

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Leucinose

Mai 2021

Filière Santé Maladies Rares G2M / Maladies Héritaires du Métabolisme

Synthèse à destination du médecin traitant

La leucinose 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.

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.

Le dépistage néonatal systématique de la leucinose 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.

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

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

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 leucinose.

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 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).

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.

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.

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 aiguë (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

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.

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

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%E7as%20relacionadas=Leucinose&title=Leucinose&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0

- Par les associations de patients : les Enfants du Jardin www.lesenfantsdujardin.fr, les Feux Follets www.phenylcetonurie.org, ...