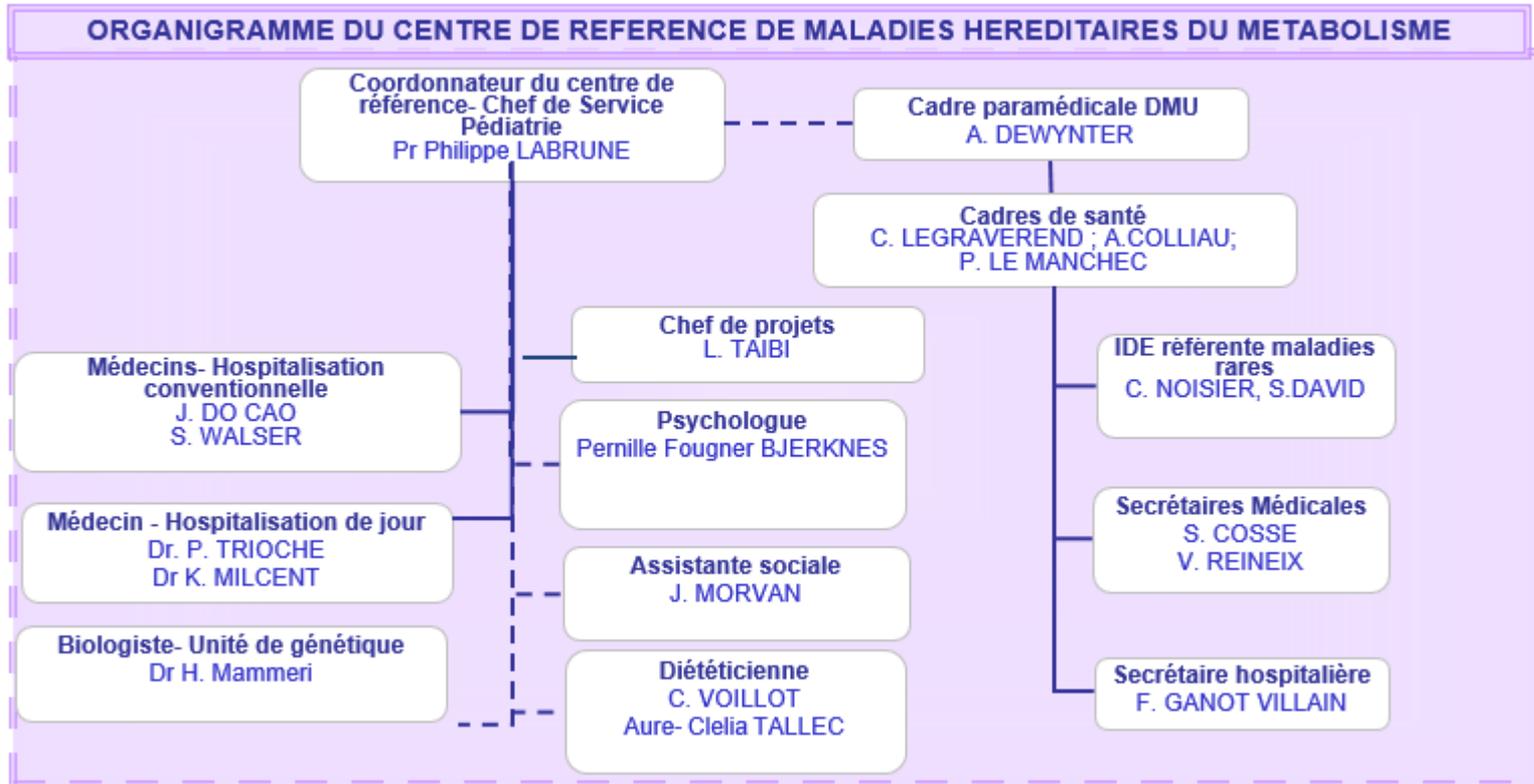


Centre de Référence des Maladies héréditaires du métabolisme hépatique (CRMR MH2)



**APHP- Université Paris Saclay
Hôpital Antoine Béchère
Service de Pédiatrie
Pr. P.LABRUNE
coordonnateur du CRMR MH2**

Organigramme du centre

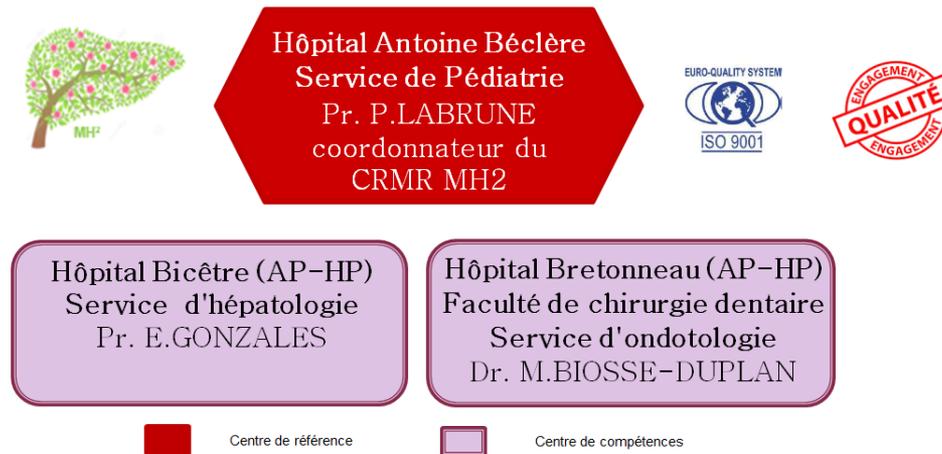


Perspectives de succession:

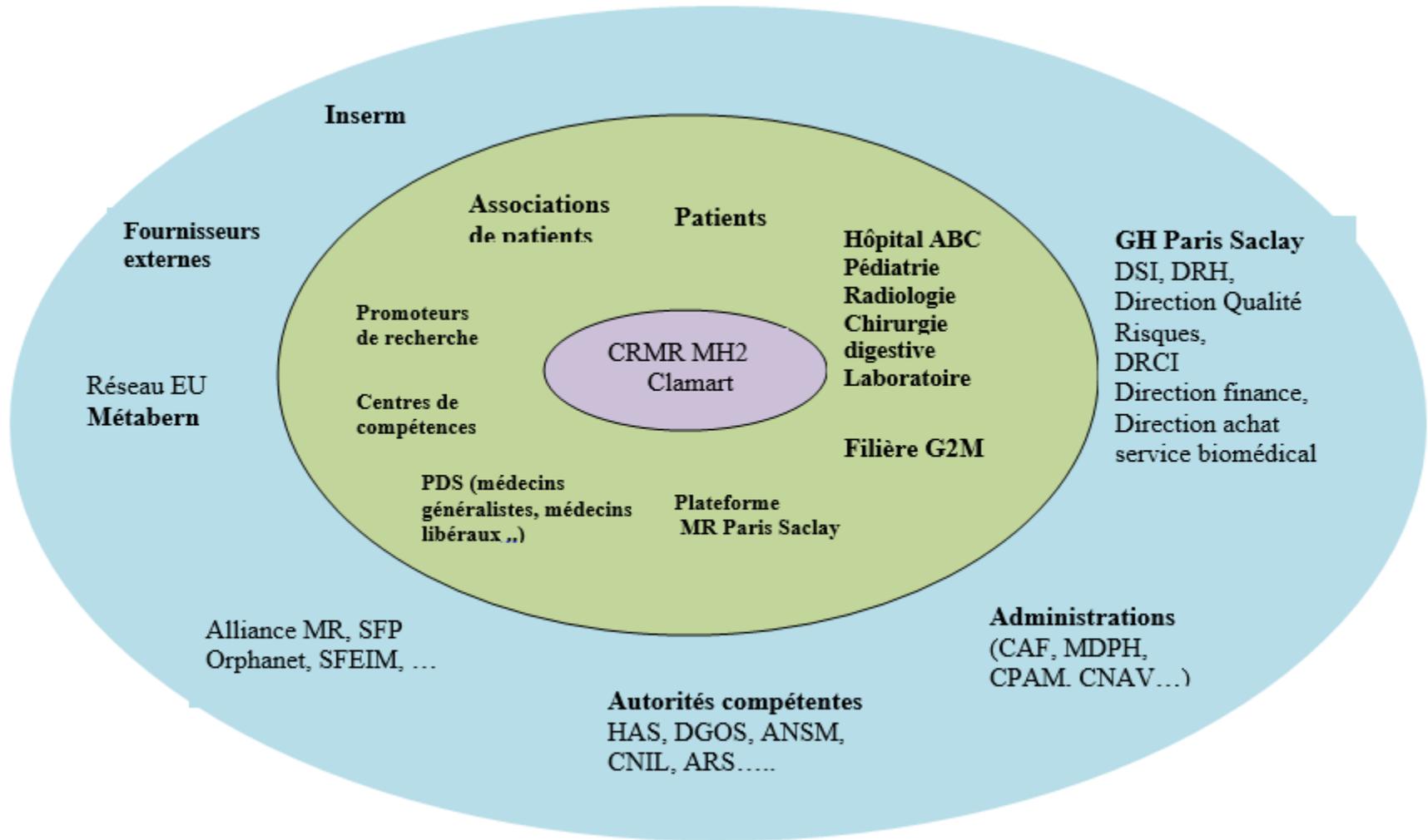
- Médecin (5 ans)
- Diététicienne (18 mois)

Présentation du centre CRMR MH2

- Le centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme hépatique MH2 de l'hôpital Antoine Bécère Clamart a été labellisé en 2005
- Le centre également certifié et engagé dans une démarche continue d'amélioration de la qualité selon la norme ISO 9001 depuis 2011
- Le centre est associé à deux centres de compétences depuis 2017



Collaborateurs/ Parties intéressées



Partenariat

Filière santé maladies rares G2M

La Filière G2M a pour vocation d'améliorer la prise en charge des patients atteints de Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM).



Réseau européen Métab ERN



Sociétés savantes



Plateforme MR Paris Saclay

Coordinateur de la plateforme



Associations de patients

Association francophone des glycosés

Tel : 04 76 41 06 64

Mail : president@glycogenoses.org
vice-president1@glycogenoses.org



Association des familles galactosémiques de France

Tél : 09 54 52 19 75

Site : www.galactosemie.free.fr



Association française de Crigler-Najjar

Tél : 01 45 29 08 90

Mail : crigler-najjar@9online.fr
Site : www.crigler-najjar.fr



Association française des Fructosémies

Tél : 06 52 64 50 28

Mail : contact@fructosamispourlavie.org



Activités du centre

Les **affections MH2** prises en charge par le centre chez l'enfant et l'adulte:

- Les glycogénoses
- Les maladies du métabolisme de la bilirubine (Gilbert, Crigler-Najjar)
- Les maladies du métabolisme du galactose (galactosémie congénitale « classique », déficit en galactokinase)
- Les maladies du métabolisme du fructose (déficit en aldolase, déficit en fructose-1-6-bi phosphatase)

- **Parcours de soins**

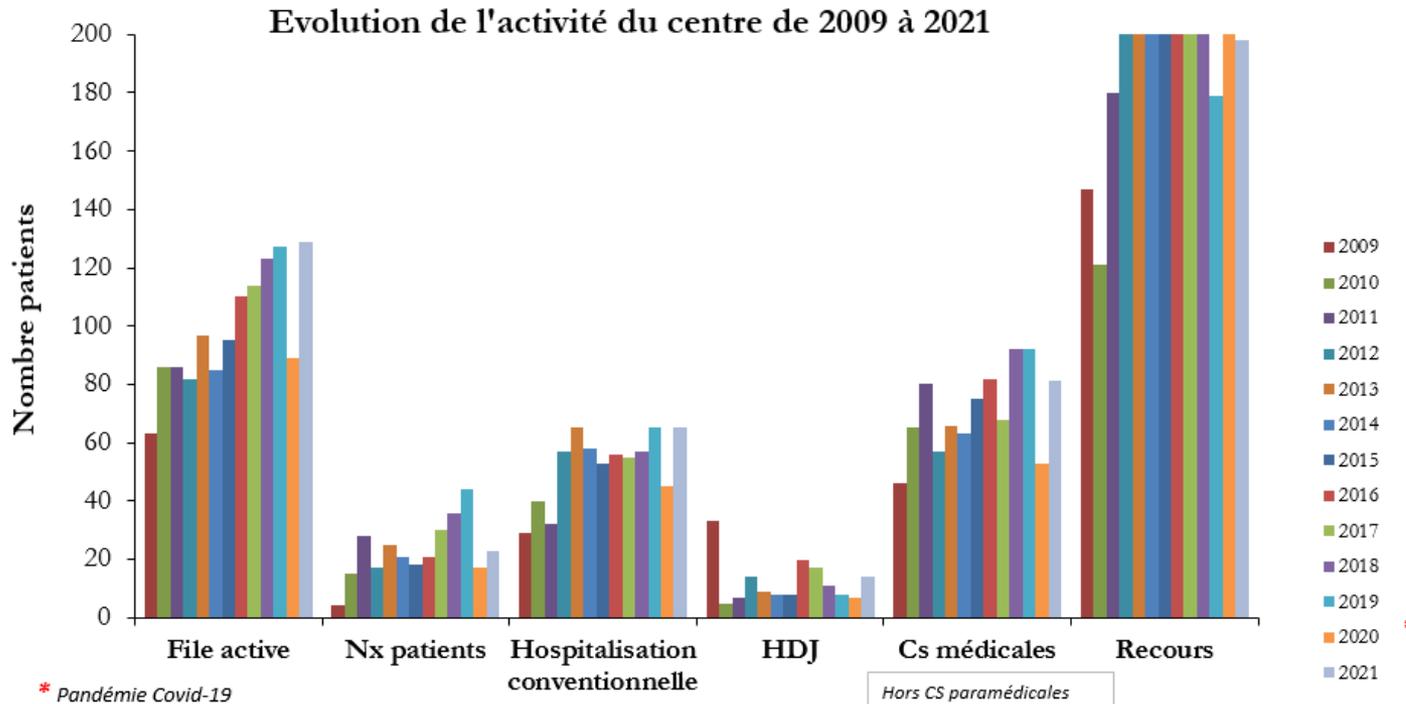
- *Diagnostic et prise en charge pluridisciplinaire des patients
- *Être à l'écoute du patient et lui proposer des traitements adaptés
- *Organiser le parcours du soin ville-hôpital
- *Améliorer l'autonomie de l'enfant pour gérer sa maladie
- *Assurer la transition enfant-adulte
- *Rédiger des guides de bonnes pratiques
- *Mission d'expertise: organiser des réunions multidisciplinaires , traitement des recours
- *Communiquer sur les résultats du centre (articles, communications orales et affichées, site internet, Piramig...)

- **Enseignement -Formation:** former et informer les professionnels de la santé, les patients et leurs familles, les associations

- *DIU Maladies Héritaires du Métabolisme (MH2)*
- *DIU Hépto gastroentérologie et nutrition pédiatrique*
- *DU Maladies rénales rares (M2R)*

- **Recherche :** initier et collaborer aux projets de recherche (thérapie génique, médicament , registres nationaux et internationaux) , publications

Evolution des activités cliniques du centre MH2



2021 en chiffres...

- File active= 134 patients
- Nb nouveaux patients=23
- Nb CS médicales =81
- Nb HDJ=14
- Nb Hospitalisations conventionnelles=65
- Nb CS diététiques=27
- Nb CS social=26
- Nb recours / avis experts (Base Access MH2):198

Documents d'information destinés aux patients du centre

PNDS GSD3-Fevrier 2021

Livret Galactosémie 2021

Dépliant GSD-Ecole/ Galactosémie-Ecole

Protocole National De Diagnostic et de Soins (PNDS)

Glycogénose de Type III

Filières de Santé Maladies Rares
FILNEMUS et G2M




Décembre 2020



Guide de l'alimentation
des patients atteints de galactosémie héréditaire

De la naissance à l'âge adulte

Livret Guide de l'alimentation



Accueillir à l'école un enfant avec une galactosémie héréditaire

DÉPLIANT À DESTINATION DES ÉQUIPES SCOLAIRES ET PÉRISCOLAIRES.

Filière G2M



Accueillir à l'école un enfant avec une galactosémie héréditaire

Dépliant à destination des équipes scolaires et périscolaires.

À Venir: PNDS GSD 1

Cartes/ certificats d'urgence

orphonet

urgences

:: Maladie de Crigler-Najjar de type 1

Synonymes:
Déficit en biliverdine uridyltransferase, déficit en biliverdine-UGT type 1, déficit en UGT type 1, hyperbilirubinémie non conjugée héréditaire type 1, hyperbilirubinémie non conjugée familiale type 1

Définition:
La maladie de Crigler-Najjar de type 1 est un trouble héréditaire rare du métabolisme de la biliverdine. Elle se révèle dès la naissance par un ictere profond, intense, à biliverdine non conjugée. De transmission autosomique récessive, elle est due à un déficit complet en biliverdine uridyltransferase (glucuronosyl transférase de type 1 (UGT1A1)). Le traitement inducteur par phenobarbital est inefficace (contrairement au Crigler-Najjar de type 2). Le risque d'ictère nucléaire et de complications neurologiques majeures est présent à tout âge et justifie un traitement par phototherapie quotidienne, à raison de 10 à 12 heures par jour. Actuellement, le seul traitement radical est la transplantation hépatique.

Pour en savoir plus:
Consultez la fiche: [Orphanet](#)

Menu	
Fiche de régulation SAMU	Recommandations pour les urgences hospitalières
Synonymes	Publifications en urgence
Médecine	Recommandations en urgence
Briques pédagogiques en urgence	Orientation
Traitements (soins) prescrits au long cours	Instructions médicamenteuses
Diètes	Autres
Particularités de la prise en charge médicale (ex: hospitalisation...)	Menus thérapeutiques complémentaires (ex: compléments)
Orientation	Don documents
En savoir plus	Nombres en cas d'urgence
	Ressources documentaires
	Autres

CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M — V1 - Fév 2022

GLYCOGENOSE TYPE 3

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

Risque de coma hypoglycémique, convulsions épileptiques et trouble du rythme cardiaque

NE PAS ATTENDRE l'HYPOGLYCEMIE, DÉBUTER SYSTÉMATIQUEMENT la prise en charge d'urgence

1. RISQUE EN URGENCES

1.1 RISQUE EN URGENCES
Hypémie capillaire et sérum, urée, créa, uréum, phosphore, magnésium, Ca²⁺, SAT, CH₂ à bilan complet. Si signe cardiaque à noter sur le cœur. BSG, BSG l'urgence et l'hypoglycémie à noter par mesure en charge.

1.2 SI HYPOGLYCEMIE <0,60g/dL (= 3,3 mmol/L)

- Mesurer 3mg/kg de D50W (max 30 mL) par voie veineuse en 10 minutes ou 3mg/kg de D10W (max 300 mL) en 30 minutes.
- Contrôler glycémie capillaire 30 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième apport de glucose veineux.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième apport de glucose glycémique (sucre) 3 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, une fois épuisé, faire un 3ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 4ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 5ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 6ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 7ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 8ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 9ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 10ème apport.

Age	0-34 ans	34 ans	4-6 ans	6-14 ans - adulte	DERITE MAX
Dose de perfusion	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg
Dose de perfusion	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg

2. CONTRE INDICATION en urgence:

- En l'absence de trousses adaptés et si préparation disponible à la place de la perfusion, régime d'urgence en nutrition entérale continue par sondes (perfusion) jusqu'à ce que le patient soit prêt pour la prise en charge.

3. EN CAS DE CIRCONSTANCE À RISQUE HYPOGLYCEMIQUE

- Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, soit en cas de vomissement, de refus alimentaire, de diarrhée, de trouble du jeûne.
- Refus sur VIF ou nutrition entérale continue.
- Régime d'urgence à élaborer immédiatement.
- Mesurer les données de base (glycémie) au début de l'urgence (ex: traitement en 3 minutes). Si, en l'absence d'hypoglycémie de diagnostic à risque d'hypoglycémie, attendre 30 minutes (à jeun) les données de base avant de commencer.

4. SURVEILLANCE après correction glycémique

- Surveillance étroite 24 heures sur 24.
- Adapter le dose de perfusion en mg/kg + électrolytes par v. - 3ml/L. Bsl : électrolytes entre 40 et 120 mg/L.
- Si électrolytes connus ou signes d'insuffisance cardiaque faire ECG. Triponine, BNP et/ou échographie cardiaque.

CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M — V1 - Fév 2022

GLYCOGENOSE TYPE 1A

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

Risque de coma hypoglycémique

NE PAS ATTENDRE l'HYPOGLYCEMIE, DÉBUTER SYSTÉMATIQUEMENT la prise en charge d'urgence

1. RISQUE EN URGENCES

1.1 RISQUE EN URGENCES
Hypémie capillaire et sérum, urée, créa, uréum, phosphore, magnésium, Ca²⁺, SAT, CH₂ à bilan complet. Ne doit pas attendre le bilan en charge.

1.2 SI HYPOGLYCEMIE <0,60g/dL (= 3,3 mmol/L)

- Mesurer 3mg/kg de D50W (max 30 mL) par voie veineuse en 10 minutes ou 3mg/kg de D10W (max 300 mL) en 30 minutes.
- Contrôler glycémie capillaire 30 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième apport de glucose veineux.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième apport de glucose glycémique (sucre) 3 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, une fois épuisé, faire un 3ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 4ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 5ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 6ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 7ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 8ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 9ème apport.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un 10ème apport.

Age	0-34 ans	34 ans	4-6 ans	6-14 ans - adulte	DERITE MAX
Dose de perfusion	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg
Dose de perfusion	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg	0,25g/kg

2. CONTRE INDICATION en urgence:

- En l'absence de trousses adaptés et si préparation disponible à la place de la perfusion, régime d'urgence en nutrition entérale continue par sondes (perfusion) jusqu'à ce que le patient soit prêt pour la prise en charge.

3. EN CAS DE CIRCONSTANCE À RISQUE HYPOGLYCEMIQUE

- Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, soit en cas de vomissement, de refus alimentaire, de diarrhée, de trouble du jeûne.
- Refus sur VIF ou nutrition entérale continue.
- Régime d'urgence à élaborer immédiatement.
- Mesurer les données de base (glycémie) au début de l'urgence (ex: traitement en 3 minutes). Si, en l'absence d'hypoglycémie de diagnostic à risque d'hypoglycémie, attendre 30 minutes (à jeun) les données de base avant de commencer.

4. SURVEILLANCE après correction glycémique

- Surveillance étroite 24 heures sur 24.
- Adapter le dose de perfusion en mg/kg + électrolytes par v. - 3ml/L. Bsl : électrolytes entre 40 et 120 mg/L.
- Si électrolytes connus ou signes d'insuffisance cardiaque faire ECG. Triponine, BNP et/ou échographie cardiaque.

CARTE PERSONNELLE DE SOINS

GLYCOGENOSE DE TYPE III
déficit en biliverdine uridyltransferase (glucuronosyl transférase de type 1)

Coordonnées du Centre de Référence: **FILNEMUS**

Coordonnées de la prise en charge médicale (ex: hospitalisation...)

Coordonnées de la prise en charge médicale (ex: hospitalisation...)

Coordonnées de la prise en charge médicale (ex: hospitalisation...)

CARTE PERSONNELLE DE SOINS

GLYCOGENOSE DE TYPE III
déficit en biliverdine uridyltransferase (glucuronosyl transférase de type 1)

Coordonnées du Centre de Référence: **FILNEMUS**

Coordonnées de la prise en charge médicale (ex: hospitalisation...)

Coordonnées de la prise en charge médicale (ex: hospitalisation...)

Coordonnées de la prise en charge médicale (ex: hospitalisation...)

Recherche

Registres

- ❖ **GSD 3 National APHP** *en cours*
- ❖ **Crigler Najjar international:** *sous presse Liver Inter (07/03/21)*
- ❖ **Galactosémie (Galnet) international:** *Guidelines, cohorte, fertilité*

Recherche Thérapies innovantes

- ❖ **Généthon–Crigler Najjar:**
 - Essai thérapie génique internationale: 5 pts inclus/ 17*
 - Centre MH2 A. Béclère: 1 patient inclus (cohorte 1), 6 patients pressentis pour la cohorte 3*
- ❖ **Ultragenyx–GSDIII**
 - Etude internationale , agent biologique ARNm*
 - Démarrage en France :juillet 2022, 5 patients attendus*
- ❖ **Ultragenyx–GSD Ia**
 - Etude internationale, thérapie génique (AAV8)*
 - Démarrage en France: Mai 2022, 2–3 patients attendus*

Autre Recherche

- ❖ **Etude FORXIGA APHP:** GSD 1b/ G6PC3/ Dapaglifozin et traitement neutropénie
 - 17 patients en France sont traités par inhibiteur de SGLT2 hors AMM*
 - Patients du Centre MH2 A. Béclère suivis à Trousseau Dr; J. Donnadieu*
- ❖ **Etude prospective COVID MHM:** *Centre MH2 A. Béclère 4 patients inclus/ 9 pressentis*

Publications et communications

21 publications originales du CRMR depuis 2017

Dental and periodontal manifestations of glycogen storage diseases: a case series of 60 patients

Biosse Duplan M, Hubert A, Le Norcy E, Louzoun A, Perry A, Chaussain C, **Labrune P**. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):947-953. doi: 10.1007/s10545-018-0182-3.

Cellular and metabolic effects of renin-angiotensin system blockade on glycogen storage disease type I nephropathy Monteillet L, **Labrune P**, Hochuli M, Do Cao J, Tortereau A, Miliano AC, Ardon-Zitoun C, Duchamp A, Silva M, Verzieux V, Mithieux G, Rajas F. Hum Mol Genet. 2021 Oct 7:ddab297. doi: 10.1093/hmg/ddab297.

Gene therapy for Crigler Najjar syndrome: preliminary results of the dose escalation phase of the CareCN clinical trial

L D'Antiga¹, U Beuers², N Brunetti-Pierri^{3,4}, U Baumann⁵, A Di Giorgio¹, S Aronson², A Hubert⁶, R Romano⁴, N Junge⁵, P Bosma², G Bortolussi⁷, AF Muro⁷, M Pavlyuk⁸, P Veron⁸, G Ronzitti⁹, F Collaud⁸, N Knuchel-Legendre⁸, F Mingozi⁸, **P Labrune⁶**

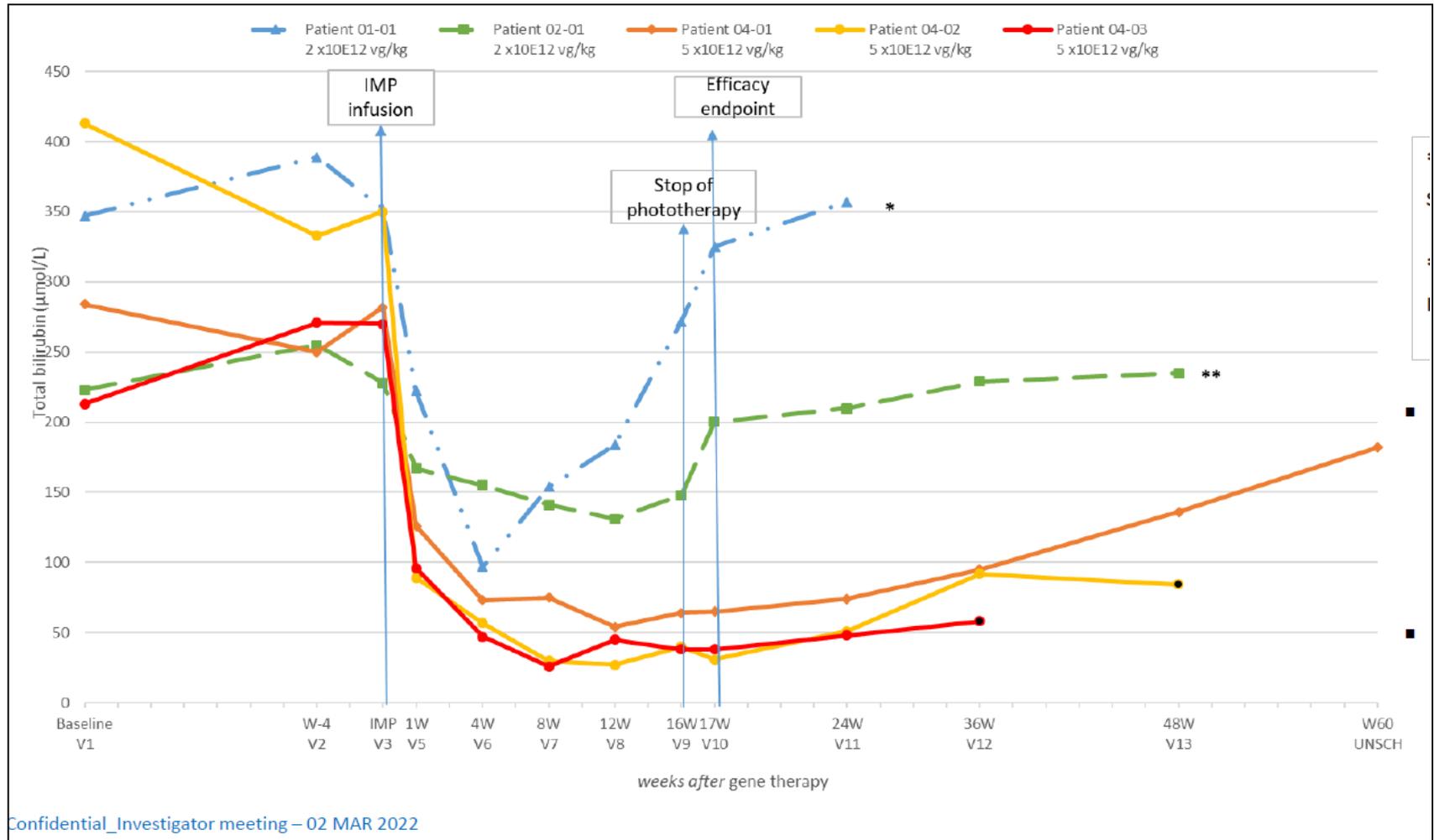
The Liver Meeting Digital Experience™ 2021. Hepatology Volume 74 Issue 6 Page 1406A-1407A Meeting Abstract LP24

Adeno-associated virus vector mediated gene therapy for Crigler Najjar syndrome: preliminary report of safety and efficacy from the CareCN clinical trial

Lorenzo D'Antiga¹, Ulrich Beuers², Nicola Brunetti-Pierri^{3,4}, Ulrich Baumann⁵, Angelo Di Giorgio¹, Sem Aronson², Aurélie Hubert⁶, Roberta Romano⁴, Norman Junge⁵, Piter Bosma², Mariya Pavlyuk⁷, Philippe Veron⁷, Giuseppe Ronzitti⁸, Fanny Collaud⁷, Nathalie Knuchel-Legendre⁷, Federico Mingozi⁷, **Philippe Labrune⁶**

EASL meeting 2021. J Hepatol 2021; 75: S202 (Late Breaker Oral-2647)

Des résultats préliminaires: essai en cours Crigler Najjar



Confidential_Investigator meeting – 02 MAR 2022

LE CENTRE EN VIDÉO



Vidéo de présentation du centre CRMR MH2 :

<http://maladiesrares-paris-saclay.aphp.fr/les-centres-de-referance/maladies-hereditaires-du-metabolisme-hepatique/>

