

Propositions pour le Dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique

Groupe de travail de la filière G2M



Plan de la présentation

1/ rappels sur la maladie

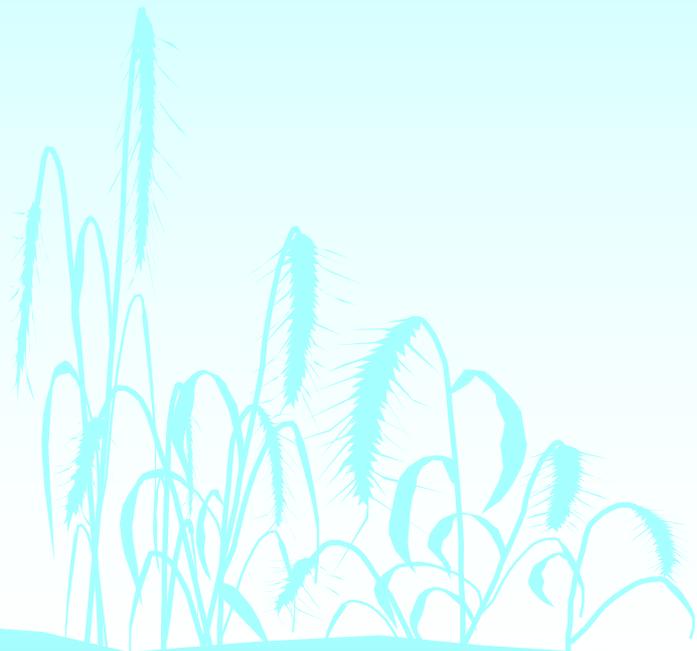
2/ algorithme pour le DNN

3/ confirmation du diagnostic

4/ guide de prise en charge initiale



1/ Rappels sur la maladie



Acidémie isovalérique

Leucine

ac. 2-oxoisocaproïque

isovaléryl-CoA

IVD

3-méthylcrotonyl-CoA

3-méthylglutaconyl-CoA

3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA

acétoacétate

acétyl-CoA

malonyl-CoA

acétyl-CoA

isovalérylcarnitine

3OH-isovalérylcarnitine

AC plasmatiques

isovalérylylglycine

3-hydroxyisovaléryl-CoA

3-hydroxyisovalérate

CAO urinaire

Clinique et épidémiologie

Clinique

Toxicité essentiellement neurologique

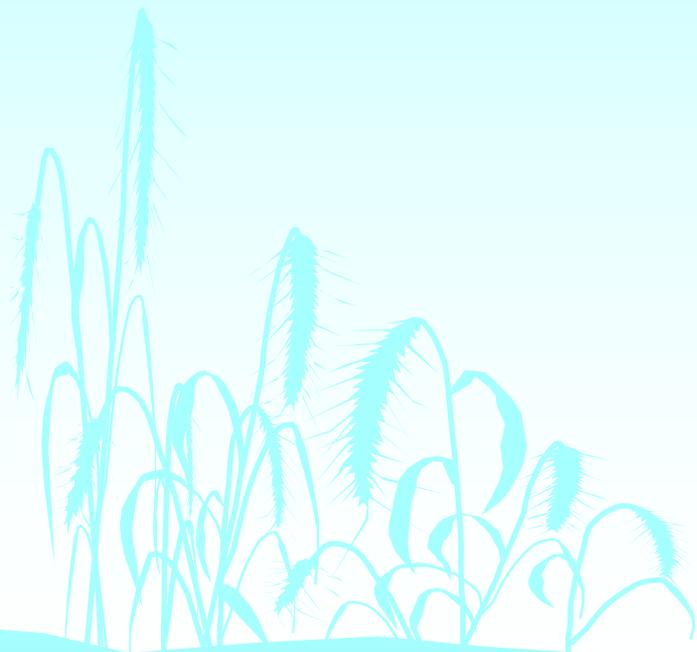
Particularité clinique : odeur de pieds en sueur

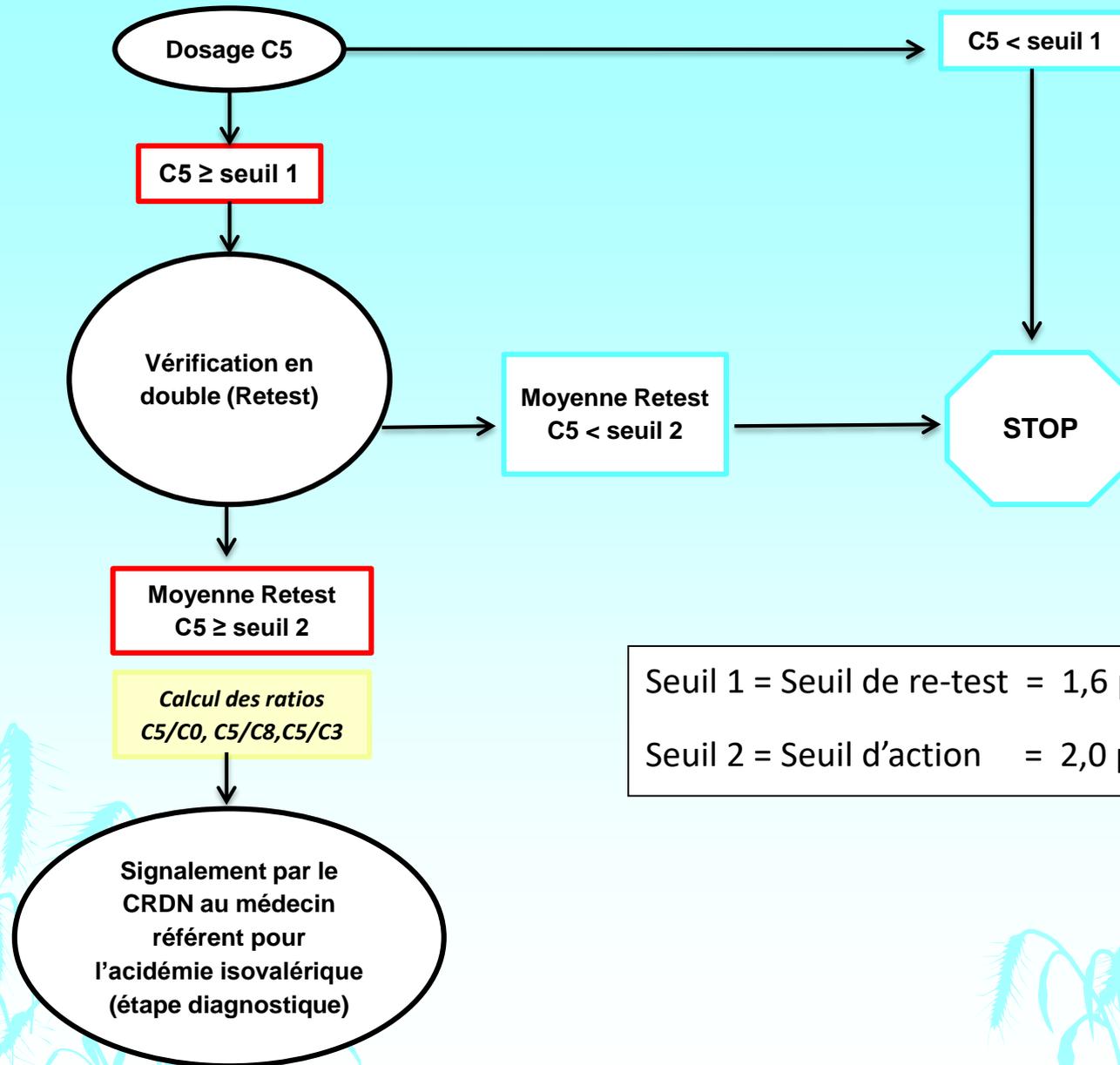
- Formes néonatales précoces (< J7) ~ 10%
- Formes néonatales tardives (J7-J30) ~ 10-15%
- Formes tardives ~ 30%
- Formes bénignes asymptomatiques > 50%

Incidence

- Clinique 0,3-0,6 / 100.000
- Dépistage 1,3-1,6 / 100.000

2/ Algorithme pour le DNN





Seuil 1 = Seuil de re-test = 1,6 $\mu\text{mol/L}$
Seuil 2 = Seuil d'action = 2,0 $\mu\text{mol/L}$

Catabolisme des AA ramifiés

Leucine

ac. 2-oxoisocaproïque

isovaléryl-CoA

Isovaléryl-CoA
dehydrogenase

FAD

3-méthylcrotonyl-CoA

3-méthylglutaconyl-CoA

3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA

acétoacétate

acétyl-CoA

malonyl-CoA

acétyl-CoA

Isoleucine

ac. 2-oxo-3méthyl-N-valérique

2-méthylbutyryl-CoA

SBCCAD

tiglyl-CoA

2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA

2-méthylacétoacétyl-CoA

propionyl-CoA

méthylmalonyl-CoA

succinyl-CoA

Valine

ac. 2-oxoisovalérique

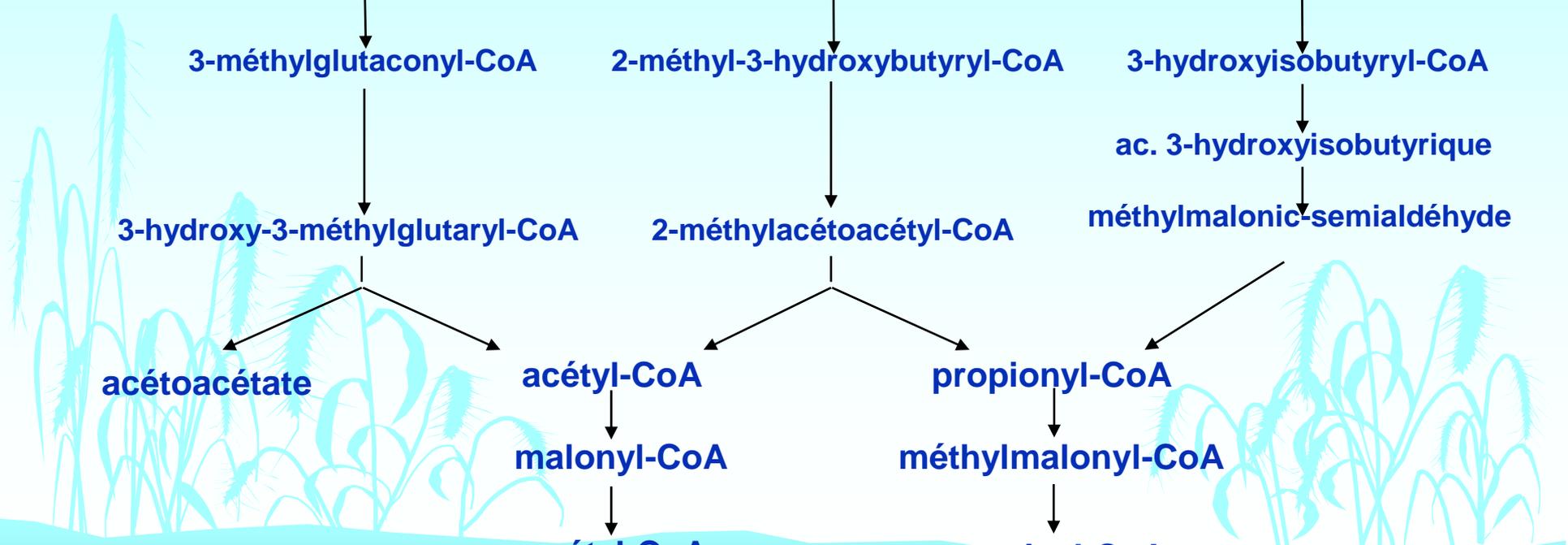
isobutyryl-CoA

méthylacrylyl-CoA

3-hydroxyisobutyryl-CoA

ac. 3-hydroxyisobutyrique

méthylmalonic-semialdéhyde



Commentaires sur l'algorithme

Le seuil d'action, que nous préconisons de fixer en France initialement à $2,0 \mu\text{mol/L}$, est donc un seuil volontairement haut, qui « écarte » certaines formes bénignes asymptomatiques d'AIV, mais qui élimine également la quasi-totalité des rappels pour des déficits en SBCCAD et une grande partie des prises de Pivalate. Ce seuil devrait cependant permettre de dépister toutes les formes sévères d'AIV (*range entre 4,3 et 21,7*)

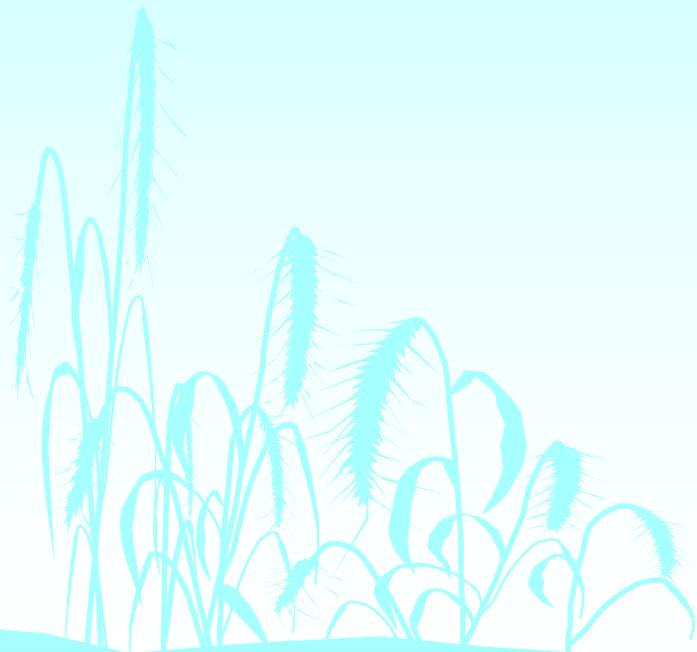
Le CRDN rend 2 lignes de résultats :

- concentration de C5 sanguin
(seuil d'action $> 2,0 \mu\text{mol/L}$ \Rightarrow le pédiatre référent est contacté)
- les rapports C5/C8 ; C5/C3 ; C5/C0 (rendus à titre informatif)

Ces rapports seront mesurés et communiqués uniquement à titre informatif initialement. Ceci permettra une analyse rétrospective de l'intérêt de ces rapports pour décider de les intégrer éventuellement dans l'organigramme décisionnel.

Le rapport C5/C3 demande l'ajout du dosage du C3, marqueur non dosé en première ligne. Le C3 est utilisé pour le dépistage de l'acidémie propionique dans les pays dépistant cette maladie mais ne figurant pas dans la liste des maladies dépistées en France. Cependant, si le C3 n'est dosé qu'en 2ème ligne, en cas de C5 élevé, la probabilité d'avoir une acidémie propionique chez un patient ayant un C5 élevé est quasi-nulle.

3/ Confirmation diagnostique



Appel des parents

H0 - Le jour du résultat du CRDN :

- Le CRDN avertit l'équipe clinique d'aval
- Le clinicien appelle les parents :
 - Si l'enfant va bien (et pas de fièvre, pas de vomissements) : consignes et consultation / HDJ dans les 48 heures.
 - Si l'enfant présente des signes cliniques : hospitalisation en urgence dans l'hôpital de proximité. Équipe locale prévenue (certificat d'urgence G2M transmis).

Première consultation

H0 - H24 – 1ère consultation/HDJ d'aval du dépistage : confirmation du diagnostic

Consultation d'information avec le médecin

- Examen clinique,
- Evaluation de l'alimentation
- Evaluation du risque de décompensation immédiat
- Evaluation du risque de faux-positif lors du dépistage

Risque augmenté de Faux-Positifs / diagnostics différentiels :

- Certains antibiotiques contenant de l'acide pivalique
- Application cutanée de crèmes contenant des esters de néopentanoate
- Déficit généralisé de la β -oxydation des acides gras (AG2)
- Déficit en short branched-chain acyl-CoA déhydrogénase (SBCADD)

Recherche de symptômes compatibles avec AIV dans les antécédents familiaux

EIP :

- Connaître les circonstances à risque et savoir prévenir les décompensations..
- Reconnaître les signes et les circonstances de décompensation.
- Savoir la conduite à tenir en cas de signe anormal ou de circonstance à risque.
- Donner aux parents les numéros d'urgence à joindre en cas de problème.

Bilan biologique général

- Sang
 - NFS
 - Glycémie,
 - Ionogramme sanguin
 - Ammoniémie
- Urine
 - Recherche de corps cétoniques à la bandelette .

Bilan biologique diagnostique (obligatoire) :

Nouveau prélèvement (pas sur le buvard de naissance)

Prévenir le laboratoire de l'urgence

- Profil des acylcarnitines sanguins (ACNs) ou plasmatiques (ACNp),
prélevé sur tube hépariné ou sur buvard.
- Chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu)

Les résultats doivent être obtenus dans les 48 heures ouvrés (à réception au laboratoire) pour les ACN et dans les 72 heures pour CAOu.

Première consultation

H0 - H24 – 1ère consultation/HDJ d'aval du dépistage : confirmation du diagnostic

Consultation d'information avec le médecin

- Examen clinique,
- Evaluation de l'alimentation
- Evaluation du risque de décompensation immédiat
- Evaluation du risque de faux-positif lors du dépistage

Risque augmenté de Faux-Positifs / diagnostics différentiels :

- Certains antibiotiques contenant de l'acide pivalique
- Application cutanée de crèmes contenant des esters de néopentanoate
- Déficit généralisé de la β -oxydation des acides gras (AG2)
- Déficit en short branched-chain acyl-CoA déshydrogénase (SBCADD)
- ~~Recherche de symptômes compatibles avec AIV dans les antécédents familiaux~~

ETP :

- Connaître les circonstances à risque et savoir prévenir les décompensations.
- Reconnaître les signes et les circonstances de décompensation.
- Savoir la conduite à tenir en cas de signe anormal ou de circonstance à risque.
- Donner aux parents les numéros d'urgence à joindre en cas de problème.

Bilan biologique général

- Sang
 - NFS
 - Glycémie,
 - Ionogramme sanguin
 - Ammoniémie
- Urine
 - Recherche de corps cétoniques à la bandelette .

Bilan biologique diagnostique (obligatoire) :

Nouveau prélèvement (pas sur le buvard de naissance)

Prévenir le laboratoire de l'urgence

- Profil des acylcarnitines sanguins (ACNs) ou plasmatiques (ACNp), prélevé sur tube hépariné ou sur buvard.
- **Chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu)**

Les résultats doivent être obtenus dans les 48 heures ouvrés (à réception au laboratoire) pour les ACN et dans les 72 heures pour CAOu.

Première consultation

H0 - H24 – 1ère consultation/HDJ d'aval du dépistage : confirmation du diagnostic

Consultation d'information avec le médecin

- Examen clinique,
- Evaluation de l'alimentation
- Evaluation du risque de décompensation immédiat
- Evaluation du risque de faux-positif lors du dépistage

Risque augmenté de Faux-Positifs / diagnostics différentiels :

- Certains antibiotiques contenant de l'acide pivalique
- Application cutanée de crèmes contenant des esters de néopentanoate
- Déficit généralisé de la β -oxydation des acides gras (AG2)
- Déficit en short branched-chain acyl-CoA déshydrogénase (SBCADD)

Recherche de symptômes compatibles avec AIV dans les antécédents familiaux

ETP :

- Connaître les circonstances à risque et savoir prévenir les décompensations.
- Reconnaître les signes et les circonstances de décompensation.
- Savoir la conduite à tenir en cas de signe anormal ou de circonstance à risque.
- Donner aux parents les numéros d'urgence à joindre en cas de problème.

Bilan biologique général

- Sang
 - NFS
 - Glycémie,
 - Ionogramme sanguin
 - Ammoniémie
- Urine
 - Recherche de corps cétoniques à la bandelette .

Bilan biologique diagnostic (obligatoire) :

Nouveau prélèvement (pas sur le buvard de naissance)

Prévenir le laboratoire de l'urgence

- Profil des acylcarnitines sanguins (ACNs) ou plasmatiques (ACNp), prélevé sur tube hépariné ou sur buvard.
- **Chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu)**

Les résultats doivent être obtenus dans les 48 heures ouvrés (à réception au laboratoire) pour les ACN et dans les 72 heures pour CAOu.

Première consultation

H0 - H24 – 1ère consultation/HDJ d'aval du dépistage : confirmation du diagnostic

Consultation d'information avec le médecin

- Examen clinique,
- Evaluation de l'alimentation
- Evaluation du risque de décompensation immédiat
- Evaluation du risque de faux-positif lors du dépistage

Risque augmenté de Faux-Positifs / diagnostics différentiels :

- Certains antibiotiques contenant de l'acide pivalique
- Application cutanée de crèmes contenant des esters de néopentanoate
- Déficit généralisé de la β -oxydation des acides gras (AG2)
- Déficit en short branched-chain acyl-CoA déhydrogénase (SBCADD)

Recherche de symptômes compatibles avec AIV dans les antécédents familiaux

ETP :

- Connaître les circonstances à risque et savoir prévenir les décompensations.
- Reconnaître les signes et les circonstances de décompensation.
- Savoir la conduite à tenir en cas de signe anormal ou de circonstance à risque.
- Donner aux parents les numéros d'urgence à joindre en cas de problème.

Bilan biologique général

- Sang
 - NFS
 - Glycémie,
 - Ionogramme sanguin
 - Ammoniémie
- Urine
 - Recherche de corps cétoniques à la bandelette .

Bilan biologique diagnostic (obligatoire) :

Nouveau prélèvement (pas sur le buvard de naissance)

Prévenir le laboratoire de l'urgence

- Profil des acylcarnitines sanguins (ACNs) ou plasmatiques (ACNp), prélevé sur tube hépariné ou sur buvard.
- **Chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu)**

Les résultats doivent être obtenus dans les 48 heures ouvrés (à réception au laboratoire) pour les ACN et dans les 72 heures pour CAOu.

Difficultés prévisibles

1/ Diagnostics différentiels

- ✓ Déficits généralisés de l'oxydation des acides gras
- ✓ Présence d'isomères de l'isovalérylcarnitine
 - ✓ La 2-méthylbutyrylcarnitine présente dans le déficit en SBCCAD qui est considéré comme une non maladie
 - ✓ La pivaloylcarnitine. L'acide pivalique est présent dans certains antibiotiques et dans des crèmes contenant du néopentanoate

2/ Existence de nombreuses mutations responsables de formes bénignes asymptomatiques

Résultats biochimiques

Guide d'orientation

2/ Différentiation AIV formes sévères / AIV formes asymptomatiques

Que ce soit pour le C5 (ACN) ou pour les pics d'IVG (CAOu), il existe un recouvrement des concentrations entre les formes AIV sévères et les formes AIV asymptomatiques. L'analyse de ces résultats peut donner une orientation vers la forme biologique probable mais devra être confirmée par les résultats de l'analyse génétique.

L'interprétation de ces résultats aboutit à 3 situations :

C5-AC		IVG (en $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créat)	Interprétation
< 4,3	et	< 200	Forme asymptomatique probable
4,3-6,4	ou	200-600	Cas douteux / Zone grise
> 6,4	et	> 600	Forme symptomatique probable

Classification

Acides organiques (AO) et Acylcarnitines (ACN)

AO ± ACN :
IVA

AO ± ACN :
- MADD
- SBCADD
- Acide pivalique

AO et ACN
normaux

Etude génétique par Séquençage

Génotype
IVA
Asymptomatique

Génotype
IVA
Symptomatique

Nouveaux variants
et CAO / ACN non
concluants

Suivi clinico-
biologique

Mütze U et al, J Inherit Metab Dis. 2021 Jan 25.

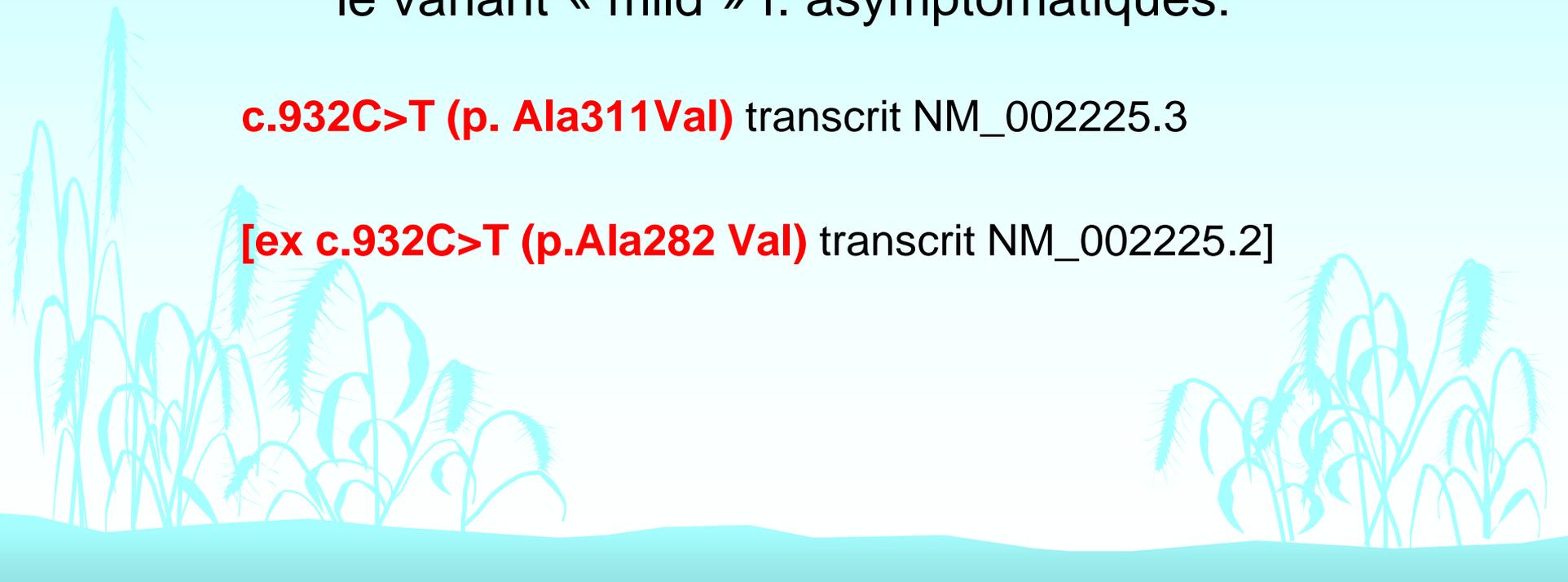
105 IVA (102 mild, 26 classic)

9 885 157 nouveau-nés entre 2004 et 2017 : 1/94000

82% des patients homoz. ou hétéroz. pour
le variant « mild » f. asymptomatiques:

c.932C>T (p. Ala311Val) transcrit NM_002225.3

[ex c.932C>T (p.Ala282 Val) transcrit NM_002225.2]



Analyse génétique du gène *IVD*

QU'ATTENDRE DU RESULTAT DE L'ETUDE GENETIQUE

L'étude moléculaire repose sur l'étude des exons, des jonctions introns-exons et la détection des variations du nombre de copies (VCN ; recherche de délétion) du gène *IVD*.

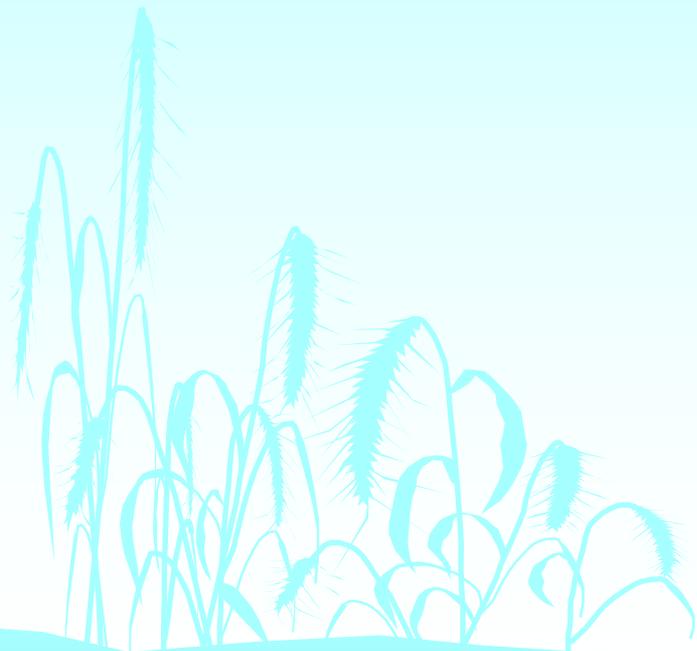
Les mutations du gène *IVD* sont hétérogènes et il n'existe pas toujours de corrélation génotype-phénotype claire.

Cependant, certaines mutations sont connues pour donner des formes symptomatiques ou, au contraire, des formes bénignes.

La plus fréquente est la mutation c.932C>T p.Ala311Val (NM_002225.5), [*connue dans l'ancienne nomenclature comme c.932C>T; p.Ala282Val (NM_002225.2)*]. Cette mutation donne, à l'état homozygote ou hétérozygote composite, des formes bénignes ne nécessitant aucun traitement. Elle représente à elle seule, dans les séries publiées, environ 80% des variants bénins dépistés.

Dans certains cas, l'étude génétique ne pourra pas conclure, par exemple lorsque l'une ou les deux mutations sont de pathogénicité incertaine. Si l'analyse des résultats biochimiques et génétiques n'est pas concluante, une étude fonctionnelle sur fibroblastes pourra alors être envisagée.

4/ prise en charge initiale



Prise en charge après la consultation initiale

Interrogatoire + examen clinique + biologie de base

Présence de signes cliniques anormaux francs (signes neurologiques, vomissements, odeur caractéristique) et de signes biologiques clairs de décompensation (acido-cétose ou hyperammoniémie)

Hospitalisation et mise en route du traitement d'urgence

Présence de signes cliniques anormaux modérés (enfant qui dort beaucoup, petites difficultés alimentaires ...) mais pas d'odeur caractéristique et bilan biologique normal

Hospitalisation pour surveillance clinique et biologique

Absence de tout signe clinique anormal et bilan biologique normal

Retour à domicile dans l'attente des examens de biologie spécialisée

Prise en charge au terme de la première consultation

1/ Présence de signes cliniques anormaux (signes neurologiques, vomissements, odeur caractéristique) et de signes biologiques de décompensation (acido-cétose ou hyperammoniémie)

Hospitalisation (ou transfert si l'enfant est déjà hospitalisé) en urgence en service spécialisé ou en réanimation pédiatrique selon la situation.

=> mise en route du régime d'urgence par voie entérale continue (si la tolérance digestive le permet) ou par voie parentérale (si troubles digestifs importants) (*Cf Annexe I*).

=> mise en route d'un traitement par camitine (100-200 mg/kg/jour) et glycine (100-250 mg/kg/jour).

=> si hyperammoniémie > 150 $\mu\text{mol/l}$, discussion avec le centre de référence d'un traitement épurateur de l'ammoniaque par Carbaglu (50 mg/kg/jour) et/ou Ammonul (250 mg/kg en dose de charge puis 250 mg/kg/jour).

En cas d'hyperammoniémie, le régime sera initié sans protéine et sans mélange d'acides aminés (*Cf Annexe I : Régimes 1 par voie parentérale ou 2 par voie entérale*).

Décision d'épuration en réanimation à discuter par une équipe spécialisée en cas de signes de gravité (situation improbable dans le cadre du dépistage mais possible si le résultat du DNN revient alors que l'enfant est déjà hospitalisé sans diagnostic).

Prise en charge au terme de la première consultation

2/ Présence de signes cliniques anomaux modérés (enfant qui dort beaucoup, hypotonie modérée, difficultés alimentaires) mais pas d'odeur caractéristique et bilan biologique normal
Hospitalisation en service spécialisé ou en service de proximité pour surveillance clinique et biologique (dans l'attente des résultats du bilan spécialisé (ACN et CAO_u).

=> poursuite de l'allaitement ou de l'alimentation orale possible avec limitation des apports de protéines à discuter au cas par cas (*Cf Annexe 1*).

=> mise en route d'un traitement par camitine (100 mg/kg/jour) et glycine (100-200 mg/kg/jour).

=> si délai de rendu des résultats du bilan spécialisé > 24 heures (cas du week-end notamment), un bilan biologique de base de contrôle à 24 heures peut être nécessaire.

Le dépistage n'est pas un diagnostic. Attention à vérifier que les signes cliniques n'aient pas une autre cause !

Annexe 1 : cinq types de nutrition sont proposés

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 un KT 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 et sans complément d'acides aminés par voie entérale (NEDC ou per os)



Produit	Qté (g)	Volume (ml)	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	kcal	Leu (mg)
<u>Energivit</u>	70		-	-	17.5	46.7	344	-
<u>Maltodextridine</u>	10		-	-	-	9.5	38	-
Total		480	-	-	17.5	56.2	383	-
/ kg		160	-	-	5.8	18.7	127	-

Il est souhaitable de ne pas poursuivre ce régime strict sans acides aminés essentiels plus de 48 heures.

Annexe 1 : cinq types de régime sont proposés

3. Exemple de régime sans protéines naturelles mais avec « lait » apportant un soluté d'acides aminés sans leucine par voie entérale (NEDC ou per os)

	Qté (g)	Volume total	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	kcal	Leu (mg)
IVA Anamix Infant	72		-	8.9	16.5	35.6	329	-
Maltodextridine	12		-	-	-	11.4	46	-
Total		480		8.9	16.5	47	375	-
/ kg		160		3	5.5	15.7	125	-

En cas d'hyperammoniémie, il est préférable de ne pas utiliser de complément d'acides aminés initialement et de débiter la nutrition avec le régime 2.

4. Exemple de régime apportant 3 grammes protéines naturelles avec lait maternel et sans complément d'acides aminés par voie entérale (NEDC ou per os)



	Qté (g)	Volume total	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	kcal	Leu (mg)
lait maternel	275		3		11	19.5	195	300
Energivit	35			-	7.5	20	148	-
Maltodextridine	10			-	-	9.5	38	-
Total		480		3	18.5	49	381	300
/ kg		160		1	6.2	16.3	127	

Annexe 2 : exemple de feuille de prescription

Annexe II : Exemple de feuille de prescription pour une première consultation ou hospitalisation

Nom :
Prénom :
DDN :

Médecin prescripteur
Nom, prénom :
Date de prélèvement:

A l'arrivée peser et mesurer l'enfant.

Sang - prélever au moins 3 heures après le dernier repas pour :

NFS

Glycémie

Ionogramme sanguin

Ammoniémie

Profil des acylcarnitines (URGENCE, = prévenir le labo de biochimie) sur buvard ou plasmatiques, sur tube hépariné, en fonction de la technique du laboratoire (demander au labo de biochimie).

Étude génétique du gène IVD : 5 mL sur EDTA (avec consentement signé et formulaire de demande)

Urines - poser une poche à urine et recueillir au moins 10 millilitres pour :

Faire recherche de corps cétoniques à la bandelette et conserver les urines non envoyées au labo dans un flacon à l'air libre

Chromatographie des acides organiques urinaires

Consultations :

Médecin référent métabolisme (penser à la signature du consentement génétique).

Cs autres (selon besoin).

Documents remis aux parents

Plaquette du service : coordonnées des médecins et du secrétariat.

Courrier et/ou certificat d'urgence.

Dates des prochains rendez-vous.

Prélèvement nécessaire	Délai de résultat souhaitable
<u>Acylcarnitines</u> : prélèvement de sang total (ACNp) sur papier buvard (type Guthrie), ou plasma (ACNp) sur tube <u>hépariné</u> à adresser à :	48 heures (jours ouvrés)
Chromatographie des acides organiques urinaires : 5 ml d'urine à envoyer en urgence (ou à conserver au réfrigérateur jusqu'au lendemain matin si prélèvement trop tardif) et à adresser à :	72 heures (jours ouvrés)
Étude génétique gène IVD : 5 ml de sang sur EDTA à adresser (avec le consentement éclairé signé des titulaires de l'autorité parentale) et à adresser à :	2-4 mois

Merci de votre attention et

Merci +++ aux membres du groupe de travail

Groupe de travail :

Pr Jérôme Ausseil, CRMR MHM, Toulouse

Dr Stéphanie Badiou, CCMR MHM, Montpellier

Dr Magali Gorce, CRMR MHM, Toulouse.

Mme Catherine Laguerre, CRMR MHM, Toulouse.

Dr Delphine Lamireau, CCMR MHM, Bordeaux.

Dr Samir Mesli, CCMR MHM, Bordeaux.

Dr Isabelle Redonnet-Vernhet, CCMR MHM, Toulouse.

Dr Frédérique Sabourdy, CRMR MHM, Toulouse.

Dr Guy Touati (coordonateur), CRMR MHM, Toulouse.

