

**Centre de Référence Maladies Héréditaires du
Métabolisme**

Filière de Santé Maladies Rares G2M

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Académie isovalérique**



Octobre 2024

Cet argumentaire a été élaboré par les Centres de référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme du CHU de Toulouse et du CHU de Lille. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS de l'académie isovalérique.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière G2M <http://www.filiere-g2m.fr/>

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	4
1. Préambule	5
2. Argumentaire	6
2.1. Recommandations de bonnes pratiques	6
2.2. Revues systématiques de la littérature.....	7
2.3. Etudes cliniques	10
ANNEXE 1. Recherche documentaire et sélection des articles	15
ANNEXE 2. Liste des participants	16
ANNEXE 3. Références bibliographiques	18

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

1. Préambule

Le présent protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a pour objectif de présenter aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une acidémie isovalérique. Il vise à leur donner les outils qui permettent d'évoquer et de confirmer le diagnostic, de prévenir les séquelles neurologiques, de poser les indications thérapeutiques, de définir les modalités et l'organisation du suivi.

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins avec le médecin conseil et le patient dans le cadre de l'admission en affection longue durée (ALD) n°17, relative aux maladies héréditaires du métabolisme.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Le PNDS sur l'acidémie isovalérique a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Le projet de ce PNDS a été porté par les CRM Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) du CHU de Lille, et du CHU de Toulouse sous l'égide de la filière G2M.

Le groupe de rédaction est composé de médecins pédiatre et adulte spécialisés, biochimistes, ainsi que des diététicien(ne)s expert(e)s dans la prise en charge de cette maladie. Chacun est issu d'un centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme, et affilié à la filière G2M et à la Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme (SFEIM).

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, les rédacteurs ont établi le plan et rédigé les chapitres d'une version préliminaire du PNDS. L'intégralité de cette version préliminaire a été relue et commentée entre rédacteurs lors de visioconférences afin d'aboutir à une version 1 du PNDS.

Cette version 1 a alors été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. L'acidémie isovalérique étant une maladie rare, à prise en charge essentiellement hospitalière et nécessitant l'intervention de nombreux professionnels médicaux et paramédicaux, la composition du groupe de lecture a cherché à regrouper :

- des professionnels de santé de filières maladies rares G2M assurant le diagnostic et le suivi de ces pathologies dans leur pratique hospitalière, issus de régions différentes, de spécialités pédiatriques et adultes.
- des professionnels de santé de spécialités différentes intervenant dans la prise en charge du patient (réanimateur, biochimistes).

Les commentaires du groupe de relecture ont ensuite été analysés et discutés entre relecteurs et rédacteurs, afin d'intégrer les corrections dans la version finale du PNDS.

2. Argumentaire

2.1. Recommandations de bonnes pratiques

Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non) *	Recueil de l'avis des professionnels (oui/non/lesquels)	Recueil de l'avis des patients (oui/non)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Ogier de Baulny et al. 2016 [1] France	Recommandations de prise en charge et de traitements des nouveau-nés suspects de maladies héréditaires du métabolisme	Non	Non	Non	Nouveau-nés présentant une situation clinique suspecte d'être secondaire à une maladie métabolique	Propositions de prise en charge et traitements à mettre en œuvre en fonction de différents tableaux cliniques et biologiques
Villani et al. 2016 [2] Italie	Fournir des valeurs de référence pour les acides organiques impliqués dans les acidémies organiques les plus courantes	Non	Non	Non	Analyse de plus de 1500 échantillons d'urine d'enfants italiens	Proposition de valeurs de référence par tranche d'âge pour les métabolites principaux s'accumulant dans les principales acidémies organiques

[1] 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.

[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.

2.2. Revues systématiques de la littérature

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Dionisi-Vici et al. 2006 [1] Italie	Comparer l'histoire naturelle des patients diagnostiqués sur des symptômes cliniques vs celle des patients diagnostiqués par le DNN pour les aciduries organiques dites « classiques » (AMM, AP, AIV)	Oui	Etudes rapportant l'évolution au long cours et les complications des patients atteints d'AIV/AP/AMM	29 patients diagnostiqués sur symptômes à Rome vs 18 patients identifiés suite au DNN en Australie et à Munich	Comparaison du devenir neurodéveloppemental à court terme et de la survenue de complications néonatales dans les 2 cohortes	Meilleur pronostic pour formes tardives. Amélioration de la survie grâce aux traitements mais pas du devenir neurodéveloppemental. Pas d'exams standardisés disponibles pour évaluer le devenir à long terme des patients. Le DNN semblerait bénéfique pour diminuer la mortalité précoce améliorerait le devenir neurologique à court terme mais durée de suivi insuffisante. Nécessité d'étude au long cours multicentrique pour évaluer le bénéfice du DNN de ces pathologies
Vockley et al. 2006 [2] Etats-Unis et Allemagne	Décrire l'état des connaissances concernant l'hétérogénéité génétique et phénotypique de l'acidémie isovalérique	Non		Patients porteurs d'acidémie isovalérique identifié par dépistage néonatal	Présentation clinique et résultat du séquençage du gène <i>IVD</i>	La mutation 932C>T est très fréquente chez les patients identifiés par DNN avec élévation modérée des métabolites et asymptomatique. La nécessité d'un traitement reste à évaluer.
Knerr et al. 2011 [3] Allemagne	Mettre en évidence les bases biochimiques qui sous-tendent les progrès récents du traitement au long cours des déficits du métabolisme des acides aminés ramifiés	Non		Thérapies utilisées dans le traitement des déficits du métabolisme des acides aminés ramifiés	Présence ou absence de preuves d'efficacité biochimique	Manque de marqueurs cliniques et biochimiques pour l'évaluation des patients. Probable aide de la métabolomique à l'avenir. Nécessité d'études prospectives pour juger de l'efficacité de certains traitements utilisés (anti oxydants)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Kölker et al. 2015 [4] Europe	Description du devenir à long terme et des complications survenant chez les patients atteints d'aciduries organiques et de déficit du cycle de l'urée	Etude rétrospective	Données issues du registre : European registry and network for intoxication type metabolic diseases (E-IMD)	452 patients suivis pour aciduries organiques	Caractéristiques des patients, croissance staturo-pondérale, complications neurologiques, devenir cognitif, complications d'organes	Patients AIV : mouvements anormaux, un cas d'atrophie du nerf optique, deux cas d'HTA, Faible incidence des manifestations neurologiques par rapport à AMM et AP Pas d'atteintes d'organes autres dans AIV
Schlune et al. 2018 [5] Allemagne	Etat des lieux et résultats du dépistage néonatal de l'AIV au niveau mondial	Non		Patients diagnostiqués suite au DNN d'une AIV	Prévalence de la maladie et de ses différentes formes dans les pays réalisant le DNNet diagnostic différentiels	Nécessité d'étudier le devenir à long terme des patients, notamment ceux présentant une forme « mild » d'AIV, pas d'épisodes de décompensation décrits chez ces patients à l'heure actuelle. Pour éventuellement ajuster les seuils de dépistage pour ne pas les détecter.
Tuncel et al. 2018 [6] Allemagne	Description du devenir à long terme des patients atteints d'aciduries organiques	Non		Pour AIV : 21 patients suivis dans le centre + patients décrits dans la littérature	Mortalité, devenir neurocognitif, décompensations à l'âge adulte	La majorité des patients AIV a un devenir neurocognitif normal. Les patients symptomatiques ont un retard de développement psychomoteur, des mouvements anormaux, une déficience intellectuelle. Pas d'autres dysfonctions d'organe décrites. Quelques cas de décompensation à l'âge adulte ont été rapportés

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Shakerdi et al, 2023 [7] Irlande	Aperçu des considérations métaboliques à prendre en compte pour la grossesse chez les patientes suivies pour une acidurie organique	Oui	Mots-clés : organic aciduria, maple syrup urine disease, propionic aciduria, methylmalonic aciduria, isovaleric aciduria, GA1, and pregnancy	Femmes enceintes suivies pour aciduries organiques	Recueil des données de prise en charge pendant la grossesse et données sur l'accouchement et le devenir de la mère et de l'enfant	Pour AIV : 8 grossesses rapportées, menées à terme sans complications. PEC par régime hypoprotidique, carnitine et glycine. Apports en protéines très variables selon les cas. Nécessité de définir des recommandations de suivis pour ces patientes

[1] 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.

[2] 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.

[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] 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, Saladelafont 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, Haege 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 Inherit Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1059-74. doi: 10.1007/s10545-015-9840-x. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: *J Inherit Metab Dis*. 2015

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

2.3. Etudes cliniques

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Krieger et al. 1976 [1] Etats-Unis	Efficacité du traitement par glycine chez un enfant suivi pour acidémie isovalérique	Cas clinique	1 patient	Administration de glycine	Excrétion urinaire d'isovalérylglycine et taux plasmatique d'acide isovalérique. Durée et fréquence des décompensations	Augmentation de l'excrétion d'isovalérylglycine sous traitement par glycine. Ne prévient pas les décompensations mais durée semble plus brève. La croissance semble meilleure.
Roe et al. 1984 [2] Etats-Unis	Efficacité du traitement par L-carnitine chez un enfant suivi pour acidémie isovalérique	Cas clinique	1 patient	Administration de L-carnitine ou de glycine en alternance	Excrétion urinaire d'isovalérylglycine, et d'isovalérylcarnitine	Le régime hypoprotidique et la L-carnitine semblent suffisant pour un traitement efficace. Il faut évaluer l'intérêt éventuel d'un traitement concomitant par L-carnitine et glycine
Chalmers et al. 1985 [3] Royaume Uni	Efficacité du traitement par glycine et L carnitine dans l'AIV	Cas clinique	1 patient (forme tardive, diagnostic à 2 ans ½)	Administration de glycine et L carnitine	Concentration plasmatique de glycine, de carnitine, excrétion urinaire d'isovalérylglycine et isovalérylcarnitine. Evolution clinique	Bonne évolution clinique
Mayatepek et al. 1991 [4] Etats-Unis	Efficacité du traitement par L-carnitine chez un enfant suivi pour acidémie isovalérique	Etude rétrospective	1 patient	Administration de L-carnitine	Fréquence des décompensation métaboliques, croissance et développement	Le régime hypoprotidique et la L-carnitine semblent suffisant pour un traitement efficace
Ensenauer et al. 2004 [5] Allemagne	Description du variant 932C<T du gène <i>IVD</i> et du phénotype potentiellement asymptomatique associé à sa présence	Etude rétrospective	19 patients diagnostiqués suite au DNN	DNN de l'AIV et séquençage du gène <i>IVD</i>	Résultat du séquençage du gène <i>IVD</i> et description phénotypique	Identification du variant 932C<T associé à un phénotype potentiellement asymptomatique suite au DNN de l'AIV en Allemagne. Identification dans les fratries de sujets asymptomatique avec génotype et biochimie identique

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Martín-Hernández et al. 2009 [6] Angleterre	Décrire les complications cliniques et sociales survenant chez les patients adultes suivis pour aciduries organiques	Etude rétrospective	15 patients adultes suivis dans le centre, dont 4 patients AIV	Aucune, revue des dossiers médicaux	Statut social, statut nutritionnel, complications neurologiques et viscérales, devenir cognitif	4 patients AIV (formes tardives) : bon statut nutritionnel, 2 vivent chez leurs parents, ont eu scolarité adaptée, 2 ont fait des études et sont indépendants
Ensenauer et al. 2011 [7] Allemagne	Evaluation rétrospective des données issues du DNN de l'AIV dans la région de Bavière en Allemagne pendant 9,5 ans	Étude rétrospective	1 612 105 nouveau-nés dépistés pour l'AIV dans le laboratoire de dépistage néonatal de Munich	DNN de l'AIV dans le laboratoire de dépistage néonatal de Munich	Résultats du DNN de l'AIV	L'IVA peut être détectée de manière fiable par le DNN, par l'analyse des acylcarnitines en utilisant des critères de seuil multiparamétriques. Une amélioration supplémentaire peut être obtenue en utilisant des critères de rappel plus stricts. Le diagnostic présymptomatique peut prévenir la mortalité et la morbidité.
Kasapkara et al. 2011 [8] Turquie	Efficacité du traitement par acide carglumique sur l'hyperammoniémie chez un nouveau-né atteint d'AIV	Cas clinique	1 patient	Administration d'acide carglumique	Evolution du taux d'ammoniaque	Normalisation en 2h du taux d'ammoniaque.
Grünert et al. 2012 [9] Allemagne	Description du devenir clinique et neurocognitif des patients suivis pour acidémie isovalérique symptomatique	Etude rétrospective	21 patients diagnostiqués entre 1976 et 1999 (+ revue de la littérature incluant 155 patients)	Revue des dossiers médicaux, questionnaires adressés aux médecins spécialistes, examen clinique et tests de QI	Caractéristiques des patients, forme de la maladie, survenue de décompensations, devenir clinique et neurocognitif	57% de formes néonatales. 44% retard de développement moteur, 19% déficit cognitif. Pas de complications d'organes. 33% de mortalité dans la littérature.
Nizon et al. 2013 [10] France	Description du devenir neurologique à long terme des patients atteints d'aciduries organiques	Etude rétrospective monocentrique	Cohorte de 80 patients	Revue des dossiers médicaux	Evaluation neurologique, évaluation psychométrique, anomalies IRM cérébrale	Patients AIV : examen neurologique normal, 1/3 troubles neurocognitifs. 17% : lésions des ganglions de la base

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Carling et al. 2017 [11] Angleterre	Développement d'une technique pour séparer les isomères en C5 et diminuer le nombre de faux positifs du DNN de l'AIV	Etude rétrospective	122 contrôles et 34 nouveaux avec DNN positif	Application de la méthode de séparation des isomères sur le buvard de naissance	Validation technique et évaluation de la diminution du nombre de faux positif	Diminution du nombre de faux-positifs de 24 à 8 si application de la méthode sur la population étudiée Augmentation de la VPP du DNN de l'AIV de 29 à 56%
Pinto et al. 2017 [12] Europe	Décrire les pratiques européennes de prise en charge diététique de l'AIV	Etude des pratiques	140 patients	Questionnaire adressé aux diététiciens membres de la SSIEM-DG (n=53)	Quantité protéines totales prescrites, mélange d'acides aminés sans leucine, support nutritionnel nécessaire, surveillance, traitement médicamenteux, informations recueillies par tranche d'âge	Larges différences de prescription observées entre les centres, intérêt à rédiger des recommandations. Les apports de sécurités en protéines sont couverts pour toutes les tranches d'âge. Quasiment jamais de recours à la nutrition entérale
Chakrapani et al. 2018 [13] Royaume Uni	Efficacité du traitement par acide carglumique sur l'hyperammoniémie dans les épisodes de décompensations aiguës d'une acidurie organique	Etude rétrospective	34 patients, 98 épisodes de décompensations	Administration d'acide carglumique seul ou d'épérateurs de l'ammoniaque seuls ou d'acide carglumique et d'épérateurs de l'ammoniaque	Evolution du taux d'ammoniaque	Amélioration significativement plus importante sous acide carglumique seul ou avec épérateurs que sous épérateurs seuls. Bonne tolérance.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mütze et al. 2021 [14] Allemagne	Evaluation du bénéfice à long terme du DNN de l'AIV	Etude nationale prospective observationnelle multicentrique	94 patients atteints d'AIV diagnostiqués entre 1998 et 2018	Observationnelle. Patients ayant bénéficiés du DNN	Forme d'AIV, survenue de décompensations, fonctions cognitives	Le DNN semble prévenir le décès mais pas toutes les décompensations y compris néonatales. Le QI est normal mais en-dessous des références de la population générale, et plus faible chez les patients ayant fait une décompensation néonatale sévère. Très bonne évolution neurocognitive chez les patients porteurs du variant « mild », sans clair impact de la prise en charge thérapeutique.

[1] 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.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Ensenauer 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.

- [8] 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.
- [9] Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, Lehnert W, Ensenauer 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.
- [10] 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.
- [11] 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 Acidaemia in Expanded Newborn Screening. *JIMD Rep*. 2018;38:75-80. doi: 10.1007/8904_2017_33. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28631226; PMCID: PMC5874210.
- [12] 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.
- [13] Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, Del Toro M, Donati MA, García-Cazorla A, González MJ, Plisson C, Giordano V. Effect of carginic 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.
- [14] Mütze U, Henze L, Gleich F, Lindner M, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Santer R, Blessing H, Thimm E, Ensenauer 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 Inher Metab Dis*. 2021 Jul;44(4):857-870. doi: 10.1002/jimd.12364. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33496032.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Pubmed Site internet : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov PNDS Aciduries organiques et PDNS Déficits du cycle de l'urée
Période de recherche	1975- 2024
Mots clés utilisés	"isovaleric acidemia", "isovaleric aciduria", "isovaleric acid", "isovaleryl-CoA dehydrogenase", "newborn screening AND isovaleric acidemia", "newborn screening AND inborn errors of metabolism"
Langues retenues	Français, anglais
Nombre d'études recensées	436
Nombre d'études retenues	74

Critères de sélection des articles

Les Etudes Cliniques, Case reports, guidelines et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants et pertinents par le comité de rédaction ont été sélectionnés.

Annexe 2. Liste des participants

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 3. Références bibliographiques

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] Ensenauer 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, Ortiz C, Peña-Quintana L, Ramadža DP, Rodrigues E, Scholl-Bürgi S, Sokal E, Staufner 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, Ruiters 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, Ensenauer 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, Leichsenring 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 réime

[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 awaited 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.

4.5. 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, Saladelafont 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 Inherit Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1059-74. doi: 10.1007/s10545-015-9840-x. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: *J Inherit 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, Boddart 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, Ensenauer 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.