

# NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UNE ACIDÉMIE ISOVALÉRIQUE

FICHE

02

Version du 06/09/2024



# MISE EN GARDE

Ce guide est une aide proposée par la filière G2M pour les cliniciens qui auront la responsabilité de prendre en charge les nouveau-nés dépistés positifs dans le cadre du programme national de dépistage néonatal (DNN) de l'acidémie isovalérique (AIV).  
Il n'est en aucun cas une référence opposable pour la prise en charge de ces patients.

## RÉDACTION ET RELECTURE :

**Dr Magali Gorce (coordonnateur)**, CRMR MHM, Toulouse

**Pr Jérôme Ausseil**, CRMR MHM, Toulouse

**Dr Frédérique Sabourdy**, CRMR MHM, Toulouse

**Mme Cindy Poirot**, diététicienne, CRMR MHM, Toulouse

**Mme Camille Austrui**, diététicienne, CRMR MHM, Toulouse

**Dr Stéphanie Badiou**, CCMR MHM, Montpellier

**Dr Marie-Céline François-Heude**, CCMR MHM, Montpellier

**Dr Delphine Lamireau**, CCMR MHM, Bordeaux

**Dr Samir Mesli**, CCMR MHM, Bordeaux

**Dr Isabelle Redonnet-Vernhet**, CCMR MHM, Bordeaux

Et le groupe de travail «dépistage» de la filière **G2M**.

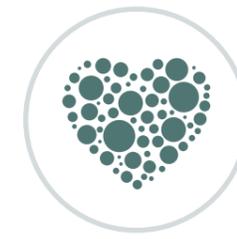
SOMMAIRE

PATHOLOGIE

DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

PRISE EN CHARGE

ANNEXES



# SOMMAIRE

## 1. PATHOLOGIE

THESAURUS

## 2. DÉPISTAGE / DIAGNOSTIC

- A. Démarche de confirmation diagnostique
- B. Interprétation des résultats
- C. Interprétation des résultats de la démarche diagnostique

## 3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- A. Vue d'ensemble de la prise en charge initiale
- B. Prise en charge thérapeutique au terme de la première consultation
- C. Résumé de la conduite à tenir au terme de la première consultation

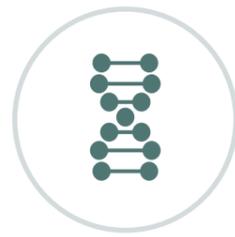
## 4. ANNEXES

**Annexe I :** Liste des médicaments contenant de l'acide pivalique

**Annexe II :** Exemples de régime initial pour un nouveau-né âgé de 8 jours pesant 3 kgs

**Annexe III :** Exemple de feuille de prescription de la première consultation

**Annexe IV :** Guide d'annonce téléphonique



# PATHOLOGIE

## THESAURUS

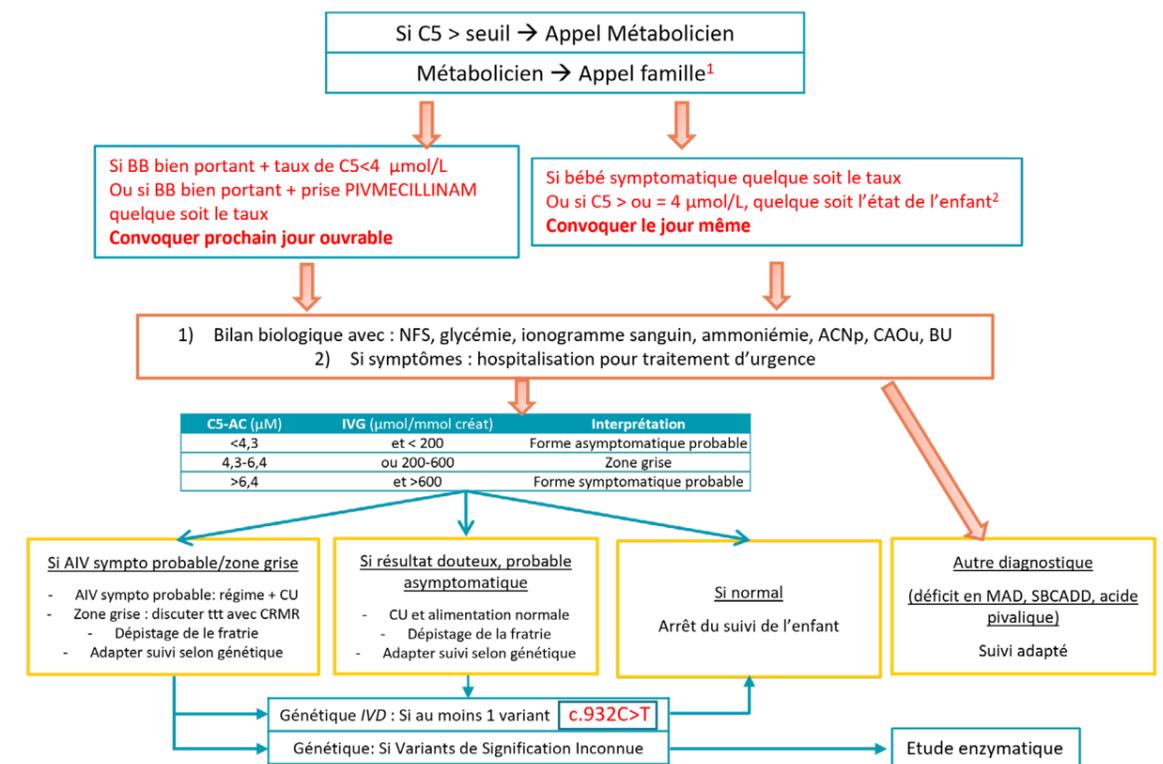
<b>Génétique</b>	Mutations du gène IVD situé sur le chromosome 15.  Pas de corrélation génotype / phénotype.
<b>Déficit enzymatique</b>	Déficit en isovaléryl-CoA déshydrogénase.  L'enzyme est un tétramère de 4 sous-unités.  L'enzyme est FAD-dépendante.
<b>Symptomologie</b>	Coma.  Troubles neurologiques aigus (troubles de conscience) ou chroniques (retard des acquisitions, retard intellectuel, troubles neurologiques variés).  Facteur aggravant : le catabolisme (fièvre, vomissements...).
<b>Phénotypes cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Formes néonatales précoces (&lt; J7 ; 10%).</li> <li>o Formes néonatales tardives (J7-J30 ; 10%).</li> <li>o Formes tardives : enfants, adolescents, adultes.</li> </ul>
<b>Phénotypes modérés</b>	Formes bénignes asymptomatiques (DNN +++): <i>le variant c.932C&gt;T (p.Ala311Val) (NM_002225.5) donne, à l'état homozygote ou hétérozygote composite, des formes bénignes ne nécessitant aucun traitement.</i>
<b>Particularité clinique</b>	Odeur de pieds en sueurs.



# DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

## A. Démarche de confirmation diagnostique

Figure 1 : Démarche de confirmation diagnostique



<sup>1</sup> Faire préciser si prise maternelle d'antibiotique contenant de l'acide pivalique (cf liste en annexe) en période périnatale (cause de faux positifs)

<sup>2</sup> Hors prise maternelle de PIVMECILLINAM

## B. Interprétation des résultats du dépistage

### RÉSULTATS DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Le marqueur biologique du dépistage de l'AIV est le C5 sanguin, dosé à partir de la même tache de sang séché que celle utilisée pour les dépistages de la phénylcétonurie et du déficit en medium-chain acyl-CoA dehydrogénase (MCAD), sur le buvard prélevé à la naissance (buvard de Guthrie).

Le CRDN rend 2 lignes de résultats :

- Concentration de C5 sanguin.  
(Si  $C5 \geq$  seuil 2 => le pédiatre référent est alerté par le CRDN)
- Les rapports C5/C8 ; 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 un second temps dans l'organigramme décisionnel.

#### C5 > 2,0 $\mu$ mol/L: comment l'interpréter ?

Plusieurs difficultés sont à prévoir :

##### 1. Existence de deux isomères de l'isovalérylcarnitine :

- La 2 méthylbutyrylcarnitine (élevée dans le déficit en SBCCAD qui est considéré comme une non maladie).
- La pivaloylcarnitine. L'acide pivalique est présent dans certains antibiotiques (PIVMECILLINAM, parfois prescrits chez des femmes enceintes pour des infections urinaires) et dans des crèmes parfois utilisées par des femmes allaitantes (ex : crème Mustela ...) (cf ANNEXE I) Dans la littérature, on retrouve pour la Pivaloylcarnitine des concentrations de C5 situées entre 1,4 et 4,4  $\mu$ mol/l.

Dans ces deux cas, le diagnostic différentiel sera suspecté par l'interrogatoire effectué au téléphone (prise d'antibiotiques?) et lors de l'entretien initial et sera confirmé par l'absence d'isovalérylglycine (IVG) à la CAO.

La séparation des isomères du C5-carnitine sur le profil des acylcarnitines peut être obtenue par l'ajout d'une étape de chromatographie liquide qui différenciera selon leur temps de rétention les composés pivaloyl-carnitine, 2-méthylbutyryl-carnitine et isovaleryl-carnitine. Certains laboratoires en France peuvent réaliser cette étape supplémentaire.

##### 2. l'existence de mutations responsables d'une forme d'AIV asymptomatique (= non maladie).

Il existe dans la littérature une zone de chevauchement entre AIV asymptomatiques et AIV symptomatiques pour les valeurs de C5 mesurées sur le buvard du dépistage.

- AIV asymptomatiques : concentrations de C5 situées entre 0,7 et 6,4  $\mu$ mol/l.
- AIV symptomatiques : concentrations de C5 situées entre 4,3 et 21,7  $\mu$ mol/l.

A noter que ce chevauchement se retrouve également sur les valeurs de l'IVG mesurées par la CAO.

VPP estimée :

=> exemple Royaume-Uni avec un seuil d'action du C5 à 2,0  $\mu$ mol/L : VPP 38%

Le seuil d'action, que nous préconisons de fixer en France initialement à 2,0  $\mu$ 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  $\mu$ mol/L)

### 3. la possibilité de dépistage concomitant des déficits généralisés de l'oxydation des acides gras ou acidurie glutarique de type 2 (AG2).

Le C5 est également augmenté dans l'acidurie glutarique de type 2 qui ne fait pas partie de la liste des pathologies du DNN à ce jour en France. Le profil des ACN, puis de la CAO, permettront d'orienter vers un diagnostic d'AG2.

## C. Interprétation des résultats de la démarche diagnostique

### QU'ATTENDRE DU RESULTAT D'ACN ET DE CAO ?

La confirmation du résultat du dépistage sera basée essentiellement sur le profil des ACN, plasmatiques ou sanguines, couplé à la CAO. Le laboratoire doit être affilié à la filière G2M, afin de bénéficier d'une interprétation par des biologistes experts en MHM. Il doit être informé du caractère urgent nécessitant un rendu des résultats idéalement dans les 48 heures pour les ACN et dans les 72 heures pour la CAO (jours ouvrés).

#### 1. Diagnostic différentiel d'un déficit en SBCCAD ou d'une prise d'acide pivalique :

- La prise de PIVMECILLINAM sera recherchée dès l'appel téléphonique passé à la famille, elle est responsable de nombreux faux positifs.
- La prise d'acide pivalique sous forme de crème, ou autre voie d'administration locale, sera recherchée lors de l'interrogatoire de l'entretien initial. La causalité sera retenue par défaut, en l'absence d'autre cause de faux-positif retrouvée.

#### 2. Différentiation AIV formes symptomatiques / AIV formes asymptomatiques :

Que ce soit pour le C5 (ACN) ou pour les pics d'IVG (CAO), il existe un chevauchement des concentrations entre les formes AIV symptomatiques 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 ( $\mu$ mol/L)		IVG ( $\mu$ mol/mmol créat)	Interprétation
< 4,3	et	< 200	Forme asymptomatique probable *
4,3 - 6,4	ou	200 - 600	Zone grise **
> 6,4	et	> 600	Forme symptomatique probable ***

\*ne nécessitant pas de traitement, \*\*traitement à discuter par CRMR/CCMR,

\*\*\* nécessitant un traitement

#### 3. Dépistage concomitant des déficits généralisés de l'oxydation des acides gras ou AG2.

Le diagnostic sera confirmé par le profil des ACN et la CAO.

Les résultats attendus d'un DNN de l'AIV peuvent donc être :

o Vrai positif avec deux situations possibles :

1. Le diagnostic d' AIV est confirmé chez le nouveau-né et le bilan de confirmation permet de différencier une forme symptomatique (pour laquelle un traitement doit être débuté) d'une forme asymptomatique (ne nécessitant pas de traitement).
2. Les résultats sont douteux (résultats C5/ IVG dissociés, taux C5 et IVG dans la zone grise) et il n'est alors pas possible de conclure immédiatement. L'enfant sera suivi le temps d'obtenir les résultats de l'étude moléculaire et/ou de l'étude d'activité enzymatique. Dans l'attente, le CCMR/CRMR jugera de l'opportunité de débuter un traitement préventif ou de poursuivre un régime normal en formant les parents à la conduite à tenir en cas de situation à risque.

- o Faux positif : le nouveau-né n'est pas malade ou a reçu de l'acide pivalique.
- o Diagnostic différentiel : le nouveau-né a une autre maladie : L'acidurie glutarique de type 2 (AG2) nécessite un avis urgent auprès d'un CCMR ou d'un CRMR en MHM. Le spectre clinique de cette maladie est cependant large. Le déficit en SBCADD est considéré comme une non-maladie et ne justifie aucun traitement.

### QU'ATTENDRE DU RESULTAT DE L'ETUDE GENETIQUE ?

L'étude moléculaire repose sur le séquençage des exons, des jonctions introns-exons et la détection des variations du nombre de copies (VCN) 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 asymptomatiques.

La plus fréquente est le variant c.932C>T (p.Ala311Val) (NM\_002225.5)<sup>1</sup>. Ce variant 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.

<sup>1</sup> Variant connu dans les anciennes nomenclatures comme c.941C>T (p.Ala314Val) (NM\_002225.3) et c.932C>T (p.Ala282Val) (NM\_002225.2).

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 d'activité enzymatique sur lymphocytes ou sur fibroblastes pourra alors être envisagée.

Les laboratoires réalisant le séquençage du gène sont les suivants :

#### Dr Cécile ACQUAVIVA

##### LBMMS - Service Biochimie et Biologie Moléculaire

UM Pathologies Héritaires du Métabolisme et du Globule Rouge  
CHU de Lyon HCL - GH Est  
59 Boulevard Pinel  
69677 BRON CEDEX

#### Dr Stéphanie GOBIN

##### Service de Génétique Moléculaire

Hôpital Necker-Enfants Malades  
149 rue de Sèvres  
75743 PARIS

#### Dr Isabelle REDONNET, Dr Louis LEBRETON

##### Biochimie/ Plateau technique de Biologie Moléculaire

Pôle Biologie et Pathologie  
CHU de Bordeaux-GH Pellegrin  
Place Amélie Raba-Léon  
33076 BORDEAUX CEDEX

A noter que d'autres laboratoires de génétique proposent le séquençage du gène IVD dans le cadre d'un panel de gènes impliqués dans la déficience intellectuelle (Nancy, Brest, Nice, Strasbourg, Caen). (Source : ORPHANET).

### QU'ATTENDRE DU RESULTAT DE L'ETUDE D'ACTIVITE ENZYMATIQUE ?

Cette étude n'est pas réalisée en France. En cas de difficultés à conclure sur la pathogénicité des variants identifiés dans le gène IVD, il est possible d'envoyer un prélèvement (dosage d'activité enzymatique sur lymphocytes et/ou fibroblastes) au Laboratoire de Maladies Métaboliques Génétiques d'Amsterdam :

#### Dr Sacha FERDINANDUSSE

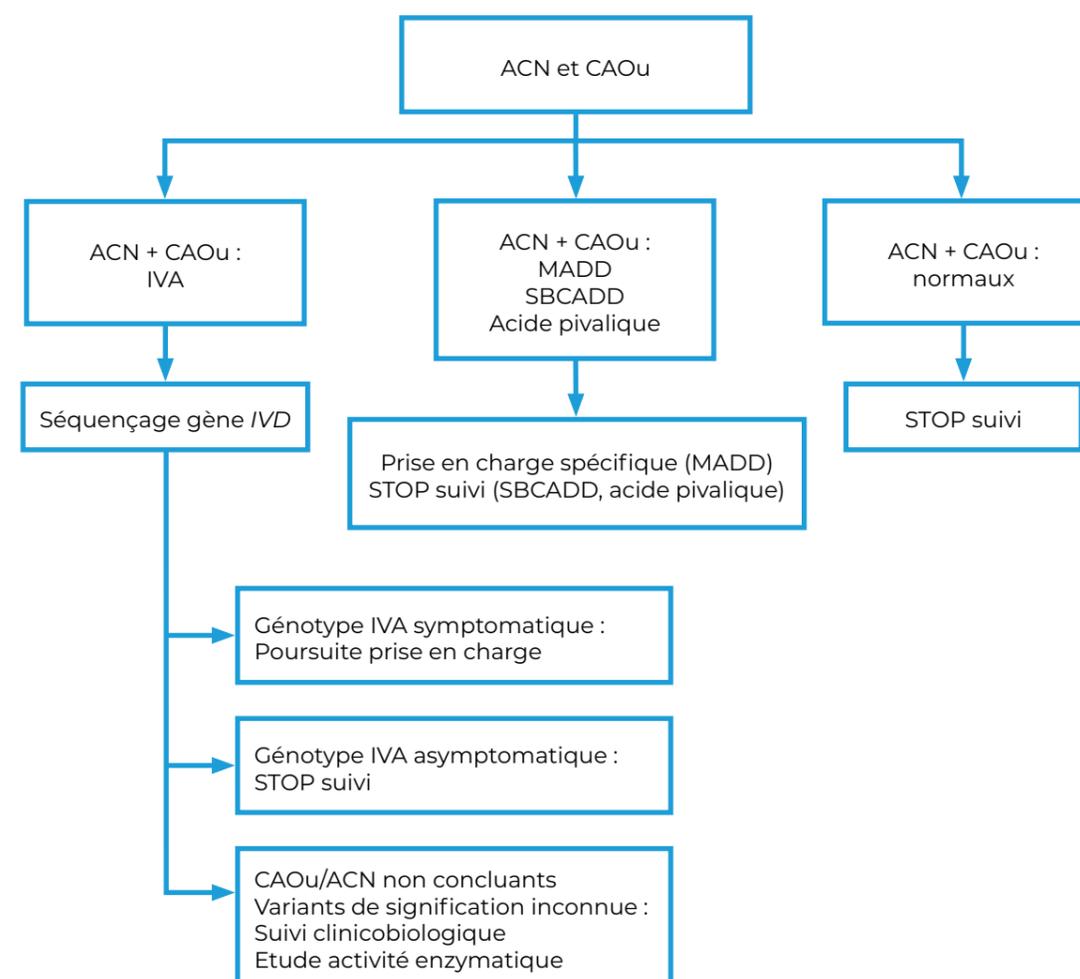
Amsterdam UMC, location AMC  
Lab GMD (FO-132)  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
The Netherlands

Avant d'envoyer un prélèvement, il convient de vérifier que les bonnes conditions d'envoi sont réunies sur le site [Amsterdam UMC Locatie AMC - Amino acid metabolism](https://www.amc.uva.nl/en/locations/umc-amc-locatie-amc-amino-acid-metabolism). Les prélèvements doivent être envoyés en début de semaine. Un délai de 3 semaines pour le rendu de résultat sur lymphocytes est attendu, un délai de 3 mois pour le rendu sur fibroblastes. Une fiche de renseignement est à joindre au prélèvement (jointe à la boîte à outils).

Il est préférable de contacter le laboratoire ([gmz\\_enzym@amc.uva.nl](mailto:gmz_enzym@amc.uva.nl)).

Ce dosage pourra apporter un argument supplémentaire en faveur ou en défaveur de la pathogénicité des variants de signification inconnue identifiés dans le gène IVD.

Figure 1 : Résumé de l'arbre décisionnel.





# PRISE EN CHARGE

## A. Vue d'ensemble de la prise en charge initiale

### 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) + C5 < 4µmol/L : consignes, certificat d'urgence provisoire et consultation / HDJ prochain jour ouvrable.
  - Si l'enfant présente des signes cliniques et/ou si C5 > ou = 4 µmol/L : convoquer le jour même, en consultation ou hospitalisation urgente selon l'état de l'enfant.
  - Si l'enfant va bien et que la mère a pris du PIVMECILLINAM (type SELEXID), convoquer prochain jour ouvrable et rassurer la famille sur un probable faux positif secondaire à la prise d'antibiotique.

### 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 positifs 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 à risque de décompensation.  
 Connaître la conduite à tenir en cas de signe anormal ou de circonstances à risque.  
 Donner aux parents les numéros d'urgence à contacter 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 sanguines (ACNs), prélevé sur buvard ou plasmatiques (ACNp), prélevé sur tube hépariné.
- Chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu).

Les résultats sont souhaités dans les 48 heures ouvrées (à réception au laboratoire) pour les ACN et dans les 72 heures pour CAOu.

### H72-96 – Rendu des résultats de ACN et CAOu à la famille - confirmation du diagnostic

Consultation médicale et ETP (idem H24).

- Si AIV confirmée chez le nouveau-né (forte probabilité de forme symptomatique) :
  - Rédaction protocole de soins ALD17.
  - Poursuivre la prise en charge de l'AIV.
  - ETP.
  - Protocole d'urgence à remettre aux parents.
  - Etude moléculaire du gène IVD. A l'issue de cette analyse génétique, les enfants de la « zone grise » devraient être confirmés comme ayant une forme symptomatique (poursuite de la prise en charge) ou porteur du variant non pathogène (arrêt du traitement et du suivi). Dans les cas où le génotype ne serait pas informatif, une étude enzymologique de l'IVDH pourra être proposée.
  - Penser à dépister la fratrie née avant le début du DNN.
- Si ACN p ou s et CAOu évoque fortement une forme asymptomatique d'AIV :
  - Poursuite d'un régime normal.
  - Certificat d'urgence (notamment ajout des dosages d'ACNp et de CAOu dans les circonstances où l'enfant devrait consulter aux urgences).
  - Etude moléculaire du gène IVD. A l'issue de cette analyse génétique, ces enfants devraient être confirmés comme ayant une forme (poursuite de la prise en charge) ou porteur du variant non pathogène (arrêt du traitement et du suivi).
- Si les résultats sont dans la « zone grise » :
  - Suivi le temps d'obtenir les résultats de l'étude moléculaire et/ou de l'étude d'activité enzymatique.
  - Dans l'attente, le CCMR/CRMJ jugera de l'opportunité de débiter un traitement préventif ou de poursuivre un régime normal en formant les parents à la conduite à tenir en cas de situation à risque.
- Si ACN et CAOu normaux : la famille peut être rassurée, il s'agissait d'un faux positif.
- Si ACN et/ou CAOu évoquent une autre maladie (déficit généralisé de l'OAG, déficit en SB-CADD) : prendre en charge l'autre maladie.

## B. Prise en charge thérapeutique au terme de la première consultation

Au terme de l'interrogatoire, de l'examen clinique et du bilan biologique de base, trois situations sont possibles :

**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 II).

=> Mise en route d'un traitement par carnitine (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'ammoniac par **Carbaglu**<sup>®</sup> (50 mg/kg/jour) et/ou **Benzoate de sodium**<sup>®</sup> (250 mg/kg en dose de charge puis 250 mg/kg/jour).

En cas d'hyperammoniémie, le régime sera initié sans protéines 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).

**2. Présence de signes cliniques anormaux 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 CAOu).

=> 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 carnitine (100 mg/kg/jour) et glycine (100-200 mg/kg/jour).

=> Si délai de rendu des résultats du bilan spécialisé > 48 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 !

**3. Absence de tout signe clinique anormal et bilan biologique normal.**

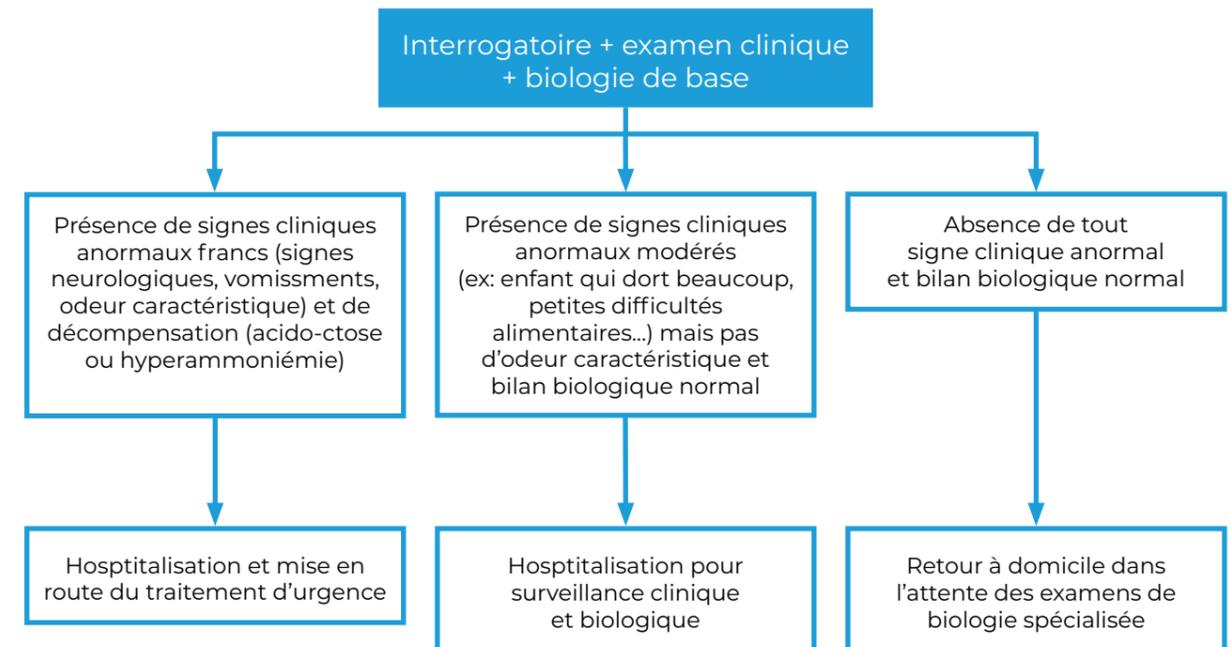
Retour au domicile dans l'attente des résultats du bilan spécialisé.

=> Donner aux parents les informations sur les signes cliniques nécessitant de ramener l'enfant aux urgences.

=> Donner aux parents une plaquette avec les coordonnées du service et un numéro d'urgence si nécessaire.

## C. Résumé de la conduite à tenir au terme de la première consultation :

### Prise en charge après la consultation initiale



## ANNEXE I : LISTE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DE L'ACIDE PIVALIQUE

Spécialité contenant de l'acide pivalique (ou un dérivé) comme substance active et commercialisée en France au 15/02/2024	Forme d'acide pivalique	Voie d'administration	Indication
SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé	PIVMECILLINAM	orale	traitement d'infections urinaires chez la femme adulte
ULTRAPROCT POMMADE RECTALE	FLUOCORTOLONE PIVALATE	rectale	traitement des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire
ULTRAPROCT, SUPPOSITOIRE	FLUOCORTOLONE PIVALATE	rectale	traitement des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire
PIVALONE 1% SUSPENSION NASALE FLACON 10ML	TIXOCORTOL PIVALATE	nasale	manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx
RHINADVIL MAUX DE GORGE SUSPENSION POUR PULVERISATION BUCCALE FLACON 12ML	TIXOCORTOL PIVALATE	buccale	manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx
TIXOCORTOL ARROW 1% SUSP NASALE 10ML (générique PIVALONE)	TIXOCORTOL PIVALATE	nasale	manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx
TIXOCORTOL BIOGARAN 1% SUSP NASALE 10ML (générique PIVALONE)	TIXOCORTOL PIVALATE	nasale	manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx
TIXOCORTOL EG 1% SUSP NASALE 10ML (générique PIVALONE)	TIXOCORTOL PIVALATE	nasale	manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx
TIXOCORTOL TEVA 1% SUSP NASALE 10ML (générique PIVALONE)	TIXOCORTOL PIVALATE	nasale	manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx
TIXOCORTOL VIATRIS 1% SUSP NASALE 10ML (générique PIVALONE)	TIXOCORTOL PIVALATE	nasale	manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx
TIXOCORTOL ZENTIVA 1% SUSP NASALE 10ML (générique PIVALONE)	TIXOCORTOL PIVALATE	nasale	manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx
TRUE TEST 36 PATCH CUTANE	TIXOCORTOL PIVALATE	dermique	diagnostic de la dermatite allergique de contact



# ANNEXES

## ABRÉVIATIONS

- ACN** : Profil des acylcarnitines  
**ACNp** : Profil des acylcarnitines plasmatiques (prélèvement de plasma)  
**ACNs** : Profil des acylcarnitines sur sang total (prélèvement sur buvard)  
**AG2** : Acidurie glutarique type 2  
**AIV** : Acidémie isovalérique  
**ALD** : Affection longue durée  
**CAOu** : Chromatographie des acides organiques urinaires  
**CCMR** : Centre de compétence des maladies rares  
**CRDN** : Centre régional de dépistage néonatal  
**CRMR** : Centre de référence des maladies rares  
**DNN** : Dépistage néonatal  
**ETP** : Éducation thérapeutique du patient  
**HDJ** : Hospitalisation de jour  
**IVG** : Isovalérylglycine  
**MHM** : Maladies héréditaires du métabolisme  
**VPP** : Valeur prédictive positive

## ANNEXE II : 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 µmol/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 (soit 8 mg/kg/min)
- Soluté de lipides à 20% (type IVELIP, MEDIALIPIDES) au débit de 0.4 ml/kg/h (soit 2 g/kg/j)

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

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

	Qté (g)	Volume total	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	Kcal	Leu (mg)	Ca (mg)	Fe (mg)
<b>Energivit*</b> (Nutricia)	70		0	0	17.5	46.7	344	0	287	5.7
<b>Maltodextridine*</b> (Délical)	12		0	0	0	11.4	46	0	0	0
<b>Total</b>		480	0		17.5	58.1	390	0	287	5.7
<b>/kg</b>		160	-		5.8	19.3	130			
<b>%</b>					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.

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

### 3. Exemple de régime 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 sans mélange d'acides aminés 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

	Qté (g)	Volume total	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	Kcal	Leu (mg)	Ca (mg)	fe (mg)
<b>IVA Anamix Infant</b> (Nutricia)	50		0	7,7	11.5	24.7	229	-	205	4
<b>Energivit*</b> (Nutricia)	33		0	0	8,2	22	162	-	135.3	2.7
<b>Total</b>		480	0	7.7 (=6.2 d'EP)	19.7	46.8	391	-	340.3	6.7
<b>/kg</b>		160		2	6.6	15.6	130	-		
<b>%</b>				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.

Porter une vigilance particulière aux apports en sodium et en potassium, à compléter 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 de ACN et CAOu (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 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	Leu (mg)	Ca (mg)	Fe (mg)
<b>Lait maternel</b>	275		3	-	11	19.5	195	363	85.3	0.15
<b>IVA Anamix Infant</b> (Nutricia)	25			3.9	5.75	12.4	114	-	103	2
<b>Energivit*</b> (Nutricia)	16			-	4	10.7	79	-	65.6	1.3
<b>Total</b>		480	3	3.9 (=3.1 d'EP)	20.8	42.6	388	363	254	3.5
<b>/kg</b>		160	1		6.2	16.3	127			
<b>%</b>			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.

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 un lait 1er âge 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	PN (g)	AA (g)	L (g)	G (g)	Kcal	Leu (mg)	Ca (mg)	Fe (mg)
<b>Guigoz Optipro 1®</b>	31		3	-	8.5	17.9	161	328.6	100.8	0.7
<b>IVA Anamix Infant</b> (Nutricia)	25			3.9	5.75	12.4	114	-	102.5	2
<b>Energivit*</b> (Nutricia)	23			-	5.75	15.3	113	-	94.3	1.8
<b>Total</b>		480	3	3.9 (=3.1 d'EP)	20	45.6	388	328.6	298	4.6
<b>/kg</b>		160	2		6.7	15.2	130	109.5		
<b>%</b>			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<sup>er</sup> âge en adaptant les quantités pour garder un apport de protéines naturelles de 3 grammes.

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.

### ANNEXE III : Exemple de feuille de prescription pour une première consultation ou hospitalisation

## PRESCRIPTION PREMIÈRE CONSULTATION OU HOSPITALISATION

### Patient(e)

Nom :

Prénom :

DDN :

### Médecin prescripteur

Nom :

Prénom :

Date :

À l'arrivée **peser et mesurer** l'enfant.

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

NTFS  
Glycémie  
Ionogramme sanguin  
Ammoniémie

**Profil des acylcarnitines (URGENCE**, = prévenir le laboratoire de biochimie) sanguines sur buvard ou plasmatiques sur tube hépariné, en fonction de la technique du laboratoire (demander au laboratoire 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 5 millilitres pour :  
Faire recherche de corps cétoniques à la bandelette.

**Chromatographie des acides organiques urinaires.**

### Consultations :

- o Médecin référent métabolisme (penser à la signature du consentement génétique).
- o Cs autres (selon besoin : diététicienne, infirmière de coordination ...).

### Documents remis aux parents

- o Plaquette du service : coordonnées des médecins et du secrétariat.
- o Dates des prochains rendez-vous.
- o Ordonnance de vitamine B6 : Pyridoxine 100mg/jour et acide folique 5mg/jour.

Prélèvement nécessaire	Délai de résultat souhaitable
<b>Acylcarnitines</b> : prélèvement de sang total (ACNs) sur papier buvard (type Guthrie), ou plasma (ACNp) sur tube hépariné à adresser à :	48 heures (jours ouvrés)
<b>Chromatographie des acides organiques urinaires</b> : 5 ml d'urine à envoyer en urgence et à adresser à :	72 heures (jours ouvrés)
<b>Étude génétique gène IVD</b> : 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

## ANNEXE IV : Annonce téléphonique

Lorsque le prélèvement du dépistage néonatal (DNN) retrouve une valeur de C5 dépassant le seuil d'action, le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) transmet au clinicien les coordonnées de la famille, de la maternité de naissance et, si possible, du médecin traitant.

Dans le cadre d'un programme de DNN systématique, l'appel téléphonique d'annonce s'efforcera de prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie de leur enfant, d'autant plus que les résultats du DNN surviennent pendant les quelques jours de « blues du post partum ». L'appel téléphonique puis l'accueil du patient en consultation ou dans l'unité d'hospitalisation nécessite un médecin formé et devra faire, si possible, l'objet d'un protocole organisé.

Cette annonce téléphonique nécessite de la souplesse et de l'adaptation. Le ton employé sera bienveillant, chaleureux, et empathique sans excès. Il est important pour l'appelant de se mettre au rythme des parents et de prendre son temps. L'objectif est d'informer tout en essayant de limiter l'impact émotionnel sur les parents, mais aussi d'instaurer d'emblée un lien de confiance soignant/parents.

Garder en mémoire que :

- *Malgré un risque vital chez certains patients en cas de décompensation aiguë au cours des premiers jours de vie, le coma des acidémies isovalériques (AIV) s'installe progressivement et qu'un enfant asymptomatique au moment de l'appel téléphonique initial a très peu de risque d'installer un coma en quelques heures. Ce risque n'existe que si l'enfant présente déjà des symptômes anormaux au moment de l'appel téléphonique.*
- *Beaucoup de patients AIV sont bien portants, et resteront asymptomatiques de façon prolongée, voire toute leur vie, même sans prise en charge médicale (dans les pays pratiquant déjà le DNN, les formes asymptomatiques représentent plus de 50% des formes cliniques d'AIV).*
- *De plus, le début du DNN de cette maladie en France impliquera un certain nombre de faux positifs.*

### Contact téléphonique

Appel des parents dès réception du formulaire de convocation du CRDN. Si le nouveau-né est prématuré, on appelle d'abord la maternité pour savoir si l'enfant est toujours hospitalisé.

Si les parents ne répondent pas au téléphone :

- o Laisser un court message sur le répondeur en précisant que vous rappellerez dans les 30 minutes.
- o Si les parents ne répondent pas à l'appel suivant (dans les 30 minutes), laisser un numéro à rappeler et retenter d'appeler 2 heures plus tard
- o Si possible, contacter la maternité de naissance pour être au courant d'un éventuel problème périnatal.

### Entretien téléphonique

Lorsque le contact téléphonique avec les parents est obtenu, selon le protocole spécifique à chaque service, l'entretien téléphonique pourrait ainsi suivre le déroulé suivant :

1. Mot d'accueil permettant de se situer en tant que locuteur (par exemple « Bonjour, je travaille en lien avec votre maternité et le centre régional de dépistage néonatal. »).
2. Prendre des nouvelles de l'enfant avec des mots neutres (« Vous venez d'avoir un bébé, né dans la maternité W. Comment allez-vous et comment va le bébé ? Il est là avec vous à la maison ? »). Le but est de rechercher si les parents signalent spontanément des symptômes de la maladie (difficultés alimentaires, trouble de conscience, odeur particulière) ou des facteurs de risque (fièvre, vomissements...), à savoir si l'alimentation se passe bien, si l'enfant est déjà hospitalisé ou non, **sans angoisser les parents avec des questions alarmantes.**
3. Si possible, proposer au conjoint de se joindre à l'appel, afin que les deux parents entendent en même temps l'annonce.
  - o Rassurer en cas d'émotion exprimée par les parents. **Le but du DNN est de faire de la PREVENTION pour dépister une maladie avant qu'elle n'ait de conséquences graves. L'enfant a donc toutes les chances d'être en pleine santé.**
4. Annoncer que les **résultats préliminaires du DNN doivent d'abord être contrôlés**, pour confirmer ou écarter une suspicion de maladie. Idéalement, **ne pas donner le nom de la maladie** par téléphone, en expliquant que cela mérite d'en parler face à face et ne peut pas s'expliquer par téléphone.
  - o Si les parents insistent pour avoir le nom de la maladie : le leur donner, mais avec toutes les explications qui relèveraient de la consultation initiale (à moins qu'on puisse les recevoir le jour même en consultation). Utiliser des termes très simples et clairs. Ceci doit cependant être évité autant que possible car **une annonce diagnostique par téléphone, même quand elle est sollicitée par la famille, est TOUJOURS mal vécue et traumatique.**
5. Répondre aux questions et fournir des explications, des informations clés, en étant aussi bref et simple que possible. **Ne pas éviter les questions, mais signaler celles qui ne peuvent trouver leur réponse tout de suite et expliquer pourquoi** (nécessité d'examiner l'enfant et d'obtenir des résultats biologiques complémentaires pour répondre aux questions des parents).
6. **Proposer aux parents de se voir rapidement = le jour même si cela est possible ou, le lendemain** (ne pas dire « en urgence », précision inutile puisque les parents sont déjà très anxieux), pour en parler et effectuer les examens nécessaires soit une prise de sang et une analyse d'urine.
  - > **Si le nouveau-né présente des symptômes anormaux ou présente des vomissements ou de la fièvre, vous adresserez le nouveau-né immédiatement dans un service d'urgences pédiatriques, que vous contacterez pour dicter la conduite diagnostique à tenir et la prise en charge thérapeutique en urgence.**
7. Donner les détails du rendez-vous :
  - o L'heure et le lieu du rendez-vous
  - o Le numéro de téléphone du service
  - o Le « programme » de ce rendez-vous (consultation, prise de sang et recueil d'urine...)
  - o Transmettre des **consignes d'ici ce premier rendez-vous** : dans le cas improbable où le bébé aurait de la fièvre ou des vomissements entre le moment de l'annonce téléphonique et celui de la première consultation, la consigne à donner est « comme pour tout nouveau-né malade » de se rendre aux urgences pédiatriques de l'hôpital le plus proche, et que le médecin des urgences nous contacte.

## BIBLIOGRAPHIE :

- Cloppenborg T, Janzen N, Wagner H, Steuerwald U, Peter M, Das A. Application of a second-tier newborn screening assay for c5 isoforms. *JIMD Rep.* 2014;13:23-6.
- 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.
- 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.
- Gucciardi A, Pirillo P, Di Gangi I M, Naturale M, Giordano G. A rapid UPLC-MS/MS method for simultaneous separation of 48 acylcarnitines in dried blood spots and plasma useful as a second-tier test for expanded newborn screening. *Anal Bioanal Chem.* 2012; 404:741-751.
- 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.
- Mütze U, Henze L, Schröter J, et al. Isovaleric aciduria identified by newborn screening: Strategies to predict disease severity and stratify treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(6):1063-1077.
- 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.
- Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 2010 33(Suppl2):S283-288.