

Diagnostic et prise en charge de l'acidurie glutarique de type 1 – recommandations révisées

Stefan Kölker - Ernst Christensen - James V. Leonard - Cheryl R. Greenberg - Avihu Boneh - Alberto B. Burlina - Alessandro P. Burlina - Marjorie Dixon - Marinus Duran - Angels García Cazorla - Stephen I. Goodman - David M. Koeller - Mårten Kyllerman - Chris Mühlhausen - Edith Müller - Jürgen G. Okun - Bridget Wileken - Georg F. Hoffmann - Peter Burgard

Reçu le : 15 novembre 2010 / Révisé le : 19 janvier 2011 / Approuvé : le 24 janvier 2011 © Les Auteurs 2011. Cet article est publié en libre accès sur Springerlink.com

Résumé :

L'acidurie glutarique de type 1 (aussi appelée acidémie glutarique de type 1) est une acidurie organique rare. En l'absence de traitement, les patients développent généralement une dystonie pendant la petite enfance, qui se traduit par un taux de morbidité et de mortalité élevé. La corrélation neuropathologique est une lésion striatale provoquée par des épisodes d'encéphalopathie résultant de maladies infectieuses, d'immunisations et d'interventions chirurgicales ayant lieu au cours d'une période vulnérable du développement du cerveau, ou qui se développe de façon insidieuse sans crises manifestes d'un point de vue clinique. L'acidurie glutarique de type 1 provient d'un déficit héréditaire en glutaryl-coenzyme A (CoA) déshydrogénase qui intervient dans les voies cataboliques du L-tryptophane, de la L-lysine et de la L-hydroxylysine. Cette pathologie se caractérise par l'accumulation d'acides glutariques, d'acides 3-hydroxyglutariques et glutaconiques, et de glutaryl carnitine, pouvant être détectés par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (acides organiques) ou par spectrométrie de masse en tandem (acylcarnitines). Dans certains pays, l'acidurie glutarique de type 1 figure parmi les maladies identifiées par un dépistage néonatal étendu. Il a été démontré que chez la majorité des patients diagnostiqués en période néonatale, la lésion striatale pouvait être évitée grâce à un traitement métabolique combiné. Un traitement métabolique comprenant un régime pauvre en lysine, un apport complémentaire en carnitine et un traitement d'urgence renforcé lors des épisodes aigus de maladie intercurrente doit être mis en place et supervisé par une équipe pluridisciplinaire expérimentée. Cependant, un traitement initié après l'apparition des symptômes n'est généralement pas efficace pour prévenir les dommages permanents. La dystonie secondaire est souvent difficile à traiter et l'efficacité des médicaments disponibles ne peut être anticipée de façon précise pour chaque patient. La présente révision se propose avant tout de réévaluer les précédentes recommandations concernant le diagnostic et le traitement des patients atteints de cette maladie, et d'inclure de nouveaux résultats de recherche dans le guide.

Communiqué par : Ertan Mayatepek

Références aux bases de données électroniques : Acidurie glutarique de type 1 : OMIM # 231670. Glutaryl-CoA dehydrogenase: EC 1.3.99.7.

Intérêts concurrents : aucun n'a été signalé.

S. Kölker (✉) : E. Müller - J. G. Okun - G. F. Hoffmann -
P. Burgard
Department of General Pediatrics,
Division of Inborn Metabolic Diseases,
University Children's Hospital,
Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, Germany
e-mail: Stefan.Koelker@med.uni-heidelberg.de

E. Christensen
Department of Clinical Genetics, Rigshospitalet,
DK-2100 Copenhagen, Denmark

J. V. Leonard
Clinical and Molecular Genetics Unit,
UCL Institute of Child Health,
London WC1N 1EH, United Kingdom

C. R. Greenberg
Department of Biochemical and Medical Genetics,
Winnipeg Children's Hospital, University of Manitoba,
Winnipeg, MB, R3A 1R9, Canada

A. Boneh
Metabolic Service, Victorian Clinical Genetics Services,
The Murdoch Children's Research Institute,
Royal Children's Hospital Melbourne,
Flemington Road, Parkville 3052, Australia

A. B. Burlina
Metabolic Unit, Department of Pediatrics,
University Hospital of Padova,
35128 Padova, Italy

A. P. Burlina
Neurological Unit, San Bassiano Hospital,
36061 Bassano del Grappa, Italy

M. Dixon
Dietetic Department, Great Ormond Street Hospital for
Children,
London WC1N 3JH, United Kingdom

M. Duran
Academic Medical Centre,
Laboratory of Genetic Metabolic Diseases FO-224,
NL-1100 AZ Amsterdam, The Netherlands

D. M. Koeller
Departments of Pediatrics, Molecular and Medical
Genetics,
Doernbecher Children's Hospital,
Oregon Health and Science University,
Portland, OR 97239, USA

García Cazorla
Neurology and Metabolism Department,
Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona,
Esplugues de Llobregat, 08950 Barcelona, Spain

M. Kyllerman
The Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg
University,
416 85 Göteborg, Sweden

S. I. Goodman
Department of Pediatrics,
University of Colorado Health Sciences Center,
Denver, CO 80045, USA

C. Mühlhausen
Department of Pediatrics,
University Medical Center Hamburg-Eppendorf,
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany

B. Wilcken
The Children's Hospital at Westmead, and the Discipline
of Paediatrics, University of Sydney,
Westmead NSW, 2145 Sydney, Australia

Abréviations :

AA Acides amines
C5DC Glutaryl carnitine
DBS Gouttes de sang séché
AG Acide glutarique
AG-I Acidurie glutarique de type 1
GCDH Glutaryl-Coenzyme A (CoA) déshydrogénase
GCP Bonnes pratiques cliniques (BPC)
GC/MS Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse
GDG Groupe de développement du guide
MS/MS Spectrométrie de masse en tandem
3-OH-AG Acide 3-hydroxyglutarique
PKU Phénylcétonurie
SIGN *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

Introduction :

L'acidurie glutarique de type 1 (synonyme d'acidémie glutarique de type 1) est une maladie autosomique récessive causée par un déficit héréditaire en glutaryl-coenzyme A (CoA) déshydrogénase. Sa prévalence est estimée à 1/100 000 nouveau-nés. Le gène GCDH est localisé sur le chromosome 19p13.2 et codifie une protéine de la matrice mitochondriale dépendante de la flavine adénine dinucléotide, impliquée dans le métabolisme de dégradation du L-tryptophane, de la L-lysine et de la L-hydroxylysine. On connaît plus de 200 mutations pathogènes. Sur le plan biochimique, l'acidurie glutarique de type 1 est caractérisée par l'accumulation d'acides glutariques (AG), d'acides 3-hydroxyglutariques (3-OH-AG), d'acides glutaconiques (moins fréquemment) et de glutaryl carnitine (C5DC). Ces derniers peuvent être détectés dans les fluides corporels (urine, plasma, liquide cérébro-spinal - LCS) et les tissus par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS) ou par spectrométrie de masse en tandem avec ionisation électro-spray (MS/MS). Des analyses biochimiques ont permis de définir deux sous- groupes de patients en fonction de leur excretion urinaire de métabolites d'acide glutarique, à savoir ceux présentant une excrétion élevée de métabolites d'acide glutarique et ceux présentant une faible excrétion de ces mêmes métabolites. Les sujets présentant une faible excrétion courent le même risque de développement de lésion striatale que ceux présentant une forte excrétion, et ne doivent donc pas être considérés comme ayant un phénotype clinique « léger ».

Depuis la description de deux patients de référence en 1975, plus de 500 patients ont été signalés dans le monde. Quatre isolats génétiques présentant une fréquence porteuse élevée (jusqu'à 1/10) et une surreprésentation de la maladie ont été identifiés : la communauté Amish, la communauté autochtone canadienne Oji-Cri, les *Irish travellers* et la tribu Lumbee en Caroline du Nord. En l'absence de traitement, environ 90% des patients développeront une maladie neurologique au cours d'une période vulnérable du développement du cerveau (entre l'âge de 3 et 36 mois), suite à un épisode d'encéphalopathie aiguë souvent déclenché par une gastroentérite, une maladie intercurrente fébrile, une immunisation ou une intervention chirurgicale. La séquelle neurologique caractéristique de ce type de crise est une lésion striatale bilatérale aiguë, qui entraîne par la suite des mouvements anormaux complexes. La dystonie, venue généralement se superposer à une hypotonie axiale, constitue le principal symptôme extrapyramidal. Avec l'âge, une dystonie fixée et une maladie de Parkinson akinétique-rigide auront tendance à se développer. On enregistre, chez les patients ayant fait ce type de crise, un taux de morbidité et de mortalité élevé. Chez 10 à 20% des patients, la maladie neurologique a été démontrée en l'absence de tout épisode d'encéphalopathie enregistré. Dans ce cas, le trouble est dit d'apparition insidieuse et d'apparition tardive. Chez deux patients ayant présenté une pathologie d'apparition insidieuse, les lésions striatales sont intervenues avant, ou juste après la naissance, et ont été suivies de périodes de latence de plusieurs mois avant que le handicap ne devienne visible. Ainsi, cette étude suggère qu'un catabolisme survenu lors de la période de transition postnatale peut contribuer à la manifestation d'un handicap neurologique.

En matière d'acidurie glutarique de type 1, plusieurs concepts thérapeutiques ont été établis et optimisés au cours des trois dernières décennies. On utilise, pour la majorité des patients, un régime alimentaire combiné à un apport complémentaire (par voie orale) en L-carnitine et en riboflavine (moins fréquemment) durant le traitement d'entretien, ainsi qu'un traitement d'urgence renforcé lors d'épisodes de maladie intercurrente. Cette stratégie thérapeutique a permis de réduire considérablement la fréquence des épisodes d'encéphalopathie aigus et, par conséquent, le taux de morbidité et de mortalité des patients chez qui la maladie a été diagnostiquée de façon précoce. Une étude récente a en effet confirmé l'efficacité des traitements d'urgence et d'entretien. Ainsi, l'acidurie glutarique de type 1 est aujourd'hui considérée comme une maladie que l'on peut traiter. En outre, des études réalisées sur des souris (modèle animal pour l'acidurie glutarique de type 1) présentant un déficit en glutaryl-coenzyme A (CoA) déshydrogénase ont démontré qu'un régime à basse teneur en lysine et qu'un apport accru en glucose permettaient de réduire l'accumulation des AG et des 3-OH-AG potentiellement neurotoxiques dans le cerveau, et qu'un apport complémentaire en carnitine favorisait la formation de C5DC ainsi que les concentrations de carnitine libre dans le cerveau, le foie et le plasma.

En l'absence de signes caractéristiques, voire pathognomoniques, et de symptômes avant un épisode d'encéphalopathie, l'élaboration d'un diagnostic clinique précoce s'avère difficile. Une macrocéphalie est constatée chez 75% des patients pendant la petite enfance, mais elle est non spécifique. C'est pourquoi, dans certains pays, l'acidurie glutarique de type 1 figure au tableau des maladies identifiées par un dépistage néonatal. L'analyse de mutations de l'ADN est utilisée pour le dépistage de sujets à haut risque dans une cohorte présentant un faible niveau d'excrétion.

Les diverses approches utilisées pour diagnostiquer et prendre en charge les patients affectés varient encore considérablement, et les résultats obtenus sont très divergents, en particulier chez les patients

diagnostiqués de façon pré-symptomatique. Ce guide a pour principal objectif de réévaluer les pratiques en vigueur et de proposer des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de l'acidurie glutarique de type 1, et ce, à partir des données les plus fiables possibles.

Méthodes :

• Développement du guide

Le développement du guide a été amorcé suite au 3^{ème} Atelier International sur le Déficit en Glutaryl-Coenzyme A (CoA) déshydrogénase, qui s'est déroulé à Heidelberg, en Allemagne, en octobre 2003. Par la suite, trois autres réunions ont eu lieu : Rimini (mai 2004), Amsterdam (août 2004) et Prague (mai 2005). Des groupes de travail ont ensuite été constitués autour des thèmes abordés dans le guide. Après avoir réalisé une revue systématique de la littérature existante, les membres du groupe de développement du guide (GDG) ont rédigé le guide, en ont discuté entre eux et avec des consultants externes. L'ébauche du guide a été relue par des consultants externes. La version finale du guide a été publiée en 2007, puis révisée par la suite, en tenant compte des commentaires de spécialistes des maladies métaboliques et des nouvelles publications sur le sujet. Une première révision du guide a émergé des discussions ayant eu lieu lors de la 5^{ème} réunion traitant du guide, à Hambourg en septembre 2007. Puis, récemment, une seconde révision a été réalisée à partir de la 6^{ème} réunion, qui s'est tenue à San Diego en septembre 2009. Le GDG est constitué de pédiatres spécialistes en maladies métaboliques et de neurologues pédiatres.

• Revue systématique de la littérature

Les données de base qui ont servi à l'élaboration de ce guide s'apparentent à celles de la méthodologie utilisée par le *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN) (URL : <http://www.sign.ac.uk>). Une revue systématique de la littérature sur l'acidurie glutarique de type 1 a été réalisée à l'aide des outils suivants : Medline, Embase, la *Cochrane Library*, MedLink, et Orphanet. Les années concernées sont 1975-2010. Des recherches ont également été menées sur Internet, notamment sur les sites web des sociétés nationales et internationales pour l'étude des erreurs innées du métabolisme et de groupes de parents. Les principales données issues des recherches ont d'abord été sélectionnées et évaluées par un minimum de deux membres du GDG avant d'être considérées comme fiables (Suppl. Tableaux 1-3).

• Étude prospective de suivi destinée à évaluer le guide

Afin de déterminer si l'utilisation du guide améliore les résultats obtenus chez les patients atteints d'acidurie glutarique de type 1, certains membres du GDG ont réalisé une étude prospective du suivi de 52 patients en Allemagne. Cette étude a confirmé que l'observance des recommandations thérapeutiques (voir les recommandations n°7-9 de ce guide) améliore considérablement les résultats obtenus chez les patients diagnostiqués par dépistage néonatal. Ce travail a permis de confirmer pour la première fois, et de façon incontestable, les effets bénéfiques du traitement métabolique de base (régime à basse teneur en lysine, apport complémentaire en carnitine) et du traitement d'urgence chez les patients diagnostiqués par dépistage néonatal. Les effets positifs du traitement d'urgence se sont avérés plus prononcés que ceux du traitement d'entretien. Cette étude a en outre confirmé qu'un suivi réalisé par un centre des maladies métaboliques était favorable, tout en soulignant que le traitement et le suivi de ces patients devaient être entrepris par une équipe de spécialistes pluridisciplinaire (voir la recommandation n°6).

À notre connaissance, aucune des recommandations figurant dans le précédent guide ne s'est avérée invalide. Toutefois, certaines études cliniques publiées entretemps ont permis d'augmenter la fiabilité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations dans certains domaines. Afin d'améliorer la clarté du texte, certaines recommandations ont été reformulées et des recommandations adaptées à l'âge ont été introduites en matière d'entretien métabolique et de traitement d'urgence. Nous avons également supprimé six recommandations de bonnes pratiques cliniques (BPC) et quatre recommandations de faible grade (précédentes recommandations n°7, 9-11, 13-16, 21, et 26), réduisant ainsi le nombre total de recommandations, qui passe de 31 à 21. Dans le but d'améliorer la compréhension et de mettre l'accent sur les recommandations basées sur un niveau de preuve défini, ces informations figurent à présent uniquement dans le texte. Cinq recommandations présentant un intérêt pratique élevé (n°1, 10, 11, 17, et 21) ont été conservées dans la version révisée.

Méthode diagnostique :

Le schéma 1 récapitule la méthode diagnostique utilisée pour l'acidurie glutarique de type 1.

• *Diagnostiques différentiels*

L'acidurie glutarique de type 1 est définie comme un déficit héréditaire en glutaryl-coenzyme A (CoA) déshydrogénase, confirmé par une analyse enzymatique et/ou la démonstration de deux mutations pathogènes.

Tous les autres signes, symptômes et résultats d'analyse anormaux constatés chez les patients affectés ne sont pas pathognomoniques. Lorsqu'ils apparaissent, le diagnostic doit donc être suspecté mais il n'est pas confirmé. Ils comprennent la macrocéphalie, l'encéphalopathie aiguë, la lésion des ganglions de la base, la maladie de la substance blanche, les troubles moteurs, l'hémorragie rétinienne et sous-durale, et l'élévation isolée d'AG, de 3-OH-AG et de C5DC dans les fluides corporels. Isolément, la plupart d'entre eux ont un diagnostic différentiel vaste. En revanche, la combinaison de deux anomalies, ou plus, augmente les probabilités d'acidurie glutarique de type 1.

Recommandation n°1. Le diagnostic précis de l'acidurie glutarique de type 1 a des répercussions pratiques importantes sur l'élaboration des plans de traitement, ainsi que sur les informations fournies aux enfants et à leurs familles. L'élaboration du diagnostic doit être réalisée par des spécialistes en maladies métaboliques (BPC).

• *Dépistage des nouveau-nés à haut risque*

Tableau des maladies identifiées par dépistage néonatal

Il est communément admis que l'acidurie glutarique de type 1 est un trouble pour lequel le dépistage néonatal doit être proposé. Dans certains pays, cette maladie figure déjà au tableau des maladies identifiées par un dépistage néonatal étendu.

Principaux objectifs

Un diagnostic et un traitement initié en temps opportun (à savoir, avant l'apparition de symptômes neurologiques irréversibles) permettent d'obtenir de meilleurs résultats qu'un traitement initié après l'apparition de la maladie neurologique. L'objectif du dépistage néonatal et du dépistage des sujets à haut risque est de réduire l'incidence de la maladie neurologique.

Définitions

Le dépistage néonatal de masse pour l'acidurie glutarique de type 1 est réalisé par le biais d'une analyse MS/MS des acylcarnitines présentes dans les gouttes de sang des nouveau-nés. Le dépistage des patients à haut risque pour cette maladie est effectué sur les nouveau-nés présentant un risque a priori accru.

MS/MS

D'après les résultats provenant des laboratoires de dépistage du monde entier, la prévalence globale de l'acidurie glutarique de type 1 est d'environ 1/100 000 nouveau-nés, mais elle peut néanmoins varier de façon considérable selon les pays. D'un point de vue diagnostique, le métabolite pertinent est le C5DC présent dans les gouttes de sang séché (DBS).

Par ailleurs, certains laboratoires utilisent aussi les taux d'autres acylcarnitines, tandis que d'autres encore choisissent de répéter l'analyse sur une autre goutte de sang provenant du même DBS, en guise de contrôle de qualité interne. Ce choix reste à la discrétion de chaque laboratoire et ne fait l'objet d'aucune recommandation figurant dans ce guide.

En comparaison aux DBS, les analyses du sang du cordon ombilical présentent un intérêt limité dans la détection de nombreuses maladies métaboliques héréditaires. Cependant, cela n'a pas encore été étudié de façon systématique pour l'acidurie glutarique de type 1.

Valeurs seuils

Une valeur de glutaryl carnitine (C5DC) supérieure au seuil est considérée comme étant positive et nécessite un suivi. Étant dépendant de nombreux facteurs, le seuil du C5DC doit être défini par chaque laboratoire. En général, plus l'expérience en matière de dépistage est importante, plus les valeurs seuils

sont ajustées, une tendance qui ne peut que continuer. Il n'existe actuellement aucune recommandation générale concernant la fixation de valeurs seuils.

Pièges diagnostiques

Les patients ne peuvent pas tous être diagnostiqués par le biais de cette méthode car certains d'entre eux présentent une concentration normale, ou légèrement accrue, de C5DC dans les DBS.

Certains patients atteints d'acidurie glutarique de type 1 n'ont pas été identifiés par le dépistage néonatal ou par l'analyse rétrospective des gouttes de sang du nouveau-né, en particulier ceux présentant un phénotype de faible excrétion.

Pour contourner ce problème, la plupart des laboratoires utilise actuellement des tests supplémentaires en vue d'approfondir les résultats de dépistage initialement positifs, comme par exemple l'analyse de l'acide glutarique et de l'acide 3-hydroxyglutarique dans les urines.

Des augmentations visibles de glutaryl carnitine (C5DC) ont également été démontrées dans le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne, probablement en raison d'acylcarnitines de masse identique, telles que l'hydroxydecanoylcarnitine.

Chez les patients atteints d'un déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases, le C5DC peut aussi être élevé, mais il est accompagné de concentrations accrues d'autres acylcarnitines.

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale due à une maladie rénale congénitale ou acquise, le C5DC peut également être plus élevé.

Dans la mesure où le dépistage néonatal chez l'enfant reflète à la fois l'état métabolique de la mère et du nouveau-né, les laboratoires de dépistage néonatal ne doivent pas oublier que des concentrations élevées de C5DC peuvent révéler une acidurie glutarique de type 1 chez la mère.

Recommandation n°2. Lors du dépistage néonatal de masse pour l'acidurie glutarique de type 1, l'utilisation de la MS/MS pour déterminer la présence de C5DC dans les DBS est préconisée (grade B, voir Suppl. Tableau 2).

Méthodes alternatives pour le dépistage de la population à haut risque

Quatre groupes de patients affectés issus d'isolats génétiques présentant des fréquences porteuses élevées ont été identifiés. Les Amish, les *Irish travellers* et les Lumbee présentent un phénotype d'excrétion élevée, tandis que les autochtones Oji-Cree présentent une excrétion de faible niveau.

Au début, chez les Amish et les *Irish travellers*, le dépistage à haut risque était réalisé par le biais d'une analyse des acides organiques, mais on lui préfère aujourd'hui la détection de C5DC dans les DBS. Aucun faux négatif n'a été enregistré chez les populations Amish et chez les *Irish travellers*.

En revanche, les faux négatifs étaient monnaie courante chez les autochtones Oji-Cree lorsque la MS/MS était utilisée. C'est pourquoi, un dépistage des sujets à haut risque basé sur des DBS et une technique d'empreintes génétiques spécifique à la mutation d'ADN existante au sein de cette population a été mis en œuvre.

Recommandation n°3. Dans une cohorte présentant une incidence de maladie élevée due à une mutation de GCDH commune unique et à un phénotype de faible excrétion, il convient d'envisager les méthodes d'empreintes génétiques en vue du dépistage néonatal. Chez ces populations, l'utilisation d'un dépistage par MS/MS est susceptible d'entraîner des résultats faux négatifs (grade D).

Confirmation d'un résultat de dépistage positif

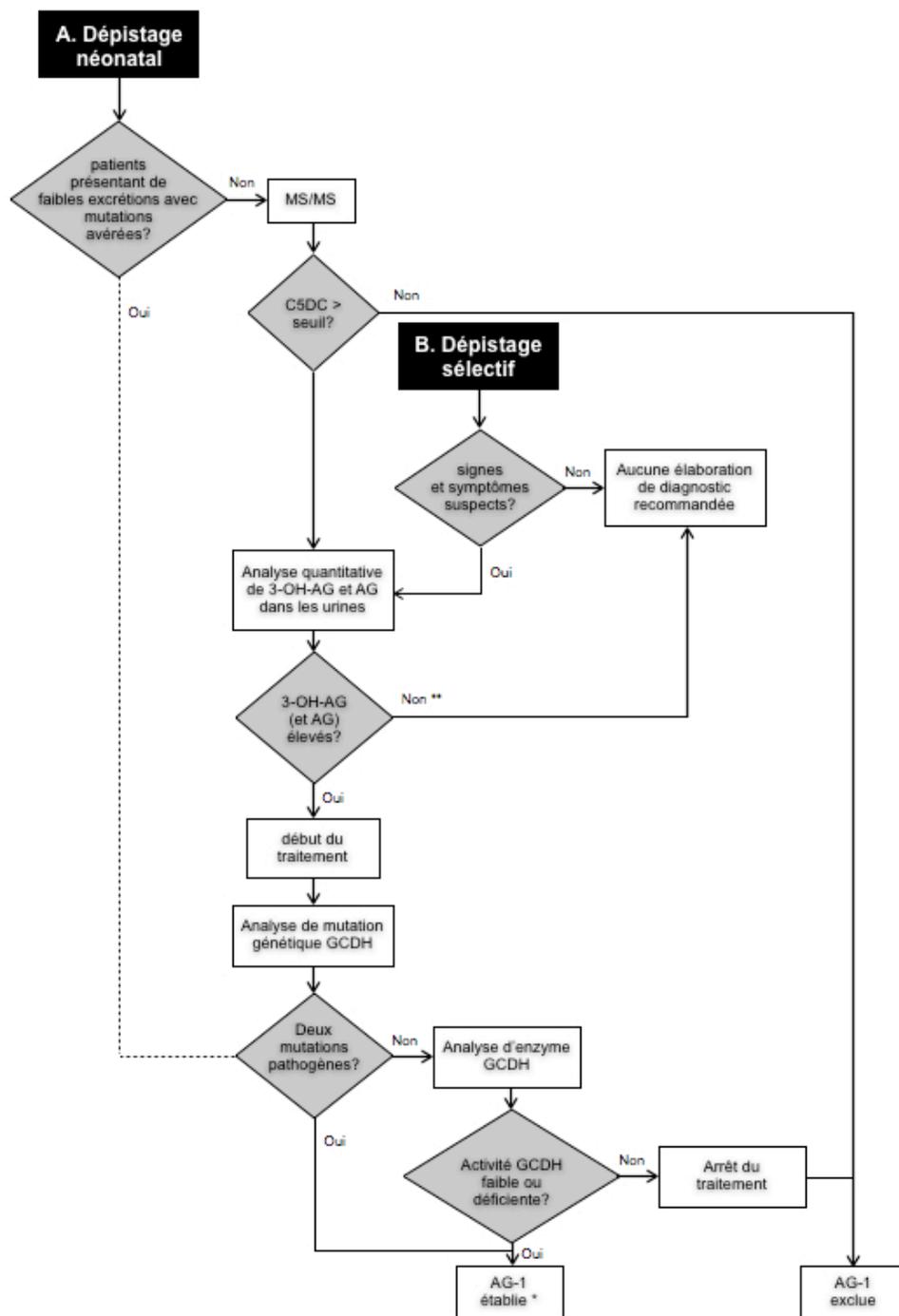
Tout résultat positif par dépistage MS/MS doit être confirmé par une ou plusieurs autres techniques, notamment par une méthode permettant la détermination quantitative d'acides glutariques et d'acides 3-hydroxyglutariques dans les urines ou dans le sang comme, par exemple, la GC/MS, l'analyse de mutation du gène GCDH, et/ou l'analyse enzymatique GCDH. Un taux normal d'acides glutariques et d'acides 3-hydroxyglutariques dans le sang ou les urines rendra le diagnostic d'acidurie glutarique improbable. En revanche, en cas de taux élevé, il convient d'effectuer une analyse de mutation et d'initier le traitement.

Schéma 1. Algorithme diagnostique pour l'acidurie glutarique de type 1.

A: le dépistage néonatal pour l'acidurie glutarique de type 1 est réalisé à l'aide de la MS/MS. Dans les cohortes présentant de faibles excrétions et des mutations avérées, l'analyse et la mutation du gène GCDH doit être considérée en tant que méthode alternative (pointillés). Il convient de noter que chez ces patients, le traitement doit être initié suite à l'identification de deux mutations pathogènes (*).

B: un dépistage sélectif doit être entrepris lorsqu'un diagnostic d'acidurie glutarique de type 1 est suspecté cliniquement ou en cas d'antécédents familiaux. Certains patients présentant un phénotype de faible excrétion peuvent avoir (par intermittence) une excrétion normale d'acide 3-hydroxyglutarique (3-OH-AG) (et d'acide glutarique - AG) dans les urines. Lorsqu'un sujet révèle des concentrations normales d'acide 3-hydroxyglutarique (et d'acide glutarique) dans les urines (ou d'autres fluides corporels), mais qu'il présente des signes et des symptômes d'acidurie glutarique de type 1 très suspects, des analyses diagnostique plus poussées doivent être envisagées, mais la décision doit être prise au cas par cas (**).

Commentaire sur l'analyse enzymatique et la mutation: dans la mesure où l'analyse du gène GCDH est plus accessible que l'analyse enzymatique GCDH, et que l'identification de deux mutations pathogènes est déterminante à la fois dans le diagnostic prénatal et le conseil génétique, nous recommandons de commencer par une analyse du gène GCDH. Toutefois, selon la disponibilité et l'expérience du laboratoire local, l'analyse enzymatique GCDH pourra être réalisée en premier lieu.



L'identification de deux mutations pathogènes connues permettra d'établir le diagnostic. Lorsqu'une seule mutation pathogène, ou une mutation pathogène inconnue, est identifiée, il est préconisé de déterminer l'activité du GCDH. Cela vaut également si aucune mutation n'est constatée. Une faible activité enzymatique permettra encore une fois d'établir le diagnostic, tandis qu'une activité normale l'exclura (Schéma 1).

Dans la mesure où l'analyse du gène GCDH est plus accessible que l'analyse enzymatique GCDH, et que l'identification de deux mutations pathogènes est déterminante à la fois dans le diagnostic prénatal et le conseil génétique, nous recommandons de commencer par une analyse du gène GCDH. Toutefois, selon la disponibilité et l'expérience du laboratoire local, l'analyse enzymatique GCDH pourra être réalisée en premier.

Recommandation n°4. Pour confirmer un résultat de dépistage néonatal positif, il est nécessaire de réaliser une série d'examens spécifiques, notamment une analyse quantitative d'acides glutariques et d'acides 3-hydroxyglutariques dans les urines ou le sang, une analyse de mutation et, si possible, une analyse enzymatique (grade D).

• Dépistage sélectif

Lorsqu'un nourrisson ou un enfant présente des signes ou des symptômes cliniques, ou encore des résultats neuroradiologiques (Suppl. Tableau 4) d'acidurie glutarique de type 1, une évaluation diagnostique doit être réalisée, et ce, même si l'enfant a déjà suivi un programme de dépistage néonatal.

S'appuyer sur la suspicion clinique avant d'entreprendre des analyses comporte un inconvénient majeur: aucun signe ou symptôme pathognomonique ne permet d'identifier la maladie de façon fiable avant l'apparition de dommages neurologiques irréversibles. Une macrocéphalie a été diagnostiquée chez quelques patients asymptomatiques au cours d'une série d'examens, mais il s'agit là d'un signe non spécifique à faible valeur prédictive.

La seule façon d'identifier efficacement les patients porteurs d'un faible risque a priori est le dépistage néonatal.

Méthodes

Par rapport à l'analyse par MS/MS des acylcarnitines présentes dans les DBS ou le plasma, l'analyse quantitative des acides organiques présente un certain nombre d'avantages pour le dépistage sélectif (sensibilité et spécificité accrues), en particulier chez les patients atteints de déplétion en carnitine secondaire, et constitue, par conséquent, la méthode de première intention pour le dépistage sélectif. Des résultats de tests faussement positifs ont été constatés (Suppl. Tableau 5); la séparation de l'acide 3-hydroxyglutarique de l'acide 2-hydroxyglutarique peut être compliquée.

L'analyse de glutaryl carnitine dans les urines est également utile dans la mesure où le C5DC peut demeurer élevé chez les sujets atteints de déplétion en carnitine secondaire et ceux présentant de faibles niveaux d'excrétion.

L'analyse de l'activité enzymatique GCDH dans les fibroblastes ou les leucocytes constitue le « critère de référence » pour ce qui est de confirmer le diagnostic. L'analyse de mutation du gène GCDH a une sensibilité de 98-99%.

Les épreuves de charge in vivo à l'aide de lysine ou les épreuves de jeûne prolongées ne sont pas recommandées, car des groupes témoins du même âge ne sont généralement pas disponibles et les épreuves sont potentiellement nocives.

Recommandation n°5. Chez les patients présentant des signes et des symptômes d'acidurie glutarique de type 1, la série d'examens spécifiques doit inclure une analyse quantitative d'acides glutariques et d'acides 3-hydroxyglutariques dans les urines ou le sang, une analyse de mutation du gène GCDH et, si possible, une analyse enzymatique (grade D).

• Dépistage en cascade

Le dépistage en cascade est le dépistage systématique des parents proches des patients de référence. Il permet d'identifier les patients asymptomatiques et les porteurs, et peut s'avérer extrêmement précieux au sein de communautés consanguines dans la mesure où il est susceptible de prévenir la manifestation de maladies neurologiques chez des sujets nés avant les débuts du dépistage du C5DC, ou non identifiés par ce dernier.

Toutefois, le dépistage en cascade n'est peut-être plus nécessaire une fois que le dépistage de masse néonatal a été introduit dans un pays. Malgré la valeur préventive du dépistage en cascade, les proches peuvent s'y opposer et faire valoir leur droit « de ne pas savoir » qu'ils sont en situation de risque.

Cependant, il est important de réaliser un dépistage auprès de la fratrie des patients identifiés.

Traitement d'entretien métabolique :

Le Tableau 1 récapitule les meilleures pratiques recommandées pour le traitement de maintenance métabolique dans le cas de l'acidurie glutarique de type 1. Ces pratiques reposent sur l'expérience clinique du GDG.

En cas de forte suspicion d'acidurie glutarique de type 1, le traitement doit être initié avant la confirmation du diagnostic par analyse de mutation et/ou d'enzyme (Schéma. 1). Il a récemment été démontré que la mise en œuvre d'un traitement métabolique et d'un suivi régulier par des centres spécialisés dans les maladies métaboliques permettait d'améliorer les résultats obtenus chez les patients

atteints d'acidurie glutarique de type 1.

Recommandation n°6. Le traitement métabolique doit être mis en œuvre par une équipe pluridisciplinaire constituée de pédiatres spécialisés en maladies métaboliques, de diététiciens et d'infirmiers. Les parents et les patients doivent suivre une formation régulière et avoir en leur possession des protocoles de traitement écrits (grade C).

Tableau 1 Traitement d'entretien métabolique (protocole proposé par le GDG). Lorsqu'une croissance et un développement normaux sont pas obtenus, ces recommandations doivent être modifiées en fonction des besoins individuels.

Traitement		Âge				
		0-6 mois	7-12 mois	1-3 ans	4-6 ans	> 6 ans
1. Régime à basse teneur en lysine						
Lysine (issue de protéines naturelles)	mg/kg par jour	100	90	80-60	60-50	Éviter un apport excessif de protéines naturelles ; utiliser des protéines naturelles à basse teneur en lysine ; conformément aux « limites sûres » (Suppl. Tableau 6)
Mélange d'acides aminés (protéines)	g/kg par jour	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8	
Énergie	kcal/kg par jour	115-80	95-80	95-80	95-80	
2. Micronutriments	%	≥ 100	≥ 100	≥ 100	≥ 100	≥ 100
3. Carnitine	mg/kg par jour	100	100	100	100-50	30-50

· Dans la mesure où le rapport lysine/protéine varie considérablement selon les aliments naturels, l'apport en protéines naturelles chez les enfants suivant un régime à basse teneur en lysine va dépendre de la source de protéines naturelles. L'apport en protéines naturelles est relativement élevé chez les sujets ingérant principalement des sources de protéines naturelles à basse teneur en lysine.

· Les mélanges d'acides aminés sans lysine et allégés en tryptophane doivent être complétés par des minéraux et des micronutriments, selon les besoins, afin de maintenir des niveaux normaux. Un apport adéquat en acides aminés essentiels est assuré par la prise de protéines naturelles et de suppléments d'acides aminés allégés en tryptophane et sans lysine. La quantité des suppléments d'acides aminés est ajustée de façon à atteindre, au minimum, les « limites sûres » (voir aussi Tableau 6 suppl.).

· Conformément aux recommandations nutritionnelles internationales.

• Traitement et résultats

La plupart des patients demeurent asymptomatiques si le traitement est initié au cours de la période néonatale. On a pu vérifier qu'un traitement alimentaire associé à un apport complémentaire en carnitine et à un traitement d'urgence était efficace dans la prévention de cette maladie neurologique.

Récemment, l'efficacité relative de chaque composant de cette thérapie a été évaluée. Il s'est avéré que les patients ayant associé les trois éléments recommandés ont présenté les meilleurs résultats (à savoir, régime pauvre en lysine, carnitine, et traitement d'urgence). Il a également été démontré qu'en cas d'écarts au traitement métabolique de base (régime pauvre en lysine, carnitine), les résultats obtenus étaient moyens. L'inobservance des recommandations relatives au traitement d'urgence s'est vu associer à un résultat insatisfaisant. Les résultats de cette étude sont fondés sur le plus haut niveau dans la hiérarchie des preuves disponibles en matière d'acidurie glutarique de type 1 (à savoir, 2++), et confirment les observations précédentes, qui suggéraient que le traitement d'urgence était le composant le plus important de cette stratégie thérapeutique.

Dans la mesure où la lésion striatale intervient de façon manifeste ou insidieuse jusqu'à l'âge de 6 ans, les recommandations thérapeutiques relatives au traitement d'urgence et au traitement d'entretien sont rigoureuses pour les patients ayant entre 0 et 6 ans, et plus souples pour les patients de plus de 6 ans.

Contrairement au cas des patients identifiés de façon pré-symptomatique, les résultats obtenus pour l'acidurie glutarique de type 1 sont faibles lorsque le diagnostic est établi après la manifestation de la

maladie neurologique. Bien que la valeur du traitement métabolique soit incertaine chez les patients présentant des symptômes neurologiques sévères, certains d'entre eux peuvent bénéficier d'une détérioration neurologique progressive.

- *Traitement nutritionnel*

Utilisation des recommandations nutritionnelles et individualisation du traitement

Des recommandations nutritionnelles axées sur les besoins (selon l'âge) d'un enfant en pleine croissance ont été élaborées par les organisations internationales (Tableaux 6, 7 suppl.). Ces recommandations sont généralement déterminées en fonction de « la limite sûre ».

À noter qu'au Tableau 6 suppl., les recommandations relatives aux protéines pour les nourrissons et les enfants peuvent varier considérablement, selon les diverses protéines de référence utilisées et selon le niveau de limites – limites sûres par opposition à limites moyennes.

Les recommandations nutritionnelles standard peuvent constituer la base du traitement nutritionnel de l'acidurie glutarique de type 1, mais en raison d'exigences divergentes et variables en matière de nutriments et d'énergie chez les enfants symptomatiques, elles doivent être ajustées selon les individus.

L'expérience pratique de l'utilisation de recommandations plus récentes, telles que le rapport de la consultation mixte OMS/FAO/UNU d'experts (Organisation Mondiale de la Santé 2007), est encore limitée.

Régime à basse teneur en lysine

Le traitement nutritionnel de l'acidurie glutarique de type 1 a pour but de réduire l'apport en lysine acide aminé précurseur d'acide glutarique et d'acide 3-hydroxyglutarique neurotoxiques le plus pertinent d'un point de vue quantitatif – tout en maintenant un apport suffisant en nutriments essentiels et substrats énergétiques. Afin de réduire l'apport en lysine, plusieurs centres de maladies métaboliques préfèrent limiter l'apport total en protéines plutôt que de restreindre l'apport en lysine même. Ce choix s'explique souvent par des raisons pratiques comme, par exemple, le manque de données précises ou récentes concernant la teneur en lysine des aliments dans leur pays.

Cependant, dans la mesure où la teneur en lysine varie considérablement selon les protéines naturelles, par exemple de 2-4% (lysine/protéine) dans les céréales et de 9% (lysine/protéine) dans le poisson, il est possible que l'apport quotidien en lysine soit moins bien contrôlé en calculant l'apport en protéine plutôt que l'apport en lysine (Tableau 8 suppl.). Cela peut également augmenter le risque de déficit en acides aminés essentiels, tel le tryptophane, associé aux troubles neurologiques comme l'irritabilité et l'irrégularité du sommeil.

Le régime à basse teneur en lysine est souvent associé à la prise de suppléments d'acides aminés allégés en tryptophane et sans lysine. Ces derniers ont pour but d'éviter la malnutrition, en apportant des acides aminés essentiels mais aussi (selon le produit) des minéraux, des oligo-éléments et des vitamines. Bien que dans certaines études, la majorité des patients suivant un régime pauvre en lysine aient également pris des suppléments d'acides aminés allégés en tryptophane et sans lysine, une question n'a pas été étudiée systématiquement : le régime à basse teneur en lysine est-il plus efficace et plus sûr selon qu'il soit ou non associé à ces suppléments ?

Certaines études montrent que le régime basé sur un apport en lysine, associé à des suppléments d'acides aminés allégés en tryptophane et sans lysine pour maintenir un apport total adéquate en protéines, a donné lieu aux résultats neurologiques les plus favorables ainsi qu'à une croissance normale. En revanche, d'autres études menées sur des cohortes plus restreintes n'ont mis en évidence aucun effet significatif du traitement nutritionnel sur les résultats obtenus. Cette divergence peut s'expliquer par le fait que des groupes de patients plus étendus sont nécessaires pour pouvoir établir une réelle distinction entre les effets bénéfiques du traitement nutritionnel et ceux (soi-disant plus forts) du traitement d'urgence.

La prescription du traitement nutritionnel doit être ajustée en fonction de l'expérience du centre de maladies métaboliques. Par exemple, la prescription d'une quantité totale de protéines naturelles selon les recommandations nutritionnelles internationales, combinée à un système d'échange (un échange est la quantité de nourriture qui fournit 1g de protéines), peut être préférée au calcul de l'apport en lysine. Cette méthode permettra de réduire l'apport global en lysine, mais sera probablement associée à une plus grande variabilité d'un jour à l'autre.

Alimentation du nourrisson

L'allaitement présente des effets bénéfiques pour le nourrisson, mais à l'exception de la phénylcétonurie (PKU), peu de rapports ont été publiés concernant les maladies métaboliques héréditaires.

Cependant, l'allaitement des nourrissons atteints d'acidurie glutarique de type 1 doit être encouragé. Comme pour la phénylcétonurie, un allaitement à la demande peut être pratiqué, avec une préparation spéciale nourrissons sans lysine et allégée en tryptophane, qui doit être administrée avant l'allaitement pour limiter l'apport en lysine. Bien que d'autres méthodes destinées à intégrer l'allaitement au traitement de la phénylcétonurie aient été jugées sans danger, elles n'ont pas fait l'objet d'une étude systématique pour l'acidurie glutarique de type 1.

La quantité de lysine dans le lait maternel étant connue (86 mg pour 100 mL, source : « Bundeslebensmittelschlüssel II.3 » ; www.bls.nvs2.de), il est possible d'évaluer l'apport quotidien en lysine lorsque le lait maternel est l'unique source de protéine naturelle. L'allaitement au biberon peut être basé sur l'apport réel en lysine, puisque l'on connaît la quantité de lysine contenue dans la préparation pour nourrisson.

Toutefois, le fait de limiter l'apport en lysine en utilisant exclusivement une préparation pour nourrisson classique peut augmenter le risque de carences alimentaires.

Recommandation n°7. Un régime pauvre en lysine (réduction de l'apport en lysine à une quantité sûre), avec ou sans administration de compléments d'acides aminés sans lysine et allégés en tryptophane, doit être suivi en tant que traitement nutritionnel, en particulier chez les patients asymptomatiques jusqu'à l'âge de 6 ans (grade C).

Traitement nutritionnel après l'âge de 6 ans

L'évolution à long terme de l'acidurie glutarique de type 1 est peu documentée. Outre les lésions liées aux épisodes d'encéphalopathie aigus, on observe également une détérioration neurologique chronique, sans crise enregistrée, à la fois chez les patients présentant une apparition tardive et chez ceux présentant une apparition insidieuse. À l'exception de quelques études de cas isolés qui suggèrent un effet bénéfique potentiel du traitement nutritionnel après l'âge de six ans, son efficacité n'a pas été évaluée de façon systématique.

Cependant, on note des modifications neuroradiologiques extra-striatales continues après l'âge de 6 ans. Bien que la pertinence clinique de ces modifications soit incertaine, il peut être souhaitable de poursuivre le traitement nutritionnel selon un protocole moins rigoureux que celui utilisé avant l'âge de 6 ans.

Enfants atteints de troubles alimentaires

Les enfants dystoniques présentent un risque accru de malnutrition; la mobilité et la capacité à s'alimenter jouent un rôle important dans le pronostic. Les enfants présentant des troubles alimentaires nécessitent par conséquent un suivi diététique et métabolique professionnel.

Une alimentation entérale nocturne s'avère souvent nécessaire, de même que le recours à la pharmacothérapie ou à la chirurgie (ex. : fundoplicature, gastrostomie, jéjunostomie), pour assurer une alimentation adaptée.

Formation

L'efficacité du régime pauvre en lysine dépend considérablement de la formation et des connaissances transmises aux parents, aux patients et au personnel soignant. Il est impératif que ces derniers soient accompagnés et informés de façon continue.

• Pharmacothérapie

Apport complémentaire en carnitine

Une déplétion en carnitine secondaire dans le plasma est courante chez les patients non traités, tandis que les concentrations intracellulaires concomitantes en carnitine sont inconnues. La conjugaison de glutaryl-coenzyme A pour former du glutaryl carnitine (C5DC) non toxique est considérée comme une désintoxication physiologique, et proposée pour reconstituer le pool intracellulaire de CoA.

On considère qu'un apport complémentaire en L-carnitine, seul ou associé à un régime pauvre en lysine, contribue à améliorer les résultats obtenus chez les patients diagnostiqués en période néonatale.

Cependant, aucune étude randomisée contrôlée n'est disponible. Pour prévenir ou traiter la déplétion en carnitine secondaire, une dose initiale de 100mg L- carnitine/kg par jour est généralement administrée par voie orale. La posologie est ensuite ajustée pour maintenir la concentration plasmatique de L-carnitine libre à un niveau normal. En règle générale, l'apport complémentaire en L-carnitine peut être réduit à 50 mg/kg par jour chez les enfants de 6 ans, et davantage chez les adolescents et les adultes. Une réduction de L-carnitine peut être envisagée en cas d'effets secondaires tels que la diarrhée ou l'odeur de poisson.

Recommandation n°8. Un apport complémentaire en L-carnitine doit être administré aux patients atteints d'acidurie glutarique de type 1, et doit être poursuivi tout au long de la vie (grade C).

Riboflavine

Bien qu'une amélioration des paramètres biochimiques ait été suggérée chez certains patients, rien ne prouve avec certitude que la riboflavine améliore les résultats neurologiques de cette maladie. La réactivité à la riboflavine chez les patients atteints d'acidurie glutarique de type 1 semble être extrêmement rare.

Il n'existe aucun protocole normalisé permettant d'évaluer la sensibilité à la riboflavine ni aucun moyen de la prédire à partir d'une analyse de la mutation du gène GCDH.

Agents neuroprotecteurs

Il n'existe aucune preuve solide permettant d'affirmer que l'administration d'autres médicaments, tels que le phénobarbital, la N-acétylcystéine, le monohydrate de créatine, le topiramate, les antagonistes des récepteurs du glutamate et les antioxydants soit bénéfique, bien qu'elle semble utile d'un point de vue théorique.

Traitement d'urgence :

Le traitement de routine ne protège pas contre les épisodes d'encéphalopathie aiguë. C'est pourquoi, le recours à un protocole de traitement d'urgence renforcé est impératif dès lors qu'un risque est suspecté chez le patient. La décision de recourir à un traitement d'urgence doit être prise sans hésitation en cas de faible indice de suspicion.

• Principes de base du traitement d'urgence

Le traitement d'urgence suit les principes du traitement de base des maladies métaboliques de type intoxication:

- 1) prévention ou traitement d'un état catabolique par l'administration d'un apport énergétique important (et d'insuline, si nécessaire pour éviter l'hyperglycémie) ;
- 2) réduction de la production d'acide glutarique et d'acide 3- hydroxyglutarique par une réduction ou une interruption provisoire des protéines naturelles pendant 24 (-48) heures ;
- 3) amplification des mécanismes de désintoxication physiologique et prévention de la déplétion en carnitine secondaire via un apport complémentaire en L- carnitine et
- 4) maintien des concentrations plasmatiques, des électrolytes et du pH par l'administration entérale de liquides intraveineux.

Le non-respect des recommandations de traitement d'urgence décrites précédemment a été associé à une forte probabilité de développement de lésions striatales.

• Prise en charge du traitement d'urgence

Soins préventifs

Différer le régime d'urgence peut avoir des conséquences graves. Les raisons qui amènent à démarrer tardivement le régime d'urgence sont nombreuses et variées. Chacune de ces raisons doit être systématiquement identifiée (Tableau 2).

Par exemple, les programmes de prise en charge métabolique, pendant ou après une intervention

chirurgicale non urgente, doivent être prévus préalablement à l'intervention, en consultation avec l'équipe chirurgicale.

Tableau 2 Stratégies pour éviter les risques de démarrage tardif du traitement d'urgence

Thème	Stratégies proposées pour éviter le retard
Connaissances et formation des parents	Les parents doivent être informés en détail de l'histoire naturelle et des risques spécifiques de l'acidurie glutarique de type 1, notamment en ce qui concerne la manifestation et les séquelles neurologiques d'un épisode d'encéphalopathie aiguë. Des instructions précises, complétées lors de visites régulières au centre des maladies métaboliques, doivent leur être fournies sur la prise en charge des traitements d'entretien et d'urgence.
Protocoles de traitement	Des protocoles écrits décrivant les traitements d'entretien et d'urgence doivent être mis à jour régulièrement et fournis à toutes les personnes impliquées (parents, centres des maladies métaboliques, hôpitaux locaux). Les parents doivent également recevoir une carte d'urgence (de préférence en plastique laminé) qui récapitule les principales informations liées à l'acidurie glutarique de type 1 ainsi que les principes de base du traitement. Le numéro de téléphone du centre des maladies métaboliques/médecin responsable doit figurer sur le protocole et sur la carte d'urgence. Lors de leur visite à l'hôpital, les parents doivent apporter leurs instructions d'urgence ainsi que leur stock de maltodextrines et de compléments d'acides aminés.
Stock	Le conseil doit être donné aux parents de toujours avoir un stock adéquat de produits diététiques spécialisés (solutions de maltodextrines, d'acides aminés sans lysine et allégées en tryptophane) et de médicaments nécessaires au traitement d'entretien et au traitement d'urgence à domicile.
Hôpital local ou pédiatre	Dès lors qu'une acidurie glutarique de type 1 est diagnostiquée chez un enfant, l'hôpital/le pédiatre le plus proche doit en être clairement informé. Les principales informations (notamment les protocoles de traitement écrits) doivent être immédiatement fournies à l'hôpital local/au pédiatre, avant qu'un traitement d'urgence avec hospitalisation ne soit nécessaire. En cas de besoin, un traitement d'urgence avec hospitalisation doit être immédiatement initié à l'hôpital le plus proche, sous la supervision du centre des maladies métaboliques responsable, qui doit être aussitôt contacté.
Vacances	Les spécialistes/le centre des maladies métaboliques les plus proches du lieu de vacances doivent être informés par écrit de la maladie et du traitement en cours, et ce, avant le début des vacances. Le cas échéant, la carte d'urgence et les protocoles de traitement doivent être traduits avant le départ en vacances.
Maladies infectieuses	En cas de maladie infectieuse, le centre/spécialiste des maladies métaboliques responsables doivent être informés immédiatement (par les parents ou l'hôpital/le pédiatre local), afin de permettre la prise en charge du traitement d'urgence. L'instruction doit être donnée aux parents d'appeler leur médecin et/ou leur conseiller en maladies métaboliques dès que la température de l'enfant dépasse 38,5°C ou qu'une maladie intercurrente est suspectée (infection des voies respiratoires supérieures ou infection gastro-intestinale), ou encore en cas d'augmentation de l'irritabilité.
Vomissements/diarrhées	Les diarrhées et les vomissements sont particulièrement dangereux, même en l'absence de fièvre. Les recommandations relatives aux « maladies infectieuses » (ci-dessus) doivent être suivies.
Chirurgie	Si une intervention chirurgicale est prévue, le centre/spécialiste des maladies métaboliques doivent en être informés avant qu'elle n'ait lieu, afin de discuter avec les chirurgiens et anesthésistes des risques spécifiques aux patients affectés, de recommander un protocole pour la prise en charge métabolique post-opératoire et de permettre une supervision pendant cette période. Dans l'idéal, la prise en charge métabolique post-opératoire est réalisée dans un centre des maladies métaboliques. En général, le jeûne doit être évité, des perfusions de glucose doivent être réalisées et la dose de carnitine doit être doublée.

Début du traitement d'urgence

La possibilité d'une crise doit être envisagée lors de chaque maladie infectieuse, immunisation ou intervention chirurgicale ayant lieu durant la période de vulnérabilité (de 0 à 6 ans). Les troubles qui accélèrent le catabolisme, tels que des vomissements et des diarrhées répétés (accompagnés ou non de fièvre), et la manifestation de symptômes neurologiques graves (ex. : hypotonie, irritabilité, rigidité, dystonie, niveau réduit de conscience) doivent être considérés comme des symptômes alarmants.

Au fil des années, et notamment après l'âge de six ans, le risque de dommages neurologiques graves est considérablement réduit.

Dans l'idéal, le traitement d'urgence doit pouvoir démarrer avant l'apparition de symptômes neurologiques alarmants.

Recommandation n°9. Le traitement d'urgence doit démarrer sans tarder et être rigoureusement suivi lors d'une maladie fébrile, d'une intervention chirurgicale et d'une immunisation ayant lieu durant la période de vulnérabilité aux épisodes d'encéphalopathie aigus (jusqu'à l'âge de 6 ans) (grade B).

Traitement d'urgence à domicile

Si la température du corps est inférieure à 38,5°C, si l'enfant ne vomit pas et tolère la préparation, si son niveau de conscience n'est pas réduit et qu'il ne présente pas de symptômes neurologiques alarmants, un traitement d'essai à domicile pendant une période de 12 heures maximum est recommandé.

Pendant cette période, le niveau de conscience, la température et la tolérance alimentaire des patients doivent être examinés toutes les deux heures. Si les parents ont suivi une formation adaptée, des maltodextrines peuvent être administrées par sonde naso-gastrique, gastrostomie ou sonde de jéjunostomie, afin d'assurer un apport énergétique nocturne optimal. Si la température du corps dépasse 38,5°C, l'administration d'antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol est nécessaire.

Si le traitement d'urgence à domicile est concluant et qu'aucun signe ou symptôme inquiétant n'apparaît durant cette période, le traitement d'entretien doit être progressivement repris au cours des 48 (-72) heures suivantes.

Le Tableau 3 présente un récapitulatif des meilleures pratiques recommandées au vu de l'expérience clinique du GDG.

Tableau 3 Traitement d'urgence à domicile (protocole proposé par le GDG)

A. Glucides par voie orale ^a				
Maltodextrine				
Âge (ans)	%	kcal/100 mL	KJ/100 mL	Volume (mL)/jour par voie orale
Jusqu'à 0,5	10	40	167	min. 150/kg
0,5-1	12	48	202	120/kg
1-2	15	60	250	100/kg
2-6	20	80	334	1200-1500
6-10	20	80	334	1500-2000
>10	25	100	418	2000-2500
B. Apport en protéines				
Protéines naturelles	Interrompre l'apport pendant 24 à 48 heures maximum, puis l'augmenter progressivement jusqu'à atteindre la quantité nécessaire au traitement d'entretien au bout de 48 (-72) heures. S'il est prolongé de façon inadéquate, l'apport réduit en protéine augmente le risque de catabolisme protéique.			
Mélanges AA ^b	S'ils sont tolérés, les mélanges d'acides aminés doivent être administrés conformément à la thérapie d'entretien (voir Tableau 1 également)			
C. Pharmacothérapie				
L-carnitine	Double apport en carnitine. Ex. : 200 mg/kg par jour par voie orale chez le nourrisson.			
Antipyrétiques	Si la température du corps dépasse 38,5°C (101 F), des antipyrétiques tels l'ibuprofène ou le paracétamol (10-15 mg/kg par dose pour chacun, à raison de 3-4 doses par jour, dose quotidienne maximale : 60 mg/kg de poids corporel) doivent être administrés.			

^a Les solutions doivent être administrées toutes les deux heures, nuit et jour.

^b Si le nouveau-né reçoit également un apport complémentaire sans lysine et allégé en tryptophane, cet apport peut être poursuivi mais doit être renforcé par une maltodextrine. Le patient doit être revu toutes les deux heures.

Traitement d'urgence à l'hôpital

Si le patient souffre de vomissements récurrents, de diarrhées récurrentes, d'apport nutritionnel réduit, de poussées de fièvre ou de signes neurologiques inquiétants, une thérapie d'urgence à domicile comporte des risques et le patient doit être immédiatement transféré dans un centre des maladies métaboliques ou à l'hôpital le plus proche (de préférence sous la supervision d'un centre des maladies métaboliques).

Arrivé à l'hôpital, l'enfant doit être immédiatement examiné et évalué, puis le traitement doit démarrer.

Le Tableau 4 présente un récapitulatif des meilleures pratiques recommandées au vu de l'expérience clinique du GDG.

Tableau 4 Traitement d'urgence à l'hôpital (protocole proposé par le GDG)

A. Perfusions intraveineuses		
Glucose	Âge (ans)	Glucose (g/kg par jour par voie intraveineuse)
	0-1	(12-) 15
	1-3	(10-) 12
	3-6	(8-) 10
	6-10	(6-) 8
	> 10	3-6
Insuline	En cas d'hyperglycémie >150 mg/dL (> 8 mmol/L) et/ou de glucosurie persistante, commencer par une perfusion d'insuline à 0,05 UI/kg/heure et ajuster le débit de perfusion en fonction du taux de glucose sérique.	
B. Apport en protéines		
Protéines naturelles	Interrompre l'apport pendant 24 à 48 heures maximum, puis l'augmenter progressivement jusqu'à atteindre la quantité nécessaire au traitement d'entretien au bout de 48 (-72) heures. S'il est prolongé de façon inadéquate, l'apport réduit en protéine augmente le risque de catabolisme protéique.	
Mélanges AA ^a	S'ils sont tolérés, les mélanges d'acides aminés sans lysine et allégés en tryptophane doivent être administrés par voie orale ou par sonde naso-gastrique, conformément à la thérapie d'entretien (voir Tableau 1 également).	
C. Pharmacothérapie		
L-carnitine	I.V. à (50-) 100 (-200) mg/kg par jour ajusté à la dose par voie orale (voir Tableau 1)	
Antipyrétiques	Si la température du corps dépasse 38,5°C (101 F), des antipyrétiques tels l'ibuprofène ou le paracétamol (10-15 mg/kg par dose pour chacun, à raison de 3-4 doses par jour, dose quotidienne maximale : 60 mg/kg de poids corporel) doivent être administrés.	
Bicarbonate de sodium	En cas d'acidose, une alcalinisation des urines facilite également l'excrétion urinaire d'acides organiques.	
D. Surveillance		
Sang	Glucose, gaz du sang, électrolytes, calcium, phosphate, formule sanguine complète, créatinine, azote uréique, protéine C-réactive, acides aminés ^b , carnitine, hémoculture (le cas échéant), amylase/lipase ^c , créatine kinase ^c .	
Urines	Corps cétoniques, pH	
Signes vitaux	Fréquence cardiaque, tension artérielle, température, diurèse; échelle de Glasgow en cas de niveau réduit de conscience; évaluation des signes neurologiques (hypotonie, irritabilité, rigidité, dystonie)	
^a Les mélanges d'acides aminés sans lysine et allégés en tryptophane doivent être complétés par des minéraux et des micronutriments.		
^b Pendant la phase de convalescence.		
^c En cas de maladie grave pour détecter une pancréatite (amylase/lipase) ou une rhabdomyolyse (créatine kinase).		

Traitement d'urgence après l'âge de 6 ans

Bien que les épisodes d'encéphalopathie soient extrêmement rares, voire inexistantes après l'âge de six ans, on ne peut pas pour autant en conclure que les maladies fébriles, la chirurgie et l'immunisation ne comportent pas de danger pour ce groupe d'âge.

Recommandation n°10. Un traitement d'urgence chez les enfants âgés de plus de six ans doit être envisagé au moins en cas de maladie grave. Il doit être administré selon les mêmes modalités que chez les enfants de 0 à 6 ans et adapté à chaque patient (GCP).

Prise en charge des complications neurologiques :

Les principales complications neurologiques liées à l'acidurie glutarique se traduisent par la manifestation de mouvements anormaux complexes et d'une hémorragie sous-durale. Des crises d'épilepsie et des kystes arachnoïdiens peuvent également être observés.

• Prise en charge des mouvements anormaux

Une lésion striatale se manifeste par un tableau clinique variable. Une dystonie, venue généralement se superposer à une hypotonie axiale, constitue généralement le symptôme extrapyramidal dominant.

Avec l'âge, ce trouble tend à évoluer d'une dystonie fixée à une dystonie mobile, et à être associé à une maladie de Parkinson akinétique rigide. La prévention de la dystonie fixée et des déformations des articulations est possible par la physiothérapie et l'ergothérapie, ainsi que par des traitements pharmacologiques et chirurgicaux.

Recommandation n°11. *Chez tous les patients souffrant d'acidurie glutarique de type 1, une évaluation neurologique doit être réalisée par un neuropédiatre et/ou par un neurologue par la suite afin de définir précisément le type et la gravité des mouvements anormaux. En outre, des diététiciens, physiothérapeutes, ergothérapeutes, orthopédistes, kinésithérapeutes, orthophonistes et spécialistes de l'aide à la communication doivent être consultés en vue d'un accompagnement pluridisciplinaire aux enfants présentant des mouvements anormaux (GCP).*

○ *Échelles cliniques de la dystonie*

Une évaluation objective des troubles moteurs complexes chez les patients présentant ces symptômes est importante pour déterminer l'efficacité du traitement et pour ajuster la posologie des médicaments.

Cependant, une étude a démontré les limites de l'utilisation de l'échelle d'évaluation de dystonie Barry-Albright, qui semble avoir sous-estimé la gravité des troubles moteurs chez les nourrissons et les jeunes enfants.

○ *Traitement médicamenteux*

Chez les patients présentant une acidurie glutarique de type 1, les troubles moteurs sont très difficiles à traiter, et nombre des médicaments utilisés n'ont pas été systématiquement étudiés.

Des études antérieures ont démontré que le baclofène et les benzodiazépines avaient des effets positifs sur la majorité des patients souffrant de troubles moteurs, et ces médicaments sont recommandés en traitement de première intention.

Baclofène

Le baclofène est généralement utilisé dans le traitement symptomatique de la spasticité, ainsi que dans le traitement à long terme de la dystonie chez les sujets atteints d'acidurie glutarique de type 1. Associé au diazépam, le baclofène est le médicament le plus utilisé et le plus efficace pour l'acidurie glutarique de type 1, présentant des effets positifs chez 85 % des patients symptomatiques.

Par voie orale, le baclofène doit être administré selon des doses conformes aux recommandations générales. Une administration intrathécale de baclofène s'est avérée concluante chez un petit nombre d'enfants atteints de dystonie grave et réduit le risque de sédation excessive.

Benzodiazépines

Le diazépam (effet positif sur plus de 90% des patients symptomatiques) et le clonazépam se sont avérés concluants dans le traitement de la dystonie. Les doses doivent être administrées conformément aux recommandations générales. Chez les patients dont la gravité des symptômes est très variable, le dosage doit être ajusté quotidiennement dans une plage donnée. Un traitement intermittent peut être nécessaire pour prévenir la tachyphylaxie.

Si les patients ne réagissent pas au baclofène et/ou aux benzodiazépines, ou s'ils présentent des effets indésirables, des anticholinergiques doivent être envisagés en traitement de seconde intention.

Anticholinergiques

Le trihexyphénidyle peut s'avérer efficace pour traiter les symptômes dystoniques, mais il existe peu de rapports sur son utilisation dans le cadre de l'acidurie glutarique de type 1. Chez les enfants, le trihexyphénidyle a été principalement utilisé comme traitement symptomatique de la paralysie cérébrale dystonique.

Bien que les adolescents et les adultes semblent mieux réagir au traitement par le trihexyphénidyle, ce traitement peut également être efficace et sans danger chez les enfants, à condition de laisser passer un temps de réaction suffisant et d'augmenter les doses progressivement.

Cependant, les effets secondaires sont fréquents et peuvent aggraver les symptômes chez les patients qui présentent une forme de dystonie hyperkinétique, tel qu'observé dans le cas de l'acidurie glutarique de type 1.

En règle générale, les effets indésirables tels qu'une vision floue et une sécheresse buccale sont provisoires. Les déficits de mémoire et la confusion persistent souvent et nécessitent de réduire la dose. Une tonométrie oculaire régulière est recommandée chez les patients adultes.

Toxine botulique

La toxine botulique de type A peut s'avérer utile pour prévenir une luxation de la hanche et une dystonie invalidante des membres. Certains patients peuvent acquérir une immunité contre la toxine, ce qui empêche la poursuite du traitement. C'est pourquoi, la toxine botulique est généralement administrée tous les trois à six mois, pour limiter la formation d'anticorps contre cette toxine.

Médicaments pour les mouvements anormaux dont les bienfaits n'ont pas été prouvés ou qui comportent des effets indésirables

Certains anti-épileptiques ont été utilisés par le passé : le vigabatrine et le valproate ont eu peu d'effets (ex. : un bienfait thérapeutique a été constaté chez 10-25% des patients symptomatiques). Le vigabatrine a potentiellement des effets indésirables graves (perte du champ visuel périphérique). Le valproate peut réellement favoriser les troubles du rapport acétyl-coenzyme A / coenzyme A de la mitochondrie. Par conséquent, le valproate et le vigabatrine ne doivent pas être utilisés pour le traitement des mouvements anormaux liés à l'acidurie glutarique de type 1. La carbamazépine s'est systématiquement et clairement avérée inefficace. Aucune amélioration du syndrome extrapyramidal n'a été observée avec la L-DOPA. L'amantadine a été utilisée chez un nombre restreint de patients, mais aucune amélioration des mouvements anormaux n'a été constatée.

Recommandation n°12. Le baclofène et les benzodiazépines doivent être utilisés en traitement médicamenteux de première intention pour la dystonie focale et généralisée, en monothérapie ou combiné à d'autres médicaments. Le baclofène intrathécal doit être envisagé comme traitement supplémentaire pour la dystonie généralisée et la spasticité. Le trihexyphénydyle doit être envisagé en traitement de seconde intention pour la dystonie, notamment chez les adolescents et les adultes. La toxine botulique de type A doit être envisagée en traitement d'appoint de la dystonie focale grave (grade D).

o Neurochirurgie

Des interventions de neurochirurgie stéréotaxique (pallidectomie) dans des cas de dystonie grave généralisée ont été enregistrées pour trois patients.

Pour deux des patients, les résultats observés ont été insatisfaisants, tandis qu'une amélioration à court terme des symptômes dystoniques a été décrite pour l'un d'entre eux. Aucun résultat de stimulation cérébrale profonde du globus pallidus interne n'a encore été rapporté chez les patients atteints de dystonie liée à une acidurie glutarique de type 1.

• Traitement anti-épileptique

L'épilepsie n'est pas un symptôme majeur de l'acidurie glutarique de type 1, bien que des crises ponctuelles aient été observées lors d'épisodes d'encéphalopathie aigus. Un enfant a cependant présenté des crises d'épilepsie comme unique symptôme, mais les mouvements dystoniques peuvent être confondus avec ce type de crise.

Aucune étude n'a comparé l'efficacité relative des agents anti-épileptiques pour l'acidurie glutarique de type 1. Cependant, comme mentionné précédemment, le valproate n'est pas recommandé en raison de ses effets potentiels sur la fonction mitochondriale.

Recommandation n°13. Le diagnostic, le choix de la thérapie médicamenteuse anti-épileptique et la prise en charge des crises d'épilepsie dans les cas d'acidurie glutarique de type 1 doivent être conformes aux directives actuelles – hormis en ce qui concerne l'utilisation du valproate, qui doit être exclu avec cette maladie. Le diagnostic d'épilepsie et le choix des médicaments anti-épileptiques doivent être assurés par un neuropédiatre ou un pédiatre spécialisé en épilepsie infantile. Les patients épileptiques adultes doivent être suivis et une thérapie anti-épileptique doit être supervisée par un neurologue pour adultes (GCP).

• Hémorragie sous-durale et kystes arachnoïdiens

Diagnostic

Une hémorragie sous-durale peut se déclencher à tout âge chez un patient atteint d'acidurie glutarique de type 1, mais le risque est plus élevé à l'âge où la macrocéphalie est maximale, c'est-à-dire à durant la petite

enfance. Des traumatismes crâniens légers avec déchirure des veines cortico-durales dilatées pourraient constituer un mécanisme sous-jacent. On ne connaît pas la fréquence exacte de l'hémorragie sous-durale, car les patients affectés peuvent ne présenter aucun symptôme. Chez les patients souffrant d'acidurie glutarique de type 1, l'hémorragie sous-durale peut être confondue avec le syndrome du bébé secoué et vice versa. Des kystes arachnoïdiens bitemporaux ont été décrits chez certains patients atteints et ces symptômes doivent entraîner une forte suspicion d'acidurie glutarique de type 1. En revanche, les kystes arachnoïdiens unilatéraux sont rares dans cette maladie.

Recommandation n°14. Un dépistage d'acidurie glutarique de type 1 doit être réalisé chez l'enfant en cas d'hémorragie sous-durale et/ou de kystes arachnoïdiens bitemporaux, notamment s'ils s'accompagnent d'une macrocéphalie et de troubles moteurs (grade D).

Recommandation n°15. L'acidurie glutarique de type 1 doit être exclue en cas de suspicion de syndrome de bébé secoué, conformément aux recommandations de dépistage sélectif (voir aussi recommandation n°5, Fig. 1) (grade D).

Neurochirurgie

Des interventions chirurgicales ont été pratiquées sur un nombre restreint de patients affectés présentant des kystes arachnoïdiens et une hémorragie sous-durale.

Chez la majorité de ces patients, les résultats neurologiques se sont avérés médiocres, ou parfois les symptômes neurologiques se sont même dégradés de façon importante dans le cadre de l'intervention neurochirurgicale. Ce type d'intervention peut notamment précipiter un épisode d'encéphalopathie chez les patients non diagnostiqués ne suivant aucun traitement métabolique spécifique.

L'hémorragie sous-durale peut diminuer sans intervention neurochirurgicale.

Recommandation n°16. Une intervention neurochirurgicale pour les kystes arachnoïdiens et les hémorragies sous-durales chez les patients affectés doit être réalisée avec une grande prudence et en étroite consultation avec un spécialiste en neurochirurgie pédiatrique (grade D).

La prise en charge métabolique pendant et après une intervention chirurgicale doit être basée sur les recommandations relatives au traitement métabolique et supervisée par un spécialiste des maladies métaboliques (voir également les recommandations n°6 à 10).

Suivi du traitement :

• Méthodes d'investigation

○ Principaux objectifs

Un suivi régulier du traitement a pour objectif d'évaluer son efficacité et d'identifier les complications ou les effets secondaires. Le suivi des enfants doit également comprendre une évaluation du développement psychomoteur et de la croissance.

En règle générale, le suivi doit inclure les examens qui influencent les décisions thérapeutiques et avoir une approche globale préventive. Cependant, il n'existe actuellement aucun marqueur fiable permettant de prédire l'évolution de l'acidurie glutarique de type 1.

○ Suivi clinique

Le suivi clinique doit inclure toute une gamme de contrôles fréquents : examens pédiatriques généraux (ex. : mesures anthropométriques, étapes de développement), examens neurologiques et tests psychologiques spécifiques.

Il peut arriver que les capacités cognitives générales soient globalement normales, mais que des déficits subtils soient observés chez certains patients, notamment dans le développement du langage et la motricité fine. Une évaluation par des pédiatres généralistes, des spécialistes en maladies métaboliques et des diététiciens dans un centre des maladies métaboliques doit être réalisée de façon cohérente dans le cadre du suivi des patients.

En outre, d'autres spécialistes devront éventuellement être consultés si nécessaire (ex. : neurologues pédiatres, psychologues, kinésithérapeutes).

Recommandation n°17. Le traitement doit être accompagné d'un suivi professionnel régulier. Quel que soit l'âge du patient, le suivi doit être renforcé en cas de complication (liée à la maladie ou au traitement) ou de non- adhésion au traitement (GCP).

○ *Analyses biochimiques de routine*

Le Tableau 5 récapitule les meilleures pratiques recommandées selon l'expérience clinique du GDG pour le bilan biochimique de routine dans le cadre de l'acidurie glutarique de type 1. Actuellement, il n'existe aucun marqueur biochimique fiable utile pour le suivi du traitement d'entretien de l'acidurie glutarique de type 1, et les spécialistes émettent des opinions très différentes.

Tableau 5 Suivi biochimique de routine pour l'acidurie glutarique de type 1 (programme de base proposé par le GDG)				
Paramètre	Raison	Fréquence par âge		
		0-2 ans	2-6 ans	> 6 ans
Acides aminés (plasma)	État nutritionnel general	Tous les 1-2 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6-12 mois
Tryptophane (plasma; HPLC)	Déplétion en tryptophane	Chez les enfants présentant des troubles alimentaires ; ou si le tableau clinique suggère une déplétion en tryptophane ; ou si les compléments en acides aminés ne contiennent pas de tryptophane.		
Carnitine (plasma ou serum)	Prévention de la déplétion, contrôle de l'adhésion au traitement	Tous les 1-2 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6-12 mois
Formule sanguine complète, ferritine	Surveillance de routine, prévention de la déplétion en fer, acide folique ou cobalamine	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6-12 mois
Albumine	État nutritionnel general	Si l'état nutritionnel est inquiétant ou chez les enfants présentant des troubles alimentaires		
Calcium, phosphate, phosphatase alcaline	État osseux, contrôle	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
Transaminases	Surveillance de routine	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois

· Si une minéralisation osseuse inadéquate est suggérée, des examens supplémentaires sont nécessaires (ex. : état de vitamine D, hormone parathyroïdienne, examens radiologiques pour déterminer la densité et l'âge osseux).

Acides organiques

Une réduction des concentrations d'acide glutarique et d'acide 3- hydroxyglutarique dans les urines a été constatée chez les patients présentant des excréctions d'acide glutarique élevées et suivant un traitement nutritionnel, mais généralement pas chez les patients présentant des excréctions d'acide glutarique faibles.

Actuellement, aucune corrélation n'est prouvée entre les concentrations d'acide glutarique et d'acide 3- hydroxyglutarique dans les urines et l'évolution clinique à long-terme de la maladie.

Recommandation n° 18. L'analyse du taux d'acide glutarique et d'acide 3- hydroxyglutarique dans les urines ne fournit pas d'informations utiles pour le suivi du traitement (grade D).

Acides aminés

Une analyse de tous les acides aminés essentiels présents dans le plasma permet d'assurer que l'alimentation n'est pas compromise chez les patients suivant un traitement nutritionnel et chez les enfants présentant des troubles de l'alimentation.

Le taux de tryptophane doit être déterminé au moyen d'une analyse spéciale par HPLC (ou une analyse par MS/MS), car une analyse classique des acides aminés n'est pas satisfaisante.

Recommandation n°19. Les acides aminés présents dans le plasma (analyse post-prandiale, de préférence 3-4 h après le repas) doivent être surveillés lors du traitement nutritionnel (grade D).

Taux de carnitine

L'apport complémentaire en L-carnitine aide à prévenir la déplétion secondaire en carnitine libre, et il semblerait qu'il contribue également à améliorer les résultats obtenus.

Le taux plasmatique de carnitine peut être déterminé au moyen d'une analyse par HPLC ou MS/MS, et constitue un indicateur précieux. Une analyse MS/MS sur des spots de sang séché s'avère également utile pour détecter une déplétion secondaire en carnitine, bien qu'elle soit moins fiable que l'analyse de plasma.

Recommandation n°20. Le taux plasmatique de carnitine doit être surveillé chez l'ensemble des patients, afin de détecter une éventuelle déplétion secondaire en carnitine (grade D).

Profil d'acyl-carnitine

L'analyse de glutaryl carnitine (C5DC) et d'autres acylcarnitines présents dans les spots de sang séché a peu de valeur dans le cadre d'un contrôle biochimique normal. Le C5DC augmentera nettement au début de la prise de L-carnitine complémentaire.

o Analyses biochimiques complémentaires

D'autres analyses peuvent être utiles dans le cadre du suivi de routine : formule sanguine complète, albumine, calcium, phosphate, niveau de vitamine D, ferritine et transaminases sériques.

Suivi biochimique lors des maladies aiguës

Les vomissements, les diarrhées et l'apport réduit en éléments nutritifs et en liquides augmentent le risque de déshydratation, d'anomalies des niveaux d'électrolytes, d'acidose et d'épisodes d'encéphalopathie extrêmement aigus par la suite.

Les déséquilibres du métabolisme, de l'hydratation et des électrolytes sériques, ainsi que les complications, doivent être identifiés lors de l'admission à l'hôpital et le traitement d'urgence doit être adapté en conséquence.

o Suivi neuroradiologique

Une IRM crânienne chez les patients affectés permet souvent de mettre en évidence un schéma caractéristique de modifications de la matière grise et blanche et d'anomalies au niveau des espaces contenant le LCS (liquide cérébro-spinal), qui doivent entraîner une forte suspicion de diagnostic d'acidurie glutarique de type 1 (Tableau 4 suppl.).

Cependant, les anomalies striatales et extra-striatales peuvent être extrêmement variables et évoluer de différentes façons à des vitesses très inégales. Les examens IRM, notamment ceux basés sur les techniques d'imagerie par écho planar et la méthode des échos de spin, ou encore sur les cartes de coefficient de diffusion apparent, détectent les lésions striatales plus tôt et de façon plus fiable que la tomodensitométrie. Certaines de ces modifications neuroradiologiques peuvent également être détectées par échographie, et ce, dès le dernier trimestre de grossesse.

L'intérêt des examens IRM en série n'est pas démontré et n'est pas considéré comme essentiel dans le suivi régulier. Tant que la fontanelle est ouverte, une échographie crânienne peut être utilisée à la place (mais ne permettra peut-être pas de détecter un hygroma).

Recommandation n°21. Les examens neuroradiologiques doivent être réalisés en cas de détérioration neurologique, mais ils ne sont généralement pas recommandés dans le cadre d'un suivi régulier (GCP).

Bien que de nombreuses questions subsistent concernant la pathogénèse et le traitement de l'acidurie glutarique de type 1, la publication de la première version de ce guide a été très instructive. Des études générales et cliniques, ainsi qu'un enregistrement assidu de l'histoire naturelle de la maladie chez de nombreux patients, ont permis d'améliorer l'évolution de la maladie. Ces améliorations apportées à nos connaissances et à la qualité des données probantes quant au traitement de l'acidurie glutarique de type 1 ont été intégrées dans cette version révisée des recommandations.

Cependant, malgré les récents progrès, d'autres études seront nécessaires pour évaluer l'évolution de la maladie à long terme, pour mieux caractériser les patients atypiques et développer des algorithmes diagnostiques fiables pour les patients présentant un phénotype de faible excrétion. Davantage de données probantes concernant la prise en charge nutritionnelle et le suivi du traitement sont également nécessaires. Les résultats de ces données et d'autres études permettront d'augmenter la fiabilité des preuves utilisées pour les futures recommandations, ce qui, nous l'espérons, améliorera à long terme l'évolution de l'acidurie glutarique de type 1 chez tous les patients.

Remerciements :

Nous tenons à remercier Eileen R. Naughten pour sa contribution précieuse à l'élaboration du guide.

Informations concernant le financement :

Cette publication s'inscrit dans le cadre du projet « EIMD », qui a bénéficié du financement de l'Union européenne, dans le cadre du Programme de Santé.

Le développement du guide relatif à l'acidurie glutarique de type 1 (AG-1) a également été soutenu par le Ministère fédéral allemand de l'éducation et des sciences et par la fondation « Kindness for Kids » à Munich, en Allemagne. Milupa Metabolics, SHS International, Applied Nutrition, Nutricia et Vitaflo ont été les sponsors des réunions relatives à ces directives.

Les auteurs confirment l'indépendance des sponsors. Le contenu de cet article n'a pas été influencé par les sponsors.

Avis de non responsabilité :

Ce guide ne saurait constituer une norme de traitement. Les normes de traitement sont déterminées au vu de toutes les données cliniques disponibles pour un cas individuel et sont susceptibles d'être modifiées à mesure que les connaissances scientifiques, les progrès technologiques et les modèles évoluent.

L'adhésion aux recommandations du guide ne saurait garantir un diagnostic correct, ni des résultats satisfaisants dans tous les cas. Les recommandations ne sauraient être considérées comme une liste exhaustive de toutes les méthodes adaptées d'élaboration de diagnostic et de traitement ni comme excluant d'autres méthodes acceptables destinées aux mêmes résultats.

Les décisions finales incombent au personnel de santé compétent responsable des décisions cliniques concernant une procédure clinique spécifique ou un plan de traitement. Les décisions ne doivent être prises qu'après avoir discuté des différentes options avec le patient et sa famille, au vu du diagnostic et des différentes possibilités de traitement.

Libre accès :

Cet article est diffusé selon les conditions de distribution non commerciales *Creative Commons Attribution Noncommercial License*, qui autorisent toute utilisation, toute distribution, toute reproduction sur un quelconque support à des fins non commerciales, à condition que les sources et les auteurs originaux soient mentionnés.