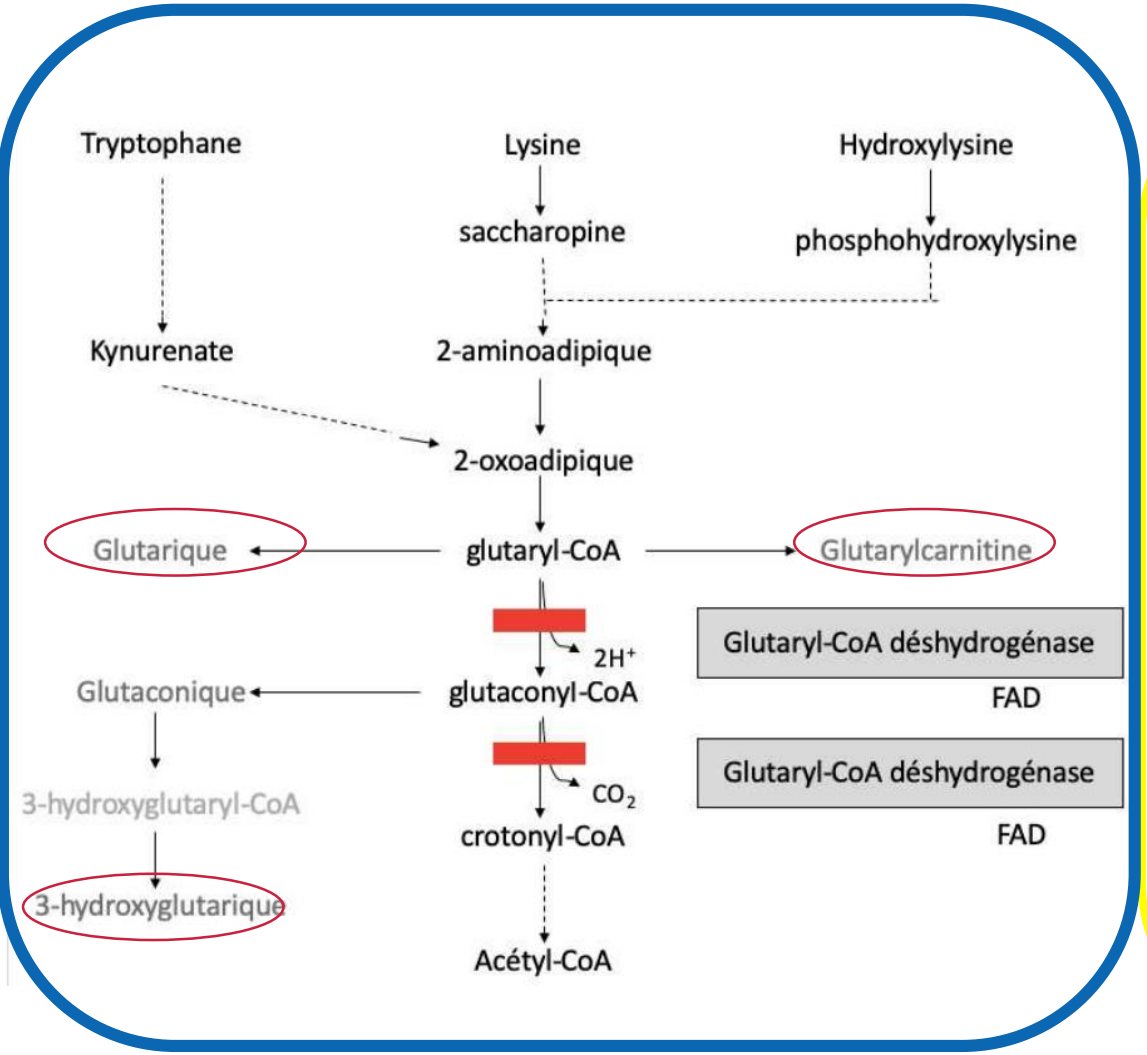
Acidurie Glutarique de type 1

Journée Dépistage Filière G2M- 6 avril 2022

Aline Cano, Pédiatre

Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CHU La Timone, Marseille

DEFICIT EN GLUTARYL-COA DESHYDROGENASE



Acidurie organique cérébrale
Enzyme de la matrice mitochondriale

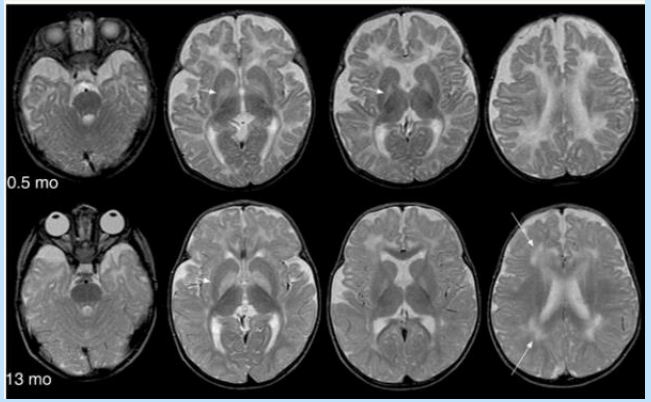
Deux sous-types d'individus: /excrétion de GA urinaire
Low and High Excretors
Phénotype non atténué chez « low excretors »

Gène *GCDH* (chromosome 19)
200 mutations pathogènes décrites
Corrélation génotype/biochimie

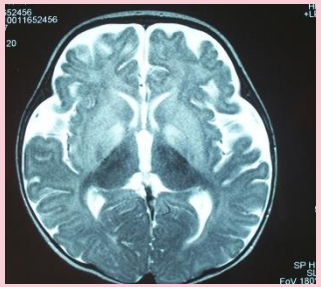
Boy et al, JIMD 2017; Blau et al, 2014

Phénotype classique:
présentation par une atteinte neurologique aigue

- Avant l'épisode aigu
  - Macrocéphalie 74 %
  - Hypotonie parfois
  - Imagerie
    - Hypoplasie fronto temporale
    - Défaut de myélinisation



- Crise « pseudo-encéphalitique »
  - Trigger infectieux
  - 1ere crise:
    - 1-37 mois (9 mois)
    - 95% < 2 ans
  - Rarement plusieurs crises
    - 70 %: une seule crise/22 %:2 / 6 %: 3
    1%: 4 crises
    - Pas de crise décrite > 6 ans
  - HANDICAP+++ suite à la première crise
- Décès : 21 % des patients symptomatiques
  - Age médian 79 mois (5-490 mois)



Kolker et al, Pediatric Research, 2006; Boy et al, JIMD 2019; Harting et al, Brain, 2009

Handicap lié à une atteinte striatale aigue (80-90% enfants non traités)

JOURNÉE DÉPISTAGE
6 AVRIL 2022

Goodman et al, Biochem Med, 1975; Kolker et al, Pediatric Research, 2006; Boy et al, JIMD 2017

Prévention possible de cette atteinte grâce au dépistage néonatal

J Inherit Metab Dis (2016) 39:341–353
DOI 10.1007/s10545-015-9907-8

ORIGINAL ARTICLE

Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias

Jana Heringer[1] · Vassili Valayannopoulos[2] · Allan M. Lund[3] · Frits A. Wijburg[4] · Peter Freisinger[5] · Ivo Barić[9] · Matthias R. Baumgartner[10] · Peter Burgard[1] · Alberto B. Burlina[12] · Kimberly A. Chapman[13] · Elisenda Cortès i Saladelafont[14] · Daniela Karall[21] · Chris Mühlhausen[27] · Victoria Riches[31] · Manuel Schiff[28] · Jolanta Sykut-Cegielska[33] · John H. Walter[37] · Jiri Zeman[39] · Brigitte Chabrol[40] · Stefan Kölker[1]

Received: 27 Augu
© SSIEM 2015

Abstract
Background and
apeutic strategies
their impact on t
Methods Datase
istry were anal
methylmalonic (
isovaleric acidur
(GA1, $n = 176$).
recursive partitio
and odds ratios (
analyses, sympto
senting with firs
after the newbor

Use of Guidelines Improves the Neurological Outcome in Glutaric Aciduria Type I

Jana Heringer,[1] S. P. Nikolas Boy, MD,[1] Regina Ensenauer, MD,[2] Birgit Assman
Johannes Zschocke, MD, PhD,[4] Inga Harting, MD,[5] Thomas Lücke, MD,[6]
Esther M. Maier, MD,[2] Chris Mühlhausen, MD,[8] Gisela Haege, PhD,[1]
Georg F. Hoffmann, MD,[1] Peter Burgard, PhD,[1] and Stefan Kölker, MD[1]

Objective: To evaluate the effect of treatment according to current evidence-based recommendati
neurological outcome of patients with glutaric aciduria type I (GA-I).
Methods: Fifty-two patients identified by newborn screening (NBS) in Germany from 1999 to 2009 we
prospectively. Neurological outcome was assessed by the occurrence of an acute encephalopathic cr
severity of a movement disorder (MD) with predominant dystonia superimposing on axial hypotonia. O
evaluated in relation to therapy and therapy-independent parameters.
Results: Outcome was best in GA-I patients who were treated in full accordance with treatment recom
(n=37; 5% MD). Deviations from recommended basic metabolic treatment (low-lysine diet, carnitine) re
intermediate outcome (n=9; 44% MD), whereas disregard of emergency treatment recommendations wa
with a poor outcome (n=6; 100% MD). Treatment regimens deviating from recommendations significant
the risk for MD (odds ratio [OR], 35; 95% confidence interval [CI], 5.88–208.39) and acute encephalop
(OR, 51.32; 95% CI, 2.65–993.49). Supervision by a metabolic center improved the outcome (18% vs 57
6.17; 95% CI, 1.15–33.11), whereas migrational background and biochemical phenotype (high versus l
status) had no significant effect.
Interpretation: Follow-up of neonatally diagnosed patients with GA-I in Germany clearly demonstrates that the inclusion of this rare disease in the NBS disease panel has significantly improved the neurological outcome of affected individuals. The establishment of and adherence to evidence-based treatment recommendations, and supervision by experienced metabolic centers helps to minimize the number of patients who do not benefit from NBS.

ANN NEUROL 2010;68:743–752

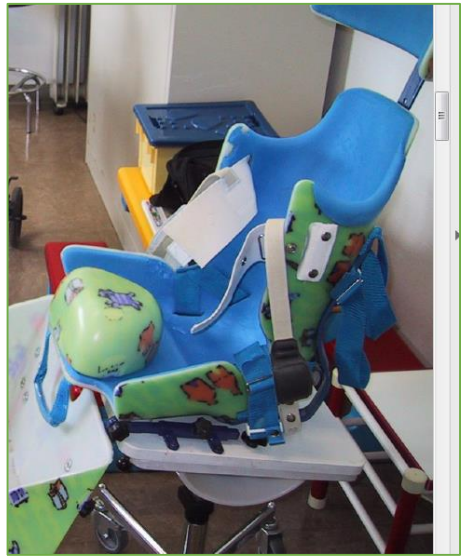
RESEARCH ARTICLE

Newborn Screening: A Disease-Changing Intervention for Glutaric Aciduria Type 1

Nikolas Boy, MD,[1] Katharina Mengler, ,[1] Eva Thimm, MD,[2]
Katharina A. Schiergens, MD,[3] Thorsten Marquardt, MD,[4]
Natalie Weinhold, MD,[5] Iris Marquardt, MD,[6] Anibh M. Das, MD,[7]
Peter Freisinger, MD,[8] Sarah C. Grünert, MD,[9] Judith Vossbeck, MD,[10]
Robert Steinfeld, MD,[11] Matthias R. Baumgartner, MD,[12] Skadi Beblo, MD,[13]
Andrea Dieckmann, MD,[14] Andrea Näke, MD,[15] Martin Lindner, MD,[16]
Jana Heringer, MD,[1] Georg F. Hoffmann, MD,[1] Chris Mühlhausen, MD,[17]
Esther M. Maier, MD,[3] Regina Ensenauer, MD,[2] Sven F. Garbade, PhD,[1] and
Stefan Kölker[1]

Objective: Untreated individuals with glutaric aciduria type 1 (GA1) commonly present with a complex, predominantly dystonic movement disorder (MD) following acute or insidious onset striatal damage. Implementation of GA1 into newborn screening (NBS) programs has improved the short-term outcome. It remains unclear, however, whether NBS changes the long-term outcome and which variables are predictive.
Methods: This prospective, observational, multicenter study includes 87 patients identified by NBS, 4 patients missed by NBS, and 3 women with GA1 identified by positive NBS results of their unaffected children.
Results: The study population comprises 98.3% of individuals with GA1 identified by NBS in Germany during 1999–2016. Overall, cumulative sensitivity of NBS is 95.6%, but it is lower (84%) for patients with low excreter phenotype. The neurologic outcome of patients missed by NBS is as poor as in the pre-NBS era, and the clinical phenotype of diagnosed patients depends on the quality of therapeutic interventions rather than noninterventional variables. Presymptomatic start of treatment according to current guideline recommendations clearly improves the neurologic outcome (MD: 7% of patients), whereas delayed emergency treatment results in acute onset MD (100%), and deviations from maintenance treatment increase the risk of insidious onset MD (50%). Independent of the neurologic phenotype, kidney function tends to decline with age, a nonneurologic manifestation not predicted by any variable included in this study.
Interpretation: NBS is a beneficial, disease-changing intervention for GA1. However, improved neurologic outcome critically depends on adherence to recommended therapy, whereas kidney dysfunction does not appear to be impacted by recommended therapy.

ANN NEUROL 2018;83:970–979



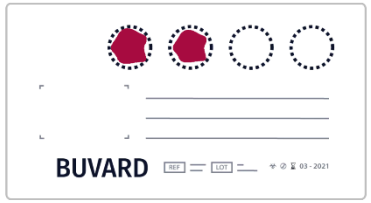
JOURNÉE DÉPISTAGE
6 AVRIL 2022

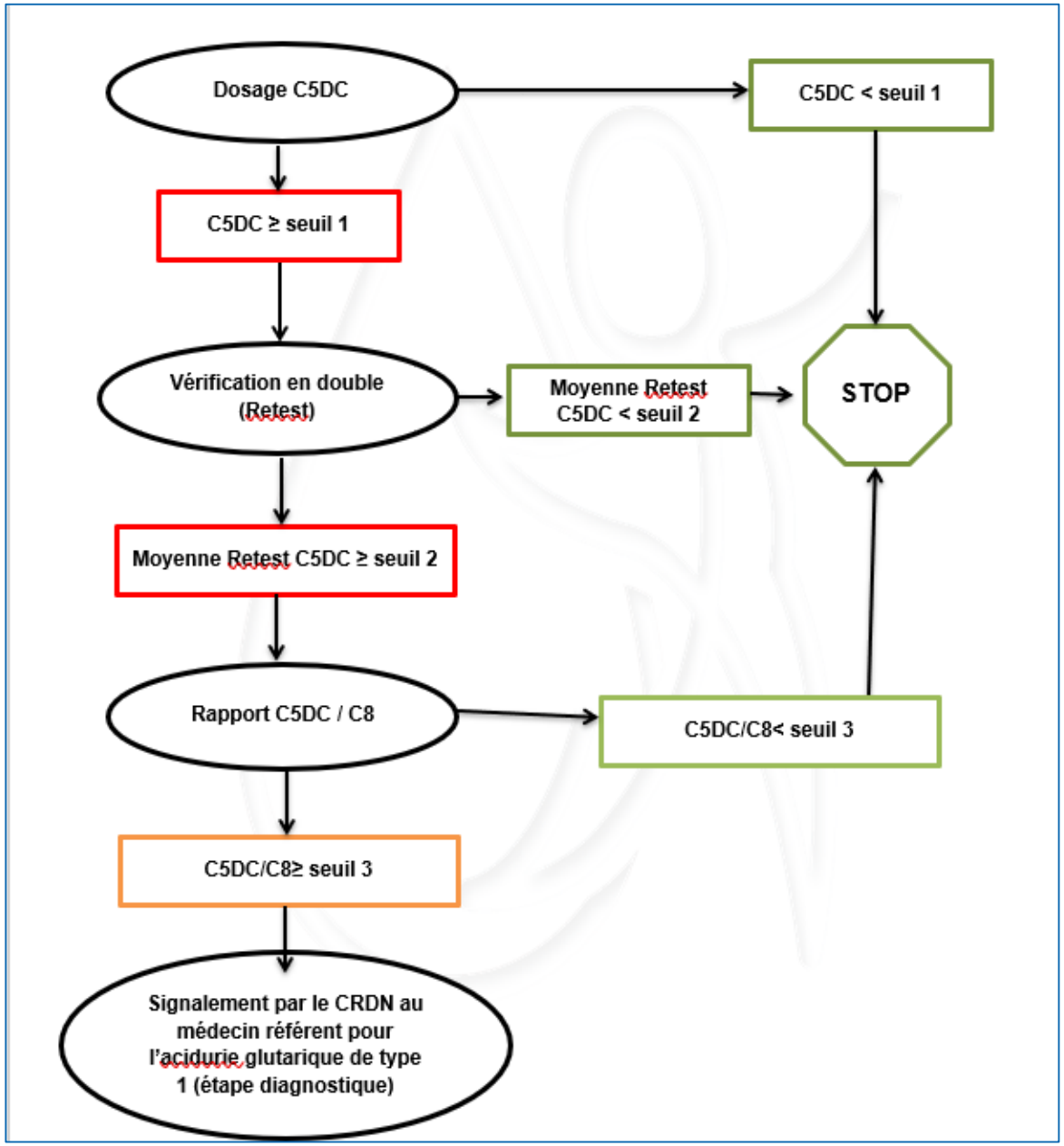
Goodman et al, Biochem Med, 1975; Kolker et al, Pediatric Research, 2006; Boy et al, JIMD 2017

Les algorithmes

- du dépistage
- de la confirmation du diagnostic

ALGORITHME DU DEPISTAGE





JOURNÉE DÉPISTAGE
6 AVRIL 2022

DEPISTAGE POSITIF: APPEL DES PARENTS

→ organiser consultation le jour même ou le jour ouvré suivant l'appel

(*pas d'appel le jour même du résultat si WE entre appel et entrée prévue de l'enfant*)

- Vérification au téléphone du bon état clinique du nouveau-né

- Pouvoir hospitaliser le nouveau-né immédiatement
  - si au téléphone les parents le demandent
  - ou si le nouveau-né présente des symptômes cliniques anormaux

PREMIERE VENUE

- Clinique: histoire et examen, PC

- Biologie standard: ionogramme, BU

- Bilan spécialisé:
  - Dosage de la glutarylcarnitine (plasma ou sg total)
  - Analyse des acides organiques urinaires avec dosage quantitatif de l’acide 3-OH Glutarique
  - Dosage C5DC urinaire

PREMIERE VENUE

Nouveau né symptomatique	Examen normal
Hospitalisation + Prise en charge spécifique	Retour à domicile Certificat d'urgence

Prise en charge médicale AG1

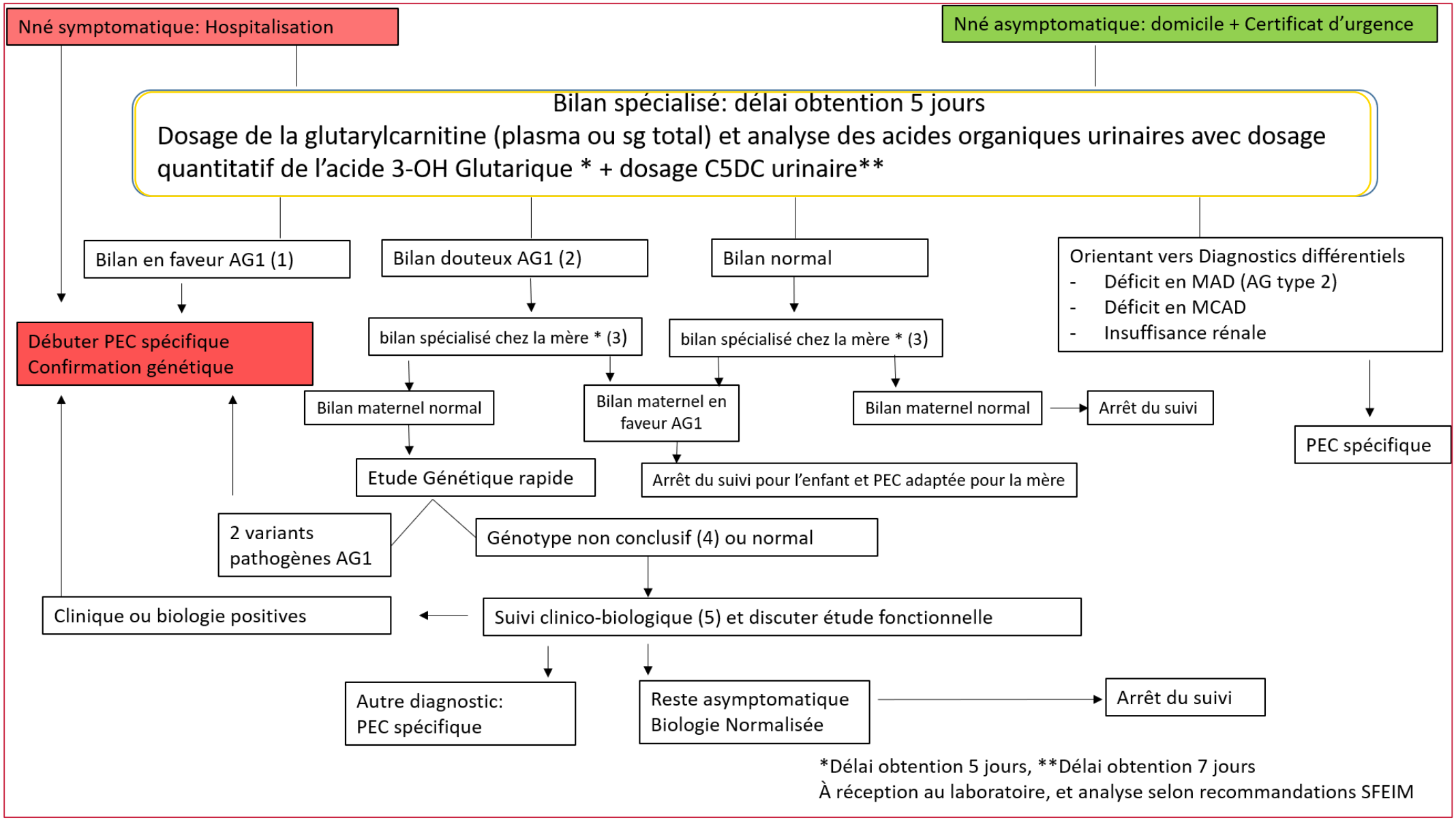
- Selon évaluation clinique/biologique
  - Arrêt transitoire apports en protéines naturelles + soluté glucosé IV + carnitine
- Puis ou d'emblée:
  - Régime limité en protéines naturelles (Lys)
    - Lysine 100 mg/kg/j (86 mg lysine /100 ml lait de mère)
    - Mélange d'AA: 1,3 g/kg/j prot
    - Allaitement possible
  - Carnitine 100 mg/kg/j en 3 prises
- Bilan initial
  - IRM cérébrale si macrocéphalie

- S'assurer que alimentation correcte
- Poursuite allaitement ou lait maternisé, toutes les 3-4 heures jour et nuit

- Retour à domicile

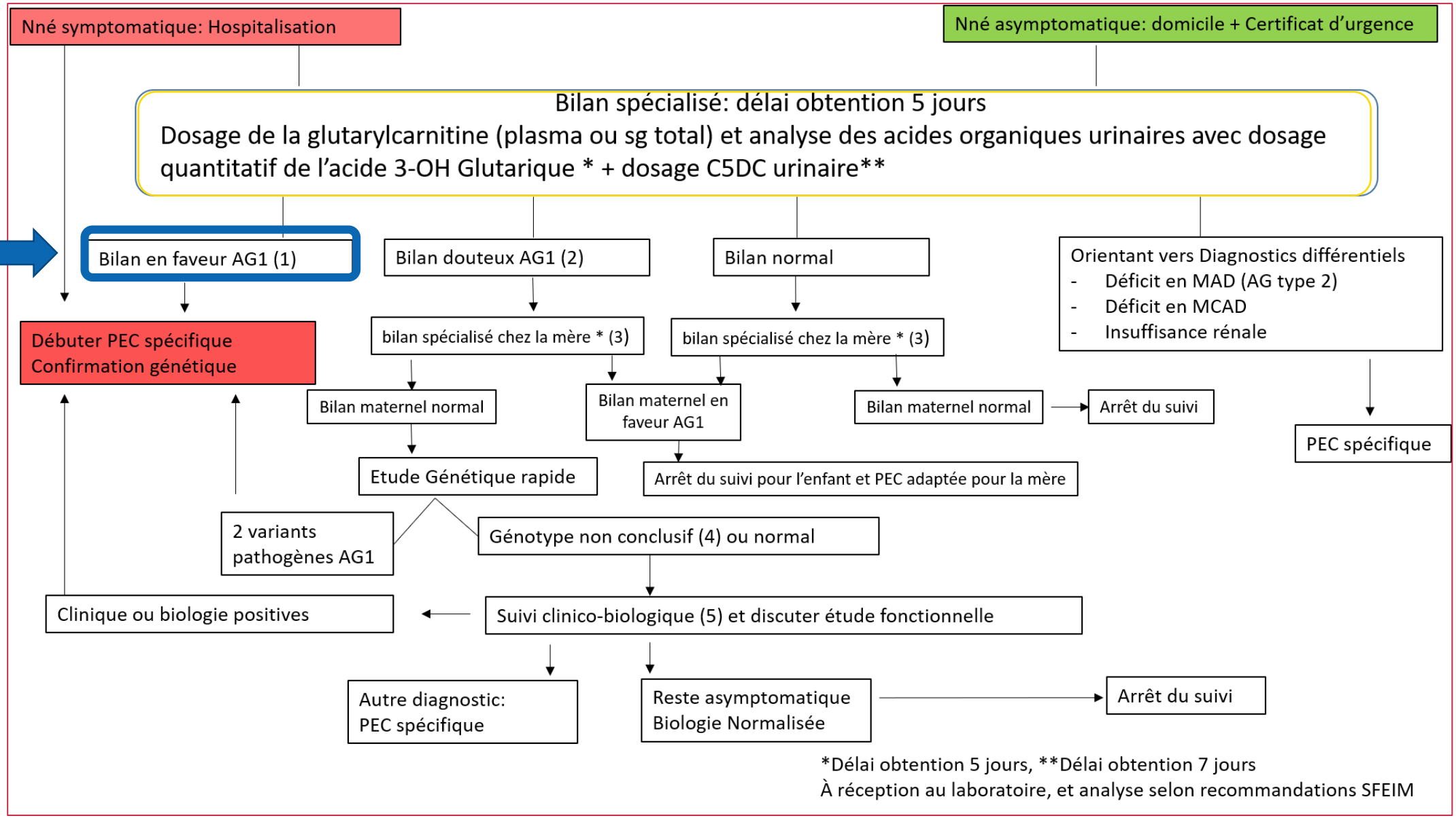
- **Certificat avec consignes si difficultés alimentaires, vomissements, fièvre:**
  - Hospitalisation nécessaire
  - Carnitine 200 mg/kg/j
  - Perfusion soluté glucosé IV

ALGORITHME DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC



JOURNÉE DÉPISTAGE
6 AVRIL 2022

ALGORITHME DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC



JOURNÉE DÉPISTAGE
6 AVRIL 2022

BILAN EN FAVEUR D'UNE ACIDURIE GLUTARIQUE DE TYPE 1

= Elévation significative de l'excrétion urinaire des acides 3-hydroxyglutarique, glutarique, (glutaconique) et de la glutarylcarnitine (C5DC) sanguine ou urinaire

→ Débuter la prise en charge spécifique

→ et demander étude génétique

Traitement « de fond », pour nouveau-né

- Régime limité en protéines naturelles (Lys)
  - Lysine 100 mg/kg/j
    (86 mg lysine /100 ml lait de mère)
  - Mélange d'AA: 1,3 g/kg/j prot
  - Allaitement possible
- Apport calorique: 100 kcal/kg/j

- Carnitine 100 mg/kg/j en 3 prises

Protocole de prise en charge en situation à risque de décompensation

- Hospitalisation (<6 ans)
- Lutte contre le catabolisme/Régime d'urgence

- Augmentation de la carnitine: 200 mg/kg/j

POUR DEBUTER LA PRISE EN CHARGE SPECIFIQUE

- Hospitalisation préférable
- Prise en charge multidisciplinaire, présentation de l'équipe
- Education de la famille
- Début du régime
- Remise des documents d'aide à la prise en charge
  - Régimes
  - Protocole de prise en charge en urgence
- Explication du suivi- PNDS
- Lien avec le médecin traitant, PMI, et les hôpitaux de proximité
- Information sur les associations de patients

Maladies rares Héréditaires du Métabolisme
Filière nationale de santé

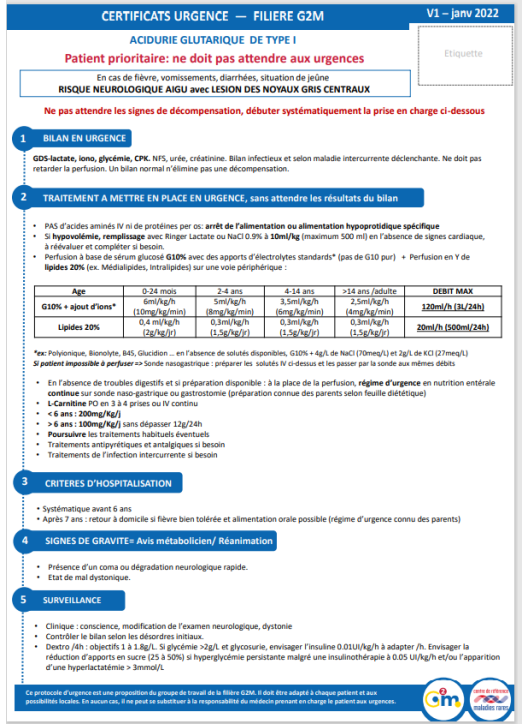
Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Acidurie glutarique type 1

Filière de Santé Maladies Rares G2M

Avril 2021

Filière de Santé Maladies Rares G2M / Avril 2021
1

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE EN URGENCE



CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

V1 – janv 2022

ACIDURIE GLUTARIQUE DE TYPE I

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

Etiquette

En cas de fièvre, vomissements, diarrhées, situation de jeûne
RISQUE NEUROLOGIQUE AIGU avec LESION DES NOYAUX GRIS CENTRAUX

Ne pas attendre les signes de décompensation, débuter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1 BILAN EN URGENCE

GDS-lactate, iono, glycémie, CPK. NFS, urée, créatinine. Bilan infectieux et selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion. Un bilan normal n'élimine pas une décompensation.

2 TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan

- PAS d'acides aminés IV ni de protéines per os: **arrêt de l'alimentation ou alimentation hypoprotidique spécifique**
- Si **hypovolémie, remplissage** avec: Ringer Lactate ou NaCl 0.9% à **10ml/kg** (maximum 500 ml) en l'absence de signes cardiaque, à réévaluer et compléter si besoin.
- Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) + Perfusion en Y de **lipides 20%** (ex. Médialipides, Intralipides) sur une voie périphérique :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
G10% + ajout d'ions*	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)
Lipides 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	20ml/h (500ml/24h)

***ex:** Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion … en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)
Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits

- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale **continue** sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)
- **L-Carnitine** PO en 3 à 4 prises ou IV continu
- **< 6 ans : 200mg/Kg/j**
- **> 6 ans : 100mg/Kg/j** sans dépasser 12g/24h
- **Poursuivre** les traitements habituels éventuels
- Traitements antipyrétiques et antalgiques si besoin
- Traitements de l'infection intercurrente si besoin

3 CRITERES D'HOSPITALISATION

- Systématique avant 6 ans
- Après 7 ans : retour à domicile si fièvre bien tolérée et alimentation orale possible (régime d'urgence connu des parents)

4 SIGNES DE GRAVITE= Avis métabolicien/ Réanimation

- Présence d'un coma ou dégradation neurologique rapide.
- Etat de mal dystonique.

5 SURVEILLANCE

- Clinique : conscience, modification de l'examen neurologique, dystonie
- Contrôler le bilan selon les désordres initiaux.
- Dextro /4h : objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager la réduction d'apports en sucre (25 à 50%) si hyperglycémie persistante malgré une insulinothérapie à 0.05 UI/kg/h et/ou l'apparition d'une hyperlactatémie > 3mmol/L

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

- Indispensable lors des situations de catabolisme, à débuter sans délai
- En hospitalisation avant l'âge de 6 ans
  - Apports énergétiques élevés pour lutter contre le catabolisme
    - Per os: régime d'urgence
    - Perfusion si besoin
  - Arrêter les protéines naturelles pendant 24 (48h) pour limiter la production d' AG et 3 OH-GA responsables de la neurotoxicité
  - Augmenter les doses de carnitine: favoriser les mécanismes de détoxification et éviter carence secondaire en carnitine
  - Cf Protocole d'urgence Filière G2M (Urgences - Filière G2M groupement des maladies héréditaires du métabolisme (filiere-g2m.fr)

ACIDURIE GLUTARIQUE DE TYPE I

Etiquette

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

En cas de fièvre, vomissements, diarrhées, situation de jeûne
RISQUE NEUROLOGIQUE AIGU avec LESION DES NOYAUX GRIS CENTRAUX

Ne pas attendre les signes de décompensation, débuter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1 BILAN EN URGENCE

GDS-lactate, iono, glycémie, CPK. NFS, urée, créatinine. Bilan infectieux et selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion. Un bilan normal n'élimine pas une décompensation.

2 TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan

- PAS d'acides aminés IV ni de protéines per os: **arrêt de l'alimentation ou alimentation hypoprotidique spécifique**
- Si **hypovolémie, remplissage** avec Ringer Lactate ou NaCl 0.9% à **10ml/kg** (maximum 500 ml) en l'absence de signes cardiaque, à réévaluer et compléter si besoin.
- Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) + Perfusion en Y de **lipides 20%** (ex. Médialipides, Intralipides) sur une voie périphérique :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
G10% + ajout d'ions*	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)
Lipides 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	20ml/h (500ml/24h)

***ex:** Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion … en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)
Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits

- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale **continue** sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)
- **L-Carnitine** PO en 3 à 4 prises ou IV continu
- **< 6 ans : 200mg/Kg/j**
- **> 6 ans : 100mg/Kg/j** sans dépasser 12g/24h
- **Poursuivre** les traitements habituels éventuels
- Traitements antipyrétiques et antalgiques si besoin
- Traitements de l'infection intercurrente si besoin

3 CRITERES D'HOSPITALISATION

- Systématique avant 6 ans
- Après 7 ans : retour à domicile si fièvre bien tolérée et alimentation orale possible (régime d'urgence connu des parents)

4 SIGNES DE GRAVITE= Avis métabolicien/ Réanimation

- Présence d'un coma ou dégradation neurologique rapide.
- Etat de mal dystonique.

5 SURVEILLANCE

- Clinique : conscience, modification de l'examen neurologique, dystonie
- Contrôler le bilan selon les désordres initiaux.
- Dextro /4h : objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager la réduction d'apports en sucre (25 à 50%) si hyperglycémie persistante malgré une insulinothérapie à 0.05 UI/kg/h et/ou l'apparition d'une hyperlactatémie > 3mmol/L

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

PHYSIOPATHOLOGIE :

L'acidurie glutarique de type 1 est une acidurie organique cérébrale, liée à un déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase. Cette pathologie expose le patient à une atteinte neurologique (atteinte des noyaux gris centraux). Un risque majeur de dégradation neurologique existe lors des situations de catabolisme (fièvre, vomissement, jeûne), essentiellement pour les enfants de moins de 6 ans.

Le traitement habituel est (fonction du patient) :

- Un traitement par Carnitine (Lévocarnil® 100mg/kg avant 6 ans, 30-50 mg/kg après) per os, à donner IV en cas de jeûne.
- Régime contrôlé en protéines (fructo-végétarien +- substituts d'acides aminés) strict avant 6 ans. Cf. feuille « Régime de Croisière ». Ce type de régime exclut totalement de son alimentation la viande, le poisson et les oeufs.
- Régime « d'urgence » glucido-lipidique sans protéine sur SNG ou en IV en cas de situation à risque de catabolisme.

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION :

Maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, excès d'apports protéiques, **tout état de jeûne, de carence calorique, d'amaigrissement ou de catabolisme.**
Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation. Il s'agit d'une urgence : Techniquer le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. **AGIR VITE** évite des séquelles neurologiques.

SIGNES CLINIQUES DE DECOMPENSATION

Troubles neurologiques aigus (troubles de la vigilance, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, dystonie, mouvements anormaux, apathie…) ou aggravation de troubles préexistants.

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX

Interdits: acide valproïque (dépakine®…). Corticothérapie : peser l'indication si durée >3j. pas de frein à l'usage de l'HSHC si nécessité réanimatoire.

- Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).
- **En cas de chirurgie,** appliquez la perfusion décrite au recto tant que le patient est à jeun.
- Jeûne prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC) ni carnitine.
- Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- **Ne pas laisser le patient sans apports protéiques pendant plus de 3 jours.** Le traitement d'urgence doit être réévalué avec le métabolicien de référence dans la journée.
- **En cas d'hospitalisation** (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

- LEVOCARNIL IV (amp. 1g=5ml), à passer pur ou dilué dans sérum phy, en Y de la perfusion
- LEVOCARNIL PO (amp. 1g=10ml), en 3 prises orales/j

AIDE POUR LE REGIME :

Si exceptionnellement un biberon/repas manque lors d'une hospitalisation : donner un repas d'urgence sans protéine (pâtes hypoprotidiques, du pain hypoprotidique avec beurre et confiture) ou si biberon : *65 g dextrine maltose+ 20 ml huile + 350 ml d'eau mesurée (choisir le volume que vous voulez apporter) ; ou PFD1® (Mead Johnson) 1 mesure pour 30 mL d'eau.*

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

A COMPLÉTER PAR CHAQUE SERVICE

Les questions de secrétariat se traitent via le secrétariat médical en semaine ou par un e-mail adressé au médecin métabolicien référent du patient.

Certificat remis le Dr

JOURNÉE DÉPISTAGE 6 AVRIL 2022

MODALITES DE SUIVI

- Suivi clinique
  - 1er année: / 3 mois
  - 1-6 ans: /6 mois
  - >6 ans:/12 mois

Tableau 3 – Surveillance biochimique minimale recommandée - *issu des recommandations de 2017* (6)

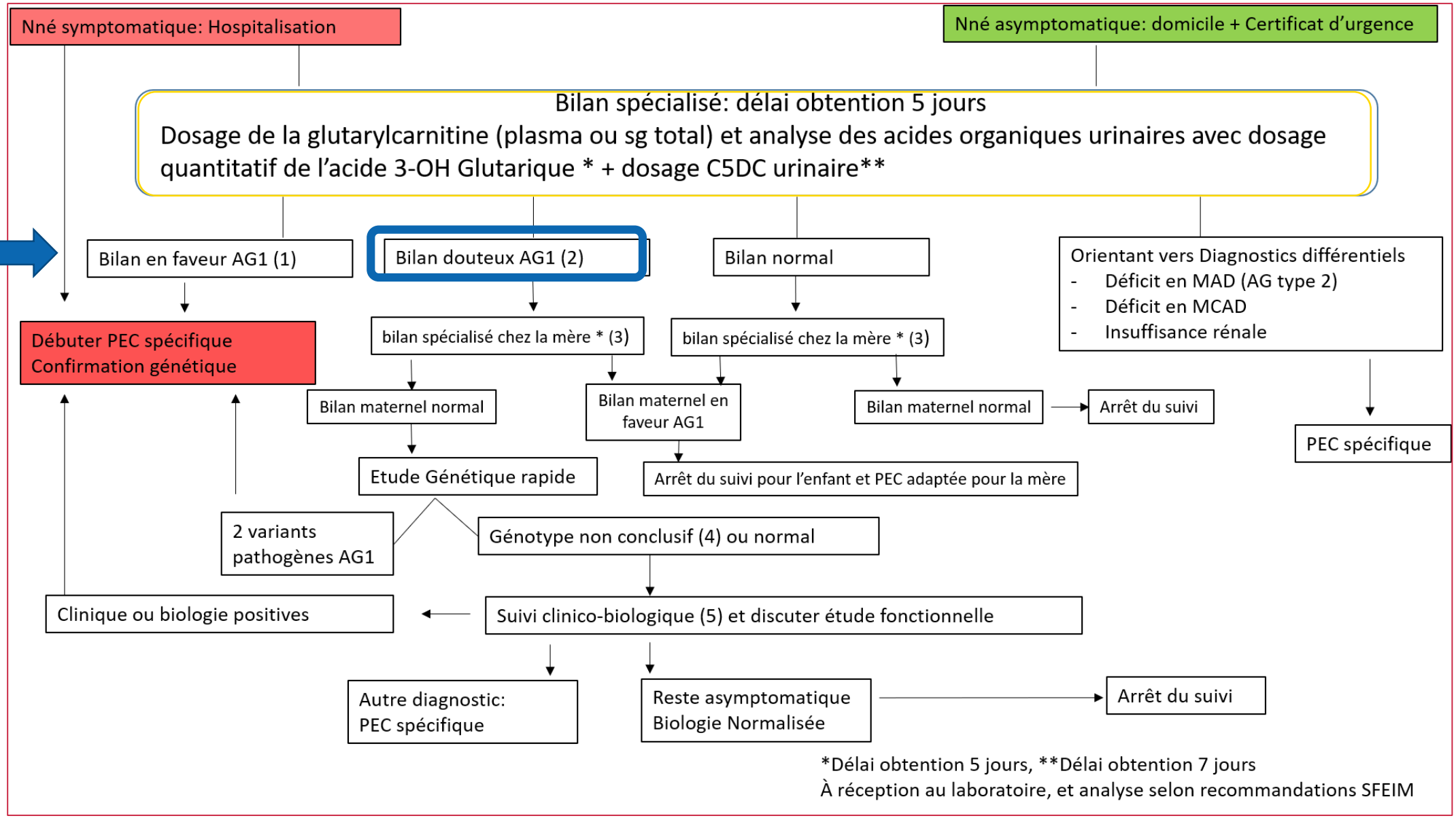
Paramètres	Rationnel	Fréquence selon l'âge			
		0-1 an	1-6 ans	> 6 ans	> 18 ans
1. Chromatographie des acides aminés plasmatiques	Statut nutritionnel général	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
2. Dosage carnitine	Eviter une carence Vérifier l'observance				
3. Créatininémie, (Cystatine-C), DFG	Fonction rénale	/	/	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
4. Hémogramme, calcémie, phosphorémie, albuminémie, transaminases, PTH, phosphatase alcaline, vitamine B12, dosage de fer	Statut nutritionnel global, statut osseux*	En cas d'anomalie clinique comme par ex : malnutrition, troubles alimentaires, retard de croissance			

DFG Débit de Filtration glomérulaire

* En cas de point d'appel clinique en faveur d'une minéralisation osseuse anormale, d'autres explorations doivent être réalisées *(examens radiologiques, ostéodensitométrie)*

Tableau issu du PNDS: PNDS AG-I (has-sante.fr)

ALGORITHME DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC: BILAN DOUTEUX



JOURNÉE DÉPISTAGE
6 AVRIL 2022

BILAN DOUTEUX AG1

- = Elévation peu significative de l'excrétion urinaire des acides 3-hydroxyglutarique, glutarique, (glutaconique) et de la glutarylcarnitine (C5DC) sanguine ou urinaire
- **Faire bilan chez la maman**: Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAOu

Bilan normal chez la mère

Demander une étude génétique RAPIDE pour le nouveau-né

- 2 variants pathogènes: diagnostic confirmé
  →Prise en charge spécifique
- Génotype non conclusif ou normal
  →Suivi clinico-biologique: pendant 2 ans
  - /3 mois et lors des épisodes infectieux
  - RCP: Discuter tests fonctionnels/enzymo

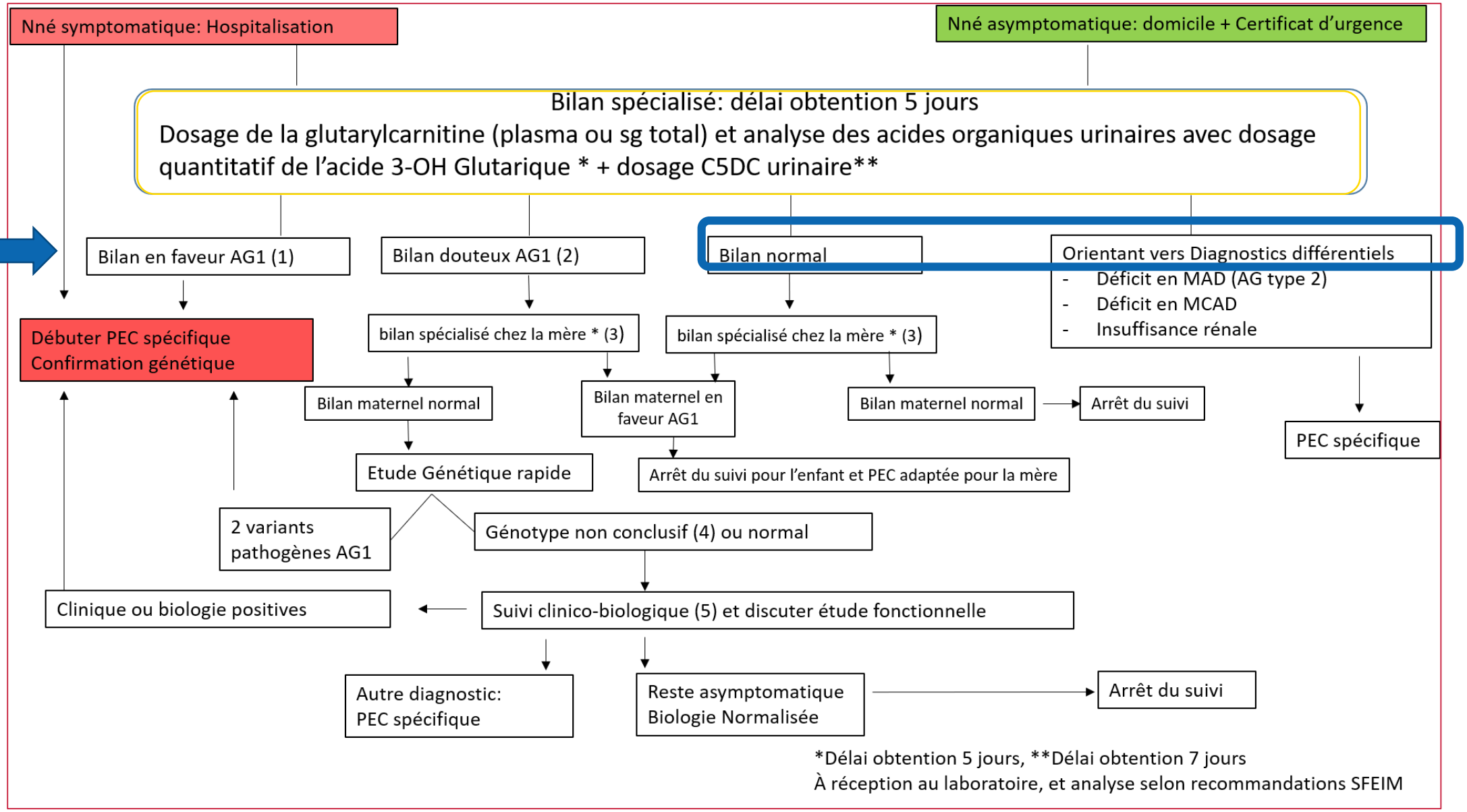
Bilan en faveur d'une AG1 chez la mère

Nouveau-né non malade

Prise en charge spécifique de la maman

Vérification de la normalisation des marqueurs chez le nouveau-né (J15)

ALGORITHME DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC: PAS d'AG1



JOURNÉE DÉPISTAGE
6 AVRIL 2022

BILAN DE CONFIRMATION NON EN FAVEUR d'UNE AG1

DIAGNOSTIC DIFFERENTIELS

- Insuffisance rénale
- Acidurie Glutarique de type 2 (MADD)
- Déficit en MCAD

→ Prise en charge spécifique

BILAN NORMAL

- Arrêt Suivi nouveau-né
- Eliminer AG1 chez la maman:

Par dosages:

Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAOu

CONCLUSION

Prévention possible du polyhandicap lié à cette maladie grâce au Dépistage

Prise en charge spécifique précoce et basée sur 2 aspects

- Traitement de fond

Régime spécifique (hypoprotidique strict < 6 ans) et carnitine

- Protocole de prise en charge en urgence lors des situations à risque de décompensation

Boite à outils en cours de construction

MERCI ++++

GROUPE DE TRAVAIL PNDS

- Groupe de rédaction

Pr Brigitte Chabrol, Dr Cécile Acquaviva, Pr Jean-Francois Benoist, Dr Christophe Boulay, Dr Béatrice Desnous, Dr Morgane Dufosset, Pr Francois Feillet, Dr Alice Kuster, Dr Karine Mention, Pr Manuel Schiff, Aline Dernis, William Peret, Isabelle Saruggia

- Groupe de relecture

Dr Marie-Therese Abi Warde, Dr David Cheillan, Dr Lena Damaj, Dr Claire Gay, Dr Delphine Lamireau, Dr Fanny Mochel, Murielle Assoun, Annick Perrier, Pr Agathe Roubertie, Association AG123 Soleil

GROUPE DEPISTAGE AG1

- Clinicienne: Karine Mention
- Biologistes CRDN
  - Claude Somma
  - Catherine Delpierre
- Biologistes Laboratoires de diagnostic
  - Cécile Acquaviva
  - Jean-François Benoist
  - Marguerite Gastaldi
- Diététicien(ne)s
  - Aline Dernis
  - Isabelle Saruggia
  - William Peret

JOURNÉE DÉPISTAGE
6 AVRIL 2022