

« Bonnes pratiques en cas d'urgence »

:: Leucinose

Maladie des urines sirop d'érable

Synonymes

MSUD (Maple Syrup Urine Disease)

Déficit en BCKDH (Branched-Chain Keto Acid Dehydrogenase)

- BCKDHA (Branched-Chain Keto Acid Dehydrogenase e1, Alpha Polypeptide)

- BCKDHB (Branched-Chain keto Acid Dehydrogenase e1, Beta Polypeptide)

Déficit en DBT (Branched-Chain Acyltransferase, e2 component)

Définition

La leucinose ou maladie des urines sirop d'érable [en anglais MSUD (Maple Syrup Urine Disease)] est une aminoacidopathie – trouble du métabolisme des acides aminés – à chaînes ramifiées, qui entraîne une intoxication aiguë ou progressive liée à l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc enzymatique (acides aminés leucine, isoleucine, valine et leurs 2-cétoacides correspondants).

Ces composés non métabolisés se retrouvent en concentration importante dans le sang et sont éliminés dans l'urine qui prend alors une odeur typique de sirop d'érable.

Elle est liée à un **déficit en déshydrogénases des alpha-céto-acides à chaîne ramifiée**, enzyme qui intervient dans la dégradation de trois acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine).

La leucine en excès provoque une intoxication endogène associant des troubles neurologiques pouvant aller jusqu'au coma, mettant en jeu le pronostic fonctionnel voire vital du patient.

Si la maladie n'est pas traitée, elle conduit à des lésions cérébrales irréversibles et/ou au décès du patient.

La maladie se transmet selon un mode autosomique récessif.

On distingue 4 sous-types phénotypiques : la leucinose classique, intermédiaire, intermittente et sensible à la thiamine.

- **La leucinose classique** se traduit dès la naissance par une odeur typique de sirop d'érable dans les liquides corporels et par des signes d'intoxication neurologique aiguë (léthargie, coma, vomissements...).

Le déficit enzymatique est complet ou quasiment.

En l'absence de prise en charge adéquate en réanimation (dialyse, apports caloriques intraveineux, apports d'acides aminés sans ramifiés), l'évolution est spontanément fatale.

Pris en charge, le patient nécessite ensuite à vie un régime hypoprotidique très spécialisé.

En effet, des « crises métaboliques » peuvent à nouveau survenir dans 4 situations :

1/ à l'occasion d'une fièvre, d'une infection intercurrente (otite, gastro-entérite), d'un jeûne ;

2/ lors de l'ingestion de certains aliments trop riches en protéines ;

3/ si le patient ne parvient pas à prendre son traitement par mélange d'acides aminés sans ramifiés ;

4/ ou si le patient ne parvient pas à ingérer assez de calories quotidiennement.

- **La forme intermédiaire**, plus rare, se manifeste de manière subaiguë ou chronique, par des signes neurologiques (retard psychomoteur, épilepsie...), une anorexie, un retard de croissance, voire une cardiomyopathie...

Des « crises métaboliques » peuvent également se surajouter à ce tableau chronique.

- **La forme intermittente** peut survenir à tout âge chez une personne auparavant bien portante. Elle se traduit par un coma acidocétosique d'apparition brutale, éventuellement récidivant, survenant lors d'une circonstance particulière (infection, excès d'apports protidiques, insuffisance d'apports caloriques).

- **La forme thiamine-sensible** est exceptionnelle.

- Enfin, il existe une forme très rare de **leucinose par déficit de la sous-unité « E3 » du complexe enzymatique BCKDH**. Cette sous-unité étant commune à d'autres enzymes, les symptômes reflètent plutôt les autres déficits enzymatiques (encéphalopathie, insuffisances hépatiques aiguës récurrentes...), et le traitement classique de leucinose n'est pas nécessaire.

Le diagnostic repose sur la détection de taux élevés sanguins d'acides aminés ramifiés : leucine, isoleucine et valine. La présence d'alloisoleucine est pathognomique pour la maladie. Les marqueurs de biologie courante réalisables en urgence ne sont ni spécifiques ni diagnostiques (ammoniémie, lactatémie...).

Le diagnostic repose donc uniquement sur la chromatographie des acides aminés sanguins qui devra être demandée en urgence auprès d'une équipe métabolique spécialisée, en cas de suspicion de leucinose. Le diagnostic doit être précoce à défaut d'un diagnostic prénatal.

Le traitement des crises métaboliques (et des situations à risque) repose sur :

- une **épuration endogène** : les acides aminés ramifiés en excès vont être anabolisés en protéines grâce à un traitement associant apports caloriques continus et mélange d'acides aminés sans ramifiés,

- une **épuration exogène** par dialyse veino-veineuse continue, éventuellement associée, en cas de trouble de conscience.

Le traitement de fond consiste en un régime diététique :

1/ limité en acides aminés ramifiés, donc un régime fortement hypoprotidique (exclusion de tous les aliments riches en protéines : viandes, poissons, produits laitiers, produits céréaliers, légumineuses...);

2/ compensé par des apports en acides aminés sans ramifiés avec vitamines, minéraux, oligo-éléments et acides gras essentiels (« mélange d'acides aminés » spécifiques pour la leucinose);

3/ les apports caloriques sont complétés par des produits hypoprotidiques, disponibles auprès de certaines pharmacies hospitalières (succédanés sans protéine de nouilles, de lait, de biscuits...).

Le suivi de ce régime est assuré par des diététiciens spécialisés des centres de référence ou de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme, en lien avec un médecin spécialisé, afin de prévenir tout excès ou toute carence dans ce régime.

La surveillance, au moins annuelle, par un médecin spécialiste (adultes ou enfants) de cette maladie est nécessaire afin de suivre le développement psychomoteur, la croissance chez l'enfant, l'état nutritionnel (prévention des carences), surveiller l'équilibre métabolique, et de rappeler les consignes à suivre en cas de crise métabolique ou de situation à risque de crise.

La surveillance de la leucinémie doit être régulière, entre une fois par semaine et une fois par mois selon l'âge. Un dosage de leucinémie en urgence doit être réalisé dans les situations à risque de décompensation.

La thiamine est un cofacteur de l'enzyme BCKDH et exceptionnellement certains patients y répondent favorablement (200 mg po 1 fois/jour).

La transplantation hépatique est une alternative thérapeutique permettant de diminuer grandement la sévérité de la maladie (le foie du patient est sain, la transplantation permet d'apporter par le foie du donneur, de l'enzyme BCKDH). L'expression de l'enzyme étant ubiquitaire, la transplantation du foie ne permet pas de retrouver une activité enzymatique complète, mais procurerait une activité suffisante pour éviter de nouvelles crises métaboliques.

Pour en savoir plus

► Orphanet

- [Fiche Maladie](#)
- [Fiche urgence en anglais](#)

► [PNDS en cours d'écriture](#)

► Centre de référence

[Centre de référence maladies rares \(CRMR\) des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte \(MAMEA\)](#)

Sommaire

<u>Fiche de régulation pour le SAMU</u>	<u>Fiche pour les urgences hospitalières</u>
<u>Synonymes</u>	<u>Problématiques en urgence</u>
<u>Mécanismes</u>	<u>Recommandations en urgence</u>
<u>Risques particuliers en urgence</u>	<u>Orientation</u>
<u>Traitements fréquemment prescrits au long cours</u>	<u>Précautions médicamenteuses</u>
<u>Pièges</u>	<u>Précautions anesthésiques</u>
<u>Particularités de la prise en charge médicale préhospitalière</u>	<u>Mesures préventives</u>
<u>En savoir plus</u>	<u>Mesures complémentaires en hospitalisation</u>
	<u>Don d'organes</u>
	<u>Numéros en cas d'urgence</u>
	<u>Ressources documentaires</u>

Fiche de régulation pour le SAMU

Synonymes

Maladie des urines sirop d'érable [en anglais MSUD (Maple Syrup Urine Disease)].

Mécanismes

Maladie autosomique récessive caractérisée par un trouble du métabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées et conduisant à une accumulation de leucine à l'origine de troubles neurologiques graves pouvant conduire au décès.

Risques particuliers en urgence

Signes neurologiques : coma, somnolence, confusion, ataxie ;

Signes digestifs : vomissements, anorexie ;

Facteur déclenchant : jeûne prolongé, situation d'hypercatabolisme (infection, chirurgie, troubles digestifs...), apport protéique excessif.

Traitements fréquemment prescrits au long cours

Régime hypoprotidique compensé en acides aminés non ramifiés et en calories ;

Parfois transplantation hépatique.

Pièges

Bilan biologique standard le plus souvent normal : pas d'acidose métabolique,

pas d'hyperammoniémie ;

Se méfier d'une hypertension intracrânienne.

Particularités de la prise en charge médicale préhospitalière

Pas de corticoïde plus de 3 jours ;

Jeûne (arrêt de tout apport protéique alimentaire), mais ne jamais laisser sans apport calorique ;

Traitement symptomatique ;

Orientation vers une structure permettant une dialyse ;

Confirmation biologique de la crise : chromatographie des acides aminés plasmatiques (biologie spécialisée).

En savoir plus

[Fiches Orphanet urgences](#)

[Centre de référence maladies rares \(CRMR\) des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte \(MAMEA\), hôpital Necker, Paris](#)

[Filière de santé de maladies rares : maladies héréditaires du métabolisme G2M](#)

Fiche pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

Les décompensations de maladies héréditaires du métabolisme constituent des situations d'urgence diagnostique et thérapeutique (mortalité immédiate ou séquelles irréversibles).

Dans le cadre de la leucinoïse, les décompensations peuvent se révéler par des signes neurologiques (coma, somnolence, confusion, ataxie) et/ou des signes digestifs (vomissements, anorexie).

Les défaillances d'organe sont rares, le bilan biologique standard est le plus souvent normal (pas d'acidose métabolique, pas d'hyperammoniémie). En l'absence de prise en charge, le patient évolue vers un coma avec risque majeur d'œdème cérébral.

La mise en évidence d'un facteur déclenchant tel un jeûne prolongé ou une situation de catabolisme (infection, chirurgie, troubles digestifs) ou un apport protéique alimentaire plus important qu'habituellement, ou la prise insuffisante du traitement de fond (mélange d'acides aminés, aliments sans protéine) sont fréquemment rencontrés.

Le pronostic est corrélé à la gravité des troubles neurologiques et à la durée du coma. Le traitement de la crise métabolique sera débuté avant la confirmation biologique de cette crise.

Les principales situations d'urgence observées sont :

► **Situation d'urgence 1 : décompensation métabolique**

Cette complication survient à l'occasion de 4 circonstances :

- 1/ fièvre, toute infection intercurrente (otite, gastro-entérite...)
- 2/ apports alimentaires insuffisants en calories (vomissements, jeûne)
- 3/ ingestion d'aliments riches en protéines
- 4/ prise insuffisante du mélange d'acides aminés.

Les patients doivent consulter rapidement aux urgences en cas de circonstances favorisant les décompensations. Ils peuvent alors ne présenter encore aucun signe clinique au moment de la consultation, il faut dès lors les prendre en charge pour prévenir l'accès de crise métabolique.

Les patients ont la consigne de contacter en premier lieu leur centre expert afin d'être orientés vers le centre hospitalier compétant le plus proche.

► **Situation d'urgences 2 : patient qui consulte pour un autre motif que la leucinose et doit être laissé à jeun (chirurgie en urgence par exemple)**

Dans ces situations, le jeûne étant une circonstance de décompensation, le patient devra également bénéficier d'une prise en charge en urgence (traitement identique à celui d'une décompensation).

D'autres situations peuvent se rencontrer aux urgences :

Certains patients peuvent avoir bénéficié d'une **greffe hépatique**.

Les patients leucinose, après greffe hépatique, ont gagné une activité enzymatique BCKDH suffisante pour :

- leur permettre un régime quasi normal sans mélange d'acides aminés ni aliments sans protéine ;
- diminuer leur risque de présenter une crise métabolique (risque infime).

Ils nécessitent, par ailleurs, une prise en charge spécifique aux patients transplantés et non traitée ici.

Recommandations en urgence

► **Recommandations générales**

Demander aux patients leur protocole d'urgence personnel avec les numéros de téléphone du CRMR dont ils dépendent.

**Si infection, fièvre, vomissements, situation de jeûne,
ou arrêt de traitement :**

risque de coma

**PATIENT PRIORITAIRE
NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES.**

- Rôle fondamental des parents et de l'entourage familial (aidants familiaux / proches aidants).
- Il est conseillé de permettre aux aidants familiaux d'accompagner le patient dans les services hospitaliers : connaissances du patient, de ses moyens d'expression.
- La présence d'un ou des deux parents aux côtés d'un enfant permet de le rassurer et d'orienter l'équipe médicale.

► Situation d'urgence 1 : décompensation métabolique

4 facteurs favorisant la décompensation :

- 1/ fièvre et toute maladie infectieuse intercurrente ;
- 2/ apports alimentaires caloriques insuffisants ;
(anorexie, vomissements, chirurgie...) ;
- 3/ excès d'apports protéiques ;
- 4/ apports en mélange d'acides aminés insuffisant (oubli, vomissements...).

Soit tout état de jeûne, de carence calorique ou de catabolisme.

1. Mesures diagnostiques en urgence

■ Éléments cliniques du diagnostic

- En cas de facteur de décompensation (fièvre, vomissements...) : ne pas attendre l'apparition de signes cliniques de décompensation, et débiter aussitôt un traitement de décompensation ;
- Les signes cliniques précoces d'hyperleucinémie aiguë peuvent être discrets : grande fatigue, irritabilité, ataxie... et vomissements ;
- Signes cliniques de décompensation sévère : troubles neurologiques aigus, en particulier troubles de la vigilance (coma, confusion, troubles du comportement, prostration, somnolence), parfois associés à des troubles de l'équilibre, ataxie, tremblements, mouvements anormaux... ;
- Troubles digestifs (vomissements, anorexie, nausées...).

■ Évaluer la gravité

- Tout signe neurologique : troubles de la conscience +++ (confusion, somnolence, coma), ataxie, hallucinations visuelles... ;
- Vomissements (gênant la prise en quantité suffisante du mélange d'acides aminés sans ramifiés) ;
- Évolution vers un coma.

■ Explorations en urgence

- Seule la **chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAA plasmatique)** permet de confirmer biologiquement une décompensation métabolique de leucinose. Cependant ce test est rarement disponible en urgence (CAA plasmatique en heure ouvrables / tube hépariné. La nuit ou le week-end : congeler le plasma à -20°C).
- Le contexte clinique (infection, vomissements...) et les signes cliniques (troubles de conscience) suffisent initialement pour guider la prise en charge :
 - Glycémie ;
 - Lactatémie ;
 - Ionogramme plasmatique, calcémie et pH ;
 - Ammoniémie (NH₃) ;
 - Cétonurie (signe un catabolisme) ;

- Si disponible sur l'hôpital : test au DNPH (1 ml d'urine + 1 ml de DNPH).
- Bilan infectieux et général, selon le contexte.
- Scanner cérébral (si suspicion d'HTIC, le scanner cérébral est utile pour un diagnostic différentiel, mais ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique).

2. Mesures thérapeutiques immédiates

■ Monitoring

- Monitoring non-invasif ;
- Conscience, état neurologique ;
- FC, FR, PA, T°, SpO₂,
- Gaz du sang ;
- Glycémie capillaire (dextro) / 4h. Si hyperglycémie > 2 g/l et glycosurie à cause de la perfusion : discuter mise en place de l'insuline 0,01 UI/kg/h avec adaptation du débit en fonction de la glycémie, sans modifier le débit de perfusion du sérum glucosé ;
- Chromatographie des acides aminés plasmatique (CCA x 1/j) ;
- Cétonurie.

■ Traitements spécifiques

- Voie veineuse ;
- PAS DE PROTEINE, c'est-à-dire arrêt de toute alimentation ;
- Perfusion de sérum glucosé (G10 %) avec des électrolytes dont NaCl 6 g/L **d'emblée sans attendre les résultats du bilan**, les apports potassiques étant fonction du ionogramme :

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	> 14 ans adulte	DEBIT MAX
Glucosé 10 % + SODIUM CHLORURE 0,6 % sol pour perf	5 ml/kg/h (soit 8 mg/kg/min)	6 ml/kg/h (10 mg/kg/min)	5 ml/kg/h (8 mg/kg/min)	3,5 ml/kg/h (6 mg/kg/min)	2,5 ml/kg/h (4 mg/kg/min)	<u>120 ml/h</u>

- Perfusion en Y de lipides 20 % (ex. : Médialipides, Intralipides, Smof...)

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	> 14 ans adulte	DEBIT MAX
Lipidique 20 %	0,4 ml/kg/h (2 g/kg/24h)	0,4 ml/kg/h (2 g/kg/24h)	0,3 ml/kg/h (1,5 g/kg/24h)	0,3 ml/kg/h (1,5 g/kg/24h)	0,3 ml/kg/h (1,5g/kg/24h)	<u>20 ml/h</u>

Si patient impossible à perfuser : sonde nasogastrique et passer la perfusion décrite ci-dessus en entéral.

Certains nourrissons ont des mélanges de nutrition entérale pour des situations d'urgence que les parents savent préparer et apporter (« régime d'urgence » comprenant à la fois glucides, lipides et acides aminés).
Ce régime d'urgence peut remplacer la perfusion.

- **Mélange d'acides aminés pour leucinose INDISPENSABLE :**

- par voie orale, le mélange pris habituellement par le patient (ex. : MSUD), en doublant la dose dans la limite de 2 g d'équivalents protéinés/kg/j (attention : pas 2 g/kg de poudre), et réparti en prises toutes les 4 à 6 heures.
 - si vomissements ou signe de gravité : poursuivre ce mélange d'acides aminés sur une sonde gastrique en continu.
- **Gélules de Valine** et d'**Isoleucine** : si disponible (et indispensable dès H24 de prise en charge) : 100 mg x 4 / jour chez l'enfant, 200 mg x 4 / jour chez l'adulte.
- Traitement d'une **infection** intercurrente éventuelle ;
- En cas de **signes neurologiques** :
- discussion avec le médecin expert d'un transfert en réanimation pour **dialyse en urgence**. Le transfert sera programmé dès la mise en place des traitements ci-dessus.
 - en cas de coma, de prostration ou d'aggravation de l'état clinique :
Scanner cérébral - probable HTIC
Modifier la perfusion **avant le transfert** :
sérum glucosé (G10 %) avec électrolytes dont NaCl 8 g/L
sans dépasser 1,5 l/m²/jour [Surface Corporelle = (4 x P + 7) / (P + 90)].
- Discuter en réanimation la pose d'un **cathéter central** pour concentrer les apports glucidiques (G10-30 %) tout en ayant les apports glucidiques prévus dans le tableau ci-dessus).

▪ **Mesures symptomatiques**

- Anti-pyrétiques ou anti-émétiques si besoin.
- Antalgiques si besoin.

► **Situation d'urgence 2 : patient qui consulte pour un autre motif que la leucinoase et doit être laissé à jeun (chirurgie en urgence par exemple)**

1. Mesures diagnostiques en urgence

▪ **Éléments cliniques du diagnostic**

Rechercher les signes de décompensation (signes neurologiques ou digestifs).

▪ **Évaluer la gravité**

Pas d'indication en l'absence de circonstances favorisant les décompensations.

▪ **Explorations en urgence**

- Bilan selon le contexte (RAI, groupe...);
- Glycémie ;
- Lactatémie ;
- Ionogramme plasmatique, calcémie et pH ;
- Ammoniémie (NH₃) ;
- Cétonurie ;
- **Chromatographie des acides aminés plasmatiques** (CAA plasmatique : tube hépariné. La nuit ou le week-end : congeler le plasma à -20°C).

2. Mesures thérapeutiques immédiates

▪ **Monitoring**

- Monitoring non-invasif ;
- Conscience, état neurologique ;
- FC, FR, PA, T°, SpO₂ ;
- Gaz du sang ;
- Glycémie capillaire (dextro) / 4h. Si hyperglycémie > 2 g/l et glycosurie à cause de la perfusion : discuter mise en place de l'insuline 0,01 UI/kg/h avec adaptation du débit en fonction de la glycémie, tout en gardant les débits de perfusion ci-dessous ;
- Chromatographie des acides aminés plasmatique (CCA x 1/j) ;
- Cétonurie.

▪ **Traitements spécifiques**

- Voie veineuse ;

- Perfusion de sérum glucosé (G10 %) avec des électrolytes dont NaCl 6 g/L **d'emblée sans attendre les résultats du bilan**, les apports potassiques étant fonction du ionogramme :

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	> 14 ans adulte	DEBIT MAX
Glucosé 10 % + SODIUM CHLORURE 0,6 % sol pour perf	5 ml/kg/h (soit 8 mg/kg/min)	6 ml/kg/h (10 mg/kg/min)	5 ml/kg/h (8 mg/kg/min)	3,5 ml/kg/h (6 mg/kg/min)	2,5 ml/kg/h (4 mg/kg/min)	<u>120 ml/h</u>

- Perfusion en Y de lipides 20 % (ex. : Médialipides, Intralipides, Smof ...)

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	> 14 ans adulte	DEBIT MAX
Lipidique 20 %	0,4 ml/kg/h (2 g/kg/24h)	0,4 ml/kg/h (2 g/kg/24h)	0,3 ml/kg/h (1,5 g/kg/24h)	0,3 ml/kg/h (1,5 g/kg/24h)	0,3 ml/kg/h (1,5 g/kg/24h)	<u>20 ml/h</u>

- Mélange d'acides aminés leucinoase **à poursuivre absolument** : par voie orale, le mélange pris habituellement par le patient (ex. : MSUD), en doublant la dose dans la limite de 2 g d'équivalents protéinés/kg/j (attention : pas 2 g/kg de poudre), et réparti en prises toutes les 4 à 6 heures.
- Gélules de **Valine** et d'**Isoleucine** : si traitement disponible initialement (et indispensable dès H24 de prise en charge) :
100 mg x 4 /jour chez l'enfant
200 mg x 4 /jour chez l'adulte.

■ Mesures symptomatiques

- Antalgiques si besoin.
- Anti émétique si besoin.

Orientation

▶ Transport du domicile vers le service d'accueil des urgences

■ Où transporter ?

- Contacter un médecin expert senior du centre de compétences / de référence des maladies héréditaires du métabolisme, il a la connaissance des structures hospitalières compétentes et peut aider à la régulation.

- La régulation préhospitalière (SAMU, centre 15) est parfois nécessaire et permet d'orienter la destination hospitalière selon la gravité et/ou la pathologie décompensée (unité de soins intensifs, de réanimation, service d'urgence), pour une prise en charge optimale sans transfert secondaire.
- Aux urgences du centre hospitalier du centre de référence maladies rares ou centre de compétences par admission directe après accord préalable entre praticiens.
- Pour les urgences potentiellement vitales (signes neurologiques), l'orientation vers le centre hospitalier de proximité est possible lorsque celui-ci dispose d'un service de réanimation et des compétences et plateaux techniques nécessaires (dialyse).

▪ **Comment transporter ?**

En ambulance non médicalisée ou un vecteur médicalisé (SMUR) selon la gravité.

▪ **Quand transporter ?**

Immédiatement si présence de signes neurologiques.

► **Orientation au décours des urgences hospitalières**

▪ **Où transporter ?**

Médecine, chirurgie, soins continus ou réanimation selon l'atteinte.

▪ **Comment transporter ?**

- En ambulance non médicalisée ou vecteur médicalisé (SMUR) selon la gravité ;
- Au sein de la structure hospitalière : transfert simple, paramédicalisé ou médicalisé.

▪ **Quand transporter ?**

- Une fois la situation clinique stabilisée ;
- Le patient ne doit pas être transféré d'une structure à une autre sans un avis au moins téléphonique auprès d'un médecin senior expert pour cette maladie.

Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)

- Médicaments interdits : corticoïdes per os ou IV d'une durée > 3 jours ;
- Alimentation : toute alimentation doit être discutée avec un médecin expert de la maladie. Le patient ne doit JAMAIS être laissé sans apports caloriques (intraveineux ou oral/entéral) et/ou sans apports en mélanges d'acides aminés sans ramifiés ;
- Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).

Précautions anesthésiques

- Pas de chirurgie ambulatoire car nécessité d'une surveillance post-opératoire du bilan biologique et de la tolérance de la reprise alimentaire.
- Une chirurgie entraînant un saignement important dans l'estomac peut favoriser une décompensation par un apport important de protides.
- Risque de décompensation en post-partum du fait de la charge protéique secondaire à l'involution utérine.
- Précautions anesthésiques :
 - En cas de chirurgie même urgente, toujours contacter un médecin senior expert de la maladie, pour des conseils de prise en charge per et péri-opératoire.
 - Le patient ne doit JAMAIS être laissé sans apports caloriques (intraveineux ou oral/entéral) et/ou sans apports en mélanges d'acides aminés sans ramifiés, en quantité suffisante.
 - Aucune drogue anesthésique n'est contre-indiquée.
 - Aucun traitement anticoagulant n'est contre-indiqué.
 - Antalgie adaptée pour prévenir une décompensation secondaire au stress.
 - La reprise alimentaire se fera initialement sans protéines puis si bien tolérée et patient stable, avec la moitié de l'apport protéique, puis le régime habituel.

Pour aller plus loin, cf. référence [Orphanaesthesia](#).

Mesures préventives

Le traitement oral habituel associe :

- un régime hypoprotidique strict, qui comprend 2 types d'aliment :
 - aliments naturels permettant d'apporter la quantité de leucine nécessaire à l'anabolisme protidique de l'organisme, sans excès. En pratique, les patients pèsent les aliments naturels afin de calculer pour chaque repas les apports en leucine. Ce régime exclut tous les aliments trop riches en protéine (viandes, poissons, œufs, produits laitiers et céréaliers, graines, légumineuses, etc.). Mélange spécial d'acides aminés exempt de leucine, isoleucine et valine et complétement en minéraux, vitamines, oligo-éléments et acides gras essentiels (en poudre ou mélange liquide prêt à l'emploi).
 - aliments sans protéine [denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS)], fournis sur ordonnance par certaines pharmacies hospitalières. Il s'agit de biscuits, pâtes, pain... hypoprotidiques.
- des gélules de valine et d'isoleucine 50 mg (pour certains patients).

Le risque de décompensation est élevé à l'âge adulte, en particulier pour les jeunes filles pendant les périodes menstruelles. Un déséquilibre des taux de leucine, valine et isoleucine est souvent noté et il semble utile de prévoir un régime d'urgence sous 24h, puis un régime de semi-urgence 48h et envisager ensuite la reprise d'un régime normal après contrôle des taux de Leucine plasmatique.

Le suivi de ce régime nécessite un(e) diététicien(ne) d'un centre de compétence/référence en maladies héréditaires du métabolisme.

Toute modification de régime doit être réalisée en lien avec un diététicien et/ou un médecin senior experts de la maladie.

Surveillance systématique des taux de leucine plasmatique
rythme hebdomadaire (ou mensuelle selon l'âge) :
leucinémie - taux cible : entre 1 et 5 mg/dl

Taux entre 10 et 20 mg/dl : décompensation nécessitant une prise en charge hospitalière ;

Taux > 20 mg/dl : risque vital, discuter une dialyse en urgence en réanimation avec un médecin expert métabolicien.

Mesures complémentaires en hospitalisation

Il est nécessaire de tenir compte de la fatigabilité très élevée des patients.

Les associations de patients sont utiles pour aider le patient et ses proches à ne pas s'isoler en proposant une écoute et un soutien moral. Elles permettent de créer des liens entre les patients qui peuvent échanger leurs expériences.

Elles peuvent améliorer le parcours de santé du patient : informations sur la pathologie, accès au réseau de soins (centre de compétence, centre de référence, filière de santé maladies rares) et aux services sociaux notamment pour le retour au domicile.

Proposer au décours de l'hospitalisation : un soutien psychologique et une éducation thérapeutique du patient et de son aidant familial.

Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances, le don de certains organes et tissus est possible en fonction de l'évaluation de chaque cas (évaluation individuelle, clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis).

Pour une réponse adaptée, contactez le centre de référence ou les services régionaux de l'Agence de la biomédecine (SRA) 24h/24h (cf. [numéros](#)).

De manière générale et dans l'état actuel des connaissances :

► Risque de transmission de la maladie

Il n'y a pas de risque de transmission de la maladie via le don d'organes.

En effet, l'enzyme BCKDH est une enzyme ubiquitaire.

Si le receveur reçoit un organe déficient dans cette enzyme, cela n'aura pas d'impact sur les taux de leucine sanguin du receveur, puisque toutes les autres cellules du receveur comportent de l'enzyme BCKDH en quantité suffisante (l'activité sera assurée par les autres organes).

► Risque particulier lié à la maladie ou au traitement

Le déficit en BCKDH n'entraîne pas, en lui-même, d'insuffisance d'organe, sauf au niveau cérébral, en cas d'élévation importante du taux de leucine plasmatique.

Un traitement bien conduit n'a de conséquence, ni sur différents organes, ni sur les tissus transplantables.

► Don d'organes

Un patient leucinose n'a pas de contre-indication connue au don d'organe du fait de sa maladie héréditaire du métabolisme.

Tous les organes pourront être évalués selon les critères habituels d'éligibilité et en tenant compte des morbidités associées.

Certains patients leucinose ont, par ailleurs, bénéficiés de transplantations hépatiques pour cause métabolique (apport d'enzyme BCKDH), et des greffes en domino ont pu être réalisées avec le foie d'un patient leucinose.

La décision de greffe repose donc sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe (bénéfices / risques).

► Don de tissus

Les tissus peuvent être proposés selon les critères habituels d'éligibilité : les dons de tissus (cornée, vaisseaux, valves, peau, os...) sont possibles.

Ressources documentaires

PNDS leucinoze (en cours d'écriture, disponible sur le site de la HAS fin 2020).

Celik N et al. Technique and outcome of domino liver transplantation from patients with maple syrup urine disease: Expanding the donor pool for live donor liver transplantation. Clinical Transplantation. 2019;33:e13721.

Herden U et al. Surgical aspects of liver transplantation and domino liver transplantation in maple syrup urine disease: Analysis of 15 donor-recipient pairs. Liver Transpl. 2019 June; 25(6):889-90.

Roda KMO et al. Domino liver transplant in maple syrup urine disease: Technical details of cases in which the first surgery involved a living donor. Transplantation. 2019 Mar;103(3):536-43.

Numéros en cas d'urgence

Centre de référence maladies rares (CRMR) des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte (MAMEA)

Professeur Pascale de Lonlay
Hôpital Necker
Carré Necker, service de maladies métaboliques
149, rue de sèvres - 75015 Paris

Numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques l'Hôpital Necker-Enfants Malades :

De 9h à 18h30 du lundi au vendredi : **01 44 38 18 18**
A partir de 18h30, nuits, week-ends et jours fériés : **01 42 19 26 97**

Autres centres de référence ou de compétence :

Les centres de la filière G2M

www.orpha.net

Filière de santé maladies rares :

Filière santé de maladies rares métaboliques G2M



Uniquement pour le don d'organes et de tissus :

Services régionaux de l'ABM (SRA) : numéros des quatre territoires de régulation (24h/24h)

SRA Nord-Est	09 69 32 50 20
SRA Sud-Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand-Ouest	09 69 32 50 80
SRA Île-de-France / Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

Ces recommandations ont été élaborées par :

Professeur Pascale de Lonlay

Docteurs Jean-Baptiste Arnoux et Marianne Jaroussie

[Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme](#)

Centre coordonnateur de la filière santé maladie rare G2M

Hôpital Necker-Enfants Malades

Carré Necker - 149, rue de sèvres - 75015 Paris

En collaboration avec :

- **La Société française de médecine d'urgence (SFMU)**

- **Docteur Gilles Bagou** : anesthésiste-réanimateur urgentiste - SAMU-SMUR de Lyon
- hôpital Edouard-Herriot - 69437 Lyon Cedex 03

- **Docteur Antony Chauvin** : commission des référentiels de la SFMU (CREF) -
chef de service adjoint - service d'Accueil des urgences/SMUR - CHU Lariboisière - université
de Paris

- **Docteur Pierre-Géraud Claret** : urgences médico-chirurgicales hospitalisation (UMCH) - unité
de surveillance - groupe hospitalo universitaire Caremeau - 30029 Nîmes

- **Professeur Philippe Leconte** : service des Urgences - CHU de Nantes - 44035 Nantes -
université de Nantes - faculté de médecine - 44000 Nantes

- **Docteur Christophe Leroy** : médecin urgentiste - service de Gestion des crises sanitaires -
département Qualité gestion des risques - assistance publique-hôpitaux de Paris

- **L'Agence de biomédecine (ABM)**

Professeur François Kerbaul, Docteur Francine Meckert et Marie-France Mercier :
direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe de l'ABM

- **Associations de patients**

**Les Feux Follets, association nationale de parents d'enfants et d'adultes atteints de
maladies métaboliques héréditaires**

www.phenylcetonurie.org

lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org

Les enfants du jardin

www.lesenfantsdujardin.fr

contact@lesenfantsdujardin.fr

Date de réalisation : 15/07/2020

«Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayant cause est illicite. Il en est de même pour la traduction, l'adaptation ou la transformation, l'arrangement ou la reproduction par un art ou un procédé quelconque », selon le Code de la propriété intellectuelle, article L-122-4.