca2+ (mg)
MSUD Anamix® Infant	50g	0	8	11.5	25	230	4	6.5	205
PFD1	20g	0	0	6.5	12	105	2.5	3.5	160
Maltodextridine	10g	0	0	0	10	40	0	0	0
Magic Mix®	5g	0	0	0	4.5	20	0	0	0
Eau mesurée	210 ml	0	0	0	0	0	0	0	16
Total biberons	Qsp 270mL	0	8	18	51.5	395	6.5	10	381
Tétées au sein	Environ 270ml	350 (3,2g Protides)	0	9.5	17.5	165	3.5	4.5	125
Total journalier		350	8	27.5	69	560	10	14.5	506



Les tétées seront proposées en alternance avec les biberons (1 tétée, 1 biberon, 1 tétée, 1 biberon, ...).

La quantité de leucine ingérée réelle ne sera pas connue. Le suivi s'effectuera avec un poids par semaine et 2 dosages sanguins par semaine : si les dosages sont bons et si l'enfant grossit correctement, connaître cette quantité de leucine n'est pas indispensable.

### **Enfant de 4 ans, poids 16 kg**

**Régime de croisière par repas :**

**30 g d'Acides Aminés (25 g d'EP), 400 mg Leucine (7,5 g de protéines naturelles), 1450 Calories, avec le système des poids moyens**

#### Petit déjeuner :

- 1,5 sachets de MSUD Anamix® junior avec de l'eau et un arôme si besoin
- 1 tranche de pain de mie hypoprotidique avec beurre et confiture ou miel

#### Déjeuner :

- 80g de Pomme de terre et 85g de légumes variés avec de l'huile ou du beurre
- 90g de pâtes hypoprotidiques cuites ou de riz hypoprotidique ou de semoule hypoprotidique avec de l'huile ou du beurre
- Assaisonner en fonction du goût de l'enfant : sel, épices, aromates, ...
- 1 fruit frais ou une compote ou des fruits au sirop
- 1 verre de boisson aromatisée aux fruits ou d'eau et de sirop ou de jus de pomme ou de raisin

#### Goûter :

- 1 sachet de MSUD Anamix® junior avec de l'eau et un arôme si besoin
- 4 biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques ou une tartine de pain hypoprotidique avec du beurre et de la confiture ou une gaufre hypoprotidique « maison » avec du sucre ou du sirop d'érable ou des crêpes hypoprotidiques avec du sucre ou du miel ou une portion de gâteau hypoprotidique « maison »

#### Dîner :

- 60g de Pomme de terre et 85g de légumes variés avec de l'huile ou du beurre
  - 90g de pâtes hypoprotidiques cuites ou de riz hypoprotidique ou de semoule hypoprotidique avec de l'huile ou du beurre
  - Assaisonner en fonction du goût de l'enfant : sel, épices, aromates, ...
  - 1 fruit frais ou une compote ou des fruits au sirop
  - 1 verre de boisson aromatisée aux fruits ou d'eau et de sirop ou de jus de pomme ou de raisin
- Avec la méthode des poids moyens, il est important de varier les légumes et les fruits proposés à chaque repas et chaque jour

### **Homme de 23 ans, Poids 80 kg, taille 185 cm**

**Régime de croisière par repas :**

**81 g d'Acides Aminés (67g d'EP), 700 mg Leucine =14 parts de leucine (13,5 g de protéines naturelles), 2800 Calories, avec le système de parts**

Petit déjeuner :

- 1,5 gourdes de MSUD Cooler®
- 8 biscottes hypoprotidiques avec beurre, confiture ou miel
- 1 brique de 200 mL de substitut de lait hypoprotidique (0,5 part de leucine)
- 1 verre de boisson sucrée

Déjeuner et dîner :

- 5,5 parts de Leucine : légumes crus/cuits et pommes de terre cuites avec huile ou beurre
- 180 g de pâtes hypoprotidiques cuites OU de riz hypoprotidique cuit OU de semoule hypoprotidique cuite avec huile ou beurre
- Sel, épices, aromates, ...
- 1 fruit frais OU une compote OU des fruits au sirop OU 1 produit « vegan » au lait de coco (<0.5 g de protéine/pot) (soit 0,5 part de leucine)
- 1 gourde de MSUD Cooler® (130 mL)

Collation :

- Des biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques ou du pain hypoprotidique avec du beurre et de la confiture ou autres aliments hypoprotidiques en fonction de la praticité du lieu de consommation (domicile, lieu de travail, lieu d'études, ...), gaufre hypoprotidique « maison » ou portion de gâteau hypoprotidique « maison »
- 1 verre de boisson sucrée
- 1 gourde de MSUD Cooler®

Sur cet exemple, 1,5 à 2 parts de leucine (75 à 100 mg Leu) sont apportées par les aliments hypoprotidiques. Il est important de noter que ces quantités de leucine ne sont plus négligeables lorsque la consommation des aliments hypoprotidiques augmente, notamment chez les adolescents et les adultes.

## Annexe 6 : Classification des aliments

Classification des aliments naturels en fonction de leur teneur protidique, de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS			ALIMENTS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
<b>ALIMENTS INTERDITS</b>  - teneur protidique pour 100 g d'aliments > 3,5g	<b>ALIMENTS CONTROLES ET/OU A CONSOMMATION INDISPENSABLE</b>  - teneur protidique pour 100 g d'aliments entre 0,5 à 3,5g - aliments apportant les protéines naturelles	<b>ALIMENTS en QUANTITES LIBRES</b>  - teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0,5 g - contribuent en majorité aux besoins énergétiques	<b>ALIMENTS en QUANTITES LIBRES</b>  - teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0,5 g - à consommer sans excès - contribuent aux besoins énergétiques
<p><b>Produits laitiers</b> <i>Lait, fromages, boissons lactées, yaourts, crèmes desserts ou glacées, entremets...</i> <i>Et dérivés : chantilly, crème fraîche...</i></p> <p><b>Viandes, poissons, œufs</b> <b>Coquillages et crustacés</b></p> <p><b>Charcuteries</b> <i>À base de viandes, poissons ou végétales</i></p> <p><b>Pain, biscottes, pâtisseries, biscuits secs, gâteaux...</b></p> <p><b>Céréales (blé, orge, seigle, avoine...) et tous les produits dérivés</b></p> <p><b>Pâtes, semoule, riz, farines et farines infantiles</b></p> <p><b>Légumes secs</b></p> <p><b>Fruits secs &amp; oléagineux</b></p> <p><b>Chocolat</b></p> <p><b>Confiseries avec protéines :</b> nougat, caramels au lait ou au chocolat, guimauves, bonbons avec gélatine, ...</p> <p><b>Bouillons concentrés de viande</b> type Viandox®, sauce soja, ...</p> <p><b>Gélatine</b></p> <p><b>Mayonnaise « maison » avec de l'œuf</b></p>	<p><b>Légumes</b> <i>Frais, en conserve ou surgelés</i></p> <p><b>Féculents</b> <i>Pommes de terre</i></p> <p><b>Fruits frais ou cuits</b> <i>Au sirop, en compote, en petit pot</i></p> <p><b>Autres</b> <i>Jus de fruits, sauces, ketchup, mayonnaise du commerce</i></p> <p><b>Lait pour nourrissons, lait maternel, lait de vache uniquement si prescrit</b></p>	<p><b>Certaines matières grasses</b> <i>Huiles, beurre, margarine</i></p> <p><b>Sucre et certains produits sucrés sans protéines (bonbons sans gélatine, glaces à l'eau)</b></p> <p><b>Sorbet sans gélatine, sans lait...</b></p> <p><b>Confiture et gelées sans gélatine, miel...</b></p> <p><b>Boissons sucrées</b> <i>Sirops de fruits, sodas, jus de pomme, raisin...</i></p> <p><b>Certaines farines : Maizena®, tapioca, arrow root</b></p> <p><b>Certains féculents :</b> vermicelles de soja, shirataki de konjac</p> <p><b>Divers</b> <i>Sel, épices, herbes aromatiques, moutarde, vinaigre, cornichons...</i></p> <p><i>Eaux plates ou gazeuses, Café, thé, chicorée</i> <i>Infusions et tisanes</i></p>	<p><b>Substituts de laitages</b> <i>Crèmes, boissons « lactées »</i></p> <p><b>Substitut de produits de panification</b> <i>Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés</i></p> <p><b>Substituts céréaliers</b> <i>Pâtes, riz, couscous, semoule</i></p> <p><b>Préparations hypoprotidiques « maison » (avec farine hypoprotidique, substitut d'œuf,...)</b></p>

## Annexe 7 : Apports nutritionnels recommandés pour les protéines

Âge	BNM (g/Kg/j)		RNP (g/Kg/j)	
	Femme	Homme	Femme	Homme
7-11 mois	1,12	1,12	1,31	1,31
12-17 mois	0,95	0,95	1,14	1,14
18-23 mois	0,85	0,85	1,03	1,03
2 ans	0,79	0,79	0,97	0,97
3 ans	0,73	0,73	0,9	0,9
4 ans	0,69	0,69	0,86	0,86
5 ans	0,69	0,69	0,85	0,85
6 ans	0,72	0,72	0,89	0,89
7 ans	0,74	0,74	0,91	0,91
8 ans	0,75	0,75	0,92	0,92
9 ans	0,75	0,75	0,92	0,92
10 ans	0,75	0,75	0,91	0,91
11 ans	0,73	0,75	0,9	0,91
12 ans	0,72	0,74	0,89	0,9
13 ans	0,71	0,73	0,88	0,9
14 ans	0,7	0,72	0,87	0,89
15 ans	0,69	0,72	0,85	0,88
16 ans	0,68	0,71	0,84	0,87
17 ans	0,67	0,7	0,83	0,86
≥ 18 ans	0,66	0,66	0,83	0,83

Grossesse et allaitement, > 18 ans		BNM (g/j)	RNP (g/j)
Femme enceinte	1er trimestre	(+) 0.52	(+) 1
	2ème trimestre	(+) 7.2	(+) 9
	3ème trimestre	(+) 23	(+) 28
Allaitement	0-6 mois post-partum	(+) 15	(+) 19
	>6 mois post-partum	(+) 10	(+) 13

Le BNM (besoin nutrition moyen) est l'apport d'un nutriment qui répond aux besoins quotidiens de la moitié des membres d'une population en bonne santé.

Le RNP (Référence nutritionnelle pour la population) est le niveau d'apport d'un nutriment susceptible de répondre aux besoins quotidiens de presque toutes les personnes d'une population en bonne santé apparente.

Source : EFSA2019 <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=fr>

## Annexe 8 : Ordonnance pour DADFMS

Liste non exhaustive de produits hypoprotidiques utilisables dans le régime des patients atteints de leucine, et pris en charge à 100% par la sécurité sociale au titre de l'ALD17 (Liste des produits disponibles à l'AGEPS – ordonnance version février 2020).

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

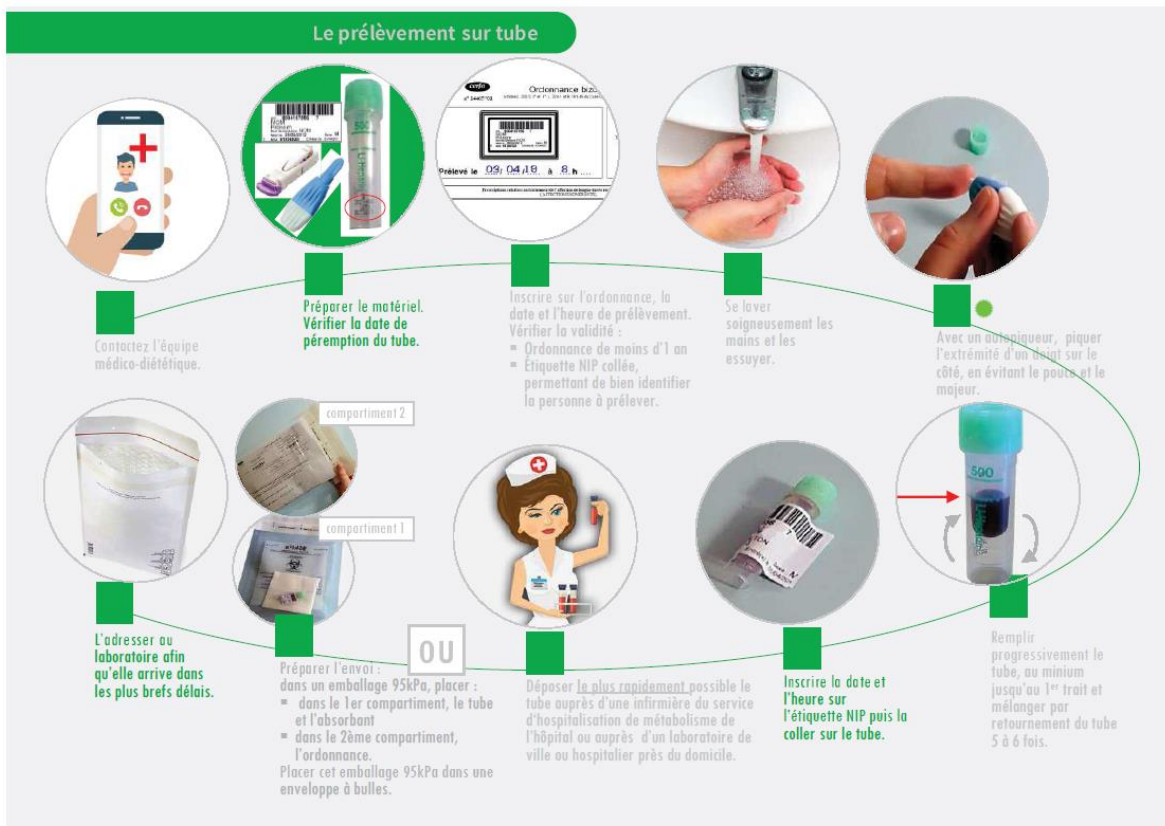
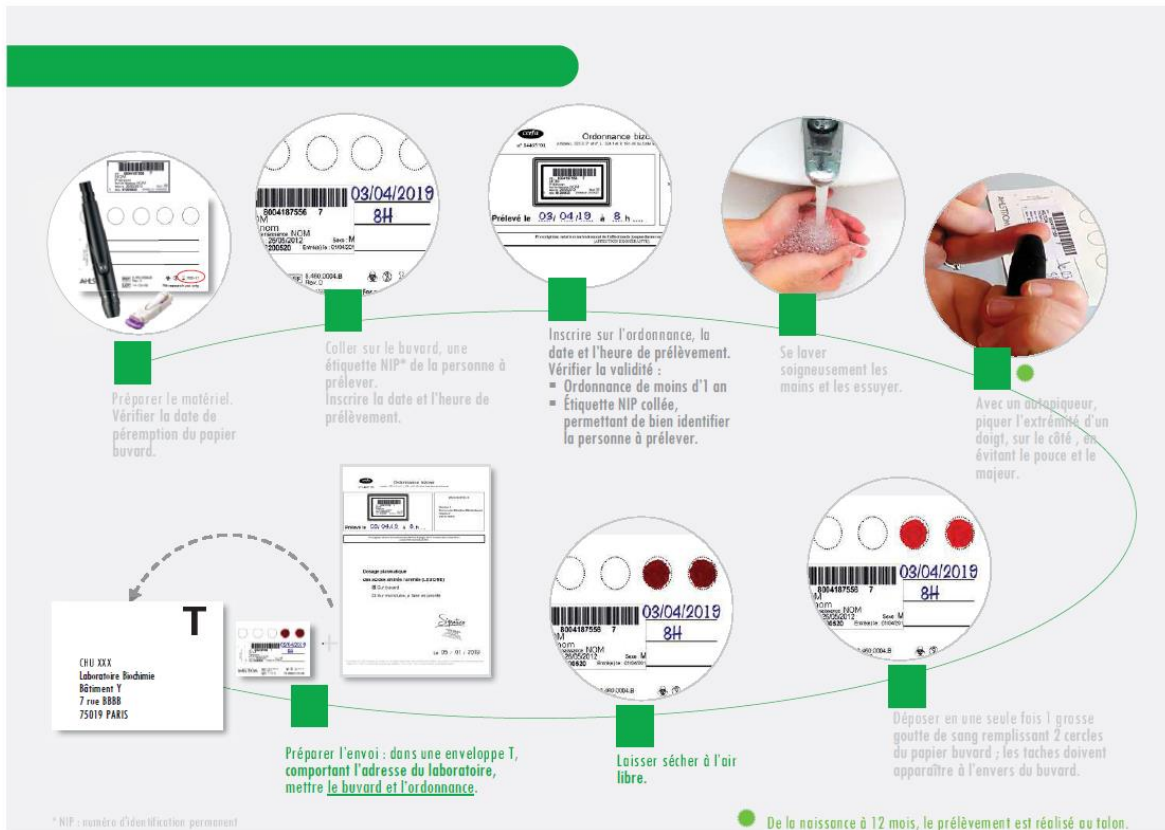
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR : fois

<b>ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES</b>							
<b>PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES</b>		<b>Quantités par mois</b>	<b>Unités</b>	<b>PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES</b>		<b>Quantités par mois</b>	<b>Unités</b>
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 CAMEL SANAVI LNS 125G		BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G		BT
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	290103	BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G		BT
290810	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	290041	BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G		BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	290104	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G		BT
290377	MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)		BT	290105	COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT
248741	SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN SHS 250G	2 X	SC	289886	LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN SHS 100G		BT	290684	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	290689	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
249117	COQUILLETTES TARANIS LNS NEW 500G		BT	248609	PETITS GOUTERS ECLATS CAMEL TARANIS LNS (4X4) 130G		BT
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	243866	PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)		BT
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	290542	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL
234778	RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	245999	DALIA POUFRE TARANIS LNS 400G		BT
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		BT	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
290898	SUBSTITUT DE RISOTTO TARANIS BOL 300G	4 X	UN	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CAMEL 125G	4 X	UN	290394	MAGIC MIX PICOT ENF > 3 ans et AD BT 300 G		BT
248599	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4 X	UN	290167	CERECAL + VANILLE LNS 400G		BT

**Aliments hypoprotidiques : traitement pour 1 mois- AR : fois**

## Annexe 9 : Exemple de plaquette d'information pour des auto prélèvements sanguins



## Annexe 10 : Proposition d'arbre décisionnel clinique lors des décompensations

	Décompensation	PEC initiale	Adaptation, LEUp	Reprise RC
Présence de signes de gravité	Coma stade ≥ 2	Dialyse en urgence RU IV +/- NEC*	Poursuite RU, modalités selon contexte et évolution.	Selon contexte & évolution :  Considérer : - <u>LEUp</u> < 5 mg/dL - Persistance ou non du facteur de décompensation et son intensité. - Persistance ou non de vomissements - Reprise progressive d'apports en leucine (« semi-urgence ») si nécessité d'un RU de plus de 3 jours.
	Tb. Neurologique coma stade 1  Diarrhées, vomissements  Infection mal tolérée ...	NEC et/ou IV * selon contexte et tolérance	Discuter dialyse en urgence si : - Aggravation neurologique - Évolution non satisfaisante malgré traitement d'urgence bien conduit - Taux de leucine très élevé à interpréter en fonction de l'âge - Nouveau-né : LEUp > 30 mg/dL - Jeune enfant : LEUp > 25 mg/dL - Ado/Adulte : LEUp > 20 mg/dL	
	Autre contexte de décompensation + Bien tolérée	RU PO * À domicile	< 5 mg/dL	RC ou RU selon contexte
			5-10 mg/dL	RU PO ou NEDC si mange mal
			10-20 mg/dL	RU NEDC et/ou IV
			≥ 20 mg/dL	RU IV +/-NEC

Proposition de prise en charge clinique des décompensations de leucinose. A adapter selon l'âge du patient, le contexte de décompensation, les signes cliniques, le taux de LEUp initiale, l'évolution clinique et biologique, et les possibilités locales de fréquence d'obtention des taux de LEUp.

Toute décompensation de leucinose doit être évaluée cliniquement sur un rythme au moins quotidien par un tiers (soignant, ou personne de confiance si patient à domicile)

### Légende :

LEUp : leucine plasmatique ; IV : intraveineux ; NEC : nutrition entérale continue ; RC : régime de croisière ; RU : régime d'urgence ; PO : par voie orale ; IV : voie intraveineuse ; NEC : nutrition entérale continue.

\* : Supplémentation systématique en Valine et Isoleucine (à débiter au plus tard à 48h du début du régime d'urgence)

Conversion LEUp mg/dL ⇔ μmol/L

05 mg/dL = 400 μmol/L (résultats arrondis par souci pratique)

10 mg/dL = 750 μmol/L

15 mg/dL = 1100 μmol/L

20 mg/dL = 1500 μmol/L

## Annexe 11 : Exemples de régimes d'urgence selon l'âge

### Nourrisson d'un mois, poids 3kg700

**Régime d'urgence** : NEDC 24h / 24h Volume total 540 mL Débit : 22 mL / heure **ou** 6 biberons de 90mL

Aliments	Quantités	Leucine (mg)	Acides Aminés(g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories	Na+ (mEq)	K+ (mEq)	Ca2+ (mg)
MSUD Anamix Infant	50g	0	8	11.5	25	229	4	6.5	205
PFD1	30g	0	0	9.5	18.5	159	3.5	5	237
Maltodextridine	25g	0	0	0	24	96	0	0	0
Magic Mix	10g	0	0	0	9	37	0.5	0	0
Huile	5mL	0	0	5	0	45	0	0	0
Eau mesurée	455mL	0	0	0	0	0	0	0	36
Total	Qsp 540mL	0	8	26	76.5	566	8	11.5	478

### Enfant de 4 ans, poids 16 kg

**Régime d'urgence par repas :**

**30 g d'Acides Aminés (25 g d'EP), 1450 Calories, apport en leucine négligeable**

#### Petit déjeuner :

- 1,5 sachets de MSUD Anamix® junior avec de l'eau et un arôme si besoin
- 1 tranche de pain de mie hypoprotidique avec beurre et confiture ou miel

#### Déjeuner et dîner :

- 150 g de pâtes hypoprotidiques cuites avec de l'huile ou du beurre
- 1 fruit frais ou une compote ou des fruits au sirop (apport en leucine négligeable)
- 1 verre de boisson aromatisée aux fruits ou d'eau et de sirop

#### Goûter :

- 1 sachet de MSUD Anamix junior® avec de l'eau et un arôme si besoin
- 4 biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques ou une tartine de pain hypoprotidique avec du beurre et de la confiture ou une gaufre hypoprotidique « maison » avec du sucre ou du sirop d'érable ou des crêpes hypoprotidiques avec du sucre ou du miel ou une portion de gâteau hypoprotidique « maison »

**Régime d'urgence par NEDC 24h / 24h :**

**30 g d'Acides Aminés (25 g d'EqProt), 1450 Calories, apport en leucine négligeable**

Mélanger :

- 2,5 sachets de MSUD Anamix junior® (90 g)
- 150 g de Maltodextridine®
- 10 g de Magic Mix®
- 130 g de pot de fruits (apport en leucine négligeable)
- 45 mL d'Huile
- 15 mL de Chlorure de Potassium à 10%



- 20 gouttes de Phosphoneuros®
- Eau pour avoir un volume total de 1450mL
- (soit 1085 mL d'eau à mesurer)

Bien homogénéiser ce mélange et le passer par NEDC en 24h / 24h au débit de 60 mL / heure.

Attention, la supplémentation en gélules de valine et d'isoleucine est indispensable dans un régime d'urgence (cf prescription médicale)

### **Adulte de 23 ans, poids 80 Kg Taille 1,85m**

**Régime d'urgence par repas :**

**99 g d'Acides Aminés (82 g d'EP), 2900 Calories, très peu de leucine**

Petit déjeuner

- 2 gourdes de MSUD Cooler®
- 8 biscottes hypoprotidiques avec beurre, confiture ou miel
- 1 brique de 200 mL de substitut de lait hypoprotidique (0,5 part de leucine)

Déjeuner et dîner :

- 270 g (ou plus) de pâtes hypoprotidiques cuites (ou riz ou semoule hypoprotidique) avec huile ou beurre
- 1 fruit frais OU une compote OU des fruits au sirop OU 1 produit « vegan » au lait de coco (<0.5 g de protéine/pot) (soit 0,5 part de leucine)
- 1 grand verre de boisson aromatisée aux fruits OU d'eau et de sirop OU de soda...
- du pain hypoprotidique ou des biscuits hypoprotidiques peuvent aussi remplacer une partie du plat de féculent hypoprotidique
- 1 gourde de MSUD Cooler®

Collation :

- Des biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques ou du pain hypoprotidique avec du beurre et de la confiture ou autre aliments hypoprotidiques en fonction de la praticité du lieu de consommation (domicile, lieu de travail, lieu d'études, ...), gaufre hypoprotidique « maison » ou portion de gâteau hypoprotidique « maison »
- 1 grand verre de boisson aromatisée aux fruits OU d'eau et de sirop OU de soda...
- 1,5 gourdes de MSUD Cooler®

Attention, la supplémentation en gélules de valine et d'isoleucine est indispensable dans un régime d'urgence (cf prescription médicale)

### **Adulte de 23 ans, poids 80 Kg Taille 1,85 m**

**Régime d'urgence par NEDC 24h / 24h :**

**99g d'Acides Aminés (82 g d'EP), 2900 Calories, pas de leucine**

- 5,5 gourdes de MSUD Cooler® (715 mL)
- 485 g de Duocal® Super soluble
- Eau qsp 2900 mL

**Nutrition entérale par sonde nasogastrique à passer au débit de 120 mL/h (24h/24h) ou par bolus (soit fractionné)**

Attention, la supplémentation en gélules de valine et d'isoleucine est indispensable dans un régime d'urgence (cf prescription médicale)

<b>LEUCINOSE</b>
------------------

**EN CAS DE FIEVRE, VOMISSEMENTS, DIARRHEES, SITUATION DE JEÛNE :**

**RISQUE DE COMA**

**PATIENT PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES**

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

**1. BILAN EN URGENCE :** chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAApI – tube bouchon vert hépariné, nuit et week-end centrifuger et congeler le plasma) + bilan selon maladie intercurrente déclenchante. **BU (cétones), ionogramme sanguin.**

**2. TRAITEMENT A METTRE EN PLACE AUX URGENCES, sans attendre les résultats du bilan :**

- **PAS DE PROTEINES** naturelles
- Perfusion de sérum glucosé (**G10%**) avec des électrolytes, compléter en NaCl QSP 6g/L.
- Perfusion en Y de **lipides 20%** (ex. Médialipides, Intralipides, Smof ...)
- Sur une voie périphérique, débits en fonction de l'âge :

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
<b>Polyionique G10%</b>	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)	<b>120ml/h</b>
<b>Lipidique 20%</b>	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)	<b>20ml/h</b>

- **Si patient impossible à perfuser et NE non disponible :** Sonde nasogastrique : mêmes débits de polyionique G10 et de lipides.
- Certains **nourrissons** ont une **nutrition entérale continue** pour **situations d'urgence** qui peut remplacer la perfusion en l'absence de vomissement. Elle est **connue des parents qui savent la préparer** (cf. feuille diététique pour débit et composition en glucides, lipides, électrolytes, eau)
- **Mélange d'acides aminés (AA) pour leucinose INDISPENSABLE :**
  - Par voie orale, le mélange pris habituellement par le patient (ex MSUD cooler), en doublant la dose dans la limite de **2 g d'équivalents protéinés/Kg/j** (! non pas 2g/Kg de poudre), réparti en prises toutes les 4 à 6 h. (cf. au verso conseils de préparation\*)
  - **Si vomissements, incapacité à le prendre ou signe de gravité :** donner ce mélange d'AA en continu/24h sur SNG à **2 g d'équivalents protéinés/Kg/j**.
- Traitement de l'infection intercurrente éventuelle
- Supplémentation en **VALINE** (gélules 50mg) et **ISOLEUCINE** (gélules 50mg) si disponible :
  - VALINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
  - ISOLEUCINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
  - Indispensable à partir de 24 heures d'évolution.

**3. SIGNES DE GRAVITE : = Avis et admission en réanimation**

Avis **réanimation** et **métabolicien** pour discuter **hémodilution** continue d'au moins 24h en urgence si :

- Présence d'un **coma**, troubles de la conscience, ataxie ou **aggravation** de l'état clinique.
  - Optimiser la volémie (si besoin expansion au sérum physiologique 20 ml/kg)
  - Envisager la pose d'un KTC pour concentrer les apports (G30%, NaCl 6 g/L, K 2 meq/kg, Ca 0.5 meq/kg) + sérum physiologique (NaCl 0.9%) en Y du sérum glucosé pour un apport total de **1.5 L/m<sup>2</sup>/j** ( $Surface\ Corporelle = (4 \times P + 7) / (P + 90)$ )
  - Réaliser des bilans entrée sortie/3h, objectif BES à l'équilibre et ionogramme 4 h après la mise en place de la perfusion avec un objectif de natrémie normale.

**4. SURVEILLANCE sous traitement :**

- Score de Glasgow et recherche de signes de gravité) /4h.
- Dextro / 4h. Si hyperglycémie > 2g/l et glycosurie : discuter mise en place de l'insuline 0,01UI/kg/h à adapter /h.
- CAA plasmatique à prélever x1/j (tube vert hépariné, nuit et week-end centrifuger et congeler le plasma).
- BU (cétones) +/- Test au DNPH si **disponible** (1ml d'urine + 1ml de DNPH) /miction jusqu'à négativation

**\*CONSEILS DE PREPARATION DU MELANGE D'ACIDES AMINES POUR LEUCINOSE :**

- Selon le protocole propre au mélange d'acides aminés de chaque patient
- Si protocole non disponible, après lecture de la composition du produit :
  - o Mélange d'AA en poudre pour leucinose (MSUD express®, 2seconda®...) : diluer 10 à 15g d'équivalents protéinés dans 100 mL d'eau minérale (attention ne correspond pas à 10-15g de poudre)
  - o Mélange d'AA liquide (ex. MSUD cooler®) : utiliser tel quel.

**PHYSIOPATHOLOGIE :**

La leucinose est liée à un déficit du catabolisme de la leucine contenue dans toutes les protéines naturelles. La leucine en excès provoque une intoxication endogène associant des troubles digestifs et neurologiques pouvant aller jusqu'au coma mettant en jeu le pronostic fonctionnel voire vital du patient.

Le traitement oral habituel associe :

- Régime hypoprotidique extrêmement strict : Cf. feuille « Régime de Croisière »
- Un mélange d'acides aminés pour leucinose, **INDISPENSABLE** à la survie du patient. Ne doit jamais être interrompu, même et surtout en situation de décompensation métabolique.
- + /- gélules de valine et d'isoleucine pour certains patients.
- Une surveillance régulière des taux de leucine plasmatique (taux cible entre 1 et 5 mg/dL ou 100 à 400 µmol/L).

**CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION :**

- Maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, en cas de chirurgie, excès d'apports protéiques, **soit tout état de jeûne, de carence calorique ou de catabolisme.**
- **Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation, car un coma peut apparaître très rapidement.**
- **AGIR VITE** évite l'œdème cérébral et ses séquelles neurologiques.

**SIGNES CLINIQUES DE DECOMPENSATION**

- Troubles neurologiques aigus (troubles de la vigilance, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, tremblements, mouvements anormaux ...)
- Ou digestifs (vomissements, anorexie, nausées ...)
- **Évolution vers un coma +/- convulsions et décès ou séquelles neurologiques graves si le traitement n'est pas mis en route rapidement**

**CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :**

- Aucune contre-indication médicamenteuse.
  - Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).
  - En cas d'hospitalisation (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leur traitement habituel et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
  - Ne pas laisser le patient sans apports glucidiques (perfusion ou NEDC) ni mélange d'acides aminés, même à jeun.
  - Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs
- 
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence le lendemain
  - Ne pas laisser le patient sans apports protéiques pendant plus de 3 jours
  - **En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion décrite au recto.
  - Eviter les corticoïdes par voie générale > 3 jours

**NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :**

*Phrase propre à chaque service spécialisé*

Les numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques de l'Hôpital **XX**  
**A COMPLETER PAR CHAQUE SERVICE**

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

Certificat remis le

Dr



n°11626\*04  
PDS-PRE

# Protocole de soins

(Articles L. 324-1, L. 160-14-3° et 4° et D. 160-4 du code de la sécurité sociale)

volet médical 1  
à conserver par  
le service médical

## Personne recevant les soins

### • Identification de la personne recevant les soins

Nom et prénom :

*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

Adresse :

Code postal

Commune :

Numéro d'immatriculation

*(si ce numéro n'est pas connu, remplissez la ligne suivante)*

Date de naissance de la personne recevant les soins

### • Identification de l'assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

Nom et prénom de l'assuré(e) :

*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

Numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

## Affection(s) de longue durée sur liste à déclaration simplifiée (voir notice)

L'état de santé de mon patient répond aux critères d'admission ou de prolongation.

Le plan de soins respecte les recommandations de bonne pratique établies par la Haute Autorité de Santé.

Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande

date(s) de début

**ALD17 - LEUCINOSE**

Date de début = date de naissance

## Autre(s) affection(s) de longue durée (voir notice)

1 - Autre(s) ALD sur liste

2 - Affection(s) hors liste ou polyopathie invalidante

3 - ALD non exonérante(s)

Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande (à compléter pour les situations 1, 2 et 3)

date(s) de début

4 - Enfant atteint de surdité bilatérale profonde

5 - Diagnostic et traitement de la stérilité

6 - Enfant mineur victime de sévices sexuels

Critères diagnostiques et plan de soins prévu (  compléter pour les situations 1 à 6)

Leucinose diagnostiquée à XXX âge sur XXXX (coma/dépistage/...)

Mutations dans le gène :

Traitement: DADFMS, vitamines et suppléments nutritionnel.

Suivi spécialisé métabolique médical et diététique

## Observations du service médical

Cachet du service médical

## Identification du médecin et de la structure dans laquelle il exerce

Nom :

*(raison sociale du cabinet, de l'établissement,  
du centre de référence et adresse)*

Prénom :

Identifiant (né RPPS)

N  de la structure (AM, Finess ou Siret)

Protocole établi le \_\_\_\_\_ Signature :

Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie.  
La loi rend passible d'amende et/ou emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir des avantages indus (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du code pénal).  
En outre, l'incertitude, le caractère incomplet des déclarations ou l'absence de déclaration d'un changement de situation dans le but d'obtenir le versement de prestations indues, peuvent faire l'objet d'une pénalité financière en application de l'article L. 114-17-1 du code de la sécurité sociale.

**PDS-PRE S 3501d**

\*Aide au remplissage à joindre obligatoirement au protocole de soin

**Aide au remplissage du protocole de soins  
pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17)**

Ce document est nécessaire pour permettre une évaluation rapide et complète du bien fondé de la prise en charge du patient. Ce document doit comporter les éléments suivants :

**Diagnostic**

Diagnostic : leucinose

Code CIM10 : E / 710 /

Age au diagnostic : naissance

Principaux points du tableau clinique : coma néonatal

**Modalités diagnostiques**

Biochimie : **Oui** **Non**

Métabolites anormaux : taux de leucine

Enzymologie : **Oui** **Non**

Enzyme déficitaire : .....

Génétique : **Oui** **Non**

Gène responsable : XXXX Récessif : **Oui** **Non** Dominant : **Oui** **Non**

**Modalités thérapeutiques**

Médicaments spécifiques : **Oui** **Non**

Médicament (s) : .....  
.....

Vitaminothérapie spécifique : **Oui** **Non**

Vitamine (s) : .....

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) : **Oui** **Non**

Substitut d'acides aminés **Oui** **Non** Produits hypoprotidiques **Oui** **Non**

Suppléments vitaminiques, minéraux ou caloriques : **Oui** **Non**

Autres traitements : **Oui** **Non**

.....  
.....  
.....

**Autres prises en charge**

Kinésithérapie : **Oui** **Non** Orthophonie : **Oui** **Non** Ergothérapie **Oui** **Non**

Prothèse auditive : **Oui** **Non** Prise en charge ophtalmologique : **Oui** **Non**

Prise en charge odontologique : **Oui** **Non**

Autre(s) prise(s) en charge : **Oui** **Non**

.....  
.....

## PAI - PROJET D'ACCUEIL INDIVIDUALISE

Enfant : .....

### Leucinose

1/ Maladie chronique pouvant présenter des symptômes aigus potentiellement graves en cas de jeûne prolongé (anorexie, vomissements...), de maladie infectieuse (otite, gastro-entérite...) ou d'écart à son régime très spécialisé. Cette maladie nécessite en effet un régime hypoprotidique très strict, comprenant des aliments diététiques spécifiques.

Il ne s'agit pas d'une allergie, l'enfant peut manger avec ses camarades à la cantine. Les aliments spéciaux de l'enfant ne sont pas toxiques pour les autres élèves.

- **Panier repas** : ne peut et ne doit manger que ce qui est fourni par les parents ou précisément autorisé par eux. A la fin du repas, ne pas jeter les restes du repas : les parents doivent pouvoir calculer les apports en leucine pris sur chaque repas.
- Supplément nutritionnel (mélange d'acides aminés) à prendre sur le temps scolaire :  
.....
- Anticiper les repas/gouters collectifs afin que les parents puissent fournir l'équivalent hypoprotidique pour leur enfant afin d'éviter les situations de mise à l'écart.

Symptôme	Conduite à tenir
Vomissements, fièvre	Appeler les parents.
Si somnolence anormale, propos incohérents, coma, tout symptôme neurologique	- Appeler les parents et le numéro d'urgence de notre service de métabolisme. - Appeler le SAMU, en précisant que l'enfant est suivi pour une leucinose dans le centre de référence métabolisme.
Si mange un aliment non autorisé ou écart au régime	Appeler les parents. Eviter les récives

Contenu de la trousse d'urgence :

/

Numéros du service médical référent :

Service de métabolisme de l'hôpital .....

En cas d'urgence médicale, appeler le :

- numéro de tel 1, sinon le numéro de tel 2

Pour toute question non urgente :

- contacter le secrétariat au numéro de tel 3

Fait à ..... le .....

Dr .....

## XIV> Appendices

### 1. Listes des participants rédacteurs et relecteurs

#### Rédacteurs (ordre alphabétique)

- **Dr Marie-Thérèse Abi-Warde, pédiatre métabolicien, Strasbourg.** Centre de Compétences Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU STRASBOURG.
- **Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Mme Murielle Assoun, diététicienne, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Juliette Bouchereau, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Claire Douillard, endocrinologue métabolicien, Lille.** Service Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme (HURIEZ), Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU LILLE, 59037 LILLE.
- **Mr Laurent François, diététicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Célia Hoebeke, pédiatre métabolicien, Marseille.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU La Timone, AP-HM, 13000 MARSEILLE
- **Mr Wiliam Peret, diététicien, Bordeaux.** Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU BORDEAUX.
- **Dr Arnaud Wiedemann, pédiatre réanimateur, Nancy.** Service de réanimation pédiatrique, CHU NANCY.

#### Groupe de travail multidisciplinaire de relecture.

- **Pr Jean-François Benoist, biochimiste, Paris.** Laboratoire de Biochimie métabolomique, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS
- **Mme Aline Dernis, diététicienne, Lille.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU LILLE, 59037 LILLE.
- **Pr François Feillet, pédiatre métabolicien, Nancy.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU NANCY
- **Mr Loïc Lalin,** Association les Feux Follets, Juvisy.
- **Dr Delphine Lamireau, pédiatre métabolicien, Bordeaux.** Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU BORDEAUX
- **Pr Pascale de Lonlay, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS. Coordinatrice de la filière maladies rares G2M.
- **Mme Philippine Marre, Association Les Enfants du Jardin, Champniers.**
- **Dr Nadia Meddour, pharmacien, Nanterre.** AGEPS, APHP, Nanterre.
- **Dr Clément Pontoizeau, biochimiste, Paris.** Laboratoire de Biochimie métabolomique, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS
- **Dr Stéphane Romano, pédiatrie générale, Boulogne-Billancourt.** Cabinet de pédiatrie, BOULOGNE-BILLANCOURT.
- **Dr Guy Touati, pédiatre métabolicien, Toulouse.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Rangueil, TOULOUSE

### 2. Méthode de travail

Cf. Argumentaire scientifique du PNDS.



### 3. Listes des centres de références et compétences MHM

#### CRMR coordonnateur :

Marseille - AP-HM, Hôpital Timone Enfants : Pr CHABROL Brigitte

#### 8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : Dr DOBBELAERE Dries

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale

Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny

Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre

Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

#### 20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie

Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles

Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia

Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine

Brest - CHU Brest : Dr SACAZE Elise

Caen - CHU Caen Côte de Nacre : Dr ARION Alina

Dijon - CHU Dijon : Pr HUET Frédéric

Grenoble - CHU Grenoble : Dr BESSON Gérard

Lille - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline

Limoges - CHU Limoges : Dr LAROCHE Cécile

Marseille - AP-HM : Pr LANCON Christophe

Montpellier - CHU Montpellier : Dr ROUBERTIE Agathe

Nantes - CHU Nantes : Dr KUSTER Alice

Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie

Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna

Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie

Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire

Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

### 4. Liste des associations de patients

#### **Les Enfants du Jardin**

<http://www.lesenfantsdujardin.fr/>

[contact@lesenfantsdujardin.fr](mailto:contact@lesenfantsdujardin.fr)

#### **Les Feux Follets**

<https://phenylcetonurie.org/>

### 5. Références

Cf. Argumentaire scientifique du PNDS.

## XV> Lexique

Équivalence  $\mu\text{mol/L}$  et  $\text{mg/dL}$  (à l'unité près)

Leucine  $76 \mu\text{mol/L} = 1\text{mg/dL}$

Valine  $85 \mu\text{mol/L} = 1\text{mg/dL}$

Isoleucine  $76 \mu\text{mol/L} = 1\text{mg/dL}$