

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Acidémie Isovalérique

Filière Maladies Rares G2M

Octobre 2024



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Acidémie isovalérique

Centres de référence promoteurs¹ :

CR Maladies héréditaires du métabolisme - CHRU Lille – Dr Dries Dobbelaere (coordonnateur) / Dr Mylène Gilleron / Mme Emilie Lefevre (diététicienne)

CR Maladies héréditaire du métabolisme – CHU Toulouse – Dr Magali Gorce (coordonnateur) / Dr Julien Maquet / M. Romain Lopez (chef de projet) / Mme Camille Austrui (diététicienne) / Mme Cindy Poirot (diététicienne)

Centres de référence et compétence associés² :

CR MHM – Hôpital Necker – AP-HP : Pr Pascale de Lonlay / Dr Myriam Dao / Mme Sabine Dewulf (diététicienne)

CR MHM – CHU Tours : Pr François Labarthe / Dr Isabelle Benz de Bretagne / Mme Charlotte Bazireau (diététicienne)

CR MHM – Hospices Civils de Lyon : Dr Cécile Acquaviva

CC MHM – CHU Strasbourg : Dr Camille Wicker, Dr Esther Noel

CC MHM – CHU Bordeaux : Dr Samir Mesli, Dr Isabelle Redonnet

¹ Centres de référence à l'origine du projet de PNDS et qui en assurent la coordination

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

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	6
SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	7
1. Introduction	11
1.1. Voie métabolique	11
1.2. Physiopathologie	11
1.3. Épidémiologie	12
1.4. Conséquences cliniques d'une AIV	13
2. Evaluation initiale et diagnostic	14
2.1. Objectifs principaux	14
2.2. Professionnels impliqués	14
2.3. Diagnostic et prise en charge initiale	14
2.3.1. Présentations cliniques	14
2.3.2. Examens paracliniques : bilan non spécifique et biochimie spécialisée	15
2.3.3. Diagnostics différentiels	17
2.3.4. Dépistage néonatal systématique	18
2.3.5. Prise en charge thérapeutique initiale chez les patients symptomatiques	19
2.3.5.1 Présentation aiguë	19
2.3.5.2 Présentation chronique	23
2.3.6. Annonce diagnostique	24
2.3.7. Diagnostic moléculaire	24
2.3.8. Diagnostic prénatal	25
3. Prise en charge thérapeutique à long terme	26
3.1. Objectifs principaux	26
3.2. Les principes du régime	26
3.2.1. Introduction	26
3.2.2. Apports en protéines naturelles	27
3.2.3. Les produits diététiques	28
3.2.4. La réalisation pratique du régime	29
3.2.5. Les différents régimes utilisés	31
3.2.6. Adaptations du régime de croisière	32
3.3. Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres clinicobiologiques d'adaptation du régime hypoprotidique	34
3.4. Traitements médicamenteux	35

3.4.1. L-Carnitine et Glycine	35
3.4.2. Les épurateurs de l'ammoniaque	36
3.4.3. Médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution	36
3.5. Les décompensations	36
3.5.1. Prévention des décompensations	36
3.5.2. Conduites à tenir en cas de décompensation ou dans les situations à risque de décompensation	37
4. Le suivi	39
4.1. Objectifs principaux	39
4.2. Suivi clinique	39
4.3. Prise en charge diététique et bilan nutritionnel	39
4.4. Examens paracliniques de suivi	40
4.5. Complications	41
4.5.1. Séquelles neurologiques	41
4.5.2. Complications digestives	41
4.5.3. Complications de croissance	42
4.5.4. Complications osseuses	42
4.5.5 Complications hématologiques et immunologiques	42
4.5.6 Complications hépatiques	42
5. Prise en charge de situations particulières	43
5.1. Variant bénin du gène <i>IVD</i>	43
5.2. La scolarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales	43
5.2.1. Scolarisation	43
5.2.2. Vie sociale durant l'enfance	44
5.2.3. Vie professionnelle	44
5.2.4. Aides financières et sociales	45
5.2.5. Accompagnement psychologique	46
5.2.6. Rôle des associations de patients	46
5.3. Les voyages	46
5.4. La transition enfant/adulte	48
5.5. La grossesse	48
5.5.1. Contraception et fertilité	48
5.5.2. Grossesse et équilibre métabolique	49
5.5.3. Accouchement	49

5.5.4. Post-partum	49
5.6. Education thérapeutique	50
5.7. Qualité de vie	50

ANNEXES **51**

ANNEXE 1 : Fiche d'aide au diagnostic d'une acidémie isovalérique.	51
ANNEXE 2 : Liste des Centres de Référence et de Compétence de la filière G2M	52
ANNEXE 3 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS.	53
ANNEXE 4 : Liens vers les documents du site de la filière Maladies Rares G2M	55
ANNEXE 5 : Exemples de régime d'urgence et de croisière	56
1) Pour un nouveau-né de 8 jours	56
2) Pour un enfant de 4 ans	61
3) Pour un adolescent	64
4) Pour un adulte (régime de croisière uniquement)	67
ANNEXE 6 : Ordonnance d'aliments hypoprotidiques	69
ANNEXE 7 : Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel	70
ANNEXE 8 : Examens complémentaires au cours du suivi et fréquence	72
ANNEXE 9 : Association de patients.	73
ANNEXE 10 : Références	74

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH : allocation aux adultes handicapés
ACS : aide à la complémentaire santé
AEEH : allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH : accompagnant d'élève en situation de handicap (anciennement AVS)
AET : apport énergétique total
AIV : acidémie isovalérique
AJPP : allocations journalières de présence parentale
ALD : affection de Longue Durée
AMM : acidémie méthylmalonique
AP : acidémie propionique
CAS : cuillère à soupe
CCMR : centre(s) de compétence maladies rares
CDAPH : commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées
CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPS1 : carbamylphosphate synthétase 1
CRDN : centre régional de dépistage néonatal
CRMR : centre(s) de référence maladies rares
DADFMS : denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales
DPN : diagnostic prénatal
DPI : diagnostic préimplantatoire
EFSA : European Food Safety Authority
ESAT : établissement et service d'aide par le travail
ETP : éducation thérapeutique du patient
FAD : flavine adénine dinucléotide
FAM : foyer d'accueil médicalisé
HMG-CoA-lyase : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase
IV : intraveineux
IVD : isovaléryl-CoA déshydrogénase
IGF-1 : « Insuline-like Growth Factor-1 », facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline
MAS : maison d'accueil spécialisée
MDPH : maison départementale des personnes handicapées
MHM : maladie(s) héréditaire(s) du métabolisme
NAGS : N-acétylglutamate synthase
NE : nutrition entérale
NEDC : nutrition entérale à débit continu
PA : protéines animales
PAI : projet d'accueil individualisé
PC : pyruvate carboxylase
PCH : prestation de compensation du handicap
PDH : pyruvate déshydrogénase
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS : projet personnalisé de scolarisation
PV : protéines végétales
RNP : Références Nutritionnelles pour la Population
RQTH : reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
SESSAD : service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SFEIM : Société Française pour l'étude des Erreurs Innées du Métabolisme
SNG : sonde naso-gastrique
Syndrome HI/HA : Syndrome d'hyperinsulinisme et hyperammoniémie
VMO : vitamines, minéraux et oligo-éléments

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT

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

1- Acidémie isovalérique (AIV) : Introduction

L'acidémie isovalérique est une maladie héréditaire du métabolisme caractérisée par l'accumulation d'isovalérylglycine. C'est une maladie génétique très rare, liée au déficit enzymatique en isovaléryl-CoA déshydrogénase (IVD). L'AIV a une incidence estimée en Europe à 1/100 000. Le dépistage néonatal de l'AIV existe en France depuis le 1er janvier 2023.

2- Présentation clinique

Dans la forme néonatale, les patients avec une AIV présentent une dégradation clinique aiguë avec des signes digestifs à type de vomissements et déshydratation puis des signes neurologiques (troubles de la conscience, hypotonie évoluant vers le coma) associée à une acidocétose métabolique et une hyperammoniémie. Des déficits enzymatiques partiels responsables d'un phénotype atténué peuvent être diagnostiqués plus tardivement, devant principalement un trouble du neurodéveloppement associé ou non à des épisodes récurrents d'acidocétose survenant lors de situations de catabolisme. Une forme uniquement biochimique, asymptomatique, liée à un variant génétique précis, a été décrite, elle ne nécessite pas de suivi ni de prise en charge spécifique. Une fiche d'aide au diagnostic de l'acidémie isovalérique a été rédigée par les équipes de la filière G2M (cf. ANNEXE 1).

3- Prise en charge thérapeutique

Les formes néonatales nécessitent une prise en charge en urgence dans des services spécialisés incluant une réanimation pédiatrique habituée à ce type de patients (cf. ANNEXE 2 : Liste des centres de référence et de compétence de la filière G2M). Ces maladies peuvent être responsables à la phase aiguë soit d'un décès précoce soit de séquelles neurologiques pouvant conduire à un handicap sévère. Les complications à long terme sont essentiellement neurologiques. La prise en charge thérapeutique est basée sur un régime limité en protéines et une supplémentation en carnitine et en glycine à vie. Le régime peut être élargi chez les adolescents et adultes.

4- Evolution

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

équipes spécialisées. Le pronostic de cette maladie est globalement bon lorsque le diagnostic est précoce et le traitement diététique et médicamenteux bien conduit.

5- Informations utiles

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

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

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M – Coordonnateur : Pr Pascale DE LONLAY Site internet : <http://www.filiere-g2m.fr>

Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique acidurie isovalérique

6- Association de patients

Association de patients : « Les Enfants du Jardin » :

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux - contact@lesenfantsdujardin.fr

OBJECTIF du PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels de santé la prise en charge et le parcours de soins d'un patient atteint d'acidémie isovalérique (AIV). Cette maladie est une affection de longue durée (ALD), au titre de l'ALD 17 : Maladies Métaboliques Héritaires (MHM) nécessitant un traitement spécialisé à vie. C'est un outil pragmatique auquel les différents professionnels de santé, en concertation avec le médecin spécialiste référent, peuvent se référer pour la prise en charge de ces patients.

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

Méthode d'élaboration du PNDS

Le PNDS pour l'AIV a été rédigé selon le guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » de la Haute Autorité de Santé (HAS) (axe A3 du plan national maladies rares 2011-2014) et en tenant compte des données de la littérature et des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de travail, identifié les rédacteurs et les relecteurs (liste en ANNEXE 3). La rédaction s'est faite par paragraphes, chaque paragraphe ayant été attribué à un petit groupe de personnes. La validation des paragraphes a été ensuite réalisée au cours de plusieurs téléconférences regroupant l'ensemble des rédacteurs experts.

Liens d'intérêt

La plupart des personnes impliquées dans la réalisation de ce PNDS ont, en tant qu'experts des maladies métaboliques, des relations avec l'industrie pharmaceutique (Invitations à des congrès, interventions comme orateur, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Néanmoins, il a été décidé de protéger l'indépendance du projet par :

- 1) aucune participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique à la rédaction ou à la relecture du PNDS,
- 2) aucune communication du document ou partie à une personne non membre du groupe de travail ou de relecture décrit ci-dessus,

3) validation du document global exclusivement par les personnes impliquées dans le PNDS lors de réunions téléphoniques.

1. Introduction

1.1. Voie métabolique

Les acidémies organiques sont des pathologies du métabolisme intermédiaire dont les plus fréquentes entraînent l'accumulation de métabolites issus du catabolisme des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine et valine). Parmi celles-ci, l'acidémie isovalérique (AIV) a été la première décrite en 1966 par Tanaka et al.

L'AIV (IVA, OMIM # 243500) est une maladie héréditaire du métabolisme (MHM) à transmission autosomique récessive. Elle est due au déficit enzymatique de l'isovaléryl-CoA déshydrogénase (IVD) lié à des mutations du gène *IVD* (15q15.1) codant pour cette protéine. L'IVD est une enzyme mitochondriale catalysant la troisième étape du catabolisme de la leucine à savoir la déshydrogénation de l'isovaléryl-CoA en méthylcrotonyl-CoA selon une réaction FAD (flavine adénine dinucléotide) dépendante (Figure 1). Un déficit en IVD va donc être caractérisé par une accumulation d'isovaléryl-CoA et de ses dérivés, l'acide 3-hydroxyisovalérique, l'isovalérylglycine et l'isovalérylcarnitine dans les fluides biologiques.

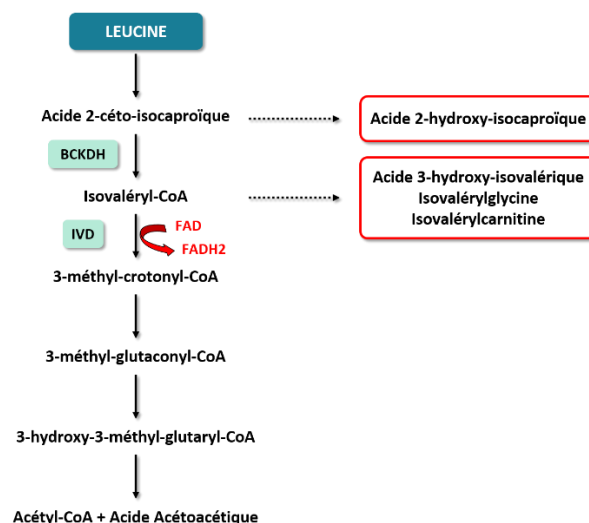


Figure 1 : Catabolisme de la leucine (adaptée à partir de Villani et al, Clin Exp med, 2017)

1.2. Physiopathologie

La physiopathologie des acidémies organiques dues à une anomalie du métabolisme des acides aminés ramifiés, comprend des effets liés à l'accumulation de métabolites spécifiques induisant une toxicité intracellulaire, un déséquilibre métabolique et enfin des altérations mitochondriales associées

à un déficit énergétique et un stress oxydatif. Bien que celle de l'AIV ne soit pas encore complètement élucidée, plusieurs hypothèses ont été étudiées.

1) Accumulation de métabolites affectant le cycle de Krebs :

L'acide isovalérique et ses dérivés, l'acide (2R,3R)-méthylcitrique, l'acide 3-méthylisocitrique pourraient être à l'origine d'une inhibition de plusieurs enzymes du cycle de Krebs à savoir respectivement la succinyl-CoA ligase, la citrate synthase et l'isocitrate déshydrogénase.

2) Stress oxydatif :

Les dommages cérébraux sévères caractérisés par des lésions aux niveaux sous-cortical et cérébrospinal sont connus mais les mécanismes impliqués restent incertains. Ils semblent impliquer le stress oxydatif. Ainsi, des études in-vitro sur cerveaux de rats ont montré qu'une accumulation d'acide 3-hydroxyisovalérique serait à l'origine de dommages oxydatifs lipidiques, que l'acide isovalérique pourrait être un inhibiteur de la Na⁺/K⁺ ATPase par oxydation de sites critiques de l'enzyme ou encore que l'isovalérylglycine diminuerait considérablement le taux de glutathion disponible.

Salmi et al ont par ailleurs montré une diminution du taux de glutathion dans des fibroblastes en culture exposés à l'acide isovalérique et dans le plasma de patients.

3) Hyperammoniémie

Celle-ci serait secondaire à l'inhibition de la N-acétylglutamate synthétase (NAGS) par l'isovaléryl-CoA et/ou à la déplétion intracellulaire en acétyl-CoA résultant en une diminution de la synthèse de N-acétylglutamate.

1.3. Epidémiologie

L'AIV étant une pathologie rare, les estimations les plus précises proviennent des données du dépistage néonatal. Les premiers pays à avoir introduit l'AIV dans leurs programmes de dépistage néonatal sont l'Australie (2002) et l'Allemagne (2005) et depuis, plus d'une trentaine de pays proposent ce dépistage. En Europe, en dehors de la France, 17 pays dépistent l'AIV avec une incidence moyenne de 1/100 000 et des variations sont observées selon les pays : 1/67 000 naissances en Allemagne, 1/105 000 au Portugal. Dans le reste du monde, l'incidence est plus faible à Taïwan avec 1/660 000 naissances dans une population dépistée, alors qu'en Australie, l'incidence de l'AIV est de 1 pour 775 600 dans la population non dépistée et de 1/230 750 dans une cohorte dépistée. De manière générale, l'incidence de l'AIV apparaît trois à quatre fois plus élevée chez les nouveau-nés dépistés par rapport aux patients diagnostiqués). Ces observations sont à rapprocher de l'identification, par le

dépistage néonatal, d'une forme asymptomatique d'AIV (cf. paragraphe 5.1. « Variant bénin du gène *IVD* ») causée par la présence d'un variant fréquent c.932C>T (p.Ala311Val) du transcrit NM_002225.5 (anciennes nomenclatures du variant : cf. tableau 1).

Gène <i>IVD</i>	NM	cDNA	protéine
Nomenclature actuelle	NM_002225.5	c.932C>T	p.Ala311Val
Anciennes nomenclatures	NM_002225.3	c.941C>T	p.Ala314Val
	NM_002225.2	c.932C>T	p.Ala282Val

Tableau 1 : nomenclature actuelle et nomenclatures anciennes du variant bénin du gène *IVD*.

1.4. Conséquences cliniques d'une AIV

La présentation clinique est très hétérogène, allant de formes aiguës néonatales à des formes chroniques à début plus tardif. Des formes asymptomatiques ont également été rapportées. Il faut noter que l'évolution clinique n'est pas bien corrélée à la présentation initiale de la maladie. Au cours de leur vie, les patients peuvent présenter de multiples épisodes de décompensation métabolique plus ou moins sévères. Les conséquences de ces décompensations sont très variables : parfois n'entraînant aucune séquelle mais pouvant aussi être à l'origine de graves séquelles neurologiques, voire du décès.

Plus le diagnostic de la pathologie et le traitement de la décompensation métabolique associée sont précoces, meilleur semble être le développement neurocognitif du patient.

2. Evaluation initiale et diagnostic

2.1. Objectifs principaux

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

2.2. Professionnels impliqués

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

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

2.3. Diagnostic et prise en charge initiale

2.3.1. Présentations cliniques

La présentation clinique des patients atteints d'AIV est très variable, allant d'une atteinte sévère à un état asymptomatique. Les symptômes cliniques apparaissent généralement au cours des premières années de vie, mais une apparition tardive, y compris à l'âge adulte, est possible.

Historiquement, deux phénotypes d'AIV ont été décrits :

- La forme néonatale aiguë, ou aiguë à début précoce. Les symptômes cliniques sont non spécifiques et surviennent généralement dans la première semaine de vie après un intervalle libre après la naissance, ce qui rend souvent difficile la distinction entre un véritable tableau d'AIV et une infection néonatale. Les nouveaux nés présentent des difficultés d'alimentation, des vomissements accompagnés de déshydratation, un trouble de la conscience évoluant vers le coma et/ou des convulsions, et enfin le décès en l'absence d'instauration rapide d'un traitement. On observe également une acidocétose avec un trou anionique élevé, une

hyperammoniémie et une odeur corporelle semblable à celle des « pieds en sueur ». Une hypoglycémie, ou, plus rarement, une hyperglycémie, peuvent être présentes, plus ou moins associée à une hyperlactacidémie. Il existe fréquemment une hypocalcémie et une neutropénie.

- La forme chronique intermittente, ou chronique à début tardif. Les patients présentent généralement un retard de développement psychomoteur et/ou une déficience intellectuelle, et/ou des troubles du comportement (type déficit attentionnel – hyperactivité). Ils peuvent présenter des décompensations aiguës intermittentes, souvent précipitées par un état de catabolisme (infections, jeûne prolongé...) ou un apport protéique excessif, accompagnées de vomissements, d'une acidocétose et de troubles neurologiques. Une pancytopénie, une neutropénie isolée ou une thrombopénie peuvent survenir (dus à une insuffisance médullaire «par intoxication»). Des mouvements anormaux (tremblements, dysmétrie, syndrome extra pyramidal) peuvent également être présents. Plus rarement, on peut retrouver une pancréatite.
- Une révélation à l'âge adulte, est possible mais semble exceptionnelle.

Enfin, en France, l'AIV fait maintenant partie des pathologies concernées par le dépistage néonatal (DNN) et la plupart des patients atteints d'AIV détectés par le DNN sont asymptomatiques au moment du diagnostic (cf. paragraphe 2.3.4 dépistage néonatal).

L'évolution clinique n'est pas bien corrélée à la présentation initiale. Elle peut inclure un trouble du neurodéveloppement, et/ou un déficit intellectuel, et/ou des mouvements anormaux, et/ou des troubles du comportement (à type d'hyperactivité-troubles attentionnels), dont la gravité est variable selon les patients. Cependant, plus le diagnostic et le traitement de la décompensation métabolique initiale sont précoces, meilleur semble être le développement neurocognitif. Certains patients n'ont aucune atteinte neurologique ou cognitive, y compris parmi ceux ayant eu une révélation néonatale précoce.

La fréquence des épisodes de décompensations est plus élevée pendant la petite enfance et ces épisodes sont rarement décrits à l'âge adulte.

2.3.2. Examens paracliniques : bilan non spécifique et biochimie spécialisée

Bilan non spécifique :

Le diagnostic d'AIV doit être envisagé chez tout patient devant une ou plusieurs des anomalies biologiques suivantes :

- Acidose métabolique (à trou anionique élevé)

- Présence en quantité élevée de corps cétoniques dans les urines et/ou dans le plasma
- Hyperammoniémie ($> 100 \mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né puis $> 50 \mu\text{mol/L}$)

D'autant plus si elles sont associées aux anomalies biologiques suivantes :

- Leuconeutropénie et/ou thrombopénie et/ou anémie
- Hyperlactacidémie
- Hypocalcémie

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

Biochimie spécialisée :

Deux examens sont essentiels au diagnostic : la chromatographie des acides organiques urinaires et la détermination du profil des acylcarnitines sur sang total ou plasma.

La chromatographie des acides organiques urinaires doit être réalisée si possible en période de décompensation métabolique ou à défaut lors de la première miction matinale. Elle va mettre en évidence, une augmentation majeure de l'isovalérylglycine, dérivé conjugué principal de l'isovaléryl-CoA et d'acide 3-hydroxyisovalérique. D'autres conjugués de l'isovaléryl-CoA tel que l'isovalérylglycine peuvent également être retrouvés. Lorsque le patient présente une acidocétose, ces dérivés peuvent être accompagnés d'une augmentation de l'excrétion d'acide lactique, d'acide 3-hydroxybutyrique, d'acétoacétate ou encore.

Il convient de noter que l'acide isovalérique, responsable de l'odeur corporelle particulière lors des décompensations de la maladie, est très volatile et n'est pas détecté en chromatographie en phase gazeuse.

Le profil des acylcarnitines peut être réalisé à partir d'un prélèvement sanguin de type sang total déposé sur buvard ou à partir de plasma sur tube hépariné. Il va montrer l'élévation d'un signal correspondant au couplage d'un acide organique à 5 atomes de carbone lié à la carnitine. Cette élévation n'est pas spécifique de l'isovalérylcarnitine car elle peut également correspondre à de la 2-méthylbutyrylcarnitine ou de la pivaloylcarnitine (cf. 2.3.3 diagnostics différentiels). Elle ne peut donc être interprétée qu'en association avec la chromatographie des acides organiques urinaires.

La chromatographie des acides aminés plasmatiques peut montrer une hyperglycinémie, non spécifique.

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

2.3.3. Diagnostics différentiels

Chez un patient symptomatique :

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

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

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

Le tableau 2 liste les erreurs innées du métabolisme par intoxication ou par déficit énergétique qui peuvent entraîner une dégradation neurologique et leurs caractéristiques biochimiques. Devant un tableau de dégradation neurologique dans un contexte de catabolisme, l'acidocétose, le trou anionique augmenté, l'élévation du taux de lactate, l'hyperammoniémie orientent vers une acidémie organique telle que l'AIV.

Paramètres	Affection								
	Déficits du cycle de l'urée	AIV/AMM/AP	Leucinose	Déficit de la Béta-oxydation des acides gras	Déficit en Béta-cétothiolase	Déficit en HMG-CoA-lyase	Syndrome HI/HA	Déficit en PC	Déficit en PDH
↑ NH3	++	+	-	+/-	-	+	+	+/-	-
Acidose	+/-	+	-	+/-	++	+	-	+	+
Cétonurie ^a	-	+++	+ / ++	-	+++	-	-	+ / ++	-
Hypoglycémie ^b	-	+/-	-	+	-	+	++	+/-	-
↑ lactate ^c	-	+	-	+/-	+	+	-	++	++
↑ ASAT/ALAT (+)	+/-	+/-	-	++	-	+/-	-	+/-	-
↑ CPK	-	-	-	++	-	-	-	+/-	-
↑ acide urique	-	+	+	+	+	+	-	+/-	+/-
Cytopénies	-	+	-	-	-	-	-	+/-	-
Perte de poids	-	+ ^d	+/-	-	+	-	-	+	-

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

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

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

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

d Seulement chez les nouveau-nés.

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

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

Dans le cadre du dépistage néonatal : cf. paragraphe suivant 2.3.4. Dépistage néonatal systématique.

2.3.4. Dépistage néonatal systématique

En février 2020, l'HAS a recommandé l'extension du dépistage néonatal par la technique de spectrométrie de masse en tandem aux MHM suivantes : tyrosinémie de type I, homocystinurie, leucinose, acidurie glutarique de type I, AIV, déficit en LCHAD, déficit primaire en carnitine, par la technique de spectrométrie de masse en tandem.

En France, le dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique a débuté le 1^{er} janvier 2023. Le paramètre dosé pour l'AIV est l'acylcarnitine en C5. L'algorithme décisionnel et les seuils d'action utilisés par les laboratoires des Centres Régionaux de Dépistage Néonatal (CRDN) sont définis au plan national par la Commission de biologie du CNCDN en concertation avec la filière G2M (cf. ANNEXE 4) et la SFEIM (Société Française pour l'étude des Erreurs Innées du Métabolisme). L'analyse de l'acylcarnitine en C5 sur taches de sang séché permet de détecter de manière fiable l'AIV avec une sensibilité et spécificité de respectivement 99,98% et de 100% et une valeur prédictive positive (VPP) de 7%. Cette dernière est de 38% dans le programme de dépistage néonatal anglais dont l'algorithme décisionnel et le seuil d'action se rapprochent le plus du programme français.

Les nouveau-nés avec décompensation métabolique ont une concentration médiane en isovalérylcarnitine sur buvard de naissance plus élevée que les faux-positifs (10,6 vs 2,7 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,0001$).

Les diagnostics différentiels devant une augmentation des acylcarnitines en C5 au dépistage néonatal sont :

- La présence de pivaloylcarnitine, qui peut être retrouvée à des taux élevés en cas de prise orale de médicaments contenant de l'acide pivalique par les mères en période périnatale (par exemple Pivmecillinam (Selexid®) en cas d'infection urinaire basse). Il s'agit de la cause la plus fréquente de faux-positifs du DNN de l'AIV. L'application locale de crèmes contenant des dérivés de l'acide pivalique appelés « esters de néopentanoate » au niveau mamelonnaire lors d'un allaitement maternel, pourrait aussi positiver le DNN pour l'AIV, ainsi que certains gels lavants utilisés chez le nouveau-né.

- Le déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase (MADD), avec augmentation associée des acylcarnitines en C5DC et C8, également dosées lors du DNN.

- Le très rare déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte ramifiée (SBCADD), qui est une non-maladie.

Le jour du résultat, le CRDN avertit l'équipe clinique d'aval en cas de dépistage positif. La question de la prise d'antibiotiques par la mère doit alors être posée par le clinicien car la réponse peut conditionner le délai de la prise en charge du nouveau-né déclaré « suspect » d'AIV. L'ensemble de la procédure de prise en charge du nouveau-né déclaré « suspect » d'AIV est décrit dans le « Guide de prise en charge néonatale du nouveau-né dépisté pour l'acidémie isovalérique » rédigé par la filière Maladies Rares G2M (cf. ANNEXE 4). Ce guide contient des exemples de régime initial pour un nouveau-né âgé de 8 jours pesant 3 kg (cf. ANNEXE 5.1).

De rares épisodes de décompensation métabolique ont été décrits chez des patients dépistés, le DNN ne peut pas prévenir ces épisodes chez tous les patients (notamment dans les formes sévères), mais il permet malgré tout un diagnostic plus précoce de l'AIV et pourrait réduire la mortalité néonatale et les séquelles neurologiques dans ces formes graves.

Une forme cliniquement asymptomatique de l'AIV a également été identifiée suite au DNN, (cf. paragraphe 5.1. « Variant bénin du gène *IVD* »).

2.3.5. Prise en charge thérapeutique initiale chez les patients symptomatiques

2.3.5.1. Présentation aiguë

Les pronostics vital et neurodéveloppemental à long terme sont fortement influencés par la durée du coma et la concentration sanguine maximale d'ammoniaque. Aussi, le traitement ne doit pas être retardé, et le bilan diagnostique doit être effectué simultanément à la prise en charge thérapeutique initiale.

Bien que le dépistage de l'AIV ait été mis en place depuis le 1er janvier 2023, des situations de décompensation néonatale peuvent survenir. En effet, des parents peuvent refuser le dépistage, ou si l'enfant a été dépisté, il peut déjà présenter une altération de la conscience et une décompensation métabolique débutant avant la convocation.

La prise en charge de toute décompensation aiguë au cours du suivi ou d'une décompensation initiale d'AIV est récapitulée dans le protocole d'urgence de la filière G2M, disponible sur le site www.filiere-g2m.fr, rubrique « urgences » (cf. ANNEXE 4). Ces protocoles sont réévalués régulièrement.

Le traitement d'urgence des décompensations néonatales et des épisodes ultérieurs de décompensation métabolique comprend :

- a) La prise en charge le plus souvent en réanimation, en particulier de la réhydratation, de l'hémodynamique, de la neuroprotection, d'un éventuel sepsis et de l'acidocétose si elle est majeure :

L'évaluation de l'état d'hydratation constitue une étape essentielle de la prise en charge et peut nécessiter une expansion volémique avec du chlorure de sodium isotonique (10ml/kg, maximum 500ml). La restauration de la volémie ne doit pas engendrer de variations brutales de l'osmolarité plasmatique, délétères dans les situations d'agressions cérébrales. En effet, une réhydratation agressive avec des solutions hypotoniques et une alcalinisation peut provoquer une exacerbation d'un œdème cérébral préexistant. La perfusion de bicarbonates n'est pas recommandée pour corriger l'acidose si le pH est > 7,10.

- b) L'arrêt de l'apport en protéines et la relance de l'anabolisme en fournissant suffisamment d'énergie sous forme de glucides et de lipides :

Après correction de la déshydratation, l'administration parentérale d'un soluté glucosé pour fournir un apport énergétique élevé est nécessaire pour favoriser l'anabolisme. Ce soluté glucosé sera hyperosmolaire avec des électrolytes, et devra notamment être riche en sodium pour éviter l'œdème cérébral. Les apports (volume et glucose) seront adaptés à l'âge, l'état d'hydratation et la présence ou non d'un œdème cérébral (cf. Tableau 3 ci-dessous). En cas d'hypertension intracrânienne, le débit sera limité à 1L/m²/jour avec 6g NaCl/L pour limiter l'œdème cérébral (surtout lors des décompensations initiales). La pose d'un cathéter central sera donc souvent nécessaire pour concentrer les apports glucidiques et limiter les volumes.

L'insuline peut être envisagée en cas d'hyperglycémie, pour éviter d'avoir à diminuer les apports glucidiques.

En l'absence d'arguments pour un défaut de β -oxydation des acides gras, des lipides par voie parentérale, à la dose de 2 g/kg/j doivent être introduits pour favoriser davantage l'anabolisme.

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
G10% + ajout d'ions	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	4,2ml/kg/h (7mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	<u>120ml/h (3L/24h)</u>
Lipides 20%	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 (500ml/24h)</u>

Tableau 3. Volumes, débits et composition de la perfusion d'urgence en fonction du poids et de l'âge du patient. Tableau issu du « protocole d'urgence Acidurie Isovalérique » rédigé par la filière G2M.

c) Le traitement de l'hyperammoniémie :

Le traitement de l'hyperammoniémie « d'étiologie inconnue » ne doit en aucun cas être retardé, et son efficacité doit être régulièrement réévaluée afin d'adapter au mieux son intensité. Il suit les recommandations publiées pour le diagnostic et la prise en charge des déficits du cycle de l'urée (PNDS UCD).

Si l'ammoniémie est >100 μ mol/L chez l'adulte, ou >150 μ mol/L chez le nouveau-né : faire un contrôle et, sans attendre les résultats, - débuter un traitement par Benzoate de Sodium en IV continu (ou par voie entérale en cas d'échec de pose de voie veineuse). Débuter par une dose de charge 250 mg/kg sur 2h (maximum 8g sur 2h) puis une dose d'entretien, 100 à 250 mg/kg/jour (maximum 12g/jour) (cf. Tableau 4).

D'emblée, et dans tous les cas dès que le diagnostic d'AIV est suspecté, débuter un traitement par Carbaglu® (N-carbamylglutamate) par voie orale ou entérale, dose de charge 100 mg/kg sur deux heures, puis dose d'entretien 25 mg/kg toutes les 6h soit 100 mg/kg/jour en 4 prises. En effet, l'hyperammoniémie dans les acidémies organiques résulte de l'inhibition de l'enzyme N-acétylglutamate synthase (NAGS), qui active la première enzyme du cycle de l'urée, la carbamylphosphate synthétase 1 (CPS1). Le N-carbamylglutamate (Carbaglu®) stimule la CPS1 et, par conséquent, réduit l'hyperammoniémie en induisant la production de carbamylphosphate, le premier sous-produit de l'ammoniaque dans le cycle de l'urée. Un effet positif de l'acide carginique (principe actif du Carbaglu®) sur l'hyperammoniémie dans l'AIV a été décrit.

La réponse à la prise en charge médicale de l'hyperammoniémie doit être évaluée au bout de 3 à 6 heures. Si la réponse est insuffisante après une dose de charge de benzoate de sodium IV, c'est-à-dire si le taux sanguin d'ammoniaque reste supérieur à 500 µmol/L chez le nouveau-né ou 200 µmol/L chez l'enfant et l'adulte, une épuration extracorporelle doit être entreprise pour faire diminuer rapidement le taux. Elle peut aussi se discuter en cas d'acidocétose majeure prolongée. Différentes modalités peuvent être utilisées, notamment l'hémodiafiltration veino-veineuse continue, est considérée comme la méthode de choix pour le traitement de l'hyperammoniémie.

Un traitement par Ammonul® peut être envisagé dans l'attente de la mise en place de l'épuration extracorporelle (250 mg/kg en dose de charge puis 250 mg/kg/jour).

Médicaments	Posologie	Indications
Benzoate de sodium IV ou PO	Dose de charge 250 mg/kg sur 2h puis 100 à 250 mg/kg/jour en IVC ou en 4 fois par jour	Si hyperammoniémie >100µmol/L
L-carnitine (Lévocabril) IV ou PO	100mg/kg/jour en IVC ou en 3 fois par jour	Dans tous les cas
Vitamine B12 : hydroxycobalamine ou cyanocobalamine	1mg/jour en IM ou PO	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic
Vitamine B8 : biotine	10 à 20 mg/jour PO	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic
N Acétylgutamate (Carbaglu) PO	Dose de charge 100 mg/kg sur 2h puis dose d'entretien 100 mg/kg/jour en 4 prises	Si hyperammoniémie >100µmol/L et jusqu'au diagnostic

Tableau 4 : Traitements médicamenteux à instaurer devant une hyperammoniémie d'étiologie inconnue. (source : PNDs aciduries organiques : AMM et AP)

d) Le traitement médicamenteux spécifique :

La L-carnitine (Lévocabril®) est administrée pour prévenir une déplétion secondaire en carnitine due à l'excrétion d'isovalérylcarnitine. L'administration intraveineuse continue de 100 mg/kg/j de carnitine est recommandée. La dose est parfois augmentée pour favoriser l'excrétion de l'isovalérylcarnitine, mais les études démontrant l'efficacité de ces posologies font défaut (dose maximale : 200mg/kg/jr sans dépasser 12g/24h).

La supplémentation en glycine favorise la formation d'isovalérylglycine, un conjugué non toxique de l'acide isovalérique, qui est rapidement excrété dans les urines. Son utilisation en situation de décompensation aiguë est par conséquent utile chez les patients ayant déjà un diagnostic d'AIV. On

ne l'utilise habituellement pas chez un patient en attente de diagnostic. Les doses seront supérieures en situation aiguë que lors du traitement au long cours (maximum 200mg/kg/jr), même si aucune étude d'efficacité à plus grande échelle n'a été réalisée.

La vitamine B12 et la vitamine B8 doivent être débutées tant que les diagnostics d'AMM et d'AP n'ont pas été éliminés.

e) La reprise de l'apport en protéines et de l'alimentation :

Après 24 à 48 heures maximum, les protéines naturelles doivent être réintroduites progressivement, de façon contrôlée, avec une surveillance des concentrations d'ammoniaque et des autres paramètres métaboliques (pH, bicarbonates, lactate, corps cétoniques dans le sang et les urines). Cet apport protéique se fera par une préparation pour nourrisson spécifique par voie orale ou par sonde nasogastrique (SNG) dès que la voie digestive est possible. Le nombre de grammes de protéines à réintroduire sera calculé et administré au gramme près (cf. ANNEXE 5).

Evaluation / surveillance biologique lors du traitement d'urgence

Les examens biologiques utiles pour évaluer la gravité de la décompensation métabolique et pour orienter le traitement nécessaire comprennent : l'ammoniémie, l'analyse des gaz du sang, l'ionogramme sanguin avec calcul du trou anionique, la créatinine, l'urée, le lactate, le glucose, la calcémie, les corps cétoniques sanguins et/ou urinaires, et la numération des cellules sanguines. Ces examens doivent être répétés toutes les 3 à 6h durant la prise en charge initiale. Une fois le diagnostic d'AIV posé, les examens métaboliques spécialisés (chromatographie des acides organiques urinaires, profil des acylcarnitines) ne sont pas utiles pour ajuster le traitement en phase aiguë.

2.3.5.2. Présentation chronique

La symptomatologie des patients avec une forme d'AIV dite « frustrée » peut être très variée et aspécifique mais se caractérise essentiellement par une atteinte neurologique, inconstante et variable selon le patient (hypotonie, troubles du neurodéveloppement, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique, troubles des apprentissages, mouvements anormaux, dystonie) et/ou une atteinte digestive et troubles alimentaires (anorexie, nausées et vomissements chroniques, aversion des aliments riches en protéines, troubles de l'oralité, retard de croissance).

Le bilan paraclinique peut montrer des anomalies telles qu'elles sont décrites dans le chapitre 2.3.2. (bilan non-spécifique et biochimie spécialisée).

Les principes du traitement et le suivi restent identiques et doivent être appliqués en fonction du patient (médecine personnalisée).

Pour les patients à présentation chronique, il n'y a pas de nécessité de mettre en place un régime d'urgence au moment du diagnostic en l'absence de signes de décompensation aiguë. Le régime de croisière hypoprotidique est mis en place en assurant la couverture des besoins minimum en protéines. En dehors de la période néonatale, le mélange d'acides aminés peut être difficile à mettre en place à cause de son goût très particulier. Dans ce cas, il est indispensable de supplémenter en vitamines, minéraux et oligo-éléments (VMO) pour couvrir les RNP (Références Nutritionnelles pour la Population).

2.3.6. Annonce diagnostique

L'annonce diagnostique d'une AIV doit faire l'objet d'une consultation dédiée, en deux temps. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, et dans la mesure du possible en présence des deux parents. La consultation comprend dans un premier temps l'explication du diagnostic suspecté et des possibles enjeux vitaux. Dans un second temps, une fois la maladie confirmée sur le plan biochimique, seront données les explications concernant les complications possibles de la maladie, la planification du suivi et les possibilités thérapeutiques. On recueillera le consentement pour l'étude moléculaire qui permettra le conseil génétique pour le couple. Le dépistage des frères et sœurs sera réalisé par une analyse biochimique. La consultation doit être faite en présence d'un psychologue, puis d'un diététicien lorsque le patient n'est plus à risque vital. Cette consultation réalisée en plusieurs temps est particulièrement importante car elle est la base de la qualité du suivi ultérieur. Elle permettra la mise en place d'un soutien indispensable pour le patient et sa famille, confrontés à la découverte d'une maladie grave et chronique.

2.3.7. Diagnostic moléculaire

La transmission de la maladie est autosomique récessive avec un risque d'1/4 de récurrence à chaque grossesse.

La confirmation du diagnostic d'AIV, déjà posé par l'identification des métabolites dans les urines, est réalisée par génétique moléculaire. Il est nécessaire de réaliser un prélèvement sanguin (sur tube EDTA) pour le cas index et ses deux parents. La mise en évidence de variants pathogènes ou probablement pathogènes bi-alléliques dans le gène *IVD* permet la confirmation diagnostique. Les variants considérés comme 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 permet également le conseil génétique pour un futur projet parental et proposer un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire (DPI), le cas échéant, sous réserve de validation de l'indication par un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

Plus de 100 variants du gène *IVD* sont décrits chez des patients atteints d'AIV (Human Gene Mutation Database). Aucune corrélation phénotype-génotype n'a été observée à l'exception d'un variant responsable d'une forme « bénigne » biochimique, sans expression clinique (cf. paragraphe 5.1. « Variant bénin du gène *IVD* ») causée par la présence du variant fréquent c.932C>T (p.Ala311Val) du transcrit NM_002225.5 (anciennes nomenclatures du variant : cf. tableau 1.).

2.3.8. Diagnostic prénatal (DPN)

Lorsque les variants pathogènes ont été identifiés chez le cas index et chez ses parents, un diagnostic prénatal à partir d'ADN extrait de villosités chorales ou de liquide amniotique est techniquement réalisable.

A défaut, si le/les variant(s) en cause n'a/ont pas encore été identifiée(s) chez le cas index, le diagnostic prénatal peut être réalisé par le dosage des métabolites (isovalérylcarnitine) dans le surnageant de liquide amniotique. Ces dosages doivent être effectués uniquement dans des laboratoires disposant de méthodes de quantification suffisamment sensibles et autorisés à réaliser le diagnostic prénatal par étude biochimique. La mesure de l'activité enzymatique sur les amniocytes ou sur les villosités chorales natives intactes ou en culture peut être envisagée dans certaines circonstances, mais n'est pas réalisable en France. Un DPI peut être envisagé. En cas de demande parentale de diagnostic prénatal ou préimplantatoire, une consultation génétique est nécessaire, l'indication doit être validée par un CPDPN.

3. Prise en charge thérapeutique à long terme

3.1. Objectifs principaux

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont d'obtenir un équilibre métabolique satisfaisant et de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, tout en assurant la meilleure qualité de vie possible. Le traitement est à la fois diététique (régime hypoprotidique assurant un apport énergétique suffisant) et médicamenteux. Il s'agit d'un traitement à vie. La prise en charge au long cours devra permettre un contrôle métabolique le plus optimal possible, une bonne croissance staturo-pondérale, tout en optimisant la qualité de vie de ces patients. L'éducation thérapeutique du patient et des familles est essentielle car la formation à la gestion de situations particulières d'urgence est au centre de la prise en charge. Un régime de croisière, un régime d'urgence et un protocole d'urgence détaillé, comprenant des instructions et la façon de contacter les équipes médicales sont expliqués et donnés au patient et/ou à ses parents. Les équipes médicales regroupent le centre expert ayant en charge le patient à long terme et l'équipe médicale de proximité qui accueillera le patient lors de décompensations ou lors de situations à risque de décompensation. A l'âge pédiatrique, des visites de suivi régulières chez le pédiatre libéral sont recommandées (suivi de la courbe de croissance staturo-pondérale, du développement de l'enfant). A l'âge adulte, on recommande de maintenir une visite annuelle en CRMR ou CCMR associé à un suivi régulier avec leur médecin traitant. Les patients atteints d'AIV doivent absolument suivre le calendrier vaccinal, et les vaccins saisonniers sont recommandés. Il n'existe aucune contre-indication aux vaccins chez ces patients.

3.2. Les principes du régime

3.2.1. Introduction

Les principes de base du traitement diététique associent :

- un apport contrôlé en protéines naturelles afin de réduire la production des métabolites toxiques, en limitant l'apport alimentaire de l'acide aminé précurseur (leucine).
- un complément des apports azotés par des substituts d'acides aminés ne contenant pas de leucine.
- un apport énergétique suffisant, adapté à l'âge et à la situation clinique du patient, pour éviter les situations de catabolisme et favoriser un anabolisme permanent afin de répondre aux besoins de croissance pour les enfants et aux besoins d'entretien (renouvellement cellulaire) pour les adultes.

- la prévention et la gestion des épisodes de décompensation métabolique, en adaptant le régime (diminution ou suppression des apports en protéines, limitation du temps de jeûne) dans les situations à risque de catabolisme.

- Il est nécessaire d'assurer la couverture des besoins en VMO.

3.2.2. Apports en protéines naturelles

La quantité de protéines dites naturelles (apportées par les aliments couramment consommés, par distinction avec l'équivalent protidique apporté par les mélanges d'acides aminés) est déterminée par l'âge, la croissance, la stabilité métabolique et la gravité de la maladie. La tolérance en protéines naturelles journalière est propre à chaque patient. Idéalement, lorsque l'apport protidique est assuré exclusivement par les aliments naturels, l'objectif est de se rapprocher des RNP établis par « l'European Food Safety Authority » (EFSA), mais cela est impossible dans la majorité des cas à l'âge pédiatrique. Idéalement, l'apport en protéines naturelles permettra au moins de couvrir les besoins protéiques minimum pour l'âge.

Une restriction excessive des apports en leucine, acide aminé essentiel, entraîne un déséquilibre de la synthèse des protéines endogènes, une lipolyse des triglycérides, et une perte de poids. Par conséquent, il est nécessaire d'assurer la couverture des besoins en protéines en fonction de l'âge. Des Références Nutritionnelles pour la Population (RNP) ont été établies par l'EFSA ([DRV Finder \(europa.eu\)](https://www.euro.who.int/fr/strategy-and-policy/EFSA-DRV-Finder)).

Comme évoqué dans le rapport de l'AFSSA de 2007 « Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations », un apport équilibré entre les protéines végétales et les protéines animales est souhaitable. En pratique, l'apport en protéines naturelles étant restreint surtout dans la petite enfance, il est souvent difficile d'atteindre un équilibre idéal. Nous essayons d'apporter au moins 25% de protéines animales.

Cet apport protidique doit être réparti autant que possible tout au long de la journée afin de reproduire la répartition préconisée d'une alimentation équilibrée, favorisant ainsi son utilisation optimale.

En complément de cet apport de protéines naturelles, on utilise un mélange d'acides aminés exempt de l'acide aminé précurseur des métabolites toxiques (leucine), afin d'optimiser la couverture des besoins azotés. L'utilisation et les posologies de ces mélanges doivent être adaptées au cas par cas en fonction du patient et de son profil nutritionnel. Ces mélanges d'acides aminés sont utilisés systématiquement en début de prise en charge, puis sont réajustés au fur et à mesure du suivi. Ils sont indispensables dans la petite enfance et dans les formes sévères ayant des régimes très restreints en protéines naturelles. Le régime étant élargi à l'adolescence, il est souvent possible d'arrêter le mélange d'acides aminés.

La somme de l'apport protéique fourni par les protéines naturelles et le mélange d'acides aminés doit couvrir, au minimum, les RNP protéiques recommandés pour l'âge.

3.2.3. Les produits diététiques

L'utilisation des produits diététiques spéciaux répond à un double objectif : participer à la couverture quotidienne des apports énergétiques pour les aliments hypoprotidiques, et des apports protidiques pour les mélanges d'acides aminés.

Les mélanges d'acides aminés

Les mélanges d'acides aminés sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et est applicable depuis le 22 février 2019. En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17. La composition nutritionnelle varie entre les produits et en fonction de l'indication d'âge des patients auxquels ils sont destinés ; ils permettent théoriquement de couvrir les besoins en VMO sous condition d'une posologie adéquate. Ils sont répartis dans la journée (au mieux en trois voire quatre prises) et sont variables dans leur texture et leur goût que l'on peut améliorer éventuellement à l'aide d'arômes naturels ou artificiels.

Les aliments hypoprotidiques

Ce sont des produits spéciaux faisant aussi partie des DADFMS, permettant de compléter les apports énergétiques et d'améliorer la diversification de l'alimentation des patients, facilitant le suivi du régime sur le long terme. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est réglementé et défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie. Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides et ne contiennent pas ou peu de micronutriments. On trouve des substituts de boissons lactées, farines, œufs en poudre, pâtes, riz, couscous, biscuits salés et sucrés, pain, etc. Leur prescription doit être réalisée par des équipes médicales et diététiques spécialisées, qui connaissent parfaitement leur composition. La liste des produits hypoprotidiques rétrocedés par l'AGEPS est déterminée chaque année par la commission d'alimentation et disponible sur leur site internet : <https://pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr/retrocession/rocession> - SEPBU et SAD (aphp.fr).

L'obtention des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques se fait sur prescription médicale (ordonnances spécifiques, cf. ANNEXE 6). Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre de l'ALD.

Les autres produits diététiques

- Les produits énergétiques glucidiques (exemple Maltodextridine [*Délical*], Maxijul [*Nutricia*]) et glucido-lipidiques (exemple : Energivit [*Nutricia*], PFD1 [*Mead Johnson*], Duocal [*Nutricia*]), avec ou sans ajout de micronutriments sont utilisés pour la confection des mélanges nutritifs pour une alimentation par nutrition entérale (NE) et pour l'enrichissement calorique des préparations consommées per os.
- Les formules de VMO, référencées à l'AGEPS, sont adaptées aux régimes des MHM et leur composition permet de couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Habituellement dans la petite enfance, les besoins en VMO sont couverts par le mélange d'acides aminés. Par la suite, leur utilisation peut être nécessaire pour assurer la couverture des RNP des patients (<https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=en>), notamment en l'absence d'utilisation de mélange d'acides aminés.
- Il existe également des compléments alimentaires oraux, vendus en pharmacie de ville qui peuvent être utilisés, leur posologie doit être calculée systématiquement par l'équipe diététique spécialisée pour chaque micronutriment (la plupart de ces produits ne contient pas tous les micronutriments et ils doivent donc être complétés par d'autres formulations pour couvrir les besoins du patient). Ces formulations ne sont pas toutes remboursées par l'assurance maladie.

3.2.4. La réalisation en pratique du régime

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les MHM (médecins et diététiciens spécialisés, filière de santé G2M). La formation du patient et de son entourage débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations. Les apports en protéines naturelles sont définis pour chaque patient. La tolérance définie pour chacun permettra de proposer trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport protidique (cf. ANNEXE 7). Schématiquement, les trois catégories d'aliments sont les suivantes :

- Les aliments interdits : de par leur teneur en protéines élevée pouvant atteindre plus de 30%.

Il s'agit par exemple des viandes, poissons, œufs, abats, légumineuses et oléagineux.

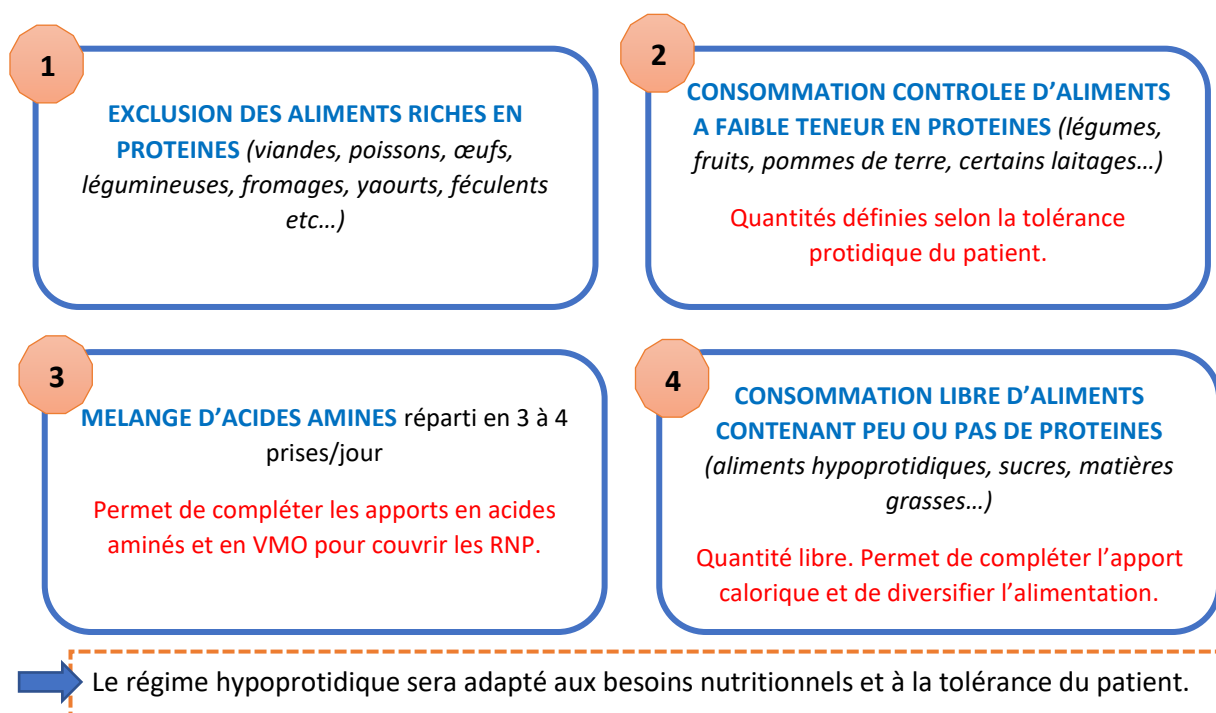
- Les aliments à contrôler : ces aliments apportent la quantité tolérée de protéines indispensable pour le maintien de la synthèse protéique. Il s'agit principalement des fruits, légumes, pommes de terre et, en fonction de l'âge et de la tolérance protidique du patient, de lait ou de certains produits laitiers portionnables inférieurs à 3-4 g de protéines par portion individuelle (fromages à tartiner, fromages fondus, yaourts...) utilisés comme source de PA.

La consommation des aliments à contrôler dans les quantités prescrites (ni plus ni moins) par l'équipe médicale et diététique est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance.

- Les aliments à consommation libre : du fait de l'absence ou de leur faible apport de protéines, inférieur ou égal à 0,5 g de protéine/100g de produit, par exemple matières grasses, produits sucrés, certains produits végan, aliments hypoprotidiques). Cependant, leur consommation ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques de dénutrition par carence en acides aminés essentiels.

En résumé : la constitution du régime se fera avec des aliments naturels en quantité contrôlée ; les apports protéiques seront complétés par un mélange d'acides aminés selon les besoins. Les apports énergétiques seront ensuite complétés par la prise d'aliments naturellement pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques. Les apports en VMO seront contrôlés et compensés si besoin.

Schéma résumé PRINCIPES DU TRAITEMENT DIETETIQUE



Remarques :

-L'intérêt de la poursuite d'un régime strict à l'âge adulte n'est pas démontré. Il existe de rares publications décrivant des décompensations possibles à l'âge adulte qui justifient la poursuite d'un suivi. L'attitude proposée dans l'expérience française est de :

- maintenir le traitement par carnitine et glycine,
- maintenir l'indication à un régime d'urgence et/ou une perfusion glucidique en situation à risque (fièvre, jeûne, chirurgie, post partum, autre état de catabolisme),

- élargir progressivement le régime de croisière à l'adolescence vers un régime végétarien souple avec un apport en protéines naturelles de 0,8 g/kg/jour (recommandations EFSA), calculé sur un poids idéal sans supplémentation en mélanges d'acides aminés. Certaines équipes autorisent l'introduction de la viande, du poisson et des œufs, en quantité et fréquence limitée et contrôlée si besoin. Il convient de rester vigilant vis-à-vis du risque de carences.

- Les personnes porteuse du variant bénin, même associé avec un variant pathogène, ne nécessite pas de traitement diététique (5.1. Variant bénin du gène *IVD*).

3.2.5. Les différents régimes utilisés

Le régime de croisière

Il apporte le maximum de protéines naturelles tolérées par le patient. L'évaluation de cette tolérance doit être réalisée par des équipes spécialisées. Cet apport est toutefois très restreint dans les formes sévères. Il doit toujours être accompagné d'un apport énergétique suffisant et doit être réévalué régulièrement. Ce régime est généralement élargi progressivement après la petite enfance. Le régime de croisière est habituellement per os exclusif, il ne nécessite généralement pas de nutrition entérale.

Le régime d'urgence

Un régime d'urgence est indiqué en cas de décompensation aiguë avérée. Il est prescrit lors du diagnostic et en cas de décompensation métabolique ultérieure, et correspond à la suppression totale des protéines naturelles tout en maintenant un apport énergétique suffisant pour stopper le catabolisme et relancer l'anabolisme. En l'absence d'hyperammoniémie, le mélange d'acides aminés doit être maintenu pour limiter le risque de dénutrition protéique. L'apport énergétique est majoré par rapport à celui du régime de croisière (110 à 130 % de l'AET), du fait de la situation de catabolisme. Il comporte 60 % des calories sous forme de polymère de glucose et 40 % sous forme de lipides.

Ce régime d'urgence peut être utilisé à domicile en fonction de l'état clinique de l'enfant (celui-ci doit conserver une oralité et un appétit suffisant) lorsque les parents présentent une bonne compréhension et observance des consignes médico-diététiques. Dans le cas contraire, une hospitalisation est indiquée. Le régime d'urgence pourra être proposé via une nutrition entérale par SNG ou par voie IV (voir 2.3.5 Prise en charge thérapeutique initiale et 2.3.6 Prise en charge diététique initiale des décompensations).

Le médecin spécialiste valide pour chaque épisode de décompensation, le lieu de traitement, à domicile ou en hospitalisation, ainsi que le lieu d'hospitalisation, dans l'hôpital de proximité ou dans l'hôpital expert.

En cas de situation catabolique telle qu'une forte fièvre, la NE continue est préconisée car elle permet d'éviter le jeûne et d'augmenter l'apport énergétique afin de lutter contre le catabolisme endogène. En cas d'intolérance digestive, une perfusion glucido-lipidique remplacera la nutrition entérale.

L'utilisation du régime d'urgence doit se faire sur une courte durée (24 à 48h maximum), notamment si celui-ci ne contient pas de mélange d'acides aminés. En effet, l'usage prolongé d'un tel régime peut être délétère (risque majeur de carences en acides aminés essentiels responsable d'une majoration du catabolisme et favorisant une dénutrition), que ce soit en milieu hospitalier ou à domicile.

Le régime de semi-urgence (optionnel)

Certaines équipes le proposent en prévention d'une décompensation aiguë de la maladie métabolique (situation catabolique à risque) ou après une décompensation pour une reprise progressive de l'apport protéique. L'apport de protéines naturelles est réduit de moitié par rapport à la tolérance journalière, tout en essayant de conserver une bonne répartition sur la journée, et le mélange d'acides aminés peut être utilisé en complément pour couvrir les RNP. L'apport énergétique est légèrement majoré par rapport à celui du régime de croisière (par exemple 110 à 130 % de l'apport énergétique du régime de croisière). En cas de refus alimentaire, on peut recourir à une nutrition entérale par sonde.

L'équipe médico-diététique spécialisée doit toujours être consultée avant l'utilisation d'un régime de semi-urgence.

Des exemples de régime de croisière et d'urgence selon l'âge et par voie orale ou entérale sont disponibles en ANNEXE 5.

3.2.6. 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 VMO, mélange d'acides aminés sans acide aminé précurseur (leucine), apports en protéines naturelles), à son poids, à son appétit (petits ou gros volumes, repas per os et/ou NE 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 protéines naturelles. Il n'y a toutefois pas de marqueurs sanguins ou urinaires comme dans certaines aminoacidopathies (par exemple : phénylcétonurie, leucinose) ou acidémies organiques (par exemple : AMM).

b) Organisation pratique du régime selon l'âge

- Le nourrisson :

Le régime couvrira les besoins minimums en protéines avec les protéines naturelles apportées par la préparation pour nourrisson ou le lait maternel, et en complétant avec le mélange d'acides aminés sans leucine pour assurer les RNP en protéines totales (<https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=en>)).

Le nourrisson consommera :

- soit des biberons contenant un mélange d'acides aminés sans leucine associé à une petite quantité de préparation pour nourrisson : la quantité de protéines ingérée quotidiennement sera ainsi connue précisément,
- soit une alternance de biberons de mélange d'acides aminés sans leucine seuls avec l'allaitement maternel.

Le suivi se fait sur l'évolution staturo-pondérale du nourrisson.

- La diversification :

Entre 4 et 6 mois, l'introduction des fruits, des légumes et pommes de terre entraîne une diminution des quantités de préparation pour nourrisson (ou de lait maternel) pour ne pas dépasser la tolérance en protéine du patient. Les parents sont formés à l'utilisation du système de parts de protéines naturelles (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. Les parents pèsent les aliments contrôlés et ainsi intègrent visuellement les volumes à donner à leur enfant. Les protéines apportées sous forme de préparation pour nourrisson ou lait maternel seront progressivement remplacées par des produits laitiers inférieurs à 3-4 g de protéines par portion. 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. Il est par contre essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits dans la petite enfance 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 protéines mais aussi à l'apport énergétique. L'apport énergétique doit être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance de

l'enfant. Le mélange d'acides aminés sans leucine est adapté en fonction des besoins nutritionnels de l'enfant.

Passé la petite enfance, et à partir de 20-30g de protéines naturelles par jour, des féculents « normaux » peuvent être introduits (biscuits, pain, riz, pâtes).

- L'adolescence

Pendant cette période, le régime est élargi progressivement vers un régime végétarien, avec arrêt des pesées. Le mélange d'acides aminés peut souvent être arrêté, à condition que le régime couvre les RNP en protéines et en VMO. Une supplémentation en VMO peut être envisagée si besoin.

- L'âge adulte

Le régime se maintient végétarien. La possibilité d'introduire de petites quantités de viande, poisson, œuf doit être évaluée au cas par cas. La vigilance doit être maintenue sur la couverture des RNP en protéines et en VMO.

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

Les adaptations du régime doivent se faire au cas par cas, en intégrant les différents paramètres cliniques et biologiques du patient, à un moment donné de son histoire, il s'agit de médecine personnalisée. Une des principales difficultés du suivi des patients atteints d'AIV est l'absence de critère clinique et/ou biochimique simple et unique permettant de connaître l'état métabolique du patient. L'équilibre métabolique du patient est estimé par l'analyse simultanée de plusieurs paramètres.

- Paramètres cliniques :

Analyse de la courbe de croissance staturo-pondérale

Vérification de l'absence de signes de dénutrition protéique : desquamation cutanée, d'érythème fessier récidivant et/ou de chute de cheveux,

- Paramètres biologiques :

-Lactate, ammoniémie, bicarbonates, recherche d'une cétose (cétonémie et cétonurie sur BU), voire le rapport urée / créatinine urinaire, constituent les critères d'appréciation immédiate d'une décompensation métabolique.

-Marqueurs biologiques évocateurs d'une carence protidique : albumine (voire pré-albumine) et IGF-1

-Chromatographie des acides aminés plasmatiques : recherche de signes de carence spécifique en acides aminés essentiels (isoleucine et valine en particulier qui entraînent des troubles cutanés et des phanères). En cas d'hypoaminoacidémie, il sera discuté une augmentation des apports protidiques, et ce d'autant plus qu'il existe un retentissement staturo-pondéral et que les autres paramètres de l'équilibre métabolique le permettent. Les protéines naturelles sont à privilégier en premier lieu.

-Bilan nutritionnel à la recherche de carences en VMO.

-Concentration d'isovalérylglycine dans les urines : il n'existe pas de consensus sur l'intérêt de ce marqueur dans le suivi de l'AIV ni de seuils à obtenir. Il s'agit d'avantage d'un marqueur diagnostique, qui n'a pas de valeur dans le suivi thérapeutique.

3.4. Traitements médicamenteux

3.4.1. L-Carnitine et Glycine

La L-carnitine (Lévocarnil®) est administrée pour favoriser l'élimination des groupes acyls (Isovaléryl-), régénérer le CoA et transformer les esters de CoA toxiques en esters de carnitine moins toxiques qui sont excrétés dans les urines. La supplémentation permet aussi de rétablir les taux plasmatiques de carnitine, ce qui permet d'optimiser l'utilisation énergétique des lipides. Il s'agit d'un traitement en général bien toléré avec peu d'effets secondaires (diarrhée dose-dépendante, odeur corporelle de poisson à forte dose). Aucun risque lié à des niveaux sanguins élevés de carnitine libre et totale n'a été signalé dans cette maladie. Les doses recommandées pour la L-carnitine pour le traitement au long cours sont de 50 à 100 mg/kg/jour en 2 à 4 prises par jour sans dépasser 12 g par jour chez l'adulte. Les doses sont adaptées en fonction des taux plasmatiques de carnitine libre, l'objectif est d'avoir une carnitinémie libre dans les valeurs normales.

La supplémentation en glycine favorise la formation d'isovalérylglycine, un conjugué non toxique de l'acide isovalérique, qui est rapidement excrété dans les urines. Elle fait donc souvent partie du traitement au long cours de l'AIV. Comme pour la carnitine, aucune étude d'efficacité à grande échelle n'a été réalisée. Les études d'ajustement de doses font défaut et les recommandations sur les doses de glycine proviennent principalement de rapports de cas. Des doses de 100 à 250 mg/kg/jour peuvent être proposées. Les doses sont adaptées en fonction des taux plasmatiques de glycine. Des effets

secondaires neurologiques tels qu'une somnolence et une ataxie ont été décrits avec des doses très élevées de glycine, conduisant à des concentrations plasmatiques très élevées, à plus de 1000 µmol/l.

3.4.2. Les épurateurs de l'ammoniaque

Les épurateurs de l'ammoniaque sont utilisés en cas d'hyperammoniémie. Celle-ci est rare en dehors des épisodes de décompensation, mais certains patients peuvent nécessiter un épurateur de l'ammoniaque en traitement à long terme en dehors de toute décompensation. On choisira en première intention le N-carbamylglutamate (Carbaglu®) à la posologie maximale de 250 mg/kg/24h (maximum 8g/jour).

3.4.3. Médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution

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

Le valproate de sodium est à éviter et ne doit être utilisé qu'avec une grande réserve en raison de son interférence avec le cycle de l'urée entraînant un surrisque d'hyperammoniémie, à moins qu'il n'y ait pas d'autre médicament antiépileptique efficace.

3.5. Les décompensations

La conduite à tenir préconisée est la même quel que soit l'âge y compris chez l'adulte.

3.5.1. Prévention des décompensations

Les situations pouvant entraîner les décompensations métaboliques sont les situations de catabolisme, telles que le jeûne, les infections intercurrentes, la fièvre, les vomissements et/ou diarrhées, les chirurgies avec mise à jeun, l'effort physique intense, voire l'hyperthyroïdie ou autre maladie cachectisante.

Les patients atteints d'AIV doivent recevoir tous les vaccins obligatoires ou recommandés selon le calendrier vaccinal en cours, réalisés par leurs pédiatres, médecins traitants ou à la PMI. Ils doivent aussi être vaccinés contre le rotavirus et protégés contre le VRS dans la première année de vie et contre la grippe chaque année (la vaccination anti-VZV peut se discuter).

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

Déclencheurs	Signes cliniques et symptômes	Signes biologiques
Infection	Difficultés d'alimentation	Acidose métabolique (pH<7.3, trou anionique >20, Pco2 basse ou excès de base > -5mmol/l
Fièvre	Vomissements	Hyperlactacidémie > 3 mmol/L
Jeûne prolongé	Signes neurologiques : troubles de conscience, ataxie, hypotonie...	Hyperammoniémie
Certains médicaments (chimiothérapie, corticoïdes à fortes doses)	Troubles du comportement, irritabilité	Cétonurie (supérieure à « traces » chez nourrisson et supérieur à + chez les enfants)
Apport protéique excessif	Détresse respiratoire	Neutropénie, thrombocytopénie
Exercice physique prolongé ou intense, chirurgie et/ou anesthésie générale	Hypothermie	
Traumatisme aigu, hémorragie importante	Déshydratation et perte de poids	
Stress psychologique		

Tableau 5. Déclencheurs, signes cliniques & symptômes et signes biochimiques d'une décompensation aiguë dans le cas d'AIV

*(Adapté de Häberle J et al. : Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012, 7:32) **Noter que les colonnes sont indépendantes les unes des autres. Par conséquent une ligne donnée dans une colonne ne coïncide pas à la ligne de la colonne voisine.

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

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

Lors de toute infection, il est recommandé de consulter rapidement le médecin traitant pour traiter la cause de l'infection, de donner un traitement antipyrétique précoce par paracétamol pour une fièvre

>38°C, et de diminuer l'apport protéique de moitié (régime de semi-urgence) voire totalement (régime d'urgence) selon la situation et les habitudes de chaque équipe. En cas de diarrhée et/ou vomissement, l'hospitalisation doit être envisagée plus rapidement, pour assurer les apports caloriques par une perfusion glucido-lipidique. Dans ce cas, le patient consultera un service d'urgence hospitalier plutôt que le médecin traitant.

Dans une situation à risque de catabolisme, les parents seront formés à rechercher la présence de corps cétoniques à la bandelette urinaire. La mise en place de ce régime d'urgence per os à domicile impose la formation des parents au cours de séances d'Education thérapeutique du patient (ETP) et une réactualisation du régime par un diététicien et un médecin spécialisé régulièrement.

En l'absence d'amélioration des symptômes dans les 24/48h et/ou d'apparition de vomissements, d'une diarrhée, d'une fièvre mal tolérée ou d'une altération de l'état général, le patient sera hospitalisé en urgence dans un service spécialisé, à proximité d'une réanimation experte. Les parents et/ou patients devront présenter leur protocole d'urgence personnalisé à l'équipe médicale des urgences (cf. ANNEXE 4) ([Protocole d'urgence - Acidurie isovalérique \(filiere-g2m.fr\)](#)) pour éviter tout retard à la prise en charge et guider les médecins sur la conduite à tenir. La prise en charge en urgence à l'hôpital consiste :

- soit en la mise en place d'un régime d'urgence glucido-lipidique par NEDC (nutrition entérale à débit continu) 24h/24. (A privilégier chez le nourrisson en l'absence de vomissement).
- soit en une perfusion polyionique glucido-lipidique. En cas d'hyperglycémie, une insulinothérapie peut être débutée, pour permettre de maintenir l'apport glucidique (et donc calorique).

Le mélange d'acides aminés sera repris dès que possible en l'absence d'hyperammoniémie.

Les doses de L-carnitine sont doublées et administrées per os ou en IV en cas d'intolérance digestive (sans dépasser 200 mg/kg/jour et 12 g/jour). Le traitement par glycine est poursuivi à l'identique.

Les VMO doivent toujours être donnés pour prévenir les carences sélectives ; ils sont habituellement intégrés dans le régime d'urgence connu du patient et/ou de son entourage.

Les protéines naturelles doivent être réintroduites le plus rapidement possible, dès l'amélioration des troubles métaboliques et de l'état clinique du patient, maximum après 48h de régime d'urgence, dans le but de satisfaire les besoins protéiques minimaux (FAO/WHO/UNU 2007), en accord avec l'équipe d'experts. Les protéines peuvent être réintroduites progressivement sous forme d'un régime de semi-urgence ou en totalité par le régime de croisière en fonction de la sévérité de la décompensation et de la tolérance digestive. La surveillance clinique, et la recherche de cétose urinaire (ou de cétonémie) sont des marqueurs cliniques et biologiques simples de surveillance.

4. Le suivi

4.1. Objectifs principaux

Les patients atteints d'AIV ont besoin d'un suivi médical et paramédical à vie par une équipe spécialisée. Les évaluations clinique, nutritionnelle, neurodéveloppementale, psychologique et biochimique sont indispensables et s'effectuent à intervalles réguliers. Ce suivi régulier permet également d'adapter le traitement diététique et médicamenteux, de vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique.

4.2. Suivi clinique

Les patients sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de leur âge, de la gravité de la maladie, de leur équilibre métabolique et de l'état d'inquiétude des patients/parents. Au cours des deux premières années de vie, les nourrissons sont vus au minimum tous les 3 mois puis en général au moins tous les semestres. A l'âge adulte, une consultation annuelle est recommandée au minimum. Ce rythme est aussi à adapter en fonction de l'observance thérapeutique et des complications et décompensations éventuelles. A chaque consultation, l'examen clinique comprend la surveillance de la croissance staturo-pondérale, du périmètre crânien (chez les enfants), et un examen clinique détaillé avec examen neurologique et évaluation du développement psychomoteur (cf. ANNEXE 4, lien vers les outils d'aide à la consultation).

4.3. Prise en charge diététique et bilan nutritionnel

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

Les consultations diététiques régulières en présentiel ont pour objectifs :

- De réadapter régulièrement les apports protidiques et nutritionnels en fonction d'une part, de la tolérance métabolique du patient et d'autre part, des besoins nécessaires à sa croissance et à son développement.
- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime.

- De proposer aux patients et à leur famille un programme ETP, qui permet d'aider à mieux comprendre leur maladie et leur traitement, et ainsi améliorer l'observance au traitement et réduire l'impact de la maladie sur leur vie sociale.

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

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

A distance des consultations, la connaissance en différé des paramètres biologiques (cf. 3.4. Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique), suivie d'un changement de prescription médicale permettra de :

- faire évoluer la tolérance protidique en adaptant les apports.
- réadapter en conséquence le régime de croisière.
- remettre en adéquation si besoin les régimes de semi-urgence et urgence.

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

4.4. Examens paracliniques de suivi

Outre le bilan nutritionnel, des examens biologiques métaboliques sont réalisés lors des visites de suivi (cf. ANNEXE 8). Peu d'examens complémentaires sont nécessaires dans le suivi des patients. Un bilan neuropsychologique permet de dépister et prendre en charge si besoin de potentielles complications dans le cadre de séquelles neurologiques du coma néonatal, ou de séquelles

neurologiques d'une AIV diagnostiquée tardivement. Une ostéodensitométrie permet de dépister les ostéopénies.

4.5. Complications

Les données sur l'évolution à long terme des patients atteints d'une AIV sont peu nombreuses. On dénombre seulement quelques articles scientifiques rapportant l'évolution neurologique de ces patients, souvent regroupés avec des patients souffrant d'autres acidémies organiques. Cependant, dans notre expérience et dans celle de la littérature, il n'y a pas de complication à long terme chez les patients atteints d'une AIV, en dehors de séquelles neurologiques liées au coma néonatal ou au diagnostic tardif, et de décompensations métaboliques possibles lors d'épisodes infectieux. Il n'y a notamment pas d'atteinte cardiaque, rénale, hépatique ou pancréatique, ni de complication neurologique évolutive à long terme, par opposition aux patients atteints d'AMM ou d'AP. Un régime diététique bien conduit permet d'éviter des complications staturo-pondérales ou osseuses.

4.5.1. Séquelles neurologiques

Les troubles cognitifs chez les patients atteints d'une AIV dépendent des séquelles neurologiques éventuelles qu'ils auraient pu avoir au moment d'épisodes de décompensations métaboliques : séquelles d'un coma néonatal en cas de déficit complet, ou séquelles liées à un diagnostic tardif dans le cas d'un déficit partiel, ayant conduit à une intoxication métabolique prolongée. La seule publication portant exclusivement sur l'AIV rapporte 7/16 patients (44%) avec une déficience intellectuelle modérée et 3/16 patients (19%) avec une déficience intellectuelle sévère. L'atteinte intellectuelle était liée à l'âge au diagnostic et non au nombre de décompensations métaboliques. Dans une autre série, l'examen neurologique était normal chez tous les patients avec une AIV ; un tiers présentait des troubles cognitifs, 18% des scores psychométriques plus bas que la moyenne, et 17% une atteinte des noyaux gris centraux. Une atrophie du nerf optique a été décrite une fois, sans plus de précisions. Le DNN a permis d'améliorer incontestablement le pronostic de ces patients, à partir du moment où la décompensation néonatale ne survenait pas avant le résultat du DNN.

4.5.2. Complications digestives

Les patients avec une AIV n'ont pas d'atteinte digestive. Un trouble de l'oralité a été rarement décrit.

4.5.3. Complications de croissance

Le régime hypoprotidique strict peut avoir un retentissement sur leur croissance staturale si la couverture des besoins minimums n'est pas assurée. Une surveillance régulière de la croissance à chaque visite est toujours nécessaire.

4.5.4. Complications osseuses : ostéopénie et risque d'ostéoporose

Les patients atteints d'AIV sont à risque de moins bonne minéralisation osseuse. Ceci est observé dans toutes les maladies traitées par régime hypoprotidique strict. Une attention particulière doit être apportée au risque de carence d'apports calciques chez ces patients qui consomment très peu de produits lactés. Une supplémentation en calcium peut être nécessaire. Une carence en vitamine D est également fréquente et nécessite également une supplémentation. Le bilan phosphocalcique ainsi que le dosage de Vitamine D sont réalisés régulièrement.

L'évaluation de la surveillance de la densité osseuse par ostéodensitométrie est recommandée en pré-adolescence et en période pubertaire.

4.5.5. Complications hématologiques et immunologiques

Lors de la présentation initiale, en particulier un coma néonatal, une infection a pu être assez souvent observée selon notre expérience. De même, au moment du coma néonatal ou lors d'une décompensation métabolique, une anémie, une leucopénie, ou une pancytopénie peuvent être observées. Cette atteinte hématologique liée à une sidération médullaire rentre dans l'ordre à distance de l'épisode aigu avec le traitement métabolique adapté. Une attention spécifique doit donc être apportée au risque de surinfection lors des décompensations aiguës, même si le bilan immunologique est normal (une publication, et expérience personnelle).

Les patients présentant des erreurs innées du métabolisme ne sont pas davantage à risque de décompensation métabolique à la suite des vaccinations.

4.5.6. Complications hépatiques

Les complications hépatiques sont inhabituelles. Un suivi hépatique peut être proposé à l'âge adulte par analogie aux autres acidémies organiques (AP et AMM).

5. Prise en charge de situations particulières

5.1. Variant bénin du gène *IVD*

L'incidence de l'AIV apparaît trois à quatre fois plus élevée chez les nouveau-nés dépistés par rapport aux patients diagnostiqués. Ces observations sont à rapprocher de l'identification, par le dépistage néonatal, d'une forme clinique asymptomatique d'AIV causée par la présence du variant fréquent c.932C>T (p.Ala311Val) du transcrit NM_002225.5 (anciennes nomenclatures du variant : cf. tableau 1).

Dans ces formes probablement non symptomatiques, diagnostiquées par le dépistage néonatal, un régime restreint en protéines ne semble pas nécessaire. Il est préconisé un régime normoprotidique.

Mutze et al, en 2021, rapportent l'évolution de 94 nouveau-nés présentant une AIV diagnostiqués suite au dépistage néonatal de 1998 à 2018. Parmi eux, 70 patients ont une forme asymptomatique liée à ce variant, 97% n'ont jamais présenté aucun symptôme (un patient a un retard de langage et un autre une hyperréflexie rotulienne isolée). Aucun n'a fait de décompensation métabolique. La moitié a reçu un régime hypoprotidique dans l'enfance, avec un arrêt à l'adolescence ou l'âge adulte. Quasiment tous ont été supplémentés en carnitine dans l'enfance, puis seulement la moitié à l'âge adulte. Le type de prise en charge ne modifiait pas les résultats des tests neuropsychologiques.

Dans la littérature, on ne retrouve aucun cas de décompensation ni d'évolution péjorative de personnes présentant ce variant bénin. Ces personnes sont probablement surtraitées, mais il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus sur la conduite à tenir.

Lors du DNN, en cas d'identification de ce variant bénin à l'état homozygote ou hétérozygote composite (même en association avec un variant pathogène), les personnes porteuses n'étant pas symptomatiques donc non malades, il n'y a pas lieu, a priori, de les suivre ni d'instaurer un traitement ou un régime.

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

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

5.2.1. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints d'AIV est celle de tout enfant malade et/ou handicapé, qui peut être inscrit dans l'école maternelle, élémentaire 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 peut s'établir en lien avec l'équipe éducative, les parents, un

enseignant référent de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

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

L'enfant scolarisé peut prendre ses repas à la cantine scolaire mais les contraintes du régime rendent le plus souvent nécessaire la préparation de repas spécifiques par les parents, repas qui sont fournis à l'école sous forme de paniers repas. Ceci est habituellement prévu dans le cadre du projet d'accueil individualisé (PAI) adapté aux besoins de l'enfant. Un exemple de PAI type est disponible sur le site de la filière G2M (cf. ANNEXE 4).

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations.

En complément, le patient peut également bénéficier d'une prise en charge au CAMSP puis d'un accompagnement par un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) en fonction de son âge.

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

5.2.2. Vie sociale durant l'enfance

L'enfant atteint d'AIV devrait pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances). Si l'enfant souhaite partir en centre de vacances, l'accès aux centres de vacances doit être évalué en fonction de l'âge et des besoins de l'enfant, envisagé avec l'équipe métabolique référente, et en fonction des capacités d'accueil du centre (possibilité de cuisiner sur place, menus adaptés, infirmiers présents, centres ayant l'expérience de séjours pour enfants malades).

5.2.3. Vie professionnelle

Les patients atteints d'AIV peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en établissement et service d'aide par le travail (ESAT) selon leur degré de handicap. En milieu ordinaire,

selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

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

5.2.4. Aides financières et sociales

Par l'assurance maladie

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

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

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un CRMR ou CCMR sont pris en charge. Si le centre est situé à plus de 150 km du domicile, il est nécessaire de déposer au préalable à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du CRMR/CCMR.

Par la CAF

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

Par la MDPH

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

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les

départements), gratuité des transports pour l'accompagnant. Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

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

5.2.5. Accompagnement psychologique

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

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

5.2.6. Rôle des associations de patients

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. (cf. ANNEXE 9)

5.3. Les voyages

Voyager à l'étranger peut constituer une prise de risque importante lorsque l'on a une maladie héréditaire du métabolisme qui peut « décompenser » de façon aiguë telle que l'AIV, notamment chez les nourrissons et jeunes enfants. Ce risque est d'autant plus grand pour un séjour dans un pays dont on sait que le système sanitaire est différent du système médical français. De plus, la poursuite du régime et du traitement à l'étranger, où les produits diététiques et les médicaments spécialisés ne sont pas forcément disponibles, doit également être anticipée.

Tout projet de voyage dans un pays étranger doit donc impérativement être discuté, bien en amont, avec le médecin référent de la maladie rare, si possible au cours d'une consultation dédiée. Pour certains patients (selon l'âge, la gravité de la maladie, le pays de destination, etc.), le voyage pourra être fortement déconseillé par le médecin référent car jugé trop risqué. Dans tous les cas, quel que soit le risque évalué par le médecin, le voyage est sous la responsabilité des parents de l'enfant atteint ou du patient s'il est majeur.

Selon le risque évalué par le médecin, on préconisera soit un rapatriement sanitaire en urgence soit une hospitalisation sur place en cas de décompensation métabolique aiguë.

Avant le départ, le patient doit s'assurer d'avoir :

- plusieurs copies de son protocole d'urgence en sa possession, en français mais aussi en anglais (disponibles en version générique non personnalisée sur le site de la filière G2M)
- les ordonnances des médicaments et des produits diététiques, et ce pour une durée supérieure à la durée du séjour (pour pallier les éventuelles pertes et/ou besoins de majoration des doses). Les patients doivent avoir anticipé avec leur pharmacie et l'AGEPS la délivrance de ces produits et médicaments plusieurs semaines avant la date de départ. A noter que si la durée du séjour est supérieure à 30 jours, une autorisation de délivrance d'un traitement pour plusieurs mois est à demander auprès de la caisse d'assurance maladie et l'ordonnance doit comporter une mention spéciale pour permettre cette délivrance. Les médicaments et les produits diététiques doivent idéalement être transportés dans le bagage cabine, ainsi que tout autre matériel médical nécessaire (matériel de NE par exemple). Un certificat médical pour la douane et pour éviter les surcoûts liés à ce transport en cabine peut être demandé au médecin référent.
- Ses vaccinations à jour
- Sa carte européenne d'assurance maladie, quelle que soit la destination

En cas de nécessité d'un rapatriement en urgence, il est préférable de prévoir un billet d'avion « open » qui permet un retour en urgence dans la ville européenne la plus proche sans surcoût. Si une hospitalisation sur place est préférable, certaines assurances peuvent couvrir les éventuels frais de santé à l'étranger, il est recommandé aux patients de se renseigner avant le départ car d'une part ces frais peuvent s'avérer très élevés, et d'autre part, les clauses des contrats d'assurance ne les couvrent pas forcément (cadre d'une « maladie pré existante »).

Dans tous les cas, il est souhaitable pour les patients de se renseigner sur l'hôpital le plus proche sur le lieu du séjour, ainsi que l'équipe médicale locale qui pourrait éventuellement les prendre en charge en cas d'urgence. Les coordonnées de cette équipe médicale locale seront idéalement transmises au médecin référent avant le départ.

Toutes les précautions pour éviter les circonstances à risque de décompensation (notamment une diarrhée aiguë ou une infection intercurrente) doivent être rappelées au patient avant le départ et bien appliquées sur place : ne boire que de l'eau en bouteille ou désinfectée/filtrée, se laver les mains régulièrement, bien laver les aliments avant de les manger, éviter les crudités et préférer les aliments bien cuits et chauds, éviter les glaçons, les glaces, les crustacés et coquillages, etc.

La filière G2M a mis à disposition sur son site internet plusieurs documents récapitulatifs pour un voyage à l'étranger à destination du patient (guide patient, carte mémo, checklist pour les démarches, documents et bagages, etc.) mais aussi du médecin (conducteur de consultation, grille d'évaluation du risque) (cf. ANNEXE 4). L'AGEPS a également édité un livret informatif sur les modalités de délivrance des DADFMS pour les vacances.

5.4. La transition enfant/adulte

La littérature qui traite spécifiquement des questions sociales et des besoins à long terme des patients adultes atteints d'AIV est rare. Certains patients atteints d'AIV qui parviennent à l'âge adulte ne sont pas en mesure de vivre de façon autonome et ont besoin d'un certain soutien sur le plan social. De l'enfance à l'âge adulte, des services et structures appropriés devraient être mis en place pour soutenir le développement psychosocial et les besoins éducatifs spéciaux. La transition d'un jeune patient, des services pédiatriques aux services destinés aux adultes, devrait commencer au plus tôt pour préparer l'adolescent (et sa famille) au transfert de services, en encourageant l'autonomie et la confiance en soi. Les spécialistes adultes de la prise en charge des AIV sont rares, ce qui impose parfois au patient des déplacements pour trouver un spécialiste ou alors de rester en pédiatrie. Des recommandations de bonnes pratiques émises par la filière G2M ont été publiées récemment (cf. ANNEXE 4).

5.5. La grossesse

5.5.1. Contraception et fertilité

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

Il n'existe pas de données quant à la fertilité des patients présentant une AIV. Les rares publications disponibles ne mettent pas en évidence d'une éventuelle tératogénicité de l'acide isovalérique et rapportent des cas de grossesses conduites avec succès chez des patientes suivies pour une AIV.

5.5.2. Grossesse et équilibre métabolique

La littérature sur les grossesses des patientes suivies pour une acidurie isovalérique est réduite, reposant sur moins de 10 cas cliniques publiés.

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

Une attention particulière doit être portée aux nausées matinales et aux vomissements sévères (ou l'hyperemesis). Ils constituent un risque de décompensation métabolique et/ou de malnutrition protéino-énergétique. Ils doivent faire l'objet d'une prise en charge rapide.

Les besoins protidiques augmentent aux deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse ; il est important que le suivi diététique soit rapproché, mensuel, avec une surveillance clinique et biochimique fréquente, trimestrielle au minimum. L'objectif est d'augmenter l'apport protidique tout en maintenant un bon contrôle biochimique. La supplémentation en carnitine doit être poursuivie durant la grossesse, de même que le traitement par glycine. Chez certaines patientes, il a été nécessaire d'augmenter la posologie de ces traitements. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable liés à ces traitements durant la grossesse. Comme en population générale, les patientes doivent recevoir une supplémentation systématique en acide folique ($> 0.4 \text{ mg/j}$). Des carences en VMO doivent être recherchées et corrigées le cas échéant.

5.5.3. Accouchement

Un protocole pour encadrer l'accouchement et le post-partum immédiat doit être remis à la patiente, à l'anesthésiste et à l'obstétricien comportant les modalités du régime d'urgence, de la perfusion, de la reprise de l'alimentation, de la surveillance notamment. Idéalement, l'accouchement doit avoir lieu dans une maternité de niveau 3 en lien étroit avec l'équipe du CRMR/CCMR qui suit la patiente. Pendant le travail et l'accouchement, la demande énergétique est plus élevée et nécessite un apport énergétique supplémentaire par glucose par voie intraveineuse pour minimiser le risque de décompensation métabolique.

5.5.4. Post-partum

Le risque de déséquilibre métabolique augmente durant le post-partum, favorisé non seulement par l'involution utérine, mais également par l'apparition des nouvelles contraintes liées au nouveau-né. Les cas rapportés dans la littérature sont rassurants, sans événement grave recensé. L'allaitement maternel augmente également les besoins énergétiques, nécessitant un apport énergétique adéquat. La poursuite d'une surveillance biochimique régulière est donc nécessaire durant le post-partum.

5.6. Education thérapeutique

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

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

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

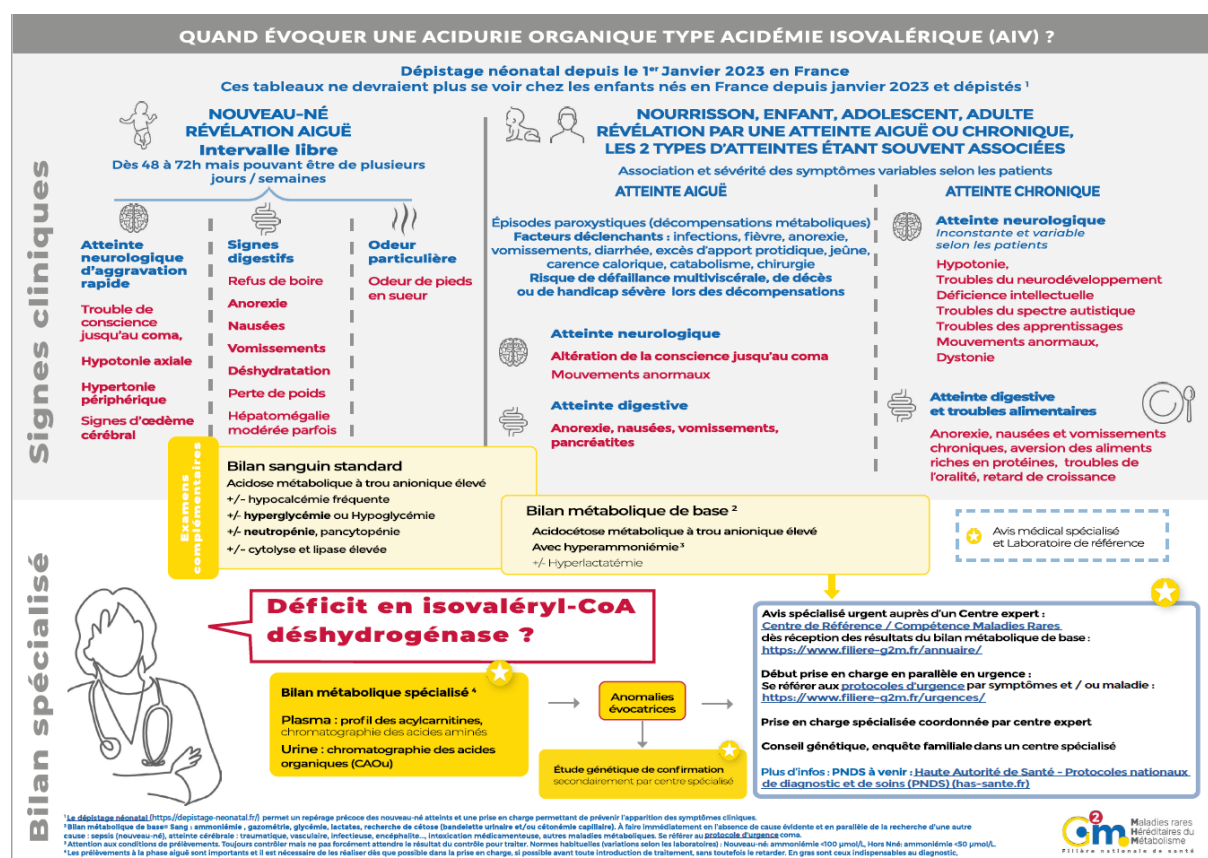
5.7. Qualité de vie

Peu d'études abordent spécifiquement la qualité de vie et les déterminants de la qualité de vie des patients et/ou des parents avec une AIV.

Un questionnaire spécifique (MetabQol 1.0) a été élaboré récemment qui permettra d'étudier la qualité de vie des patients atteints de maladies d'intoxication, dont les patients atteints d'AIV.

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

ANNEXE 1 – Fiche d'aide au diagnostic d'une acidémie isovalérique (Filière G2M)



ANNEXE 2 – Liste des Centres de Référence et de Compétence de la filière G2M

Site internet : <https://www.filiere-g2m.fr/filiere-g2m/acteurs-de-la-filiere>

Maladies héréditaires du métabolisme

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

8 CRMR constitutifs :

Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : Dr DOBBELAERE Dries
Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON-FOUILHOUX Nathalie
Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François
Paris - APHP, Hôpital Bicêtre : Dr SEVIN Caroline
Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale
Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny
Toulouse - CHU de Toulouse : Dr GORCE Magali
Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

18 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Amiens - CHU d'Amiens Picardie : Dr MORIN Gilles
Angers - CHU d'Angers : Dr BARTH Magalie
Besançon - CHU de Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia
Bordeaux - CHU de Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine
Brest - CHU de Brest : Dr SACAZE Elise
Caen - CHU de Caen Normandie : Dr ARION Alina
Clermont-Ferrand – CHU de Clermont-Ferrand : Pr BERGER Marc
Dijon - CHU de Dijon Bourgogne : Pr HUET Frédéric
Grenoble - CHU de Grenoble Alpes : Dr BESSON Gérard
Limoges - CHU de Limoges : Dr LAROCHE Cécile
Montpellier - CHU de Montpellier : Pr ROUBERTIE Agathe
Nice – Hôpitaux Pédiatriques de Nice, CHU Lénal : Dr RICHELME Christian
Poitiers - CHU de Poitiers : Dr LE GUYADER Gwenaël
Reims - CHU de Reims : Dr BEDNAREK Nathalie
Rennes - CHU de Rennes : Dr DAMAJ Léna
Rouen - CHU de Rouen : Dr SAUVETRE Gaëtan
Saint-Etienne – CHU de Saint-Etienne : Dr GAY Claire
Strasbourg - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

ANNEXE 3 – Liste des participants au PNDS

Ce travail a été coordonné par le **Dr Magali GORCE**, Centre de Référence maladies héréditaires du métabolisme - CHU de Toulouse, et le **Dr Dries DOBBELAERE**, Centre de Référence maladies héréditaires du métabolisme - CHRU de Lille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs et Groupe de travail multidisciplinaire (par ordre alphabétique)

- Dr Cécile ACQUAVIVA, biochimiste, CR Maladies héréditaires du métabolisme, Hospices Civils de Lyon
- Mme Camille AUSTRUI, diététicienne, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Toulouse
- Mme Charlotte BAZIREAU, diététicienne, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Tours
- Dr Isabelle BENZ DE BRETAGNE, biochimiste, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Tours
- Dr Myriam DAO, néphrologue, CR Maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker – AP-HP
- Pr Pascale DE LONLAY, pédiatre, CR Maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker – AP-HP
- Mme Sabine DEWULF, diététicienne, CR Maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker – AP-HP
- Dr Mylène GILLERON, biochimiste, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Lille
- Pr François LABARTHE, pédiatre, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Tours
- Mme Emilie LEFEVRE, diététicienne, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Lille
- M Romain LOPEZ, chef de projet, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Toulouse
- Dr Julien MAQUET, interniste, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Toulouse
- Dr Samir MESLI, biochimiste, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Bordeaux
- Dr Esther NOEL, interniste, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Strasbourg
- Mme Cindy POIROT, diététicienne, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Toulouse
- Dr Isabelle REDONNET, biochimiste, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Bordeaux
- Dr Camille WICKER, pédiatre, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Strasbourg

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des centres de référence et de compétence.

Relecteurs et Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Jean-Baptiste ARNOUX, pédiatre, CR Maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker, AP-HP
- Mme Murielle ASSOUN, diététicienne, CR Maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker, AP-HP
- Dr Magalie BARTH, pédiatre, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHU d'Angers
- Dr Aline CANO, pédiatre, Filière de santé maladies rares G2M
- Dr Pierre-Antoine FAYE, biochimiste, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Limoges
- Dr Claire GAY, pédiatre, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Saint-Etienne
- Dr Delphine LAMIREAU, pédiatre, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Bordeaux
- Mme Ophélie MOITEAUX, diététicienne, CR Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Rennes
- Mme Annick PERRIER, diététicienne, CC Maladies héréditaires du métabolisme, Hospices Civils de Lyon

ANNEXE 4 – Liens vers les documents du site de la filière Maladies Rares G2M

Lien vers les guides de prise en charge et seuils de dépistage : [Dépistage \(filiere-g2m.fr\)](#)

Lien vers le guide de prise en charge pour un nouveau-né dépisté pour une AIV : [g2m_fiche-iva.pdf \(filiere-g2m.fr\)](#)

Lien vers le protocole d'urgence de prise en charge de l'acidurie isovalérique : [Protocole d'urgence - Acidurie isovalérique \(filiere-g2m.fr\)](#)

Lien vers les documents concernant la transition ado-adulte : [Transition ado-adulte \(filiere-g2m.fr\)](#)

Lien vers les outils d'aide à la consultation « voyages » : [Les outils d'aide à la consultation "voyages" \(filiere-g2m.fr\)](#)

Lien vers les outils d'aide à la consultation : [Aides à la consultation \(filiere-g2m.fr\)](#)

Lien vers les PAI par pathologie : [Les Projets d'Accueil Individualisés \(filiere-g2m.fr\)](#)

ANNEXE 5 – Exemples de régimes d’urgence et de croisière

1) Exemples de régime initial pour un nouveau-né âgé de 8 jours pesant 3 Kg. Régime d’urgence sans protéine et régime de croisière.

Si le nouveau-né est symptomatique (signes neurologiques, vomissements, odeur caractéristique) au moment du résultat du dépistage et présente des signes biologiques de décompensations (acido-cétose ou hyperammoniémie), un régime d’urgence sans protéines naturelles et sans mélange d’acides aminés si hyperammoniémie ($>150 \mu\text{mol/l}$) doit être mis en place (voie entérale ou parentérale). **Le régime d’urgence sans protéine ne doit pas être poursuivi plus de 24h sans l’avis d’un médecin spécialisé.**

1. Exemple de prescription de nutrition glucido-lipidique d’urgence par voie parentérale :

Si l’enfant présente des signes de décompensation métabolique et des troubles digestifs importants, la nécessité d’apports caloriques importants peut rendre nécessaire la pose d’un cathéter central :

- Soluté apportant les ions nécessaires et une concentration de glucosé de 10% au débit de 5 ml/kg/h

- Soluté de lipides à 20% (type IVELIP, MEDIALIPIDES) au débit de 2 ml/h

Attention, si la perfusion est réalisée sur une voie périphérique chez un nouveau-né, elle nécessite une surveillance stricte du point de perfusion (surveillance horaire) pour repérer précocement toute diffusion extra-vasculaire.

2. Exemple de régime d’urgence sans protéines naturelles et sans complément d’acides aminés par voie entérale (NEDC ou per os selon l’état clinique du patient)

Ce régime d’urgence sans mélange d’acides aminés est indiqué dans le cadre d’une hyperammoniémie. Il est souhaitable de ne pas poursuivre ce régime strict sans acides aminés essentiels plus de 48 heures.

Régime d’urgence apportant 480ml/j (concentration 0.81 kcal/ml):

- NEDC 20 ml/h/24h
- Ou 8 biberons de 60 ml/jour per os

Objectif: 130 kcal/kg, 0g de protéines, couverture des besoins en VMO.

	Qté (g)	Volume total (ml)	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	Kcal	Ca (mg)	Fe (mg)
Energivit* (Nutricia)	70		0	0	17,5	46,7	344	287	5,7
Maltodextridine* (Délical)	12		0	0	0	11.4	46	0	0
TOTAL		480	0	0	17,5	58.1	390	287	5,7
/kg		160**			5,8	19,3	130		
%			-		40	60			

Qté : quantité, PN : protéines naturelles, AA : acides aminés, EP: équivalent protidique, L : lipides, G : glucides, Kcal : KiloCalories, Leu : leucine, Ca: calcium, Fe: fer

*Utilisation de produits équivalents possibles.

Exemples de produits équivalents : PFD1 (Mead Johnson) ou Energivit (Nutricia), Maltodextridine (LNS) ou Maxijul Super soluble (Nutricia)

**Le volume devra être adapté selon la tolérance du nourrisson, en veillant à un apport calorique suffisant.

Porter une vigilance particulière aux apports en sodium et en potassium, à supplémenter si besoin (dans ce calcul de régime: Na = 2 meq/kg et K = 3 meq/kg).

3. Exemple de régime d'urgence sans protéines naturelles mais avec un mélange d'acides aminés sans leucine par voie entérale (NEDC ou per os selon l'état clinique du patient)

Ce régime d'urgence avec mélange d'acides aminés sans leucine est indiqué en l'absence d'hyperammoniémie.

Régime d'urgence apportant 480ml/j (concentration 0.81 kcal/ml):

- NEDC 20ml/h/24h
- Ou 8 biberons de 60ml/jour per os

Objectif: 130 kcal/kg, 0g de protéines naturelles, 2 g/kg/j d'équivalents protidiques, couverture des besoins en VMO.

		Qté (g)	Volume total (ml)	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	Kcal	Ca (mg)	Fe (mg)
IVA Infant	Anamix	50		0	7.7	11.5	24.7	229	205	4
	<i>(Nutricia)</i>									
	Energivit*	33		0	0	8.2	22	162	135.3	2.7
	<i>(Nutricia)</i>									
	TOTAL		480	0	7.7 (=6.2 d'EP)	19.7	46.8	391	340.3	6.7
	/kg		160**		2	6.6	15.6	130		
	%				6.3	45.5	47.8			

Qté : quantité, PN : protéines naturelles, AA : acides aminés, EP: équivalent protidique, L : lipides, G : glucides, Kcal : KiloCalories, Leu : leucine, Ca: calcium, Fe: fer

*Utilisation de produits équivalents possibles.

**Le volume devra être adapté selon la tolérance du nourrisson, en veillant à un apport calorique suffisant.

Porter une vigilance particulière aux apports en sodium et en potassium, à supplémenter si besoin (dans ce calcul de régime: Na = 2,3 meq/kg et K = 3,5 meq/kg)

Si le nouveau-né est asymptomatique au moment du résultat du dépistage, un régime de base contrôlé en protéines (pour limiter l'apport en leucine) pourra être débuté dès que l'AIV sera confirmée ou fortement suspectée d'après les résultats du profil des acylcarnitines et de la chromatographie des acides organiques urinaires (2ème consultation, H72-96 – Rendu des résultats à la famille, génotypage en cours). Ce régime apporte 3 g/j de protéines naturelles (0.8 à 1g/kg/j) et est supplémenté avec un mélange d'acides aminés essentiels dépourvu de Leucine (1 à 1,5 g/kg/j d'équivalent protidique). Il peut être fait avec du lait artificiel ou du lait maternel. Ce régime sera adapté ultérieurement les jours suivants.

4. Exemple de régime apportant 3 grammes de protéines naturelles avec du lait maternel et un mélange d'acides aminés sans leucine par voie entérale (NEDC ou per os selon l'état clinique du patient)

Régime apportant 480ml/j (concentration 0,81 kcal/ml):

- NEDC 20ml/h/24h
- Ou 8 biberons de 60ml/jour per os

Objectif: 110 à 130 kcal/kg, 3g/j de protéines naturelles, 2 à 2,5 g/kg/j de protéines totales, couverture des besoins en VMO.

	Qté (g)	Volume total (ml)	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	Kcal	Ca (mg)	Fe (mg)
Lait maternel	275 ml		3	0	11	19.5	195	85.3	0.15
IVA Anamix Infant (Nutricia)	25		0	3.9	5.75	12.4	114	103	2
Energivit* (Nutricia)	16		0	0	4	10.7	79	65.6	1.3
TOTAL		480	3	3.9 (=3.1 d'EP)	20.8	42.6	388	254	3.5
/kg		160**	2		6.9	14.2	130		
%			6.3		48	44			

Qté : quantité, PN : protéines naturelles, AA : acides aminés, L : lipides, G : glucides, Kcal : KiloCalories, Leu : leucine

*Utilisation de produits équivalents possibles.

**Le volume devra être adapté selon la tolérance du nourrisson, en veillant à un apport calorique suffisant.

Il n'y a pas d'urgence à introduire le mélange d'acides aminés dès les premières 48h, en revanche celui-ci est nécessaire pour couvrir les RNP et devra donc être inclus dans le régime de sortie du patient.

5. Exemple de régime apportant 3 grammes de protéines naturelles avec du lait 1^{er} âge et un mélange d'acides aminés sans leucine par voie entérale (NEDC ou per os selon l'état clinique du patient)

Régime apportant 480 ml/j (concentration 0,81 kcal/ml):

- NEDC 20ml/h/24h
- Ou 8 biberons de 60ml/jour per os

Objectif: 110 à 130 kcal/kg, 3g/j de protéines naturelles, 2 à 2,5 g/kg/j de protéines totales, couverture des besoins en VMO.

		Qté (g)	Volume total (ml)	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	Kcal	Ca (mg)	Fe (mg)
Guigoz	Optipro	31		3	0	8.5	17.9	161	100.8	0.7
1® *										
IVA	Anamix	25		0	3.9	5.75	12.4	114	102.5	2
Infant										
	(Nutricia)									
Energivit*		23		0	0	5.75	15.3	113	94.3	1.8
	(Nutricia)									
TOTAL		480	3	3.9 (=3.1 d'EP)	20	45.6	388	298	4.6	
/kg		160**		2	6.7	15.2	130			
%				6.3	46.5	47				

Qté : quantité, PN : protéines naturelles, AA : acides aminés, L : lipides, G : glucides, Kcal : KiloCalories, Leu : leucine

*Utilisation de produits équivalents possibles.

L'exemple utilise le lait Guigoz Optipro 1® qui peut être remplacé par un autre lait 1 âge en adaptant les quantités pour garder un apport de protéines naturelles de 3 grammes.

**Le volume devra être adapté selon la tolérance du nourrisson, en veillant à un apport calorique suffisant.

Il n'y a pas d'urgence à introduire le mélange d'acides aminés dès les premières 48h, en revanche celui-ci est nécessaire pour couvrir les RNP et devra donc être inclus dans le régime de sortie du patient.

2) Exemple de régime d'urgence et de croisière pour un enfant de 4 ans

4 ans

Poids : 15,3kg

Taille : 101,5 cm

IMC : 14,9kg/m²

*EXEMPLE DE REGIME DE CROISIERE

Prescription médicale: 14g de protéines naturelles/jour soit 0,9g/kg/j (7g de PA/7g PV)

Mélange d'acides aminés: 13,3 g d'EP apportés par 48g d'IVA Anamix Junior* soit 0,9g/kg/j

Répartition alimentaire per os à 14g de protéines naturelles

Petit déjeuner : (3g de protéines naturelles)

90 ml de lait de vache ½ écrémé + 12g d'IVA Anamix junior* + 100 ml de lait hypoprotidique

1 Pain hypoprotidique + une noix de beurre + une cuillère à soupe (CAS) de confiture

Déjeuner: (4g de protéines naturelles)

12g d'IVA Anamix junior* + 40ml d'eau

2g de protéines sous forme de légumes/fruits

100g cuits minimum de féculents hypoprotidiques

1 CAS d'huile végétale

2g de protéines sous forme de produits laitiers

1 compote

Goûter : (3g de protéines naturelles)

90ml de lait de vache ½ écrémé + 12g d'IVA Anamix junior* + 100ml de lait hypoprotidique

2 biscuits hypoprotidiques

1 compote

Dîner : (4g de protéines naturelles)

12 g d'IVA Anamix junior* + 40 ml d'eau

4 g de protéines sous forme de légumes/fruits

(Ou 2g de prot avec légumes/ 2g de prot sous forme de produits laitiers)

100g cuits minimum de féculents hypoprotidiques

1 CAS d'huile végétale

1 compote

*Utilisation d'un autre mélange d'acides aminés équivalents possible (IVA Cooler, Vitaflo).

Apports nutritionnels :

	PN(g)	EP(g)	L(g)	G(g)	Kcal	Ca (mg)	Fer (mg)
TOTAL	14	13	42	208	1320	1000	7.8
/kg	0,9	0,8	2,7	13,6	86		
	1.8**						
%	8,5		29	62,5			

**Le mélange d'acides aminés peut être maintenu le plus longtemps possible tant que celui-ci est bien accepté, même si cela entraîne des apports en protéines totales supérieures aux RNP.

***EXEMPLE DE REGIME D'URGENCE PER OS**

Répartition alimentaire per os à 0g de protéines

Petit déjeuner :

12g d'IVA Anamix junior* + 40ml d'eau

200 ml de lait hypoprotidique

1 Pain hypoprotidique + une noix de beurre +1 CAS de confiture

150ml de jus de pomme

Déjeuner:

12g d'IVA Anamix junior* + 40ml d'eau

140g cuits minimum de féculents hypoprotidiques

1 CAS d'huile végétale + une noix de beurre

1 compote (protéines < 0,5g/100g)

Goûter :

12g d'IVA Anamix junior* + 40ml d'eau

200 ml de lait hypoprotidique

2 biscuits hypoprotidiques

1 compote (protéines < 0,5g/100g)

150ml de jus de pomme

Dîner :

12g d'IVA Anamix junior* + 40ml d'eau

140g cuits minimum de féculents hypoprotidiques

1 CAS d'huile végétale + une noix de beurre

1 compote (protéines < 0,5g/100g)

*Utilisation d'un autre mélange d'acides aminés équivalents possible (IVA Cooler, Vitaflo).

Apports nutritionnels :

	PN(g)	EP(g)	L(g)	G(g)	Kcal	Ca (mg)	Fer(mg)
TOTAL	0	13.4	63	274	1730	763	6.5
/kg	0	0.9	4.1	18	113		
%		3	33	63	130% de l'apport énergétique habituel		

Des apports moindres en VMO sont tolérés pendant 48h maximum. Si le patient a habituellement une supplémentation en VMO dans son régime de croisière, celle-ci peut être maintenue.

En cas d'hyperammoniémie, le mélange d'acides aminés doit être suspendu.

***EXEMPLE DE REGIME D'URGENCE EN NUTRITION ENTERALE EXCLUSIVE sans mélange d'acides aminés (contexte d'hyperammoniémie)**

	Qté (g)	Volume total (ml)	PN (g)	EP (g)	L (g)	G (g)	Kcal	Ca (mg)	Fe (mg)	Na (mg)	K (mg)
Energivit*	195		0	0	49	130	960	800	16	372	977
<i>(Nutricia)</i>											
Huile de colza	20		0	0	20	0	180	0	0	0	0
Maltodextridine * <i>(Delical)</i>	115		0	0	0	113	450	0	0	0	0
NaCl 10%*	25ml		0	0	0	0	0	0	0	1000	0
KCl 7.46%*	5ml		0	0	0	0	0	0	0	0	195
EAU QSP		1500									
TOTAL		1500	0	0	69	243	1590	800	16	1372	1170
/kg		160	0		4.5	15.9	104				
%			0		39	61	120% de l'apport énergétique habituel				

*Utilisation de produits équivalents possibles.

En l'absence d'hyperammoniémie, le mélange d'acides d'aminés habituel pourra être maintenu.

3) Exemple de régime de croisière et d'urgence pour un adolescent de 13 ans

Poids : 45kg

Taille : 157cm

IMC : 18.2 kg/m²

***EXEMPLE DE REGIME DE CROISIERE**

Prescription médicale : 0.9g/kg/j de protéines naturelles

Mélange d'acides aminés : 15g d'EP par jour amenés par 1 gourde d'IVA Cooler

Besoins énergétiques : 2200 kcal/jour.

Répartition alimentaire per os à 0.9g/kg/j de protéines naturelles

PETIT DEJEUNER : 8.5 g de protéines naturelles

150 ml de lait entier (5 g de protéines)

1 càc de cacao de type Nesquik®

1 jus de fruit frais

2 tranches de pain blanc ordinaire avec : beurre, confiture ou miel.

DEJEUNER : 12 gr de protéines naturelles

5g de protéines apportées sous forme de légumes variés et /ou féculents

2 CAS de matières grasses

Avec : sel / poivre / aromate selon goût.

Compléter si besoin avec un peu de féculents hypoprotidiques

2 g de protéines apportées sous forme de fromage fondu

5 g de protéines apportées sous forme de laitage

GOUTER : 8.5 g de protéines naturelles

5g de protéines apportées sous forme de laitage

2 tranches de pain blanc ordinaire

0.5 g de protéine apporté sous forme de compote /fruits frais ou fruit au sirop.

Compléter si besoin avec des biscuits hypoprotidiques.

Diner : 12 gr de protéines naturelles

5 g de protéines apportées sous forme de légumes variés et /ou féculents

2 CAS de matières grasses, avec : sel / poivre / aromate selon goût.

Compléter si besoin avec un peu de féculents hypoprotidiques

2 g de protéines apportées sous forme de fromage fondu en portion type Vache qui rit ®

5 g de protéines apportées sous forme de laitage

Dans la journée :

1 gourde d'Iva cooler ou autres mélanges d'acides aminés exempt de l'acide aminé précurseur (leucine)

Compléter avec des aliments hypoprotidiques si besoin.

Apports nutritionnels :

	PN(g)	EP(g)	L(g)	G(g)	Kcal	Ca (mg)	Fer (mg)
TOTAL	41.5	15	73.6	305.8	2111	1200	9.7
/kg	0,9	0,3	1.6	6.8	47		
	1.2						
%	11		31	58			

EXEMPLE DE REGIME D'URGENCE PER OS*Répartition alimentaire per os à 0g de protéines****Petit déjeuner :**

Lait hypoprotidique

1 cuillère à café de chocolat type Nesquik® .

1 à 2 petits pains hypoprotidiques avec une noix de beurre, confiture ou miel

Ou 4 à 5 biscuits hypoprotidiques

Ou céréales hypoprotidiques.

Déjeuner et dîner :

Une portion de 150 g minimum de féculents hypoprotidiques

2 CAS de matière grasse apportées sous forme de beurre ou huile.

Ajouter sel /poivre/ aromates /épices selon goût.

1 compote ou fruit frais ou fruit au sirop.

Goûter :

Lait hypoprotidique

1 cuillère à café de chocolat type Nesquik®.

1 à 2 petits pains hypoprotidiques avec une noix de beurre, confiture ou miel

Ou 4 à 5 biscuits hypoprotidiques

Ou céréales hypoprotidiques.

1 compote ou 1 fruit frais ou fruit au sirop.

Dans la journée : 1 gourde d'IVA Cooler

Apports nutritionnels :

	PN(g)	EP(g)	L(g)	G(g)	Kcal	Ca (mg)	Fer (mg)
TOTAL	0	15	95.1	431.2	2627	434	7.4
/kg	0	0.3	2.1	9,6	58		
		0.3					
%	2		32	66	124% de l'apport énergétique habituel		

Des apports moindres en VMO sont tolérés pendant 48h maximum. Si le patient a habituellement une supplémentation en VMO dans son régime de croisière, celle-ci peut être maintenue.

En cas d'hyperammoniémie, le mélange d'acides aminés doit être suspendu.

4) Exemple de régime de croisière pour un adulte

23 ans

Poids : 65 kg

Taille : 1m75

IMC : 21.2 kg/m²

***EXEMPLE DE REGIME DE CROISIERE**

Régime de croisière, végétarien libre avec consommation de petite quantité de viande/poisson/œuf/abats 2 fois par semaine

(Introduction de viande/poisson/œuf/abats à l'âge adulte variable selon les patients et la sévérité de la maladie. En général, les patients ne consomment plus d'aliments hypoprotidiques.)

Répartition alimentaire per os

(Les aliments ne sont pas à peser, les quantités sont données à titre indicatif, permettant de couvrir les besoins nutritionnels du patient)

Petit déjeuner :

- 1 café au lait avec 120ml de lait de vache ½ écrémé
- 80g de pain type baguette + beurre/confiture
- 1 verre de jus de fruits + 1/2 sachet de Fruitivits®

Déjeuner :

- 1 portion de crudité (environ 120 g) + vinaigrette
- 250 g de féculents cuits (pâte, riz, semoule, pomme de terre...)
- 150 g de légumes cuit
- 1 laitage
- 1 fruit frais OU une compote OU des fruits au sirop
- 1 morceau de pain, environ 40 g

Dîner :

- 250 g de féculents cuits (pâte, riz, semoule, pomme de terre...)
- 150 g de légumes cuit
- 1 portion de 30 g de fromage
- 1 fruit frais OU une compote OU des fruits au sirop
- 1 morceau de pain, environ 40 g

Apports nutritionnels :

	PN(g)	EP(g)	L(g)	G(g)	Kcal	Ca (mg)	Fer (mg)
TOTAL	55	0	65	332	2200	1163	12,9
/kg	0,84	0	1	5,1	29		
	0,84						
%	10		27	61			

Pas de régime d'urgence chez les patients adultes car arrêt de consommation des produits hypoprotidiques. Un certificat d'urgence avec perfusion IV est prescrit.

En cas de maladies intercurrentes, préconisation d'arrêter la consommation d'aliments riches en protéines (viande, poisson, œufs, abats, laitages, fromages) et de majorer les calories via des boissons sucrées.

ANNEXE 6 – Ordonnance d'aliments hypoprotidiques

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

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

Traitement pour 1 mois -AR : fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES							
PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités
245995	PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	237423	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G		BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	204990	CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G		BT
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	245945	BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G		BT
292562	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G		BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	292078	BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BIO		BT
290934	MIX PAIN ET PATISSERIE 1KG		BT	292077	BISCUITS FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BIO		BT
248741	SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN SHS 250G	2 X	SC	292079	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G BIO		BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN SHS 100G		BT	292435	COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	289886	LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT
249117	COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G		BT	290684	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	290689	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	292053	BISCUITS ECLATS CARAMEL 120G BIO		BT
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	290935	PREP GATEAU TARANIS 300G		BT
292543	SUBSTITUT DE RIZ TARANIS		BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	291631	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		UN	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
290898	SUBSTITUT DE RISOTTO TARANIS BOL 300G	4 X	UN	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CARAMEL 125G (ENFANTS DE PLUS DE 3 ANS)	4 X	UN	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248599	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G (ENFANTS DE PLUS DE 3 ANS)	4 X	UN	292296	CERECAL + VANILLE LNS 400G		BT
292059	MAGIC MIX PICOT ENFANTS DE PLUS 3 ANS ET ADULTES BT 300 G		BT				

Aliments hypoprotidiques : traitement pour 1 mois- AR : fois

ANNEXE 7 – Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel

CATEGORIE DES ALIMENTS NATURELS

ALIMENTS INTERDITS Aliments riches en protéines	ALIMENTS A CONTROLER ET A COMSOMMATION INDIPENSABLE Aliments apportant les protéines naturelles	ALIMENTS LIBRES (SANS CONTRÔLE) - A teneur protidique pour 100g d'aliments ≤ à 0,5 g . - A consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques	CATEGORIE DES PRODUITS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES <u>DELIVRES SUR ORDONNANCE</u>
Produits laitiers (1) - yaourts nature, aromatisés - fromages blancs nature, aromatisés - suisses nature, aromatisés - fromages - glaces avec lait Viandes, poissons, œufs - tous: frais, cuits, en conserves et surgelés - toutes préparations du commerce à base de viande, de poisson et d'œuf - coquillages et crustacés Charcuteries -à base de viandes: pâté, saucisson... - à base de poissons: pâté, rillettes... Pain et produits de panification - pain, biscottes, toasts, pain de mie... - biscuits sucrés, biscuits salés	Légumes (3) Frais, en conserves et surgelés au naturel Fruits frais et cuits (3) - au sirop - en compotes Féculents Pomme de terre sous toutes ses formes Certaines matières grasses crème fraîche Certains Produits laitiers (1) -produits laitiers portionnables inférieurs à 3-4 g de protéines par portion individuelle (fromages à tartiner, fromages fondus, certains yaourts, crème desserts...) -lait de vache -lait infantiles	Matières grasses - toutes les huiles - beurre - margarine Produits sucrés sans protéines - sucre - confiture, miel, gelée - bonbons pur sucre (bonbons durs) - pâtes de fruits - boissons sucrées -glaces à l'eau, sorbets Certains féculents -Maizena -Tapioca -pâtes de konjac (taggliatelles, vermicelles, shirataki)	ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES - A consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques boissons " lactées hypoprotidiques" substitut de produits de panification : Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés. Substituts céréaliers : Pâtes,riz,semoule,couscous Préparations hypoprotidiques " maison" faites avec de la farine hypoprotidiques, substitut d 'œuf, lait hypoprotidique, chocolat hypoprotidique etc...

-toutes préparations industrielles en contenant Produits céréaliers -Riz (2) - céréales : blé, seigle, orge, maïs,... et tous les produits qui en dérivent (farines, farines infantiles...) - pâtes,semoule, couscous ... Légumes secs (lentilles, pois chiches, pois cassés, fèves, haricots secs...) Soja et produits à base de soja Fruits secs (raisins secs, abricots secs, bananes séchées...) Fruits oléagineux (amandes, noix, noisettes, cacahuète, pistaches, graine de tournesol ...) Produits sucrés - chocolat, chocolat en poudre 100% cacao et produits dérivés -bonbons avec de la gélatine -tous produits dérivés contenant un des aliments interdits cités ci-dessus	-desserts végétaux à base de lait de coco Produits sucrés -chocolat en poudre sucré	Epices, herbes aromatiques, condiments - sel, poivre - épices, herbes - vinaigre - moutarde Eaux toutes les eaux : du robinet, minérales, gazeuses ou aromatisées Certains produits vegan (apportant 0 à 0,5g de protéines/ 100g) Levure chimique Café, thé, chicorée, tisanes, infusions	
---	---	---	--

1: en fonction de la tolérance protidique du patient ,certains laits, laitages et fromages peuvent être autorisés en quantités contrôlées

2: en fonction de la tolérance protidique, le riz peut être introduit dans la petite enfance en quantités contrôlées

3: en fonction de la tolérance protidique, ces aliments peuvent être à consommation libre

ANNEXE 8 – Examens complémentaires au cours du suivi et fréquence

BILANS	FREQUENCE
<u>Bilan sanguin :</u>	
- Bilan métabolique : Chromatographie des acides aminés plasmatique, dosage carnitine libre, ammoniémie, lactate, - Ionogramme sanguin complet + trou anionique	Tous les 3 mois dans la première année de vie puis tous les 6 mois à 1 an
- NFS plaquettes - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, Bilirubine libre et totale, alphafoetoprotéine) et hémostase (TP) - Bilan osseux : PTH, ostéocalcine, calcium, phosphore, 25-OH-vitamine D - Bilans nutritionnel et vitaminique : albumine, préalbumine, bilan martial, vitamine B12, folates érythrocytaires, IGF1, zinc, sélénium, cuivre	Tous les 6 mois à 1 an
<u>Examens complémentaires :</u>	
- Ostéodensitométrie	8-10 ans (avant début puberté), puis à l'âge pubertaire puis à la fin de la croissance Et selon besoins
- Bilan neuropsychologique	Avant l'entrée à l'école primaire et avant l'entrée au collège Et selon besoins

ANNEXE 9 – Association de patients

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux

Site : <https://www.lesenfantsdujardin.fr/>

Mail : contact@lesenfantsdujardin.fr

1. Introduction

1.1. Voie métabolique

[1] Tanaka K, Budd MA, Efron ML, Isselbacher KJ. Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1966 Jul;56(1):236-42. doi: 10.1073/pnas.56.1.236. PMID: 5229850; PMCID: PMC285701.

[2] Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. "Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med*. 2017 Aug;17(3):305-323. doi: 10.1007/s10238-016-0435-0. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27613073.

1.2. Physiopathologie

[3] Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Jan;35(1):29-40. doi: 10.1007/s10545-010-9269-1. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21290185; PMCID: PMC4136412.

[4] Solano AF, Leipnitz G, De Bortoli GM, Seminotti B, Amaral AU, Fernandes CG, Latini AS, Dutra-Filho CS, Wajner M. Induction of oxidative stress by the metabolites accumulating in isovaleric acidemia in brain cortex of young rats. *Free Radic Res*. 2008 Aug;42(8):707-15. doi: 10.1080/10715760802311179. PMID: 18661426.

[5] Salmi H, Leonard JV, Lapatto R. Patients with organic acidemiae have an altered thiol status. *Acta Paediatr*. 2012 Nov;101(11):e505-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02799.x. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22849335.

[6] Loots DT. Abnormal tricarboxylic acid cycle metabolites in isovaleric acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Jun;32(3):403-11. doi: 10.1007/s10545-009-1071-6. Epub 2009 Apr 5. PMID: 19343532.

[7] Bergen BJ, Stumpf DA, Haas R, Parks JK, Eguren LA. A mechanism of toxicity of isovaleric acid in rat liver mitochondria. *Biochem Med*. 1982 Apr;27(2):154-60. doi: 10.1016/0006-2944(82)90017-5. PMID: 7082321.

[8] Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 May 15;142C(2):95-103. doi: 10.1002/ajmg.c.30089. PMID: 16602101; PMCID: PMC2652706.

[9] Ribeiro CA, Balestro F, Grando V, Wajner M. Isovaleric acid reduces Na⁺, K⁺-ATPase activity in synaptic membranes from cerebral cortex of young rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2007 Jun;27(4):529-40. doi: 10.1007/s10571-007-9143-3. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17394058.

1.3. Épidémiologie

[10] Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of Newborn Screening in Isovaleric Acidemia. *Int J Neonatal Screen*. 2018 Jan 29;4(1):7. doi: 10.3390/ijns4010007. PMID: 33072933; PMCID: PMC7548899.

- [11] Ensenaue R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemöller B, Röschinger W, Muntau AC. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns. Clin Chem. 2011 Apr;57(4):623-6. doi: 10.1373/clinchem.2010.151134. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21335445.
- [12] Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33 Suppl 3:S133-8. doi: 10.1007/s10545-010-9048-z. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20177789.
- [13] Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, Chiang SH, Kao CH, Liu TT, Chiang H, Hsiao KJ. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. J Inherit Metab Dis. 2010 Oct;33(Suppl 2):S295-305. doi: 10.1007/s10545-010-9129-z. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20567911.
- [14] Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, Christodoulou J, Cowley D, Ellaway C, Fletcher J, Kirk EP, Lewis B, McGill J, Peters H, Pitt J, Ranieri E, Yapfite-Lee J, Boneh A. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. Pediatrics. 2009 Aug;124(2):e241-8. doi: 10.1542/peds.2008-0586. Epub 2009 Jul 20. PMID: 19620191.
- [15] Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis. 2006 Apr-Jun;29(2-3):383-9. doi: 10.1007/s10545-006-0278-z. PMID: 16763906.
- [16] Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. J Inherit Metab Dis. 2014 Nov;37(6):889-98. doi: 10.1007/s10545-014-9729-0. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25022222.
- [17] Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Sep 1;29(9):1031-9. doi: 10.1515/jpem-2016-0028. PMID: 27544719.

2. Evaluation initiale et diagnostic

2.3. Diagnostic et prise en charge initiale

[1 ; 10 ; 16]

[18] Feinstein JA, O'Brien K. Acute metabolic decompensation in an adult patient with isovaleric acidemia. South Med J. 2003 May;96(5):500-3. doi: 10.1097/01.SMJ.0000051141.03668.1D. PMID: 12911192.

[19] Kimmoun A, Abboud G, Strazek J, Merten M, Guéant JL, Feillet F. Acute decompensation of isovaleric acidemia induced by Graves' disease. Intensive Care Med. 2008 Dec;34(12):2315-6. doi: 10.1007/s00134-008-1192-7. Epub 2008 Jul 8. PMID: 18607566.

2.3.1. Présentations cliniques

[8 ; 9 ; 10 ; 11 ; 15 ; 16 ; 18]

- [20]** Ensenauer R, Vockley J, Willard JM, Huey JC, Sass JO, Edland SD, Burton BK, Berry SA, Santer R, Grünert S, Koch HG, Marquardt I, Rinaldo P, Hahn S, Matern D. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2004 Dec;75(6):1136-42. doi: 10.1086/426318. Epub 2004 Oct 14. PMID: 15486829; PMCID: PMC1182150.
- [21]** Parimoo B, Tanaka K. Structural organization of the human isovaleryl-CoA dehydrogenase gene. *Genomics.* 1993 Mar;15(3):582-90. doi: 10.1006/geno.1993.1111. PMID: 8468053.
- [22]** Ikeda Y, Dabrowski C, Tanaka K. Separation and properties of five distinct acyl-CoA dehydrogenases from rat liver mitochondria. Identification of a new 2-methyl branched chain acyl-CoA dehydrogenase. *J Biol Chem.* 1983 Jan 25;258(2):1066-76. PMID: 6401712.
- [23]** Rhead WJ, Tanaka K. Demonstration of a specific mitochondrial isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency in fibroblasts from patients with isovaleric acidemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980 Jan;77(1):580-3. doi: 10.1073/pnas.77.1.580. PMID: 6928646; PMCID: PMC348317.
- [24]** Leipnitz G, Seminotti B, Amaral AU, de Bortoli G, Solano A, Schuck PF, Wyse AT, Wannmacher CM, Latini A, Wajner M. Induction of oxidative stress by the metabolites accumulating in 3-methylglutaconic aciduria in cerebral cortex of young rats. *Life Sci.* 2008 Mar 12;82(11-12):652-62. doi: 10.1016/j.lfs.2007.12.024. Epub 2008 Jan 11. PMID: 18261750.
- [25]** Spirer Z, Swirsky-Fein S, Zakut V, Legum C, Bogair N, Charles R, Gil-Av E. Acute neonatal isovaleric acidemia. A report of two cases. *Isr J Med Sci.* 1975 Oct;11(10):1005-10. PMID: 1193830.
- [26]** Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, Zeman J, Dionisi-Vici C, Barić I, Karall D, Augoustides-Savvopoulou P, Aksglaede L, Arnoux JB, Avram P, Baumgartner MR, Blasco-Alonso J, Chabrol B, Chakrapani A, Chapman K, I Saladelafont EC, Couce ML, de Meirleir L, Dobbelaere D, Dvorakova V, Furlan F, Gleich F, Gradowska W, Grünwald S, Jalan A, Häberle J, Haegi G, Lachmann R, Laemmle A, Langereis E, de Lonlay P, Martinelli D, Matsumoto S, Mühlhausen C, de Baulny HO, Ortez C, Peña-Quintana L, Ramadza DP, Rodrigues E, Scholl-Bürgi S, Sokal E, Stauffer C, Summar ML, Thompson N, Vara R, Pinera IV, Walter JH, Williams M, Burgard P. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Nov;38(6):1041-57. doi: 10.1007/s10545-015-9839-3. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: *J Inherit Metab Dis.* 2015 Nov;38(6):1155-6. doi: 10.1007/s10545-015-9867-z. Cazorla, Angeles Garcia [corrected to Garcia-Cazorla, Angeles]. PMID: 25875215.
- [27]** Dercksen M, Duran M, Ijlst L, Mienie LJ, Reinecke CJ, Ruiter JP, Waterham HR, Wanders RJ. Clinical variability of isovaleric acidemia in a genetically homogeneous population. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Nov;35(6):1021-9. doi: 10.1007/s10545-012-9457-2. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22350545.
- [28]** Hertecant JL, Ben-Rebeh I, Marah MA, Abbas T, Ayadi L, Ben Salem S, Al-Jasmi FA, Al-Gazali L, Al-Yahyaee SA, Ali BR. Clinical and molecular analysis of isovaleric acidemia patients in the United Arab Emirates reveals remarkable phenotypes and four novel mutations in the *IVD* gene. *Eur J Med Genet.* 2012 Dec;55(12):671-6. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.08.001. Epub 2012 Aug 16. PMID: 22960500.
- [29]** Ozgul RK, Karaca M, Kilic M, Kucuk O, Yucel-Yilmaz D, Unal O, Hismi B, Aliefendioglu D, Sivri S, Tokatli A, Coskun T, Dursun A. Phenotypic and genotypic spectrum of Turkish patients with isovaleric acidemia. *Eur J Med Genet.* 2014 Oct;57(10):596-601. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.08.006. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25220015.

[30] Zaki OK, Priya Doss C G, Ali SA, Murad GG, Elashi SA, Ebnou MSA, Kumar D T, Khalifa O, Gamal R, El Abd HSA, Nasr BN, Zayed H. Genotype-phenotype correlation in patients with isovaleric acidemia: comparative structural modelling and computational analysis of novel variants. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 15;26(16):3105-3115. doi: 10.1093/hmg/ddx195. PMID: 28535199.

2.3.4. Dépistage néonatal systématique

[10 ; 11 ; 12 ; 13 ; 14 ; 15 ; 20]

[31] Mütze U, Henze L, Gleich F, Lindner M, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Santer R, Blessing H, Thimm E, Ensenaue R, Weigel J, Beblo S, Arélin M, Hennermann JB, Marquardt T, Marquardt I, Freisinger P, Krämer J, Dieckmann A, Weinhold N, Keller M, Walter M, Schiergens KA, Maier EM, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jul;44(4):857-870. doi: 10.1002/jimd.12364. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33496032.

[32] Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, Item CB, Pollak A, Herkner KR. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Nov;122(21-22):607-13. doi: 10.1007/s00508-010-1457-3. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20938748.

[33] Carling RS, Burden D, Hutton I, Randle R, John K, Bonham JR. Introduction of a Simple Second Tier Screening Test for C5 Isobars in Dried Blood Spots: Reducing the False Positive Rate for Isovaleric Acidemia in Expanded Newborn Screening. *JIMD Rep.* 2018;38:75-80. doi: 10.1007/8904_2017_33. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28631226; PMCID: PMC5874210.

2.3.5. Prise en charge thérapeutique initiale chez les patients symptomatiques

[1 ; 2 ; 9 ; 10 ; 11 ; 16 ; 18 ; 21 ; 22 ; 23 ; 24 ; 26 ; 27 : 29 ; 30]

[34] Spinty S, Rogozinski H, Lealman GT, Wraith JE. Second case of a successful pregnancy in maternal isovaleric acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2002 Dec;25(8):697-8. doi: 10.1023/a:1022837416232. PMID: 12705500.

[35] Castelnovi C, Moseley K, Yano S. Maternal isovaleric acidemia: observation of distinctive changes in plasma amino acids and carnitine profiles during pregnancy. *Clin Chim Acta.* 2010 Dec 14;411(23-24):2101-3. doi: 10.1016/j.cca.2010.08.023. Epub 2010 Aug 31. PMID: 20807522.

[36] Habets DD, Schaper NC, Rogozinski H, van Spronsen FJ, van Rijn M, Bierau J, Bakker JA. Biochemical Monitoring and Management During Pregnancy in Patients with Isovaleric Acidemia is Helpful to Prevent Metabolic Decompensation. *JIMD Rep.* 2012;3:83-9. doi: 10.1007/8904_2011_66. Epub 2011 Sep 27. PMID: 23430878; PMCID: PMC3509863.

[37] Shakerdi LA, Gillman B, Corcoran E, McNulty J, Treacy EP. Organic Aciduria Disorders in Pregnancy: An Overview of Metabolic Considerations. *Metabolites.* 2023 Apr 4;13(4):518. doi: 10.3390/metabo13040518. PMID: 37110176; PMCID: PMC10146379.

[38] Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Hörster F, Mütze U, Kölker S. Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Sep;41(5):765-776. doi: 10.1007/s10545-017-0135-2. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29335813.

[39] Couce ML, Aldamiz-Echevarría L, Bueno MA, Barros P, Belanger-Quintana A, Blasco J, García-Silva MT, Márquez-Armenteros AM, Vitoria I, Vives I, Navarrete R, Fernández-Marmiesse A, Pérez B, Pérez-Cerdá C. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *J Hum Genet.* 2017 Mar;62(3):355-360. doi: 10.1038/jhg.2016.144. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27904153.

[40] Schlune A TE, Baertling F, Wiedmann C, Riederer A, Nennstiel-Ratzel U, Heringer J, Mütze U, Lindner M, Hennermann J, Rutsch F, Spiekerkötter U, Freisinger P, Trefz FK, Herwig J, Santer R, Marquardt I, Seidlitz G, Vockley J, Beblo S, Roscher A, Ensenaer R. Favourable Long-term outcome, but high diagnosis-related burden and consequences of diagnosing in patients with a biochemically mild phenotype of a potentially life-threatening organic aciduria: newborn screening for isovaleric acidemia. unpublished data.

[41] Mohsen AW, Anderson BD, Volchenboum SL, Battaile KP, Tiffany K, Roberts D, Kim JJ, Vockley J. Characterization of molecular defects in isovaleryl-CoA dehydrogenase in patients with isovaleric acidemia. *Biochemistry.* 1998 Jul 14;37(28):10325-35. doi: 10.1021/bi973096r. PMID: 9665741.

[42] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21195583.

[43] Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichenring M, Schwab KO, Vockley J, Lehnert W, Ensenaer R. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Jan 25;7:9. doi: 10.1186/1750-1172-7-9. PMID: 22277694; PMCID: PMC3292949.

2.3.7. Diagnostic moléculaire

[27 ; 28 ; 29 ; 30]

3. Prise en charge thérapeutique à long terme

3.2. Les principes du régime

3.2.1. Introduction

[44] Martín-Hernández E, Lee PJ, Micciche A, Grunewald S, Lachmann RH. Long-term needs of adult patients with organic acidemias: outcome and prognostic factors. *J Inher Metab Dis.* 2009 Aug;32(4):523-33. doi: 10.1007/s10545-009-1191-12. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19629744.

[45] Pinto A, Daly A, Evans S, Almeida MF, Assoun M, Belanger-Quintana A, Bernabei S, Bollhalder S, Cassiman D, Champion H, Chan H, Dalmau J, de Boer F, de Laet C, de Meyer A, Desloovere A, Dianin A, Dixon M, Dokoupil K, Dubois S, Eyskens F, Faria A, Fasan I, Favre E, Feillet F, Fekete A, Gallo G, Gingell C, Gribben J, Kaalund-Hansen K, Horst N, Jankowski C, Janssen-Regelink R, Jones I, Jouault C, Kahrs GE, Kok IL, Kowalik A, Laguerre C, Le Verge S, Lilje R, Maddalon C, Mayr D, Meyer U, Micciche A, Robert M, Rocha JC, Rogozinski H, Rohde C, Ross K, Saruggia I, Schlune A, Singleton K, Sjoqvist E, Stolen LH, Terry A, Timmer C, Tomlinson L, Tooke A, Vande Kerckhove K, van Dam E, van den Hurk T, van der Ploeg L, van Driessche M, van Rijn M, van Teeffelen-Heithoff A, van Wegberg A, Vasconcelos C, Vestergaard H, Vitoria I, Webster D, White FJ, White L, Zweers H, MacDonald A. Dietary practices in isovaleric acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Feb 27;12:16-22. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.02.001. PMID: 28275552; PMCID: PMC5328917.

3.2.2. Apports en protéines naturelles

[46] Anthony TG, McDaniel BJ, Byerley RL, McGrath BC, Cavener DR, McNurlan MA, Wek RC. Preservation of liver protein synthesis during dietary leucine deprivation occurs at the expense of skeletal muscle mass in mice deleted for eIF2 kinase GCN2. *J Biol Chem*. 2004 Aug 27;279(35):36553-61. doi: 10.1074/jbc.M404559200. Epub 2004 Jun 22. PMID: 15213227.

[47] Schriever SC, Deutsch MJ, Adamski J, Roscher AA, Ensenaer R. Cellular signaling of amino acids towards mTORC1 activation in impaired human leucine catabolism. *J Nutr Biochem*. 2013 May;24(5):824-31. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.018. Epub 2012 Aug 13. PMID: 22898570.

[48] Cheng Y, Meng Q, Wang C, Li H, Huang Z, Chen S, Xiao F, Guo F. Leucine deprivation decreases fat mass by stimulation of lipolysis in white adipose tissue and upregulation of uncoupling protein 1 (UCP1) in brown adipose tissue. *Diabetes*. 2010 Jan;59(1):17-25. doi: 10.2337/db09-0929. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19833890; PMCID: PMC2797918.

[49] Zhu X, Krasnow SM, Roth-Carter QR, Levasseur PR, Braun TP, Grossberg AJ, Marks DL. Hypothalamic signaling in anorexia induced by indispensable amino acid deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Dec 15;303(12):E1446-58. doi: 10.1152/ajpendo.00427.2012. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23047987; PMCID: PMC3532465.

3.2.4. La réalisation pratique du régime

[18 ; 19]

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

[50] Roe CR, Millington DS, Maltby DA, Kahler SG, Bohan TP. L-carnitine therapy in isovaleric acidemia. *J Clin Invest*. 1984 Dec;74(6):2290-5. doi: 10.1172/JCI111657. PMID: 6549017; PMCID: PMC425423.

[51] Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2013 Aug 15;536(2):101-8. doi: 10.1016/j.abb.2013.04.009. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23628343.

[52] Chalmers RA, Roe CR, Stacey TE, Hoppel CL. Urinary excretion of L-carnitine and acylcarnitines by patients with disorders of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of L-carnitine. *Pediatr Res*. 1984 Dec;18(12):1325-8. doi: 10.1203/00006450-198412000-00021. PMID: 6441143.

[53] Stanley CA, Berry GT, Bennett MJ, Willi SM, Treem WR, Hale DE. Renal handling of carnitine in secondary carnitine deficiency disorders. *Pediatr Res*. 1993 Jul;34(1):89-97. doi: 10.1203/00006450-199307000-00021. PMID: 8356025.

[54] Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, Sewell A, Böhles H. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2003 Aug;79(4):303-4. doi: 10.1016/s1096-7192(03)00095-7. PMID: 12948747.

[55] Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel CL. Long-term L-carnitine treatment in isovaleric acidemia. *Pediatr Neurol*. 1991 Mar-Apr;7(2):137-40. doi: 10.1016/0887-8994(91)90011-9. PMID: 2059255.

[56] Rocher F, Caruba C, Broly F, Lebrun C. Traitement par L-carnitine et mauvaise odeur corporelle: un effet secondaire à connaître [L-carnitine treatment and fish odor syndrome: an unwanted adverse effect]. *Rev Neurol (Paris)*. 2011 Jun-Jul;167(6-7):541-4. French. doi: 10.1016/j.neurol.2010.08.015. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21481905.

3.4. Traitements médicamenteux

[51 ; 54]

[57] Krieger I, Tanaka K. Therapeutic effects of glycine in isovaleric acidemia. *Pediatr Res*. 1976 Jan;10(1):25-9. doi: 10.1203/00006450-197601000-00005. PMID: 1246461.

[58] Yudkoff M, Cohn RM, Puschak R, Rothman R, Segal S. Glycine therapy in isovaleric acidemia. *J Pediatr*. 1978 May;92(5):813-7. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80164-4. PMID: 641635.

[59] Cohn RM, Yudkoff M, Rothman R, Segal S. Isovaleric acidemia: use of glycine therapy in neonates. *N Engl J Med*. 1978 Nov 2;299(18):996-9. doi: 10.1056/NEJM197811022991807. PMID: 692626.

[60] Chalmers RA, de Sousa C, Tracey BM, Stacey TE, Weaver C, Bradley D. L-carnitine and glycine therapy in isovaleric acidemia. *J Inher Metab Dis*. 1985;8 Suppl 2:141-2. doi: 10.1007/BF01811499. PMID: 3930869.

[61] Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, Del Toro M, Donati MA, García-Cazorla A, González MJ, Plisson C, Giordano V. Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jun 20;13(1):97. doi: 10.1186/s13023-018-0840-4. PMID: 29925411; PMCID: PMC6011521.

[62] Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, Cano A, Couce ML, Del Toro M, Donati MA, Garcia-Cazorla A, Gil-Ortega D, Gomez-de Quero P, Guffon N, Hofstede FC, Kalkan-Ucar S, Coker M, Lama-More R, Martinez-Pardo Casanova M, Molina A, Pichard S, Papadia F, Rosello P, Plisson C, Le Mouhaer J, Chakrapani A. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Mar 31;11:32. doi: 10.1186/s13023-016-0406-2. PMID: 27030250; PMCID: PMC4815113.

[63] Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Hasanoglu A. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr*. 2011 Jun;170(6):799-801. doi: 10.1007/s00431-010-1362-9. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21207059.

3.5. Les décompensations

[8]

[64] Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol*. 2002 Feb;7(1):17-26. doi: 10.1053/siny.2001.0084. PMID: 12069535.

[65] Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inher Metab Dis*. 2002 Nov;25(7):531-46. doi: 10.1023/a:1022040422590. PMID: 12638937.

4. Le suivi

4.5. Complications

[15 ; 31 ; 43]

[66] Passantino S, Chiellino S, Girolami F, Zampieri M, Calabri GB, Spaziani G, Bennati E, Porcedda G, Procopio E, Olivotto I, Favilli S. Cardiac Involvement in Classical Organic Acidurias: Clinical Profile and Outcome in a Pediatric Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Dec 15;13(24):3674. doi: 10.3390/diagnostics13243674. PMID: 38132258; PMCID: PMC10742676.

[67] Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, Zeman J, Dionisi-Vici C, Barić I, Karall D, Arnoux JB, Avram P, Baumgartner MR, Blasco-Alonso J, Boy SP, Rasmussen MB, Burgard P, Chabrol B, Chakrapani A, Chapman K, Cortès I, Saldaña E, Couce ML, de Meirleir L, Dobbelaere D, Furlan F, Gleich F, González MJ, Gradowska W, Grünwald S, Honzik T, Hörster F, Ioannou H, Jalan A, Häberle J, Haegi G, Langereis E, de Lonlay P, Martinelli D, Matsumoto S, Mühlhausen C, Murphy E, de Baulny HO, Ortez C, Pedrón CC, Pintos-Morell G, Pena-Quintana L, Ramadža DP, Rodrigues E, Scholl-Bürgi S, Sokal E, Summar ML, Thompson N, Vara R, Pinera IV, Walter JH, Williams M, Lund AM, Garcia-Cazorla A. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inher Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1059-74. doi: 10.1007/s10545-015-9840-x. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: *J Inher Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1157-8. doi: 10.1007/s10545-015-9868-y. Garcia Cazorla, Angeles [corrected to Garcia-Cazorla, Angeles]. PMID: 25875216.

[68] Cho JM, Lee BH, Kim GH, Kim YM, Choi JH, Yoo HW. Chronic intermittent form of isovaleric aciduria in a 2-year-old boy. *Korean J Pediatr*. 2013 Aug;56(8):351-4. doi: 10.3345/kjp.2013.56.8.351. Epub 2013 Aug 27. PMID: 24019846; PMCID: PMC3764260.

[69] Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, Arnoux JB, Barbier V, Habarou F, Desguerre I, Boddaert N, Bonnefont JP, Acquaviva C, Benoist JF, Rabier D, Touati G, de Lonlay P. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 23;8:148. doi: 10.1186/1750-1172-8-148. PMID: 24059531; PMCID: PMC4016503.

[70] Szymańska E, Jezela-Stanek A, Bogdańska A, Rokicki D, Ehmke Vel Emczyńska-Seliga E, Pajdowska M, Ciara E, Tyłki-Szymańska A. Long Term Follow-Up of Polish Patients with Isovaleric Aciduria. Clinical and Molecular Delineation of Isovaleric Aciduria. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Sep 23;10(10):738. doi: 10.3390/diagnostics10100738. PMID: 32977617; PMCID: PMC7598207.

[71] Alizadeh Najjarbashi F, Mesdaghi M, Alaei M, Shakiba M, Jami A, Ghadimi F. A Study on the Humoral and Complement Immune System of Patients with Organic Acidemia. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015 Dec;14(6):638-41. PMID: 26725562.

5. Prise en charge de situations particulières

5.5. La grossesse

[35 ; 36 ; 37]

[72] Shih VE, Aubry RH, DeGrande G, Gursky SF, Tanaka K. Maternal isovaleric acidemia. *J Pediatr*. 1984 Jul;105(1):77-8. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80367-4. PMID: 6547481.

[73] Murphey K, Krishna I, Li H. Inborn errors of metabolism and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024 Aug;6(8):101399. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101399. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38871294.

5.7. Qualité de vie

[74] Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, Ensenaer R, Karall D, Kölker S, Mühlhausen C, Scholl-Bürgi S, Thimm E, Quitmann J, Burgard P, Landolt MA, Huemer M. Development and Psychometric Evaluation of the MetabQoL 1.0: A Quality of Life Questionnaire for Paediatric Patients with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism. *JIMD Rep*. 2017;37:27-35. doi: 10.1007/8904_2017_11. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28247338; PMCID: PMC5740049.