

## En Bref

### Episodes aigus de décompensation de leucinose : place d'un mélange d'acides aminés en perfusion

La leucinose est une maladie métabolique rare, due à un déficit enzymatique entraînant l'accumulation intra-cérébrale des trois acides aminés ramifiés (leucine, valine et isoleucine) et des cétoacides correspondants, à l'origine des troubles neurologiques. Sa prévalence dans la population mondiale est estimée à 1/150 000 naissances. En l'absence de traitement, son évolution est fatale.

Il existe plusieurs formes.

- La forme classique à début néonatal est due à un déficit enzymatique complet. Les premiers symptômes - troubles digestifs et signes neurologiques avec une odeur caractéristique des urines - peuvent aller jusqu'au coma profond. Au moment du diagnostic, la leucinémie est souvent  $> 1900 \mu\text{mol/L}$  (soit 25 mg/100 mL), la valeur usuelle étant  $< 150 \mu\text{mol/L}$  (soit 2 mg/100 mL).

- La forme subaiguë, beaucoup plus rare, est révélée plus tardivement car il existe une activité enzymatique résiduelle entre 3 et 30 % de la normale. Les signes cliniques sont moins sévères mais un risque de retard mental existe par intoxication chronique. Le diagnostic et la prise en charge sont identiques à la forme classique.

- La forme aiguë intermittente, plus rare que la forme néonatale, peut se révéler à tout âge, l'activité enzymatique résiduelle pouvant aller jusqu'à 20 %.

- La forme thiamine-sensible, exceptionnelle, est évoquée devant des troubles de la conscience avec hyper-leucinémie. L'apport de thiamine permet une normalisation rapide sans recours à l'épuration extra-rénale.

Le diagnostic clinique est confirmé par une chroma-tographie des acides aminés plasmatiques mettant en évidence l'accumulation des trois acides aminés ramifiés ainsi que l'augmentation pathognomonique de l'allo-isoleucine.

Le diagnostic est confirmé par une analyse génétique moléculaire qui, selon les gènes mutés, décrit 4 phéno-types différents : IA, IB, II et III.

Le traitement de fond de la leucinose consiste en un régime hypoprotidique très strict et à vie, visant à limiter fortement les apports de leucine, valine et isoleucine.

En cas de troubles de la conscience, la prise en charge de la décompensation aiguë de leucinose doit se faire en urgence en réanimation par une épuration extra-rénale. Depuis 2010, la solution d'acides aminés pour leucinose décompensée AP-HP (statut de préparation hospitalière) permet de fournir un apport azoté, sans les acides aminés ramifiés ; elle s'administre en perfusion continue par voie veineuse périphérique ou centrale. Son administration doit s'accompagner d'un apport calorique (perfusion de solution de glucose et d'émulsion lipidique).

Un apport exogène contrôlé d'isoleucine et de valine doit être systématiquement associé. Aucun évènement indésirable lié à l'utilisation de ce médicament pour leucinose décompensée n'a été notifié à ce jour. Une étude observationnelle est en cours.

Mots-clés : acides aminés ramifiés, isoleucine, leucine, leucinose, maladie métabolique, valine.

**Abstract** : Maple syrup urine disease: interest of the amino acid solution for MSUD decompensated AP-HP

Maple syrup urine disease (MSUD) is a rare metabolic disease due to an enzyme deficiency causing an intracerebral accumulation of three branched amino acids (leucine, isoleucine and valine) and corresponding ketoacids. Its prevalence in the world population is estimated at 1/150 000 births. In the absence of treatment, its evolution is fatal.

There are several forms.

- The Classic neonatal onset form is due to a complete enzyme deficiency. The first symptoms - gastrointestinal and neurological signs with a characteristic odor of urine - may extend to deep coma. At diagnosis, the leucinemia is often  $> 1900 \text{ mmol/L}$ , the usual value being  $< 150 \text{ mmol/L}$ .

-The Subacute form, much rarer, is revealed later because of a residual enzyme activity between 3 and 30% of normal. The clinical signs are less severe but the risk of mental retardation exists. Diagnosis and management are identical to the classical form.

-The Acute intermittent form, rarer than neonatal form, can be at any age; the residual enzyme activity could be up to 20%.

- The Thiamine-responsive shape, exceptional, is suspected in disorders of consciousness with hyperleucinemia. The thiamine intake allows rapid normalization without the use of renal replacement.

The clinical diagnosis is confirmed by chromatography of plasma amino acids showing the accumulation of three branched chain amino acids as well as the pathognomonic increased allo-isoleucine.

The diagnosis is confirmed by a molecular genetic analysis which describes four different phenotypes: IA, IB, II and III.

The basic treatment of MSUD is a very strict dietary protein restriction and life, to severely limit the intake of leucine, valine and isoleucine.

In case of impaired consciousness, the management of acute decompensation MSUD should be done in emergency resuscitation by a renal replacement. Since 2010, the amino acid solution for MSUD decompensated AP-HP (status of hospital preparation) can provide nitrogen supply without the branched chain amino acids; It is administered by continuous infusion through peripheral or central venous line. Its administration must be accompanied by a calorie intake (glucose solution infusion and lipid emulsion).

An exogenous controlled isoleucine and valine must be systematically involved.

No adverse events related to the use of this drug for MSUD decompensated have been reported to date. An observational study is ongoing.

Keywords: branched amino acids, isoleucine, leucine, leucinose, metabolic disease, valine.

### **Transplantation de microbiote fécal dans les infections à Clostridium difficile**

Le terme « microbiote » désigne l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique. Le microbiote intestinal est un écosystème très diversifié (virus, champignons et bactéries), complexe et spécifique de chaque individu. Dans certaines situations pathologiques, le microbiote peut être déséquilibré avec une perte de diversité bactérienne ; cet état est alors qualifié de « dysbiose ». Dans ces situations pathologiques, la transplantation de microbiote fécal (TMF) pourrait être une approche thérapeutique.

Les fonctions biologiques du microbiote intestinal sont essentielles à la santé : fonctions de protection et de barrière, fonctions métaboliques et immunitaires.

Le microbiote est aussi en relation directe avec le système nerveux central.

À ce jour, la TMF est un traitement reconnu uniquement pour les infections récidivantes à Clostridium difficile (ICD).

Le traitement repose essentiellement sur l'antibiothérapie, vancomycine, métronidazole, fidaxomycine et teicoplanine. En France, seuls la fidaxomycine et la teicoplanine ont l'AMM dans l'indication ICD.

La TMF apparaît comme une alternative à l'antibiothérapie, recommandée à partir de la 2ème récurrence. Elle a un effet réparateur immédiat et durable sur le microbiote intestinal des malades présentant une ICD.

La TMF nécessite un certain nombre de pré requis avant la préparation : signature du consentement éclairé, questionnaire du donneur de microbiote fécal, résultats conformes des examens biologiques du donneur, questionnaire le jour du don validé par un médecin et un pharmacien.

En France depuis 2014 la suspension de microbiote fécal répond à la définition d'un médicament ; elle obéit à un régime dérogatoire de préparation pharmaceutique magistrale ou hospitalière fabriquée et contrôlée sous la responsabilité d'une PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) en l'absence à ce jour de spécialité disponible et adaptée.

La préparation du microbiote comprend différentes étapes depuis le recueil du don jusqu'à son administration.

Une antibiothérapie préalable active sur le *Clostridium difficile* est indispensable chez le malade receveur : vancomycine per os 4 jours avant la TMF. Il est recommandé de réaliser une préparation colique la veille de la TMF.

L'administration de la suspension de microbiote est effectuée lors d'une courte hospitalisation soit par voie haute, soit par voie basse.

L'accès au traitement diffère entre l'Europe et les Etats-Unis.

Les effets indésirables liés à la suspension de microbiote fécal doivent être distingués des effets indésirables liés à la procédure d'administration. A ce jour, peu d'effets indésirables propres à la TMF ont été rapportés hormis des diarrhées mineures et des crampes abdominales le jour de l'administration. Les risques infectieux et immunitaires sont encore peu clairs ; il reste de nombreuses inconnues sur les conséquences à moyen et long terme sur la santé des malades. La TMF doit faire l'objet d'une évaluation continue du rapport entre le bénéfice et le risque.

Le déséquilibre du microbiote est impliqué dans de nombreux états pathologiques tels que les maladies inflammatoires chroniques intestinales, le syndrome de l'intestin irritable, l'obésité, l'auto-immunité, le développement des cancers du tube digestif ; le syndrome de fatigue chronique ainsi que certaines maladies neuropsychiatriques sont aussi des indications potentielles.

Mots-clés : *Clostridium difficile*, fidaxomycine, metronidazole, microbiote fécal, teicoplanine, transplantation, vancomycine

**Abstract** : Transplantation of faecal microbiota in *Clostridium difficile* infection

The term "microbiota" means all microorganisms living in a specific environment. The gut microbiota is a very diverse ecosystem, complex and specific to each individual. In some pathological conditions, the microbiota may be unbalanced with loss of bacterial diversity; this state is then described as "dysbiosis". In these pathological situations, transplantation of faecal microbiota (TFM) could be a therapeutic approach.

The biological functions of the intestinal microbiota are essential to health: protective and barrier functions, metabolic and immune functions. The microbiota is also directly related to the central nervous system. To date, the TFM is a recognized treatment only for recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). The treatment is mainly based on antibiotics - vancomycin, metronidazole, fidaxomicin and teicoplanin.

The TFM appears as an alternative to antibiotic therapy recommended from the second recurrence. It has an immediate and lasting healing effect on the intestinal microbiota of patients with CDI. It requires a number of prerequisites before preparation. In France since 2014 the faecal microbiota suspension meets the definition of a drug; it obeys a derogation of pharmaceutical preparation manufactured and controlled under the responsibility of a hospital pharmacy.

The preparation of the microbiota includes steps from the collection of the gift to its administration.

An active prior *Clostridium difficile* antibiotic therapy is essential in the patient Receiver: vancomycin oral 4 days before the TFM. It is recommended to perform a bowel preparation the day before the TFM. The administration of the microbiota suspension is performed during a short hospital stay. Access to treatment differs between Europe and the United States.

Adverse effects associated with the fecal microbiota suspension must be distinguished from adverse effects associated with the administration procedure. To date, only very few side effects specific to the TFM were reported except for minor diarrhea and abdominal cramps the day of administration. Infectious and immune risks are still unclear; there are still many unknowns about the medium- and long-term consequences on the health of patients. The TFM is subject to continuous evaluation of its benefit/ risk.

The imbalance of the microbiota is involved in many pathological conditions such as inflammatory chronic bowel disease, irritable bowel syndrome, obesity, autoimmunity, the

development of digestive tract cancers; chronic fatigue syndrome and some neuropsychiatric diseases are also of potential indications.

Keywords: Clostridium difficile, fidaxomicin, faecal microbiota, metronidazole, teicoplanin, transplantation, vancomycin.