

# GUIDELINE

Proposition de recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des personnes atteintes d'acidurie glutarique de type 1

**DEUXIEME REVISION**

## Contenu

<b>Auteurs</b> .....	1
<b>Traduction de l'anglais</b> .....	1
<b>Texte Original</b> .....	1
<b>Résumé</b> .....	2
<b>Abréviations</b> .....	3
<b>Introduction</b> .....	4
<b>Méthodes</b> .....	6
Développement du Guideline .....	6
<b>Procédure de consensus</b> .....	8
<b>Revue systématique de la littérature</b> .....	8
<b>Classement des recommandations</b> .....	8
<b>Niveaux de recommandations (selon SIGN et GRADE)</b> .....	9
<b>Recommandations et précisions</b> .....	10
<b>Avis de non-responsabilité</b> .....	10
<b>Modifications depuis la première révision de 2011</b> .....	10
<b>Méthodes diagnostiques</b> .....	11
<b>Diagnostics différentiels</b> .....	11
<b>Dépistage néonatal</b> .....	11
<b>Confirmation d'un résultat de dépistage positif</b> .....	12
<b>Bilan diagnostique ciblé en raison de signes cliniques évocateurs</b> .....	13
<b>Traitement métabolique d'entretien</b> .....	16
<b>Début du traitement</b> .....	16
<b>Efficacité du traitement</b> .....	16
<b>Traitement diététique</b> .....	16
<b>Pharmacothérapie</b> .....	20
<b>Traitement d'urgence</b> .....	21
<b>Principes</b> .....	21
<b>Traitement d'urgence</b> .....	21
<b>Traitement d'urgence sans hospitalisation</b> .....	22
<b>Traitement d'urgence avec hospitalisation</b> .....	22
<b>Traitement d'urgence après l'âge de 6 ans</b> .....	23
<b>Prise en charge de la grossesse et du péripartum chez les femmes atteintes d'AG1</b> .....	23
<b>Complications neurologiques</b> .....	24
<b>Prise en charge des mouvements anormaux</b> .....	24
<b>Échelles cliniques de la dystonie</b> .....	25
<b>Traitement médicamenteux</b> .....	26
<b>Traitement anti-épileptique</b> .....	27
<b>Neurochirurgie</b> .....	27
<b>Suivi</b> .....	28
<b>Principaux objectifs</b> .....	28
<b>Suivi clinique</b> .....	28
<b>Suivi biochimique</b> .....	30
<b>Suivi biochimique lors des maladies aiguës</b> .....	31
<b>Suivi neuroradiologique</b> .....	31
<b>Diagnostics de développement des fonctions motrices et psychologiques</b> .....	32
<b>Qualité de vie</b> .....	33
<b>Procédures générales pour les soins médicaux</b> .....	34
<b>Passage à la médecine adulte et traitement à long terme</b> .....	34

<b>Remerciements</b> .....	<b>35</b>
<b>Références</b> .....	<b>36</b>

## **Auteurs**

Nikolas Boyl<sup>1</sup> • Chris Mühlhausen<sup>2</sup> • Esther M. Maier<sup>3</sup> • Jana Heringer<sup>1</sup> • Birgit Assmann<sup>1</sup> • Peter Burgard<sup>1</sup> • Marjorie Dixon<sup>4</sup> • Sandra Fleissner<sup>3</sup> • Cheryl R. Greenberg<sup>5,6</sup> ; Inga Harting<sup>1,7</sup> • Georg F. Hoffmann<sup>1</sup> • Daniela Karall<sup>8</sup> • David M. Koeller<sup>9</sup> • Michael B. Krawinkel<sup>10</sup> • Jürgen G. Okun<sup>1</sup> • Thomas Opladen<sup>1</sup> • Roland Posset<sup>1</sup> • Katja Sahm<sup>1</sup> • Johannes Zschocke<sup>11</sup> • Stefan Kölker<sup>1</sup> • Autres contributeurs individuels

Texte original reçu le : 3 août 2016 / Révisé le : 18 octobre 2016 / Accepté le : 19 octobre 2016

## **Traduction de l'anglais**

le / / par

## **Texte Original**

disponible dans le Journal of Inherited Metabolic Disease, January 2017, Volume 40, Issue 1, pp.75-101

Ou sur le site : <http://www.spdm.org.pt/media/1374/glutarica-tipo-i-pdf.pdf>

---

<sup>1</sup> Centre for Child and Adolescent Medicine, Department of General Paediatrics, Division of Neuropaediatrics and Metabolic Medicine, University Hospital Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430, D-69120 Heidelberg, Allemagne

<sup>2</sup> University Children's Hospital, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg, Allemagne

<sup>3</sup> Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University of Munich, University of Munich Medical Centre, Munich, Allemagne

<sup>4</sup> Dietetics, Great Ormond Street Hospital for Children, NHS Foundation Trust, London, Royaume-Uni

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, Children's Hospital Health Sciences Centre and University of Manitoba, Winnipeg, MB R3A 1R9, Canada

<sup>6</sup> Department of Biochemistry and Medical Genetics, Children's Hospital Health Sciences Centre and University of Manitoba, Winnipeg, MB R3A 1R9, Canada

<sup>7</sup> Department of Neuroradiology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

<sup>8</sup> Clinic for Paediatrics I, Inherited Metabolic Disorders, Medical, University of Innsbruck, Innsbruck, Autriche

<sup>9</sup> Department of Molecular & Medical Genetics, Oregon Health & Science University, Portland, OR, États-Unis

<sup>10</sup> Justus Liebig University Giessen, Institute of Nutritional Science, Giessen, Allemagne

<sup>11</sup> Division of Human Genetics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Autriche

## **Résumé**

L'acidurie glutarique de type 1 (AG1; synonyme d'acidémie glutarique de type 1) est une maladie métabolique génétique orpheline liée à un déficit en glutaryl-coenzyme A (CoA) déshydrogénase qui intervient dans la voie catabolique commune à la L-lysine, à la L-hydroxylysine et au L-tryptophane. Cette anomalie enzymatique se traduit par l'accumulation d'acides glutariques, d'acides 3-hydroxyglutariques et glutaconiques, et de glutaryl carnitine dans les tissus corporels, pouvant être détectée de manière fiable par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (acides organiques) et par spectrométrie de masse en tandem (acylcarnitines).

La plupart des patients non traités porteurs d'une acidurie glutarique de type 1 souffrent d'épisodes d'encéphalopathie aigus au cours des six premières années de leur vie. Ces crises sont déclenchées par une maladie infectieuse, une réaction fébrile à un vaccin et une intervention chirurgicale. Ces épisodes provoquent des lésions striatales entraînant des mouvements anormaux et, en conséquence, un taux de mortalité et de morbidité élevé. Chez certains patients, la maladie neurologique peut se développer à tout âge sans épisode cliniquement apparent.

De plus en plus de pays pratiquent le dépistage néonatal de l'AG1, dont le rapport coût-bénéfice s'avère positif. Le traitement métabolique, qui consiste en un régime pauvre en lysine (hypolysine), un apport complémentaire en carnitine et un traitement d'urgence renforcé en situation de catabolisme, est efficace et améliore les résultats neurologiques chez les patients diagnostiqués de façon précoce. Cependant, lorsqu'il est administré après l'apparition des symptômes, le traitement est moins efficace. Le régime alimentaire devient moins strict à partir de l'âge de 6 ans et doit être supervisé par un centre spécialisé dans les maladies métaboliques.

Le principal objectif de cette seconde révision des recommandations proposées est de réévaluer les précédentes recommandations (Kölker et al. *J Inherit Metab Dis* 30:5- 22, 2007b, *J Inherit Metab Dis* 34:677-694, 2011) et d'y apporter de nouveaux résultats de recherche, des aspects cliniques pertinents et le point de vue des personnes atteintes de la maladie.

## ***Abréviations***

AA	Acides aminés
MAA	Mélange d'acides aminés
C5DC	Glutaryl carnitine
DBS	Gouttes de sang séché
AG	Acide glutarique
AG1	Acidurie glutarique de type 1
GCDH	Glutaryl-Coenzyme A (CoA) déshydrogénase
CPG/SM	Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse
GRADE	Classement des recommandations, évaluation et développement (Grading of recommendations, assessment, development and evaluation)
GDG	Groupe de développement du Guideline
UI	Unité internationale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
SM/SM	Spectrométrie de masse en tandem
DNN	Dépistage néonatal
3-OH-GA	Acide 3-hydroxyglutarique
HSD	Hématome sous-dural
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (réseau écossais des recommandations intercollégiales)

## Introduction

L'acidurie glutarique de type 1 (AG1, OMIM no. 231670) est une maladie métabolique autosomique récessive du métabolisme de la lysine, dont l'incidence à l'échelle mondiale est estimée à 1/110 000 (Lindner et al. [2004](#); Kölker et al. [2007a](#)). Avant tout un trouble neurologique, l'AG1 est considérée comme une acidurie organique cérébrale liée à un déficit en glutaryl-coenzyme A (CoA) déshydrogénase (GCDH, EC 1.3.8.6). Cependant, de récentes publications remettent en cause cette idée, en démontrant que le système nerveux périphérique (Herskovitz et al. [2013](#)) et les reins peuvent également être impliqués au cours de l'évolution à long terme de la maladie (Kölker et al. [2015b](#)). 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 la dégradation du L-tryptophane, de la L-lysine et de la L-hydroxylysine (Fu et al. [2004](#); Greenberg et al. [1995](#)). Jusqu'à présent, 187 mutations pathogènes (confirmées ou probables) ont été publiées et recensées dans la base de données de mutations génétiques humaines HGMD (*Human Gene Mutation Database*) (données extraites le 18 avril 2016; Goodman et al. [1998](#); Zschocke et al. [2000](#)). 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-GA), d'acides glutaconiques et de glutaryl carnitine (C5DC). Ces métabolites peuvent être détectés dans les fluides corporels (urine, plasma, liquide cérébro-spinal [LCS]) et les tissus par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (CPG/SM) ou par spectrométrie de masse en tandem avec ionisation par électronébuliseur (ESI-SM/SM ; Baric et al. [1999](#); Chace et al. [2003](#)). Deux sous-groupes biochimiques de patients définis de façon arbitraire ont été décrits en fonction de leur excrétion urinaire de métabolites d'acide glutarique : ceux présentant une excrétion faible (« faibles excréteurs ») et ceux présentant un niveau d'excrétion élevé (Baric et al. [1999](#)). Les faibles excréteurs sont pour la plupart porteurs de mutations faux sens sur au moins un allèle de *GCDH*, ce qui entraîne une activité enzymatique résiduelle allant jusqu'à 30 % (Busquets et al. [2000](#); Goodman et al. [1998](#)). Les deux sous-groupes présentent une évolution clinique similaire et un risque élevé de développer des lésions striatales en l'absence de traitement (Christensen et al. [2004](#); Kölker et al. [2006](#)). Une récente étude neuroradiologique met en évidence une fréquence élevée d'anomalies de la substance blanche augmentant avec l'âge et des concentrations intracérébrales accrues d'AG et de 3-OH-GA détectées in vivo par spectroscopie des protons par résonance magnétique [<sup>1</sup>H-MRS] chez les patients présentant un haut niveau d'excrétion (Harting et al. [2015](#)). Cependant, la pertinence clinique de ces observations reste à déterminer.

Depuis la description de deux patients de référence en 1975 (Goodman et al. [1975](#)), plus de 500 individus atteints d'AG1 ont été signalés dans le monde. Nous savons que cinq isolats génétiques présentent une fréquence (jusqu'à 1/10) et une incidence (jusqu'à 1/250) élevées de porteurs : la communauté Amish du comté de Lancaster, en Pennsylvanie (États-Unis) (Morton et al. [1991](#)), la communauté autochtone Oji-Cree au Manitoba et en Ontario occidental (Canada) (Haworth et al. [1991](#)), les Irish Travellers en Irlande et au Royaume-Uni (Naughten et al. [2004](#)), la tribu indienne Lumbee en Caroline du Nord (États-Unis) (Basinger et al. [2006](#)), et les Xhosa et d'autres sous-groupes du peuple noir sudafricain (Van der Watt et al. [2010](#)).

Chez les nourrissons et les enfants en bas âge, on observe des symptômes neurologiques non spécifiques, tels que l'hypotonie musculaire et le retard de développement moteur, chez la moitié des porteurs d'AG1, tandis que les autres ne présentent pas de manifestations cliniques. La présence d'une macrocéphalie est fréquente (75 %), mais non spécifique, à la naissance ou peu de temps après (Bjugstad et al. [2000](#); Renaud [2012](#)). Compte tenu de la fréquence de 3 % de cas de macrocéphalie dans la population en générale, la valeur prédictive positive de la macrocéphalie pour l'acidurie glutarique de type 1 est faible. En l'absence de traitement, 80 à 90 % des enfants en bas âge développeront une maladie neurologique au cours d'une période vulnérable du développement du cerveau (entre 3 et 36 mois pour la plupart, et jusqu'à 72 mois pour certains cas recensés) après un épisode d'encéphalopathie aiguë. Cet épisode est souvent déclenché par une maladie fébrile intercurrente, une réaction fébrile à un vaccin ou une intervention chirurgicale (Hoffmann et al. [1991](#); Kölker et al. [2006](#)). La séquelle neurologique caractéristique de ce type de crise est une lésion striatale bilatérale aiguë, qui entraîne par la suite des mouvements anormaux complexes. Le taux de morbidité et de mortalité est élevé chez ces patients (Kyllerman et al. [2004](#); Kölker et al. [2006](#)). En revanche, le pronostic à long terme des patients diagnostiqués précocement est encourageant, bien que les taux de mortalité ne sont pas encore disponibles dans la mesure où le dépistage néonatal n'a commencé qu'à la fin des années 1990.

Deux autres types d'apparition des premiers signes cliniques ont été décrits. Les patients présentant une *apparition insidieuse* développent une maladie neurologique et une lésion striatale en l'absence d'épisodes d'encéphalopathie (Busquets et al. [2000](#); Hoffmann et al. [1996](#)). Bien que la fréquence de cette variante de la maladie doit être d'environ 10 à 20 % des porteurs symptomatiques (Kölker et al. [2006](#)), des études mettent en évidence des fréquences élevées dans certaines populations (Busquets et al. [2000](#); Strauss et al. [2007](#)). En outre, une apparition insidieuse de la maladie au sein des cohortes ayant eu un dépistage néonatal a été observée chez les individus qui ne suivent pas les recommandations nutritionnelles actuelles (Heringer et al. [2010](#)). Notamment, dans l'une des cinq cohortes génétiques, l'apparition insidieuse a disparu après une amélioration de la prise en charge nutritionnelle (Strauss et al. [2011](#); Kölker et al. [2012](#)). Les individus chez qui la maladie *apparaît tardivement* peuvent présenter des symptômes neurologiques non spécifiques, tels que des maux de tête, des vertiges, une démarche ataxique passagère, une perte de la motricité fine ou des évanouissements après l'effort physique, mais ne développent pas de lésion striatale. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) met en évidence des changements au niveau de la substance blanche périventriculaire (Bähr et al. [2002](#); Kulkens et al. [2005](#)). Cependant, il n'est pas clairement établi que ce sous-groupe proposé doit être considéré comme une entité propre. Il est à noter que des cas isolés de lésions cérébrales néoplasiques ont été rapportés chez des individus non traités chez qui la maladie est apparue tardivement (Herskovitz et al. [2013](#); Korman et al. [2007](#); Pierson et al. [2015](#)) et chez un adulte (Burlina et al. [2012](#)). Cependant, nous ne savons pas clairement si ces résultats sont fortuits ou si les adultes porteurs de l'AG1 présentent un risque accru de néoplasie (cérébrale), comme pour l'acidurie L2-hydroxyglutarique, une autre acidurie organique cérébrale (Patay et al. [2012](#)). La fréquence de l'épilepsie est plus élevée chez les porteurs de l'AG1, et les crises d'épilepsie peuvent même en être la première manifestation clinique (Kölker et al. [2015a](#); McClelland et al. [2009](#); Young- Lin et al. [2013](#); Zaki et al. [2014](#)). Comme première manifestation extracérébrale, une récente étude a observé une fréquence accrue d'insuffisance rénale chronique chez les adultes porteurs (Kölker et al. [2015b](#)), qui a également été mise en évidence sur un modèle de souris pour l'AG1 (Thies et al. [2013](#)).

Au cours des trente dernières années, des objectifs thérapeutiques ont été établis et optimisés. Comme pour d'autres aciduries organiques, le traitement diététique combiné à un apport complémentaire en L-carnitine par voie orale (traitement d'entretien) et un traitement d'urgence renforcé pendant les épisodes de maladie intercurrente constituent la base du traitement et ont considérablement réduit la fréquence des crises encéphalopathiques aiguës et des mouvements anormaux (maintenant de 10 à 20 % au lieu de 80 à 90 %) et, par conséquent, la morbidité et la mortalité des individus diagnostiqués de façon précoce (Boy et al. [2013](#); Couce et al. [2013](#); Heringer et al. [2010](#); Kölker et al. [2006](#), [2007a](#); Monavari and Naughten [2000](#); Strauss et al. [2003](#), [2007](#), [2011](#); Viau et al. [2012](#)).

L'AG1 est donc considérée comme une pathologie que l'on peut traiter. Cependant, comme aucune caractéristique ni aucun signe ou symptôme pathognomonique survenant avant l'épisode d'encéphalopathie n'ont été identifiés, il est difficile d'établir un diagnostic clinique précoce. Dans la mesure où la C5DC peut être détectée dans des gouttes de sang séché (DBS) grâce au dépistage néonatal (DNN) par SM/SM et où la thérapie précoce est efficace, l'AG1 a été incluse dans de nombreux programmes nationaux de DNN (Loeber et al. [2012](#)) – une stratégie de diagnostic dont le rapport coût-efficacité s'est avéré favorable (Pfeil et al. [2013](#)).

Bien que les résultats obtenus pour l'AG1 se sont améliorés au cours des vingt dernières années, des différences subsistent en matière de diagnostic et de prise en charge de la maladie. Le principal objectif de cette seconde révision des recommandations est de réévaluer les précédentes recommandations (Kölker et al. [2007b](#), [2011](#)), de formuler des recommandations révisées et, pour les nouveaux thèmes, d'émettre de nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge, en nous basant sur les preuves les plus fiables possibles, une expérience clinique pertinente et le point de vue des patients atteints.

## Méthodes

### Développement du Guideline

Le processus de développement d'un Guideline a débuté en 2003 et la première publication date de 2007 (Kölker et al. [2007b](#)). Une première révision a été publiée quatre ans plus tard (Kölker et al. [2011](#)) et s'appuie sur les résultats d'une étude de suivi prospective évaluant l'impact clinique des recommandations du Guideline. Il a été démontré que l'observance des recommandations thérapeutiques améliore de manière significative les résultats chez les patients dont le diagnostic d'AG1 a été établi grâce au DNN (Heringer et al. [2010](#)) – un résultat positif confirmé dans une autre cohorte (Strauss et al. [2011](#)). Cette seconde révision s'appuie sur les résultats d'une réunion organisée par le groupe de développement du guideline (GDG) le 27 novembre 2015 à Heidelberg. Les participants comprenaient un panel international de 15 spécialistes en métabolisme, neuropédiatrie, biochimie clinique, nutrition, neuroradiologie et psychologie, ainsi qu'un représentant d'un groupe de soutien aux patients atteints (Glutarazidurie e.V.). Le GDG a en outre reçu des informations d'experts internationaux externes. Un résumé des 17 recommandations et précisions de cette seconde révision figure au Tableau 1.

**Tableau 1** Résumé des recommandations et précisions de la seconde révision

Recommandation (R) / Précision (P)	Niveau de recommandation selon SIGN <sup>12</sup>
<i>Méthodes diagnostiques</i>	
R1 En cas de suspicion d'AG1, un bilan diagnostique, l'élaboration de plans de traitement, des informations appropriées et une formation pour les patients et leur famille doivent être assurés dans un centre spécialisé dans les maladies métaboliques. Les personnes atteintes doivent être transférées sans attendre dans un centre de ce type.	Fortement recommandé
R2 Tout résultat positif lors du DNN et tous signes cliniques, biochimiques et/ou neuroradiologiques évocateurs doivent être confirmés par un bilan diagnostique comprenant une analyse des quantités d'AG et de 3-OH-GA dans l'urine et/ou le sang et une analyse de la mutation du gène <i>GCDH</i> et/ou une analyse enzymatique <i>GCDH</i> dans les leucocytes ou les fibroblastes (fig. <a href="#">1</a> ).	Fortement recommandé
P1 L'AG1 maternelle doit être incluse dans les diagnostics différentiels si le DNN présente l'un des cas de figure suivants : (1) carnitine libre réduite ou (2) C5DC accrue, mais la confirmation du diagnostic chez l'enfant est négative, ou aucune autre explication adéquate aux résultats de dépistage initialement anormaux ne peut être trouvée.	—
R3 Chez les enfants présentant un HSD (y compris une suspicion de syndrome du bébé secoué) et/ou dont des collections de liquide bitemporal suggèrent une hypoplasie fronto-temporale et/ou des kystes arachnoïdiens, un bilan diagnostique s'appuyant sur l'algorithme du bilan diagnostique ciblé (Fig. <a href="#">1</a> ) est fortement recommandé.	Fortement recommandé
P2 L'HSD est généralement découvert en combinaison avec d'autres anomalies neuroradiologiques caractéristiques de l'AG1 (ex. : hypoplasie fronto-temporale, espaces sous-arachnoïdiens élargis, etc., Tableau compl. <a href="#">3</a> ). Un HSD isolé sans ces anomalies	—

**12** SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, C5DC Glutaryl carnitine, GCDH Glutaryl-coenzyme A (CoA) déshydrogénase, LCR Liquide céphalo-rachidien, HSD Hématome sous-dural, MAA Mélange d'acides aminés, AG Acide glutarique, 3-OH-GA Acides 3-hydroxyglutariques, AGI Acidurie glutarique de type 1. Le niveau de recommandation est indiqué uniquement pour les recommandations (R) ; les données de base disponibles pour les précisions (P) sont limitées, mais le groupe de développement du Guideline les considère comme essentielles aux bonnes pratiques cliniques.

caractéristiques n'est pas évocateur d'AG1 et ne doit pas donner lieu à un bilan diagnostique ciblé.

#### *Traitement métabolique d'entretien*

- R4 Un traitement métabolique et un suivi régulier doivent être mis en place par une équipe interdisciplinaire dans un centre spécialisé dans les maladies métaboliques. Fortement recommandé
- P3 Tout résultat positif lors du DNN et tous signes cliniques, biochimiques et/ou neuroradiologiques évocateurs doivent être confirmés par un bilan diagnostique comprenant une analyse des quantités d'AG et de 3-OH-GA dans l'urine et/ou le sang et une analyse de la mutation du gène *GCDH* et/ou une analyse enzymatique *GCDH* dans les leucocytes ou les fibroblastes (Fig. 1).
- R5 Un régime hypolysine complété par la prise de mélanges d'acides aminés essentiels allégés en tryptophane et sans lysine est fortement recommandé pour le traitement diététique jusqu'à l'âge de 6 ans. Fortement recommandé
- R6 Après l'âge de 6 ans, le traitement diététique doit suivre un protocole de contrôle des protéines adapté à l'âge et basé sur des niveaux sûrs d'apport en protéines. Les changements de régime alimentaire nécessitent un conseil nutritionnel régulier. Recommandé
- R7 Un apport complémentaire en L-carnitine doit être administré à vie afin de maintenir à un niveau normal la concentration plasmatique de L-carnitine libre. Recommandé

#### *Traitement d'urgence*

- R8 Il est fortement recommandé de débiter le traitement d'urgence immédiatement et de l'appliquer rigoureusement lors de toute maladie fébrile, toute réaction fébrile à un vaccin ou toute prise en charge périopératoire pendant la période de vulnérabilité pour ce qui est des lésions striatales (jusqu'à l'âge de 6 ans). Fortement recommandé
- R9 Chez les enfants âgés de plus de 6 ans, un traitement d'urgence doit être envisagé en cas de maladie grave ou de prise en charge périopératoire. Il sera appliqué de la même manière que pour le groupe 0 à 6 ans et adapté selon l'individu. Recherche recommandée

#### *Complications neurologiques*

- R10 Les complications neurologiques (ex. : épilepsie, mouvements anormaux) ou neurochirurgicales (HSD) doivent être prises en charge par un neuropédiatre (plus tard un neurologue) et/ou un neurochirurgien en étroite collaboration avec le médecin métabolicien. Fortement recommandé

#### *Suivi*

- R11 L'efficacité thérapeutique doit faire l'objet d'un suivi régulier et doit être renforcée à n'importe quel âge si les symptômes évoluent, si de nouveaux symptômes apparaissent (liés à la maladie ou à la thérapie), ou en cas de suspicion de non-observance des recommandations. Pour les critères d'évaluation cliniques du suivi, voir les recommandations 13 à 17. Fortement recommandé
- R12 Après un traumatisme crânien, les patients AG1 doivent être hospitalisés et surveillés de près. Recommandé
- R13 L'analyse des concentrations urinaires d'AG et de 3-OH-GA ne doit pas être utilisée pour le suivi du traitement. Recommandé

R14	Chez les bébés et les enfants sous régime hypolysine, la quantité d'acides aminés dans le plasma doit être régulièrement contrôlée (analyse post-prandiale, de préférence 3 à 4 heures après le repas). Les concentrations de lysine et d'autres acides aminés essentiels doivent être maintenues dans la fourchette normale.	Fortement recommandé
R15	Le taux plasmatique de carnitine doit être surveillé régulièrement chez tous les patients AG1.	Recommandé
R16	Des explorations neuroradiologiques doivent être réalisées en cas de signes de détérioration neurologique.	Recommandé
R17	Les fonctions neuropsychologiques (ex. : intelligence/quotient de développement, fonctions motrices, langage) doivent être évaluées régulièrement pour détecter de manière précoce tout déficit spécifique et permettre une intervention appropriée.	Recommandé
S4	Les conséquences psychosociales du diagnostic et de la prise en charge de l'AG1 doivent être évaluées à la fois chez les individus porteurs et les membres de leur famille dans le cadre du suivi de routine.	—

---

### Procédure de consensus

La procédure de consensus interdisciplinaire a permis d'identifier des points clés déterminants à partir des recommandations de la première révision (Kölker et al. [2011](#)) et des nouvelles questions qui se sont posées depuis. Pour arriver à un consensus officiel, un processus de consensus structuré avec une modération neutre a été établi. Tous les points clés ont systématiquement été abordés par le GDG. Pour chaque recommandation, le niveau de consensus atteint (et de recommandation) englobe : (1) la formulation spécifique de la recommandation et (2) le contenu des tableaux associés. Un consensus a été atteint pour toutes les recommandations.

### Revue systématique de la littérature

Les données de base qui ont servi à l'élaboration de ce Guideline reprennent la méthodologie utilisée par le Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN ; URL : <http://www.sign.ac.uk>) et le classement GRADE (classement des recommandations, évaluation et développement, *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (Guyatt et al. [2011](#)). Les publications de 1975 à 2010 ont été utilisées pour la première revue, la ré-évaluation et la révision des directives (Kölker et al. [2011](#)). Les publications de 2011 à 2015 ont été utilisées pour une revue systématique à l'aide des bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, Medlink et du portail Orphanet. 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 soutien. Chaque groupe de travail a sélectionné et évalué la littérature avant de considérer les conclusions comme des preuves (Tableaux complémentaires 1 et 2).

### Classement des recommandations

Les méthodologies SIGN et GRADE consistent à examiner :

1. le niveau de preuve ;
2. l'expérience et la pertinence clinique ;
3. la balance bénéfices-inconvénients ;
4. les préférences globales et le point de vue des individus atteints, pour des recommandations susceptibles d'être adoptées et acceptées.

Au vu de ces paramètres, le GDG a d'abord évalué des niveaux de preuve (élevé, modéré, faible ou très faible) avant d'évaluer, en conséquence, les recommandations selon :

1. la cohérence des preuves ;

2. la pertinence clinique des critères d'évaluation ;
3. l'expérience clinique ;
4. la balance bénéfices-inconvénients ;
5. les préférences des personnes atteintes ;
6. les aspects éthiques, juridiques et économiques ;
7. la mise en pratique générale.

Pour un maximum de transparence, les informations concernant le niveau de preuve, la cohérence des preuves et la pertinence clinique qui ont été prises en compte lors de la conclusion sont indiquées pour chaque recommandation. Pour plus de détails, voir le tableau de données de la revue systématique de littérature (Tableau complémentaire 2).

### Niveaux de recommandations (selon SIGN et GRADE)

**Fortement recommandé / non recommandé** Les avantages l'emportent *clairement* / ne l'emportent *clairement* pas sur les effets indésirables :

1. Qualité élevée des preuves ;
2. Haut degré de certitude quant aux effets obtenus dans la pratique ;
3. Rares effets secondaires du traitement ;
4. Degré d'acceptation élevé chez les patients.

Dans certains cas, la mention « Fortement recommandé / non recommandé » a été attribuée malgré un niveau de preuve modéré ou faible, mais avec une pertinence clinique ou des bénéfices élevés pour les patients.

**Recommandé / non recommandé selon les conditions** Les avantages l'emportent *probablement* / ne l'emportent *probablement* pas sur les effets indésirables :

1. Données de base insuffisantes ;
2. Doute quant à l'ampleur de l'effet attendu dans la pratique ;
3. Nécessité d'équilibrer les bénéfices et les effets indésirables du traitement ;
4. Degrés d'acceptation variés chez les patients.

**Recherche recommandée ou Recommandé selon les conditions : utilisation limitée aux essais** La balance entre les bénéfices et les effets indésirables est serrée ou incertaine.

## **Recommandations et précisions**

Les recommandations préconisent des mesures spécifiques en fonction d'un certain niveau de preuve et/ou de facteurs cliniques, tandis que les précisions consistent en de brefs conseils qui ne reposent pas nécessairement sur des données prouvées mais sont considérés comme essentielles aux bonnes pratiques cliniques.

### **Avis de non-responsabilité**

Les présentes recommandations ne constituent pas une norme pour la prise en charge et le traitement des patients. Les normes de traitement sont définies sur la base de toutes les données cliniques disponibles et sont conditionnées par les progrès scientifiques. L'observance de ces recommandations ne garantit pas un diagnostic correct ni des résultats bénéfiques chez tous les patients. Des professionnels de santé expérimentés doivent mener des bilans cliniques finaux, notamment en discutant des différents diagnostics et choix thérapeutiques possibles avec les patients concernés et leurs familles. Cependant, ces recommandations fournissent une base rigoureuse pour prendre des décisions dans le cadre de la prise en charge clinique de l'AG1.

### **Modifications depuis la première révision de 2011**

À notre connaissance, aucune des recommandations figurant dans le précédent Guideline (Kölker et al. [2011](#)) ne s'est avérée invalide. Cependant, des changements ont été apportés au classement des recommandations. Ces changements sont basés sur de nouvelles preuves, la prise en compte de la pertinence et de l'expérience cliniques, le point de vue des patients et d'autres aspects de la méthodologie GRADE et de SIGN. Deux Recommandations (n° 12 et 17), et cinq Précisions ont été ajoutées au Guideline. Les précédentes Recommandations n° 11, 12, 13 et 16 ont été fusionnées en une seule (n° 10), et les précédentes Recommandations n° 2 et 3 ont été résumées pour constituer la Recommandation n° 2. Le nombre total de recommandations a ainsi été réduit, passant de 21 à 17.

## Méthodes diagnostiques

### Diagnostiques différentiels

Une activité enzymatique significativement réduite et/ou la détection de mutations pathogènes sur les deux allèles *GCDH* confirment le diagnostic d'AG1. Tous autres signes, symptômes et résultats d'analyse anormaux observés chez les patients touchés sont évocateurs mais ne confirment pas le diagnostic. Ces signes non spécifiques comprennent la macrocéphalie, l'encéphalopathie, la lésion des ganglions de la base, la maladie de la substance blanche, les mouvements anormaux tels que la dystonie et la chorée, les hémorragies rétiniennes et sous-durales, et des concentrations élevées d'AG, de 3-OH-GA et de C5DC dans les fluides corporels.

Les diagnostics différentiels phénotypiques de l'AG1 comprennent :

1. macrocéphalie familiale bénigne, hydrocéphalie communicante ;
2. maladies métaboliques associées à une macrocéphalie (ex. : maladie de Canavan) ;
3. encéphalopathies métaboliques entraînant une lésion des ganglions de la base (ex. : syndrome de Leigh dans les maladies mitochondriales) ;
4. accident métabolique des aciduries organiques classiques, déficits du cycle de l'urée, et maladies mitochondriales [ex. : myopathie, encéphalopathie, acidose lactique, syndrome de MELAS] ;
5. causes non métaboliques de lésion striatale (ex. : infections à *mycoplasma pneumoniae*) ;
6. encéphalopathies non métaboliques (encéphalite, méningite, intoxication) ;
7. infirmité motrice cérébrale infantile ou maltraitance à enfant.

Les diagnostics biochimiques différentiels de concentrations élevées d'AG et de 3-OH-GA sont récapitulés au Tableau complémentaire 4.h.

	Recommandation n° 1
Fortement recommandé	En cas de suspicion d'AG1, un bilan diagnostique, l'élaboration de plans de traitement, la transmission d'informations appropriées et une formation pour les patients et leur famille doivent être assurés dans un centre spécialisé dans les maladies métaboliques. Les personnes atteintes doivent être transférées sans attendre dans un centre de ce type.
Niveau de preuve	Une étude (niveau SIGN 2++) a démontré les effets positifs d'une supervision par un centre spécialisé dans les maladies métaboliques (Heringer et al. <a href="#">2010</a> ).
Pertinence clinique	Élevée.

### Dépistage néonatal

L'AG1 est une assez bonne candidate au DNN (Thomason et al. [1998](#); Watson et al. [2006](#)) et, dans de nombreux pays, elle figure au tableau des maladies dépistées grâce au DNN par la technologie de spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) (Loeber et al. [2012](#)).

**Principaux objectifs** Le diagnostic néonatal et le début du traitement augmentent les chances d'évolution asymptomatique de la maladie (Bijarnia et al. [2008](#); Boneh et al. [2008](#); Couce et al. [2013](#); Heringer et al. [2010](#); Hoffmann et al. [1996](#); Kölker et al. [2006](#), [2007a](#); Lee et al. [2013](#); Naughten et al. [2004](#); Strauss et al. [2003](#), [2007](#), [2011](#); Viau et al. [2012](#)). L'objectif du DNN est de réduire les risques de maladie neurologique irréversible après un dommage striatal.

**Définitions** Le dépistage néonatal de masse systématique pour l'AG1 est réalisé par le moyen d'une analyse SM/SM des acylcarnitines présentes dans les gouttes de sang séchés (DBS), tandis que le dépistage à haut risque est réalisé chez les nouveau-nés présentant un risque a priori accru.

**SM/SM** Le métabolite recherché pour le diagnostic de l'AG1 est la C5DC dans les DBS. Certains laboratoires utilisent également les taux d'autres acylcarnitines comme paramètres secondaires (Lindner et al. [2006](#)).

L'introduction de la méthode MRM (multiple reaction monitoring) à l'analyse SM/SM a augmenté la sensibilité et réduit le pourcentage de faux-positifs (rapports de dépistage de la Société allemande pour le dépistage néonatal, Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening [2015](#)).

**Valeurs seuils** Toute valeur de C5DC supérieure au seuil est considérée comme un résultat de dépistage positif et nécessite un suivi. Chaque laboratoire doit définir sa valeur seuil pour la C5DC, en fonction de la méthodologie pratiquée et de la population de patients. Il n'existe pas d'études contrôlées qui définissent les valeurs pathologiques (d'acylcarnitines et/ou d'AG et de 3-OH-GA).

**Pièges diagnostiques** Le DNN ne permet pas d'identifier tous les patients de manière fiable, notamment les « faibles excréteurs » (présentant de faibles niveaux d'excrétion), qui ont une concentration de C5DC normale ou légèrement accrue dans les DBS (Gallagher et al. [2005](#); Heringer et al. [2010](#); Smith et al. [2001](#); Treacy et al. [2003](#); Wilcken et al. [2003](#)). La sensibilité pour le dépistage de C5DC a atteint 95 % dans une étude (Heringer et al. [2010](#)). Cependant, un résultat de DNN négatif n'exclut pas entièrement le diagnostic d'AG1. De nouvelles méthodes d'analyse ont été mises au point pour améliorer la détection des faibles excréteurs (Estrella et al. [2014](#); Moore et al. [2012](#)). Le diagnostic différentiel de concentration accrue de C5DC comprend un déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases, une insuffisance rénale (Hennermann et al. [2009](#)) et une AG1 maternelle (voir ci-dessous).

**AG1 maternelle** Dans certains cas, un diagnostic d'AG1 maternelle a suivi le bilan diagnostique d'une concentration initialement réduite de carnitine libre ou accrue de C5DC lors du DNN de l'enfant. Les paramètres biochimiques chez ces enfants se sont normalisés au cours des semaines suivantes (Crombez et al. [2008](#); Garcia et al. [2008](#); Vilarinho et al. [2010](#)).

**Précision 1 :** L'AG1 maternelle doit être incluse dans les diagnostics différentiels si le DNN présente : (1) carnitine libre réduite ou (2) C5DC accrue, mais la confirmation du diagnostic chez l'enfant est négative, ou aucune autre explication adéquate aux résultats de dépistage initialement anormaux ne peut être trouvée.

Pour le bilan diagnostique des sous-populations issues d'isolats génétiques présentant des fréquences porteuses et une incidence élevées d'AG1, d'autres procédures de diagnostic ont été recommandées (Kölker et al. [2011](#)), à savoir la détection directe de la mutation en plus du DNN SM/SM chez les bébés à risque dans les populations les plus connues avec faibles excréteurs AG1 (Greenberg et al. [2002](#)).

### Confirmation d'un résultat de dépistage positif

Les résultats de DNN pathologiques doivent donner lieu à un second contrôle sur les mêmes DBS (et, si possible, par le même laboratoire) et confirmés par une ou plusieurs techniques alternatives, dont une analyse quantitative d'AG et de 3-OH-GA dans l'urine et/ou le sang par CPG/SM (Al-Dirbashi et al. [2005](#); Baric et al. [1999](#); Shigematsu et al. [2005](#)), une analyse de mutation du gène GCDH (Goodman et al. [1998](#); Zschocke et al. [2000](#)), et/ou une analyse enzymatique GCDH dans les leucocytes ou les fibroblastes (Baric et al. [1999](#); Christensen [1983](#); Goodman et al. [1998](#)).

Un niveau normal de 3-OH-GA dans l'urine ou le sang n'est pas évocateur d'AG1 mais ne l'exclut pas formellement, dans la mesure où certains faibles excréteurs présentent des concentrations normales par intermittence. En revanche, des niveaux élevés de 3-OH-GA sont très évocateurs d'AG1. Les pièges diagnostiques donnant lieu à des résultats anormaux d'analyse d'acides organiques dans les urines doivent toujours être pris en considération (Tableau complémentaire 4).

En cas de résultats biochimiques évocateurs, un traitement spécifique doit être initié immédiatement, c'est-à-dire avant la confirmation du diagnostic par l'analyse génétique moléculaire et/ou l'analyse enzymatique (Fig. [1](#)). La détection d'un génotype pathogène (certain ou probable) confirme le diagnostic. La sensibilité de l'analyse génétique est de 98-99 % (Zschocke et al. [2000](#)). Une corrélation a été mise en évidence entre le génotype et les paramètres biochimiques et l'activité enzymatique résiduelle, mais pas avec le phénotype clinique (Christensen et

al. [2004](#); Goodman et al. [1998](#) ; Kölker et al. [2006](#)). Tous les individus diagnostiqués doivent donc recevoir la même forme de traitement. La Figure [1](#) récapitule l'algorithme diagnostique de l'AG1.

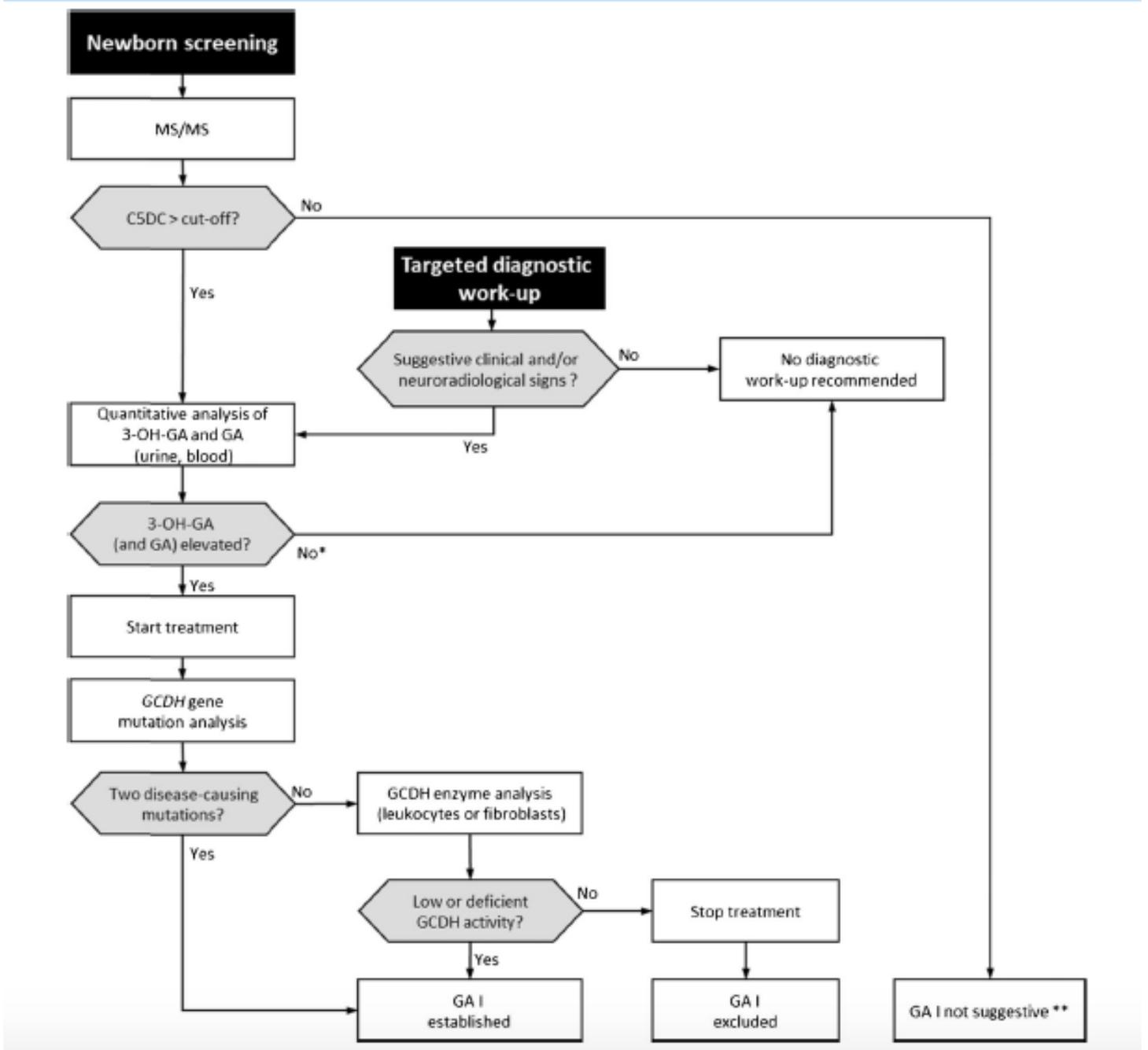
Une variante spéciale du gène GCDH avec effet dominant négatif et un résultat de DNN anormal a été reportée dans une famille. L'activité enzymatique résiduelle était de 10-20 % (significativement inférieure aux autres individus hétérozygotes et dans la plage des sujets AG1 symptomatiques), et aucune anomalie clinique ou neuroradiologique n'a été observée (Bross et al. [2012](#)). Pour le moment, nous ne savons pas si un traitement est indiqué ou non chez ces individus. Cependant, en règle générale, le statut du porteur hétérozygote n'est pas considéré comme pathologique, dans la mesure où les individus hétérozygotes restent asymptomatiques en l'absence de traitement.

Si une seule (ou aucune) mutation pathogène connue (ne) peut être détectée mais que d'autres caractéristiques cliniques et/ou neuroradiologiques évocatrices d'AG1 sont identifiées, l'activité de GCDH doit être déterminée dans les leucocytes ou les fibroblastes. Une activité significativement réduite confirmera le diagnostic, tandis qu'une activité normale (ou des valeurs comprises dans la plage des porteurs hétérozygotes) l'exclura. Chez les individus symptomatiques, des activités enzymatiques résiduelles de plus de 30 % ont été enregistrées (Christensen et al. [2004](#) ; Kölker et al. [2006](#)). Des études de l'enzyme du GCDH peuvent également être menées avant les études génétiques, selon la disponibilité au niveau local.

### Bilan diagnostique ciblé en raison de signes cliniques évocateurs

Bien que le bilan diagnostique ciblé ait perdu de l'importance depuis l'instauration des programmes de DNN, ce bilan reste pertinent pour les personnes nées avant cette période, dans des pays où le dépistage n'est pas pratiqué, et pour les faibles excréteurs que le DNN n'aurait pas permis d'identifier. Si un patient présente des symptômes ou des signes cliniques et/ou des caractéristiques neuroradiologiques évocateurs (Tableau complémentaire 3), ou si des anomalies biochimiques spécifiques sont détectées, un bilan diagnostique ciblé doit toujours être pratiqué, même si les résultats du DNN sont normaux. En outre, il convient d'exclure spécifiquement l'AG1 dans la fratrie des individus porteurs d'AG1 par des analyses biochimiques et/ou génétiques. Les signes cliniques évocateurs comprennent des symptômes neurologiques aigus lors d'une maladie fébrile ou d'autres états cataboliques, tels que l'apparition aiguë ou chronique de mouvements anormaux (dystonie, chorée, etc.), l'épilepsie, l'hypotonie musculaire tronculaire ou la dysarthrie (Badve et al. [2015](#); Fraidakis et al. [2015](#); Gupta et al. [2015](#); Kamate et al. [2012](#) ; Kölker et al. [2015a, b](#); Ma et al. [2013a, b](#); Wang et al. [2014](#); Zaki et al. [2014](#)). Les individus chez qui la maladie apparaît tardivement peuvent présenter des signes neurologiques non spécifiques, comme la polyneuropathie, l'incontinence, des maux de tête, une démence d'apparition tardive ou un tremblement (Herskovitz et al. [2013](#) ; Külkens et al. [2005](#); Pierson et al. [2015](#)). Les anomalies neuroradiologiques sont fréquentes (Brismar et Ozand [1995](#); Doraiswamy et al. [2015](#); Garbade et al. [2014](#); Harting et al. [2009](#); Mohammad et al. [2015](#); Strauss et al. [2007](#); Singh et al. [2011](#); Vester et al. [2015](#)). Elles sont récapitulées au Tableau complémentaire 3.

**Méthodes** Le bilan diagnostique ciblé s'appuie sur les mêmes méthodes que le bilan diagnostique de confirmation des résultats de DNN anormaux, à savoir l'analyse quantitative d'AG et de 3-OH-GA dans les urines et/ou le sang par CPG/SM, l'analyse génétique moléculaire du gène GCDH et l'analyse de l'enzyme GCDH dans les leucocytes ou les fibroblastes (Fig. [1](#)). Chez les patients présentant un déficit secondaire en carnitine et les faibles excréteurs, la sensibilité de l'analyse SM/SM des acylcarnitines dans les DBS ou le plasma est réduite.



L'analyse de C5DC dans les urines est une méthode alternative mais peu accessible (Tortorelli et al. [2005](#)) et sa sensibilité est inférieure à celle de l'analyse quantitative de 3-OH-GA dans l'urine par CPG/SM (Al-Dirbashi et al. [2010](#)). La pratique de tests in vivo à l'aide de lysine ou de tests de jeûne prolongé est potentiellement nocive et obsolète. Le recours à des tests supplémentaires in vitro n'augmente pas la sensibilité du diagnostic (Schulze-Bergkamen et al. [2005](#)). La Figure 1 récapitule l'algorithme diagnostique de l'AG1.

Recommandation n° 2	
Fortement recommandé	Tout résultat positif lors du DNN et tous signes cliniques, biochimiques et/ou neuroradiologiques évocateurs doivent être confirmés par un bilan diagnostique comprenant une analyse d'AG et de 3-OH-GA dans les urines et/ou le sang, une analyse de la mutation du gène <i>GCDH</i> et/ou une analyse enzymatique <i>GCDH</i> dans les leucocytes ou les fibroblastes (Fig. 1).
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2+ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est élevé.
Pertinence clinique	Élevée.

*DNN* Dépistage néonatal, *AG1* Acidurie glutarique de type 1, *3-OH-GA* Acide 3-hydroxyglutarique, *GCDH* Glutaryl-coenzyme A (CoA) déshydrogénase, *SIGN* Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Le diagnostic peut également être effectué par le biais d'un dépistage génétique, sans analyse biochimique préalable (Marti-Masso et al. 2012).

Cette procédure devrait gagner du terrain en raison de la disponibilité et de l'utilisation croissantes des techniques de séquençage de l'ADN pan-génomique massif en parallèle.

**Hématome sous-dural (HSD) et kystes arachnoïdiens** Bien que l'HSD est susceptible d'apparaître à tout âge chez les patients AG1, le risque est maximal à la fin de la petite enfance, lorsque la macrocéphalie est la plus importante (Brismar und Ozand 1995; Carman et al. 2012; Hartley et al. 2000; Köhler und Hoffmann 1998; Twomey et al. 2003; Vester et al. 2015; Woelfle et al. 1996). On ne connaît pas la fréquence exacte de l'HSD, car les personnes touchées peuvent ne présenter aucun symptôme. L'HSD lié à l'AG1 peut être confondu avec le syndrome du bébé secoué (Hartley et al. 2000; Morris et al. 1999; Vester et al. 2015; 2016) et constitue de ce fait un piège diagnostique.

Des collections de liquide temporal bilatérales, notamment dans les espaces LCS temporaux antérieurs et le sillon latéral ont été décrites et sont très évocatrices d'AG1 (Hald et al. 1991; Jamjoom et al. 1995; Martinez-Lage et al. 1994; Lütcherath et al. 2000). Même si elles sont typiquement bilatérales, elles peuvent être asymétriques et même occuper de l'espace, en cas d'hydrocéphalie (Jamjoom et al. 1995). Des kystes arachnoïdiens bitemporaux ont été constatés uniquement sur l'un de deux patients lors d'une craniotomie (Lütcherath et al. 2000); cependant, la distinction avec une hypoplasie fronto-temporale peut être difficile. Dans un rapport publié récemment, le diagnostic de 16/20 individus porteurs d'AG1 a été établi après un bilan diagnostique ciblé dû à un HSD. Dans presque tous les cas, d'autres anomalies neuroradiologiques caractéristiques de l'AG1 étaient présentes (Vester et al. 2015).

Recommandation n° 3	
Fortement recommandé	Chez les enfants présentant un HSD (y compris une suspicion de syndrome du bébé secoué) et/ou des collections de liquide bitemporal suggérant une hypoplasie fronto-temporale et/ou des kystes arachnoïdiens, un bilan diagnostique s'appuyant sur l'algorithme du bilan diagnostique ciblé (Fig. 1) est fortement recommandé.
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2+ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est modéré.
Pertinence clinique	Élevée.

*SDH* Hématome sous-dural, *SIGN* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Réseau écossais de recommandations intercollégiales)

**Précision 2:** L'HSD est généralement découvert en combinaison avec d'autres anomalies neuroradiologiques caractéristiques de l'AG1 (ex. : hypoplasie fronto-temporale, espaces sub-arachnoïdiens élargis, etc., Tableau compl. 3). Un HSD isolé sans ces anomalies caractéristiques n'est pas en soi évocateur d'AG1 et ne doit pas donner lieu à un bilan diagnostique ciblé.

## Traitement métabolique d'entretien

### Début du traitement

Lorsqu'une AG1 est suspectée lors d'un bilan diagnostique (Fig. 1), c'est-à-dire en cas de concentration élevée de 3-OH-GA dans l'urine, le traitement métabolique doit débuter immédiatement. L'élaboration et l'évaluation de plans de traitement, la formation et la transmission de connaissances aux patients atteints et à leur famille, et la prévention des effets secondaires du régime alimentaire (ex. : malnutrition, retard de croissance) nécessitent les compétences d'un centre spécialisé dans les maladies métaboliques, notamment de spécialistes des maladies héréditaires du métabolisme, de conseillers en génétique, de diététiciens, d'infirmières, de kinésithérapeutes, d'ergothérapeutes, d'orthophonistes, de psychologues et de travailleurs sociaux. Un suivi régulier par un centre spécialisé dans les maladies métaboliques augmente significativement les chances que la maladie évolue de manière asymptomatique (Heringer et al. [2010](#)).

	Recommandation n° 4
Fortement recommandé	Un traitement métabolique et un suivi régulier doivent être assurés par une équipe interdisciplinaire dans un centre spécialisé dans les maladies métaboliques.
Niveau de preuve	Élevé à modéré (niveau SIGN 2++ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est modéré.
Pertinence clinique	Élevée.

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

### Efficacité du traitement

Lorsque le diagnostic est établi après la manifestation de la maladie neurologique, les résultats sont peu satisfaisants et l'impact thérapeutique est limité (Busquets et al. [2000](#); Bjugstad et al. [2000](#); Hoffmann et al. [1996](#); Kamate et al. [2012](#); Kyllerman et al. [2004](#); Kölker et al. [2006](#); Wang et al. [2014](#)), bien que chez certains individus, le traitement peut contribuer à prévenir la détérioration neurologique progressive (Badve et al. [2015](#); Bjugstad et al. [2000](#); Hoffmann et al. [1996](#); Kölker et al. [2006](#); Strauss et al. [2003](#); Fraidakis et al. [2015](#)).

En revanche, 80 à 90 % des patients AG1 restent asymptomatiques si le traitement est initié au cours de la période néonatale, avant l'apparition des symptômes (Afroze and Yunus [2014](#); Bijarnia et al. [2008](#); Boneh et al. [2008](#); Boy et al. [2013](#); Couce et al. [2013](#); Gokmen-Ozel et al. [2012](#); Heringer et al. [2010](#); Kölker et al. [2006](#), [2007a](#), [2012](#); Lee et al. [2013](#); Naughten et al. [2004](#); Radha Rama Devi et al. [2016](#); Strauss et al. [2003](#), [2007](#), [2011](#); Viau et al. [2012](#)). Le traitement métabolique combiné consiste en un régime hypolysine, un apport complémentaire en carnitine et un traitement d'urgence lors des épisodes, provoquant le catabolisme, et permet une croissance et un développement normaux (Boy et al. [2013](#)). Les patients qui suivent les recommandations du traitement développent rarement une dystonie (5 %), tandis que la non-observance du traitement d'entretien augmente le taux à 44 % et la non-observance du traitement d'urgence à 100 % (Heringer et al. [2010](#)).

### Traitement diététique

**Recommandations internationales et individualisation du traitement** Des recommandations alimentaires adaptées aux besoins de croissance de l'enfant selon son âge ont été définies par des organismes internationaux tels que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ou les Sociétés allemande, autrichienne et suisse de nutrition (D-A-CH). Les recommandations peuvent varier considérablement selon les exigences utilisées en matière de protéines et selon que des niveaux moyens ou sûrs sont utilisés. Les recommandations correspondent généralement au niveau sûr [= besoin moyen + 2 écarts-types de l'apport journalier requis]. Les membres du GDG utilisent le plus souvent les niveaux sûrs révisés (Dewey et al. [1996](#)) et les recommandations D-A-CH ([2000](#)) pour le calcul des protocoles alimentaires individualisés. Ces recommandations ont été utilisées pour plusieurs essais cliniques et ont enregistré des résultats positifs (Boy et al. [2013](#); Heringer et al. [2010](#); Kölker et al. [2007a](#), [2012](#)). Les recommandations de D-A-CH en matière d'apport alimentaire et énergétique ont été révisées en 2015 (D-A-CH [2015](#)).

et rejoignent le rapport d'expertise conjoint OMS /Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) / Université des Nations unies et D-A-CH (2000) (Organisation mondiale de la Santé 2007).

**Principes du régime hypolysine jusqu'à l'âge de 6 ans** Le traitement diététique 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 (Tableau 2 et Tableau complémentaire 5). Sur le modèle de souris pour l'AG1, on a observé une corrélation positive entre les concentrations cérébrales d'AG et de 3-OH-GA et la quantité de l'apport diététique en lysine.(Sauer et al. 2011; Zinnanti et al. 2007). Comme la mesure *in vivo* de métabolites nécessite des méthodes invasives, nous disposons de peu de données analogues pour les patients atteints d'AG1 et les connaissances sont basées sur une étude *post mortem* (Kölker et al. 2003).

L'apport limité en protéines réduit parallèlement l'apport en lysine. Cependant, la teneur en lysine contenue dans les aliments naturels varie considérablement. Ex. : 2–4 % (lysine/protéine) dans les céréales et 9 % (lysine/protéine) dans le poisson (Tableau complémentaire 5). Par conséquent, un calcul direct de l'apport en lysine au lieu de l'apport total en protéines naturelles est plus précis et réduit la variabilité de l'apport en lysine qui existe d'un jour sur l'autre à long terme (Müller and Kölker 2004; Yannicelli et al. 1994). Cette approche a été utilisée pour plusieurs essais cliniques. Outre un apport réduit en lysine, des mélanges d'acides aminés (MAA) sans lysine et allégés en tryptophane ont été administrés aux patients atteints d'AG1 pour leur assurer un apport adéquat d'acides aminés essentiels, ainsi que – selon le produit – des minéraux, des oligo-éléments et des vitamines. Ce traitement diététique (régime hypolysine et apport de MAA) combiné à un apport complémentaire en carnitine et au traitement d'urgence a été associé à des résultats neurologiques très favorables et une croissance normale dans plusieurs études (Boy et al. 2013; Heringer et al. 2010 ; Kölker et al. 2006, 2007a, 2012; Lee et al. 2013; Strauss et al. 2011; Viau et al. 2012). En revanche, des effets cliniques moins prononcés ont été mis en évidence dans des cohortes sous régime hypoprotidique basé sur le calcul de prise de protéine (et non de lysine) et sans MAA (Boneh et al. 2008; Greenberg et al. 2002; Strauss et al. 2007).

**Tryptophane** La teneur en tryptophane dans les protéines naturelles est de seulement 0,6 à 2 % ; son dosage dans le plasma est techniquement difficile, et sa déplétion peut entraîner des déficits neurologiques graves (Hoffmann et al. 1991). Par conséquent, les MAA utilisés dans le traitement diététique doivent être allégés en tryptophane mais pas sans tryptophane.

**Arginine** L'idée a été proposée d'exploiter, pour le traitement, la réduction du transport de lysine à la barrière hémato-encéphalique causée par l'arginine, concurrente de la lysine pour l'absorption via le transporteur CAT1. Cette approche a été appelée traitement diététique complémentaire (Kölker et al. 2012; Strauss et al. 2011). L'arginine est un acide aminé semi-essentiel qui peut être synthétisé via le cycle de l'urée et pour lequel aucune exigence minimale n'a été définie. Seulement 40 % de l'arginine diététique atteint la circulation après la digestion intestinale et le métabolisme (Castillo et al. 1993). La teneur en arginine des protéines naturelles varie considérablement ; il en va de même pour la quantité d'arginine dans les MAA disponibles dans le commerce, que l'on utilise durant la première année de vie. En conséquence, l'apport journalier en arginine pour les enfants atteints d'AG1 dépend considérablement de la quantité et du type de protéines naturelles et de MAA sans lysine et allégés en tryptophane présents dans leur régime. Cette variabilité est moins importante dans la teneur en arginine des MAA utilisés pour les enfants plus âgés et les adultes. Cependant, l'apport journalier en arginine peut varier selon le type et la quantité de protéines naturelles comprises dans le régime. En dépit de cette variabilité potentielle, les résultats cliniques pour ce qui est du développement moteur et du risque de mouvements anormaux sont similaires, quelle que soit la teneur en arginine des MAA utilisés (Kölker et al. 2012). Des études menées sur un modèle de souris ont montré que la supplémentation en arginine peut réduire les concentrations cérébrales de métabolites neurotoxiques (AG, 3-OH-GA), mais seulement lorsqu'elle est administrée à des doses supra-physiologiques (Sauer et al. 2011). La même étude a révélé qu'un régime hypolysine contribuait plus efficacement à réduire les niveaux cérébraux de métabolites neurotoxiques. Il n'existe pas de preuves suffisantes en faveur d'une supplémentation en

arginine par voie orale en plus ou en remplacement de l'utilisation de MAA allégés en tryptophane et sans lysine contenant de l'arginine.

**Tableau 2** Traitement métabolique d'entretien

Traitement	Âge					
	0-6 mois	7-12 mois	1-3 ans	4-6 ans	< 6 ans	
1 Régime hypolysine						Apport protéique contrôlé à l'aide de protéines naturelles à faible teneur en lysine et de l'élimination des aliments riches en lysine ; ex. : selon les recommandations nationales, comme Optimix <sup>d</sup>
Lysine (issue de protéines naturelles) <sup>a</sup>	mg/kg	100	90	80-60	60-50	
Mélanges d'acides aminés (protéines) <sup>b</sup>	g/kg	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8	
Énergie	kcal/kg	100-80	80	94-81	86-63	
	par jour					
2. Micronutriments <sup>c</sup>	%	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100
3. Carnitine	mg/kg	100	100	100	100-50	50-30
	par jour					

En l'absence de croissance et de développement normaux, ces recommandations doivent être modifiées en fonction des besoins individuels.

<sup>a</sup> Dans la mesure où les rapports lysine/protéine varient considérablement selon les aliments naturels, l'apport en protéines naturelles chez les enfants sous régime hypolysine va dépendre de la source de protéines naturelles. L'apport en protéines naturelles est relativement élevé chez les sujets ingérant principalement des protéines naturelles à basse teneur en lysine. C'est ce qui explique l'absence de données chiffrées sur les protéines naturelles.

<sup>b</sup> 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 de suppléments d'acides aminés est ajustée de façon à atteindre, au minimum, les niveaux sûrs (Dewey et al. [1996](#))

<sup>c</sup> Selon les recommandations alimentaires internationales (D-A-CH [2015](#))

<sup>d</sup> Optimix®, Recommandations nutritionnelles nationales pour les enfants et les adolescents, par l'Institut de recherche sur l'alimentation des enfants Research Institute for Child Nutrition Dortmund, Allemagne ; URL : <http://www.fke-do.de/index.php>

Lors d'une maladie aiguë, des concentrations réduites de niveaux d'arginine dans le plasma ont été signalées chez certains patients AG1 (Strauss et al. [2011](#)). Cependant, on ne connaît pas la pertinence clinique de cette observation, et des niveaux faibles d'arginine dans le plasma sont un phénomène courant dans les maladies aiguës indépendantes de l'AG1, en raison d'une utilisation renforcée de l'arginine via les voies de l'arginase et de l'oxyde nitrique (Luiking et al. [2005](#)). Il n'existe pas de preuve en faveur d'un traitement IV à l'arginine durant les maladies aiguës dans l'AG1.

**Précision n° 3 :** Le bénéfice clinique d'une supplémentation orale en arginine à forte dose pour le traitement d'entretien ou de l'utilisation d'arginine par voie IV pour le traitement d'urgence n'est pas prouvé. Aussi l'apport en arginine doit-il être administré uniquement par des MAA allégés en tryptophane, sans lysine, contenant de l'arginine, et par des protéines naturelles dans le cadre d'un régime hypolysine équilibré.

**Traitement diététique après l'âge de 6 ans** Nous avons peu de connaissances sur les résultats à long terme dans l'AG1. Outre les crises encéphalopathiques aiguës, nous disposons de plus en plus de données attestées sur la survenue de variantes de la maladie avec apparition tardive et apparition insidieuse (Bähr et al. [2002](#); Busquets et al. [2000](#); Fernández-Álvarez et al. [2003](#); Harting et al. [2009](#); Hoffmann et al. [1996](#); Külkens et al. [2005](#); Pierson et al. [2015](#); Strauss et al. [2007](#)). Les manifestations aiguës et insidieuses de la maladie ont lieu lors des six premières années de vie, tandis que les manifestations tardives interviennent souvent pendant l'adolescence ou à l'âge adulte. On note également des modifications (IRM) extra-striatales progressives variables après l'âge de 6 ans (Harting et al. [2009](#)), mais la pertinence clinique n'est pas claire. L'efficacité du traitement diététique après l'âge de 6 ans n'a

pas été systématiquement étudiée. Cependant, comme nous ne connaissons pas l'évolution clinique, un apport protéique contrôlé à base de protéines naturelles à faible teneur en lysine et l'élimination des aliments riches en lysine sont conseillés après l'âge de 6 ans (ex. : selon les recommandations nationales comme Optimix®, formulées par l'institut Research Institute of Child Nutrition, Dortmund, Allemagne). Pour éviter les risques de perturbation de croissance ou de malnutrition, tout passage d'un régime hypolysine à un régime basé sur le contrôle des protéines après l'âge de 6 ans et pendant la période qui suit nécessite un conseil diététique régulier.

Recommandation n° 5	
Fortement recommandé	Un régime hypolysine complété par la prise de MAA allégés en tryptophane et sans lysine contenant des acides aminés essentiels est fortement recommandé pour le traitement diététique jusqu'à l'âge de 6 ans.
Niveau de preuve	Élevé à modéré (niveau SIGN 2++ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est élevé.
Pertinence clinique	Élevée.

Recommandation n° 6	
Recommandé	À partir de l'âge de 6 ans, le traitement diététique suit un protocole de contrôle des protéines adapté à l'âge et basé sur des niveaux sûrs d'apport de protéines. Les changements diététiques nécessitent un conseil diététique régulier.
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2+ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est élevé.
Pertinence clinique	Élevée.

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Alimentation du nourrisson** Le lait maternel est physiologique et bénéfique pour les nourrissons (Dewey et al. 1995), mais hormis dans le cas de la phénylcétonurie, les preuves d'allaitement réussi de bébés atteints de maladies héréditaires du métabolisme se limitent à de rares publications (Huner et al. 2005; MacDonald et al. 2006). L'allaitement des nourrissons atteints d'AG1 doit être encouragé. L'expérience du GDG porte sur la pratique d'un allaitement à la demande après l'administration d'une certaine quantité de MAA sans lysine et allégés en tryptophane afin de limiter l'apport en lysine, comme pour la phénylcétonurie (Francis and Smith 1981). Cette procédure est associée à des résultats cliniques bénéfiques (Boy et al. 2013; Heringer et al. 2010 ; Kölker et al. 2007a, 2012). L'expérience clinique concernant l'administration d'une préparation pour nourrisson est limitée (van Rijn et al. 2003). Dans la mesure où l'on connaît la quantité de lysine dans le lait maternel (86 mg/100 ml ; Souci et al. 2008), l'apport journalier en lysine peut être calculé si le lait maternel est la seule source de protéines naturelles et si la prise de lait maternelle est calculée et stable. Comme le contenu en lysine de la préparation pour nourrisson est également connu, l'allaitement au biberon peut être utilisé pour calculer l'apport en lysine.

**Enfants présentant des problèmes d'alimentation** Les enfants qui souffrent de problèmes d'alimentation doivent être suivis par un diététicien spécialisé dans les maladies métaboliques. Pour ces enfants, le recours à une alimentation entérale, à la pharmacothérapie ou la chirurgie (ex. : fundoplicature, gastrostomie, jéjunostomie) peut être nécessaire pour assurer un apport en énergie adapté.

**Patients souffrant de mouvements anormaux dystoniques** Les enfants souffrant de dystonie grave ou d'orage dystonique (status dystonicus) peuvent avoir des besoins accrus en énergie, malgré le traitement anti-dystonique et l'immobilité (communication personnelle, B. Assmann, Heidelberg). Pour adapter l'apport énergétique et éviter le catabolisme, une surveillance diététique renforcée est nécessaire pour les personnes dystoniques, qui sont aussi soumis à un risque accru de pneumopathie d'inhalation et de malnutrition lié à la dyskinésie oro-faciale (Boy et al. 2013 ; Kölker et al. 2007a; Müller and Kölker 2004; Yannicelli et al. 1994).

**Information** L'efficacité d'un régime hypolysine (Heringer et al. 2010 et recommandation n° 5) repose en grande partie sur les informations et les connaissances transmises aux parents, aux patients et au personnel

soignant. Tous doivent bénéficier d'un soutien et d'informations continus de la part de l'équipe interdisciplinaire spécialisée dans les maladies métaboliques.

## Pharmacothérapie

**Apport complémentaire en carnitine** Un déficit secondaire en carnitine plasmatique est fréquent chez les individus AG1 non traités (Lipkin et al. [1988](#); Seccombe et al. [1986](#); Wang et al. [2014](#)), mais les concentrations intracellulaires concomitantes en carnitine sont inconnues. La conjugaison de carnitine et d'AG entraîne la formation de glutaryl carnitine non toxique et est proposée pour réduire le pool intracellulaire de CoA via l'accumulation accrue de glutaryl-coenzyme A (Seccombe et al. [1986](#)). Cela entraîne un déficit secondaire en carnitine, qui peut être compensé par un apport complémentaire en carnitine par voie orale, comme démontré sur un modèle de souris (Sauer et al. [2011](#)). La supplémentation en L-carnitine devrait contribuer à réduire le risque de lésion striatale chez les patients diagnostiqués de façon précoce (Couce et al. [2013](#); Heringer et al. [2010](#); Kölker et al. [2007a](#); Lee et al. [2013](#); Strauss et al. [2003](#), [2011](#); Viau et al. [2012](#)) et réduit le taux de mortalité des patients AG1 symptomatiques (Kölker et al. [2006](#)). Bien qu'aucune étude randomisée contrôlée ne met en évidence un effet positif spécifique de la carnitine sur les résultats cliniques (Nasser et al. [2009](#); Walter [2003](#)), un apport complémentaire en carnitine tout au long de la vie est généralement recommandé (Bjugstad et al. [2000](#); Hoffmann et al. [1996](#); Kölker et al. [2006](#); Strauss et al. [2003](#)). Une posologie de 100 mg de L-carnitine/kg par jour par voie orale divisée en trois doses est généralement pratiquée au début (Kölker et al. [2007a](#); Strauss et al. [2003](#)), puis ajustée selon la personne pour maintenir la concentration plasmatique de L-carnitine libre à un niveau normal. Les doses peuvent être réduites en cas d'effets secondaires tels que la diarrhée ou l'odeur de poisson.

Une étude expérimentale a mis en évidence une production accrue d'oxyde de triméthylamine (TMAO), un métabolite athérogène de la carnitine formé par le métabolisme microbien intestinal, après un apport en carnitine issu de viande rouge (Koeth et al. [2013](#)). Nous ne savons pas si un apport complémentaire en carnitine à long terme est associée à l'athérosclérose dans l'AG1. Aujourd'hui, nous pensons que les bénéfices de l'apport complémentaire en carnitine l'emportent sur les risques.

---

### Recommandation n° 7

---

Recommandé	Un apport complémentaire en L-carnitine doit être administré à vie afin de maintenir à un niveau normal la concentration plasmatique de L-carnitine libre.
Niveau de preuve	Élevé à modéré (niveau SIGN 2++ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est modéré.
Pertinence clinique	Élevée.

---

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Riboflavine** Bien qu'une amélioration biochimique est constatée chez certains patients atteints (AG et 3-OH-GA réduits) après une supplémentation en riboflavine (Brandt et al. [1979](#); Chalmers et al. [2006](#); Lipkin et al. [1988](#)), rien ne prouve que la riboflavine améliore les résultats cliniques (Kölker et al. [2006](#)). Nous ne disposons d'aucun protocole standardisé pour évaluer la réactivité de la riboflavine, et elle ne peut pas être prédite par une analyse de mutation. La riboflavine génère également des symptômes intestinaux indésirables, comme la nausée et des douleurs abdominales.

**Agents neuroprotecteurs** Aucune preuve n'offre la certitude que 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, sont bénéfiques dans l'AG1 (Greenberg et al. [2002](#); Kyllerman et al. [1994](#), [2004](#); Strauss et al. [2003](#)).

Le Tableau 2 récapitule les meilleures pratiques recommandées pour le traitement métabolique d'entretien.

## Traitement d'urgence

Le traitement d'entretien seul n'est pas suffisant pour éviter les crises encéphalopathiques. Il est donc important d'utiliser un protocole de traitement d'urgence renforcé si les patients sont exposés à un risque de catabolisme lié à une maladie fébrile, une réaction fébrile à un vaccin ou des périodes de jeûne périopératoires/péri-interventionnelles (Heringer et al. [2010](#); Monavari et Naughten [2000](#); Strauss et al. [2007](#)). Tout traitement d'urgence inadéquat ou tardif entraîne un risque élevé de lésions striatales ou de dystonie (Heringer et al. [2010](#)). Le traitement d'urgence doit être initié immédiatement, dès la moindre suspicion clinique, et il doit être renforcé progressivement (Couce et al. [2013](#); Heringer et al. [2010](#); Marigliano et al. [2013](#); Mushimoto et al. [2011](#); Lee et al. [2013](#); Pusti et al. [2014](#); Strauss et al. [2007, 2011](#); Viau et al. [2012](#)).

### Principes

Le traitement d'urgence de l'AG1 rejoint les principes de traitement élémentaires des maladies métaboliques de type intoxication (Dixon and Leonard [1992](#); Prietsch et al. [2002](#)) :

1. éviter ou traiter un état catabolique en administrant un apport d'énergie élevé (et de l'insuline en cas d'hyperglycémie et/ou des lipides si nécessaire) ;
2. réduire la production d'AG et de 3-OH-GA neurotoxiques par une réduction transitoire ou l'élimination des protéines naturelles pendant 24 (à 48) h ;
3. assister les mécanismes physiologiques de désintoxication et empêcher le déficit secondaire de carnitine par une supplémentation en carnitine, et
4. équilibrer les électrolytes et le pH via des fluides IV.

### Traitement d'urgence

**Soins préventifs** Tout traitement d'urgence différé comporte un risque important de maladie neurologique (Heringer et al. [2010](#)). Pour éviter ce risque, des stratégies de prévention doivent être mises en œuvre (Tableau 3).

**Début du traitement d'urgence** Des crises d'encéphalopathie aiguës peuvent survenir lors de n'importe quelle maladie fébrile, réaction fébrile à un vaccin ou intervention chirurgicale au cours de la période de vulnérabilité (âge de 0 à 6 ans). Les symptômes alarmants désignent tout état qui accélère le catabolisme, tel que des vomissements et des diarrhées répétés (accompagnés ou non de fièvre), et la manifestation de symptômes neurologiques graves (ex. : hypotonie musculaire, irritabilité, rigidité, dystonie, niveau réduit de conscience). Après l'âge de 6 ans, le risque de crise aiguë est considérablement réduit (Bjugstad et al. [2000](#); Hoffmann et al. [1996](#); Kölker et al. [2006](#); Strauss et al. [2003](#)). Cependant, la possibilité de lésion cérébrale subclinique ne peut pas être exclue, et le seuil pour initier un traitement d'urgence doit être bas dans cette tranche d'âge (Heringer et al. [2010](#); Straus et al. [2007](#)).

Recommandation n° 8	
Fortement recommandé	Il est fortement recommandé de débiter le traitement d'urgence immédiatement et de l'appliquer rigoureusement lors d'une maladie fébrile, de réactions fébriles à un vaccin ou d'une prise en charge périopératoire pendant la période de vulnérabilité pour ce qui est des lésions striatales (jusqu'à l'âge de 6 ans).
Niveau de preuve	Élevé à modéré (niveau SIGN 2++ à 3). Le niveau de cohérence des preuves est élevé.
Pertinence clinique	Élevée.

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

## Traitement d'urgence sans hospitalisation

Si l'état clinique du patient est globalement satisfaisant malgré la maladie infectieuse intercurrente ou la réaction fébrile au vaccin, la température du corps est  $<38,5^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ). Si le régime diététique est toléré et en l'absence de symptômes alarmants (ex. : état modifié de conscience, diarrhée, vomissements, irritabilité, hypotonie, dystonie), une durée de traitement de 12 h sans hospitalisation, au domicile, est recommandée. L'état de l'enfant doit être évalué toutes les 2 h : état de conscience, fièvre et tolérance alimentaire. Si les parents ont reçu une formation adéquate, ils peuvent administrer des solutions de maltodextrine ou des apports complémentaires en glucides comparables par voie orale ou par sonde naso-gastrique, gastrostomie ou jéjunostomie pour fournir un apport énergétique suffisant. Si la température du corps est  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , l'administration d'antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol est nécessaire. Si le traitement d'urgence sans hospitalisation peut être administré de façon adéquate et que l'enfant ne présente pas de symptômes alarmants, le traitement d'entretien doit être réintroduit progressivement au cours des 48 (à 72) h qui suivent.

Le Tableau 4 récapitule les meilleures pratiques recommandées pour le traitement d'urgence sans hospitalisation.

## Traitement d'urgence avec hospitalisation

Si des symptômes alarmants comme des vomissements récurrents, des diarrhées récurrentes, un apport nutritionnel réduit, des poussées de fièvre ou des signes neurologiques suspects se développent, les patients doivent être immédiatement transférés à l'hôpital ou au centre des maladies métaboliques le plus proche pour recevoir un traitement d'urgence.

**Tableau 3** Stratégies pour optimiser le traitement d'urgence

Thème	Stratégie proposée
Connaissances et formation des parents	Les parents doivent être informés en détail sur l'histoire naturelle de la maladie, les traitements d'entretien et d'urgence, le pronostic et le risque particulier de manifestation d'une crise d'encéphalopathie aiguë. Les connaissances des parents doivent être régulièrement vérifiées.
Protocoles de traitements / Cartes d'urgence	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 et pédiatres). Une carte d'urgence (de préférence plastifiée) sur laquelle figurent les informations principales et les principes du traitement d'urgence ainsi que les coordonnées du centre métabolique traitant doit également être fournie.
Stock	Un stock adéquat de produits diététiques spécialisés (maltodextrine, mélanges d'acides aminés sans lysine et allégés en tryptophane) et de médicaments nécessaires aux traitements d'entretien et d'urgence (carnitine, antipyrétiques) doit toujours être maintenu au domicile du patient.
Étroite collaboration avec les pédiatres et hôpitaux locaux	Après tout nouveau diagnostic d'AG1 chez un enfant, l'hôpital le plus proche et le pédiatre doivent être informés et obtenir les instructions adéquates. Le traitement d'urgence avec hospitalisation doit : (1) avoir lieu à l'hôpital le plus proche, (2) démarrer dans les plus brefs délais et (3) être supervisé par le centre des maladies métaboliques responsable, qui doit être contacté immédiatement. Les informations essentielles, y compris les protocoles de traitement écrits, doivent être fournies avant qu'un traitement d'urgence avec hospitalisation ne soit nécessaire.
Prise en charge pendant les vacances	Les centres/médecins spécialisés dans les maladies métaboliques les plus proches du lieu de vacances doivent avoir reçu des informations sur l'AG1 et ses traitements récents avant le début des vacances. Les coordonnées du spécialiste concerné doivent être fournies aux parents.

Consultation dans un centre des maladies métaboliques pour les maladies infectieuses	Les parents ou les hôpitaux/pédiatres locaux doivent immédiatement informer le centre des maladies métaboliques responsable en cas de : (1) température supérieure à 38,5 °C ; (2) vomissements/diarrhées ou autres symptômes de maladie intercurrente ; (3) nouveaux symptômes neurologiques. La gestion du traitement d'urgence doit toujours être supervisée par le centre des maladies métaboliques responsable.
Prise en charge périopératoire	Si une intervention chirurgicale (urgente ou non) est prévue, le centre des maladies métaboliques responsable doit en être informé à l'avance afin de pouvoir discuter de la prise en charge périopératoire avec les chirurgiens et les anesthésistes.

Le Tableau 5 récapitule les meilleures pratiques recommandées pour le traitement d'urgence avec hospitalisation.

### Traitement d'urgence après l'âge de 6 ans

Bien qu'aucune crise d'encéphalopathie n'ait été rapportée après l'âge de 6 ans (Bjugstad et al. 2000; Heringer et al. 2010 ; Kölker et al. 2006; Strauss et al. 2003), le risque qu'une maladie fébrile ou des procédures chirurgicales entraînent des dommages cérébraux subcliniques après cet âge ne peut pas être exclu. C'est pourquoi le traitement d'urgence après l'âge de 6 ans doit être administré rigoureusement. Il importe de noter que l'apport en glucose doit toujours être adapté à l'âge. Actuellement, seules des études de cas sur le traitement d'urgence des adolescents et des adultes ont été publiées (Ituk et al. 2013; Jamuar et al. 2012).

### Prise en charge de la grossesse et du péripartum chez les femmes atteintes d'AG1

La prise en charge de la grossesse doit être supervisée par l'équipe interdisciplinaire responsable. Comme nous ne disposons pas de preuve ni d'expérience clinique suffisante concernant l'efficacité ou la nécessité du traitement d'urgence pendant la période de péripartum, aucune recommandation ne peut être formulée à ce sujet. Une évolution clinique calme pour la mère et l'enfant a été rapportée pour les femmes ayant reçu un traitement d'urgence pendant la période du péripartum (Ituk et al. 2013), de même que pour les femmes n'ayant reçu aucun traitement spécifique (Garcia et al. 2008). Cependant, en ce qui concerne les procédures chirurgicales (ex : césarienne), la Recommandation n° 9 doit être considérée comme valable.

Recommandation n° 9	
Recherche recommandée	Chez les enfants âgés de plus de 6 ans, un traitement d'urgence doit être envisagé en cas de maladie grave ou de prise en charge périopératoire. Il sera appliqué de la même manière que pour le groupe 0 à 6 ans et adapté selon l'individu.
Niveau de preuve	Faible (niveau SIGN 3). Le niveau de cohérence des preuves est faible.
Pertinence clinique	Modéré

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

## Complications neurologiques

Les principales complications neurologiques liées à l'acidurie glutarique de type 1 sont le développement de mouvements anormaux dystoniques et l'HSD. La fréquence de l'épilepsie est également plus élevée (Kölker et al. 2015a).

### Prise en charge des mouvements anormaux

Les lésions striatales entraînent des mouvements anormaux complexes qui se manifestent principalement par la dystonie et/ou des mouvements choréiformes qui viennent s'ajouter à une hypotonie axiale (Hoffmann et al. 1996; Kyllerman et al. 1994). La dystonie peut évoluer d'une forme mobile à fixe et peut être associée à une maladie de Parkinson akinétique rigide ou une spasticité (Gitiaux et al. 2008; Heringer et al. 2010; Hoffmann et al. 1996; Kyllerman et al. 1994; Kölker et al. 2006; Strauss et al. 2003).

**Tableau 4** Traitement d'urgence sans hospitalisation (jusqu'à l'âge de 6 ans)

Meilleure pratique recommandée				
A. Glucides par voie orale (maltodextrine) <sup>a</sup>				
Âge (ans)	%*	kcal/100 ml	kJ/100 ml	Volume (ml)/jour par voie orale
Jusqu'à 0,5	10	40	167	min. 150 ml/kg
0,5-1	12	48	202	120 ml/kg
1-2	15	60	250	100 ml/kg
2-6	20	80	334	1200-1500 ml
B. Apport en protéines				
Protéines naturelles	Selon le plan diététique d'urgence : réduction de 50 % ou arrêt pendant 24 h maximum, puis réintroduction et augmentation progressive jusqu'à atteindre la quantité nécessaire au traitement d'entretien au bout de 48 à 72 heures.			
MAA	S'ils sont tolérés, les MAA doivent être administrés conformément à la thérapie d'entretien (voir également Tableau 2).			
C. Pharmacothérapie				
L-carnitine	Double apport en carnitine. Ex. : 200 mg/kg par jour par voie orale chez le bébé.			
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.			
MAA	Mélange d'acides aminés			

<sup>a</sup>Des maltodextrines (Dixon and Leonard 1992) doivent être administrées toutes les 2 h de jour comme de nuit. Les concentrations peuvent être adaptées selon les indications cliniques. Si les MAA sont tolérés, ils peuvent être fortifiés par une maltodextrine. L'état des patients doit être évalué toutes les 2 h : état de conscience, tolérance alimentaire, fièvre et symptômes alarmants.

\*Pourcentage du volume : 100 g de maltodextrine dans 1 000 ml d'eau constitue une solution à 10 %.

**Tableau 5** Traitement d'urgence avec hospitalisation (jusqu'à l'âge de 6 ans)

Meilleure pratique recommandée		
<b>A. Perfusions intraveineuses</b>		
Glucose	Âge (ans)	Glucose (g/kg par jour par VI)
	0-1	(12-) 15
	1-3	(10-) 12
	3-6	(8-) 10
Insuline	En cas d'hyperglycémie >150-180 mg/dl (>8-10 mmol/l) et/ou de glucosurie persistante, commencer par une perfusion d'insuline à 0,025-0,05 UI/kg/heure IV et ajuster le débit de perfusion en fonction du taux de glucose sérique.	
<b>B. Apport en protéines</b>		
Protéines naturelles	Interrompre l'apport pendant 24 heures maximum, puis le réintroduire et l'augmenter progressivement jusqu'à atteindre la quantité nécessaire au traitement d'entretien dans les 48 à 72 heures.	
MAA	S'ils sont tolérés, les MAA doivent être administrés conformément à la thérapie d'entretien (voir également le Tableau 2)	
<b>C. Pharmacothérapie</b>		
L-carnitine	100 mg/kg par jour en IV selon la dose quotidienne normale.	
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	Si acidose : une alcalinisation des urines facilite également l'excrétion urinaire d'acides organiques.	
<b>D. Suivi</b>		
Paramètres métaboliques	Sang : glucose, gaz du sang, créatine kinase, acides aminés (plasma) <sup>a</sup> , carnitine (plasma) Urine : corps cétoniques, pH	
Analyse de routine	Électrolytes, hémogramme, créatinine, protéine C-réactive, hémoculture (si indiqué)	
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)	

<sup>a</sup>Pendant la phase de récupération.

#### Recommandation n° 10

Fortement recommandé	Les complications neurologiques (ex. : épilepsie, mouvements anormaux) ou neurochirurgicales (HDS) doivent être prises en charge par un neuropédiatre (puis un neurologue) et/ou un neurochirurgien en étroite collaboration avec le métabolicien.
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2- à 3).
Pertinence clinique	Élevée.

SDH Hématome sous-dural, SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

### Échelles cliniques de la dystonie

L'évaluation objective des mouvements anormaux s'appuie sur l'évaluation de la localisation clinique, de la gravité et de l'efficacité du traitement. L'échelle d'évaluation de dystonie de Barry-Albright (Barry et al. [1999](#); Monbaliu et al. [2010](#)) a été utilisée dans certaines études (Boy et al. [2015](#); Heringer et al. [2010](#)), mais son utilisation peut être limitée pour les nourrissons et les enfants en bas âge, car elle sous-estime probablement la gravité des mouvements anormaux dans cette tranche d'âge en raison de l'hypotonie tronculaire grave (Heringer et al. [2010](#)). L'échelle clinique de la dystonie de Burke-Fahn-Marsden (Elze et al. [2016](#)) a également été utilisée pour les enfants,

mais pas spécifiquement dans le cadre de l'AG1. Le système de classification de la fonction motrice globale (GMFCS, *Gross Motor Function Classification System*) est couramment utilisé pour différents troubles neurologiques chez les enfants, et bien qu'il n'évalue pas spécifiquement la dystonie, il constitue un test utile et standardisé pour analyser les déficiences de la motricité globale.

## Traitement médicamenteux

En règle générale, le traitement des mouvements anormaux liés à l'AG1 est difficile, et nous disposons de peu d'éléments de preuve quant à l'efficacité de médicaments spécifiques (Burlina et al. [2004](#)).

**Baclofène** Avec les benzodiazépines, le baclofène (en monothérapie ou combiné à d'autres médicaments) par voie orale est le médicament le plus couramment utilisé et apparemment efficace pour le traitement à long terme des mouvements anormaux dans l'AG1 (Hoffmann et al. [1996](#); Kyllerman et al. [1994](#)). Il doit être administré selon des doses conformes aux recommandations générales. Le baclofène administré par voie intrathécale a donné des résultats satisfaisants chez les individus gravement dystoniques atteints d'AG1 (Kyllerman et al. [2004](#)). Chez les plus jeunes enfants présentant une hypotonie axiale prédominante, l'utilisation du baclofène peut être limitée en raison d'une aggravation du tonus musculaire réduit.

**Benzodiazépines** Le diazépam et le clonazépam ont des effets positifs chez plus de 90 % des patients symptomatiques (Hoffmann et al. [1996](#); Kyllerman et al. [1994](#), [2004](#)). Les doses doivent être administrées conformément aux recommandations générales. Chez les personnes ayant des symptômes variables, la dose quotidienne peut être ajustée dans une fourchette donnée. Pour prévenir la tachyphylaxie, un traitement intermittent peut être nécessaire.

Appartenant à la famille des cyclopyrrolones, la zopiclone est utilisée comme hypnotique dans la dystonie non métabolique. Des effets positifs ont été observés chez certaines personnes atteintes (communication personnelle, B. Assmann, Heidelberg), notamment une réduction de la proportion hypercinétique des mouvements anormaux et du tonus musculaire général en raison de son action sédatrice, hypnotique et myorelaxante. Contrairement aux autres benzodiazépines, son effet pharmacodynamique est assuré par la stimulation du récepteur de type A (GABA-A) de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (sous-unités BZ1 et BZ2) et la modulation du canal de chlorure, avec un faible risque de tolérance et de dépendance. Les individus traités sont plus relâchés et réveillés pendant la journée, et moins perturbés par leurs mouvements anormaux durant la nuit. Un ajustement prudent et une réduction progressive de la dose sont essentiels et se font faire de préférence en milieu hospitalier. Si le traitement au baclofène et/ou aux benzodiazépines n'est pas efficace ou entraîne des effets indésirables, des anticholinergiques doivent être envisagés en traitement de seconde intention.

**Anticholinergiques** Le trihexyphénidyle peut s'avérer efficace pour traiter la dystonie (Burlina et al. [2004](#)), particulièrement chez les adolescents et les adultes, mais également chez les enfants si les doses sont augmentées progressivement. Cependant, les effets indésirables (symptômes temporaires, tels qu'une vision floue et une sécheresse buccale, ou symptômes persistants, tels qu'une perte de mémoire ou une confusion) sont fréquents et la dystonie hypercinétique (Rice and Waugh [2009](#); Sanger et al. [2007](#)) peut s'aggraver. Une tonométrie oculaire doit être régulièrement réalisée chez les adultes.

**Toxine botulique** La toxine botulique de type A peut s'avérer utile pour prévenir une luxation de la hanche et réduire la dystonie des membres (Burlina et al. [2004](#)). Il arrive que certaines personnes développent des anticorps contre la toxine. Un arrêt du traitement est alors nécessaire. La toxine botulique est généralement administrée tous les 3 à 6 mois.

**Médicaments sans bénéfices prouvés ou avec effets indésirables** Certains anti-épileptiques sans effet clinique significatif ont été utilisés (Hoffmann et al. [1996](#); Kyllerman et al. [1994](#), [2004](#)). Le vigabatrine et le valproate

ont montré un bénéfice clinique dans 10 à 25 % des cas : le vigabatrine aurait pour effet secondaire supposé une perte du champ visuel périphérique, tandis que le valproate peut altérer le rapport acétyl-coenzyme A / coenzyme A de la mitochondrie. C'est pourquoi aucun des deux médicaments ne doit être utilisé pour traiter l'AG1. La carbamazépine, la L-Dopa et l'amantadine sont inefficaces. La gabapentine peut améliorer significativement la dystonie liée à divers troubles (Liow et al. [2016](#)), mais aucun résultat n'a été rapporté pour l'AG1.

### Traitement anti-épileptique

L'AG1 accroît le risque d'épilepsie (Kölker et al. [2015a](#)), et les crises d'épilepsie peuvent être le premier ou l'unique symptôme de la maladie (McClelland et al. [2009](#)). Des crises d'épilepsie isolées peuvent être observées durant une crise d'encéphalopathie aiguë (Greenberg et al. [2002](#); Kölker et al. [2006](#); Kyllerman et al. [2004](#); Strauss et al. [2003](#)), mais des spasmes infantiles et une hypersarythmie ont été rapportés également en l'absence d'encéphalopathie (Young-Lin et al. [2013](#)) ; les mouvements dystoniques peuvent être confondus avec des crises d'épilepsie (Cerisola et al. [2009](#)). Aucune étude n'a analysé l'efficacité des agents anti-épileptiques dans le traitement de l'AG1. Cependant, comme mentionné précédemment, le valproate et le vigabatrine sont à éviter. Le choix des médicaments anti-épileptiques administrés aux patients épileptiques doit s'appuyer sur la sémiologie individuelle des crises et/ou des schémas d'électro-encéphalogrammes (EEG) spécifiques.

### Neurochirurgie

La neurochirurgie stéréotaxique (pallidectomie) a été pratiquée sur trois patients AG1 souffrant de dystonie grave. Chez deux d'entre eux, les résultats cliniques ont été peu satisfaisants (Strauss et al. [2003](#)), tandis qu'une amélioration à court terme de la dystonie a été rapportée chez l'un d'entre eux (Rakocevic et al. [2004](#)). Nous ne disposons pas de données publiées sur les résultats à long terme de la pallidectomie. Une stimulation cérébrale profonde a été effectuée dans quatre cas, et a entraîné des résultats positifs (Air et al. [2011](#); Lumsden et al. [2013](#)).

**Hématome sous-dural et kystes arachnoïdiens- Neurochirurgie** Il existe peu de rapports de patients AG1 ayant subi des procédures neurochirurgicales pour traiter des kystes arachnoïdiens et/ou un HSD (Hald et al. [1991](#); Lütcherath et al. [2000](#); Martinez-Lage et al. [1994](#); Woelfle et al. [1996](#)). Les résultats neurologiques post-intervention étaient peu satisfaisants, et les symptômes se sont souvent empirés. En outre, les interventions neurochirurgicales pratiquées sur les patients non diagnostiqués sans traitement augmentent le risque de crise d'encéphalopathie aiguë. Se reporter à la Recommandation n° 10 pour la prise en charge des complications neurochirurgicales. La prise en charge métabolique périopératoire doit être basée sur les recommandations mentionnées précédemment, et le traitement doit être supervisé par un métabolicien (voir les recommandations n° 4 à 9).

### Principaux objectifs

L'objectif d'un suivi clinique régulier est d'évaluer l'efficacité du traitement et d'identifier tout nouveau symptôme, toute complication ou tout effet secondaire du traitement diététique ou pharmacologique. En règle générale, le suivi doit s'appuyer sur des paramètres :

1. fiables et prédictifs pour des résultats cliniquement pertinents ;
2. qui permettent des décisions thérapeutiques ;
3. ayant une reproductibilité acceptable afin de permettre un suivi à court terme ;
4. suffisamment abordables et

5. utilisables d'un point de vue pratique (Glasziou et al. [2005](#)). Pour l'AG1, aucun marqueur spécifique ne permet de prédire les résultats cliniques de manière fiable. C'est pourquoi le suivi doit tenir compte de tous les paramètres anthropométriques, neurologiques, biochimiques, cognitifs et thérapeutiques résumés au Tableau 6.

### Suivi clinique

L'AG1 est associée à un risque accru de maladie neurologique grave, et le traitement doit être spécifiquement adapté à chaque patient. Le suivi clinique est important pour assurer l'observance thérapeutique, indispensable pour empêcher des lésions neurologiques importantes et le risque de décès prématuré. Un suivi fréquent permet également de rassurer les patients et leur famille sur l'efficacité des traitements recommandés, ce qui favorise la conformité au traitement. Le suivi clinique régulier doit s'appuyer sur l'anthropométrie, des étapes de développement, un bilan neurologique, des tests psychologiques spécifiques et des paramètres nutritionnels. Il peut arriver que les capacités cognitives générales soient normales, mais que des déficits cognitifs subtils soient constatés, notamment dans le développement du langage et la motricité fine (Beauchamp et al. [2009](#); Harting et al. [2009](#)). Le bilan et le suivi des patients AG1 doivent reposer sur les compétences de pédiatres, métaboliciens et diététiciens, ainsi que sur des consultations dans d'autres spécialités (ex. : neuropédiatres, psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes et travailleurs sociaux).

Le Tableau 6 récapitule les meilleures pratiques pour le suivi clinique.

---

Recommandation n° 11	
Fortement recommandé	L'efficacité thérapeutique doit être surveillée à travers un suivi régulier et renforcée à n'importe quel âge si les symptômes évoluent, si de nouveaux symptômes se manifestent (liés à la maladie ou au traitement), ou en cas de suspicion de non-respect des recommandations. Pour les critères d'évaluation cliniques du suivi, voir les recommandations 13 à 17.
Niveau de preuve	Élevé à modéré (niveau SIGN 2++ à 3).
Pertinence clinique	Dépend de chaque critère d'évaluation.

---

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Tableau 6** Suivi clinique

Domaine	Critères d'évaluation clinique	Fréquence par âge			
		0 à 1 an	1 à 6 ans	> 6 ans	> 18 ans
Histoire	Histoire générale et développement, infections intercurrentes, traitement d'urgence avec ou sans hospitalisation, traitement diététique, pharmacothérapie, vaccinations, examens pédiatriques préventifs habituels.	1 fois/3 mois	1 fois/6 mois	1 fois/an	1 fois/an
Anthropométrie	Poids corporel, taille, périmètre crânien	1 fois/3 mois	1 fois/6 mois	1 fois/an	1 fois/an
État clinique	Examen général; étapes de développement; état neurologique et motricité fine; évaluation des mouvements anormaux tels que la dystonie, la chorée, les tremblements, la faiblesse musculaire, l'articulation de la parole; la sensation, le comportement, la concentration et le développement.	1 fois/3 mois	1 fois/6 mois	1 fois/an	1 fois/an
Régime alimentaire	Apport journalier en lysine (mg/kg), protéines naturelles et protéines issues des MAA (g/kg); calories (kcal/kg); graisse (g/kg)	1 fois/3 mois	1 fois/6 mois	1 fois/an	1 fois/an
Biochimie	Voir Tableau 7	1 fois/3 mois	1 fois/6 mois	1 fois/an	1 fois/an
Neuroradiologie	cMRI	À la moindre détérioration neurologique (voir Rec. n° 16)			
Paramètres de développement des fonctions motrices et psychologiques	Évaluation régulière de l'intelligence, de la fonction motrice, et de la parole/ du langage (voir Recommandation n°17)		À 12 et 24 mois BSID III /Denver-Scales; à 3 ans WPPSI I-III; à 5 ans WPPSI I-III	À 8 ans WISC IV	À 18 ans WISC IV
Qualité de vie	Évaluation distincte de la qualité de vie des patients atteints et de leurs parents.		1 fois/an		
Conseil psychosocial	Remboursement des dépenses de soin ou de transport, carte d'invalidité, etc.	À la première présentation	Sur demande		

BSID III Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Troisième édition 2006, cMRI cerebraImagnetic resonance imaging, WPPSI Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Troisième édition 2006, WISC IV Wechsler Intelligence Scale for Children, Quatrième édition, 2007

---

**Suivi clinique après un traumatisme crânien** Même en suivant le traitement recommandé et sans macrocéphalie, un HSD peut se développer après un traumatisme crânien léger (Zielonka et al. [2015](#)).

---

Recommandation n° 12

Recommandé	Les patients AG1 doivent être hospitalisés et surveillés de près après un traumatisme crânien.
Niveau de preuve	Faible (niveau SIGN 3 à 4).
Pertinence clinique	Élevée.

---

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Suivi biochimique**

**Acides organiques** Le début du traitement diététique entraîne une réduction des concentrations urinaires d'AG et de 3-OH-GA chez les patients forts excréteurs (Hoffmann et al. [1991](#), [1996](#); Strauss et al. [2003](#), [2011](#)) mais pas chez les faibles (Greenberg et al. [2002](#)) excréteurs. Il n'y a pas de corrélation entre les concentrations d'AG et de 3-OH-GA et les paramètres cliniques (Boy et al. [2013](#); Christensen et al. [2004](#); Couce et al. [2013](#); Kölker et al. [2006](#); Viau et al. [2012](#)).

---

Recommandation n° 13

Recommandé	L'analyse des concentrations urinaires d'AG et de 3-OH-GA ne doit pas être utilisée pour le suivi du traitement.
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2+ à 3). Le niveau de cohérence des preuves est élevé.
Pertinence clinique	Faible.

---

AG Acidurie glutarique de type 1, 3-OH-GA Acides 3-hydroxyglutariques, SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Acides aminés** L'analyse des quantités d'acides aminés plasmatiques permet de veiller à ce que les patients sous régime hypolysine bénéficient d'un apport nutritionnel approprié (Müller and Kölker [2004](#); Yannicelli et al. [1994](#)). Il n'y a pas de corrélation évidente entre les concentrations plasmatiques de lysine et l'apport en lysine (Boy et al. [2013](#); Kölker et al. [2012](#)), mais le niveau de lysine doit être maintenu dans la fourchette normale. Les analyses classiques d'acides aminés ne permettent pas de mesurer avec précision le tryptophane ; si un déficit en tryptophane est suspecté, le taux plasmatique de tryptophane doit donc être mesuré au moyen d'une chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC) ou par SM/SM (Krstulovic et al. [1977](#); Laich et al. [2002](#)). Aucun déficit en tryptophane chez les personnes recevant des MAA sans lysine et allégés en tryptophane n'a été rapporté.

---

Recommandation n° 14

Fortement recommandé	Chez les nourrissons et les enfants sous régime hypolysine, un dosage régulier des acides aminés plasmatiques est nécessaire (analyse post-prandiale, de préférence 3 à 4 heures après le repas). Les concentrations de lysine et d'autres acides aminés essentiels doivent être maintenues dans la fourchette normale.
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2+ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est élevé.
Pertinence clinique	Élevée.

---

**Taux de carnitine** Un apport complémentaire en carnitine évite un déficit secondaire en carnitine libre et contribue également à des résultats positifs (Heringer et al. [2010](#); Hoffmann et al. [1996](#); Kölker et al. [2006](#), [2007a](#); Seccombe et al. [1986](#)). Le taux plasmatique de carnitine peut être déterminé au moyen d'une analyse par HPLC ou SM/SM et renseigne sur l'adhésion au traitement. L'analyse SM/SM des gouttes de sang séché peut révéler un déficit

secondaire en carnitine, mais elle est moins précise que l'analyse de plasma. Les concentrations plasmatiques de carnitine sont habituellement dans la plage normale supérieure lorsque son apport est conforme aux recommandations du Tableau 2 (Boy et al. [2013](#); Couce et al. [2013](#)).

---

#### Recommandation n° 15

---

Recommandé	Le taux plasmatique de carnitine doit être surveillé régulièrement chez tous les patients AG1.
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2+ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est modéré.
Pertinence clinique	Élevée.

---

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Profil d'acylcarnitine** Bien qu'efficace lors du DNN, un bilan régulier de C5DC et d'autres acylcarnitines dans les DBS ou le sérum ne fournit pas d'informations pertinentes ou fiables pour le suivi du traitement. Par exemple, les concentrations en C5DC augmentent sensiblement avec la supplémentation en carnitine, quel que soit l'apport en lysine (Chace et al. [2003](#); Lindner et al. [2004](#); Wilcken et al. [2003](#)).

**Suivi biochimique complémentaire** D'autres analyses peuvent être utiles dans le cadre du suivi de routine afin de détecter tout apport insuffisant en micronutriments ou en substrats énergétiques : formule sanguine complète, albumine, calcium, phosphore, vitamine D, ferritine et transaminases sériques (Ma et al. [2013a](#), [2013b](#); Yannicelli et al. [1994](#)). Cependant, ces analyses sont généralement normales chez les patients qui suivent les recommandations du traitement pendant les six premières années de vie (Boy et al. [2013](#)). Aussi ces paramètres doivent-ils être analysés seulement si cela est indiqué cliniquement (Tableau 7).

**Fonction rénale** Une récente étude a mis en évidence une insuffisance rénale chronique chez certains adolescents et adultes porteurs d'AG1 (Kölker et al. [2015b](#)). La fonction rénale doit donc être surveillée chez les adultes AG1. Un trouble tubulaire rénal après une épreuve de provocation riche en protéines a été observé sur le modèle de souris pour l'AG1 (Thies et al. [2013](#)).

Le tableau 7 récapitule les exigences minimum pour le suivi biochimique.

#### Suivi biochimique lors des maladies aiguës

Les patients AG1 sont exposés à un risque de déshydratation et de déséquilibre électrolytique lors des périodes de vomissements récurrents, diarrhées et/ou d'apport réduit en nutriments et en liquide, ce qui accroît le risque de crise d'encéphalopathie (Bjugstad et al. [2000](#); Hoffmann et al. [1996](#); Kölker et al. [2006](#); Kyllerman et al. [2004](#); Strauss et al. [2003](#)). Les gaz du sang et les électrolytes sériques doivent être évalués à l'admission, et le traitement d'urgence ajusté en conséquence (voir Tableau 5). Comme des cas isolés de rhabdomyolyse ont été enregistrés (Chow et al. [2003](#)), la surveillance des niveaux de créatine kinase (CK) lors d'une crise est également recommandée.

#### Suivi neuroradiologique

Des études IRM crânienne ont mis en évidence un schéma caractéristique des anomalies de la matière grise et blanche et des espaces sous-arachnoïdiens élargis dans l'AG1 (Tableau complémentaire 3). Cependant, les anomalies striatales et extrastriatales observées en IRM sont très variables et dynamiques (Harting et al. [2009](#)). Une IRM avec images pondérées en diffusion permet une détection plus précoce et plus précise des lésions striatales que la tomodensitométrie (CT) (Brismar and Ozand [1995](#); Desai et al. [2003](#); Elster [2004](#); Garbade et al. [2014](#); Lee et al. [2013](#); Kurtcan et al. [2015](#); Neumaier-Probst et al. [2004](#); Oguz et al. [2005](#); Strauss et al. [2007](#); Twomey et al. [2003](#); Viau et al. [2012](#)). Une échographie crânienne peut également permettre de détecter des anomalies cérébrales structurelles (Forstner et al. [1999](#)), et ce, dès le dernier trimestre de grossesse (Lin et al. [2002](#)). Bien que les examens par IRM séquentiel améliorent la compréhension de la neuropathogénèse en permettant l'observation de son évolution temporelle, ils ne sont pas considérés comme essentiels dans la surveillance.

Trois études de cas portant sur des sous-épendymomes, menées sur des porteurs AG1 avec apparition tardive de la maladie, ont été publiées (Herskovitz et al. [2013](#); Korman et al. [2007](#); Pierson et al. [2015](#)), mais la relation de cause à effet avec l'anomalie métabolique sous-jacente n'est pas claire jusqu'à présent.

La possibilité de détecter des concentrations intracérébrales de métabolites neurotoxiques AG et 3-OH-GA par spectroscopie des protons par résonance magnétique (1H-MRS) non invasives *in vivo* a récemment été démontrée (Harting et al. [2015](#)). Il reste à déterminer si cette méthode peut être utilisée pour le suivi à long terme et l'adaptation du traitement.

**Tableau 7** Exigences minimales pour le suivi biochimique

Paramètre	Objet	Fréquence par âge			
		0 à 1 an	1 à 6 ans	> 6 ans	> 18 ans
Acides aminés (plasma)	État nutritionnel général	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
Carnitine (plasma ou sérum)	Prévention des déficits, contrôle de l'adhésion au traitement	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
Créatinine, cystatine C, GFR	Fonction rénale			Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
Formule sanguine complète, calcium, phosphore, albumine, transaminases, parathormone, phosphatase alcaline, vitamine B12, fer	État nutritionnel général, état osseux <sup>a</sup>	À la moindre anomalie clinique. Ex. : signes de malnutrition, retard de croissance staturo-pondérale, problèmes d'alimentation			

*GFR* filtration glomérulaire

<sup>a</sup>Si une minéralisation osseuse inadéquate est suggérée, des examens supplémentaires sont nécessaires (ex. : examens radiologiques pour déterminer la densité et l'âge osseux).

#### Recommandation n° 16

Recommandé	Des explorations neuroradiologiques sont nécessaires en cas de signes de détérioration neurologique.
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2+ à 4). Le niveau de cohérence des preuves est modéré.
Pertinence clinique	Modérée à élevée.

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

### Diagnostiques de développement des fonctions motrices et psychologiques

Aucune étude complète sur les fonctions cognitives n'a été rapportée pour l'AG1. Au vu des anomalies cérébrales caractéristiques fréquemment observées dans l'AG1 (Tableau complémentaire 3) et de l'impact des modifications de la matière blanche observées dans d'autres maladies neurologiques (Schmahmann et al. [2008](#)), les personnes atteintes d'AG1 peuvent présenter un risque de trouble cognitif. C'est pourquoi un contrôle régulier de la fonction neuropsychologique est important. L'hypothèse communément admise selon laquelle l'intellect est préservé dans l'AG1 (Morton et al. [1991](#)) est basée sur des études de cas mineures, sans groupes de contrôle appropriés, et repose sur des méthodes différentes (Brown et al. [2015](#); Couce et al. [2013](#); Lee et al. [2013](#)). D'autres

études ont mis en évidence un QI inférieur ou un dysfonctionnement cognitif subtil chez les enfants porteurs d'AG1 (Beauchamp et al. 2009; Boneh et al. 2008; Gupta et al. 2015; Lee et al. 2013; Yang et al. 2011), et un déclin cognitif a également été rapporté chez des patients avec apparition tardive de l'AG1 (Külkens et al. 2005). Une étude récente a démontré que l'analyse du traitement de l'information peut être utilisée pour évaluer les fonctions neuropsychologiques dans l'AG1 (Boy et al. 2015), mais sa pertinence et son rôle dans le suivi à long terme ne sont pas clairs.

Le suivi des fonctions psychologiques doit comprendre l'intelligence (quotient de développement chez les jeunes enfants) pour évaluer le niveau de développement général, les fonctions motrices (y compris la motricité fine) et le langage (Tableau 6). Les stratégies d'intervention précoce peuvent seulement être mises en place après une détection précoce de déficits spécifiques.

---

#### Recommandation n° 17

---

Recommandé	Les fonctions neuropsychologiques (ex. : intelligence/quotient de développement, fonctions motrices, langage) doivent être évaluées régulièrement afin de détecter de manière précoce tout déficit spécifique et permettre la mise en place d'une intervention appropriée.
Niveau de preuve	Modéré (niveau SIGN 2+ à 3). Le niveau de cohérence des preuves est modéré.
Pertinence clinique	Modérée à élevée.

---

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

### Qualité de vie

Les maladies métaboliques ont un impact considérable sur la vie quotidienne (de Ridder et al. 2008; Gramer et al. 2014; Zeltner et al. 2016). Les individus porteurs d'une acidurie organique présentent plus de handicaps mentaux et de problèmes comportementaux et émotionnels. L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie (QV) des individus atteints et de leur famille constitue donc un aspect important de la prise en charge à long terme. L'impact de la maladie peut peser plus lourdement sur la famille que sur le patient, surtout dans le cas de patients jeunes. Par conséquent, la capacité de la famille à gérer la maladie du patient a un impact significatif sur la QV du patient (Jamiolkowski et al. 2016).

**Précision n° 4 :** Les conséquences psychosociales du diagnostic et du traitement de l'AG1 doivent être évaluées à la fois chez les individus atteints et les membres de leur famille dans le cadre du suivi de routine.

---

## **Procédures générales pour les soins médicaux**

Aucune étude systématique n'a été menée pour déterminer l'approche optimale à adopter pour la prise en charge médicale de l'AG1 (ou d'autres maladies métaboliques). En nous appuyant sur l'expérience et les connaissances approfondies du GDG, nous recommandons le processus suivant :

Après un diagnostic établi (Fig. 1), le patient est d'abord admis pour un séjour de courte durée dans un centre spécialisé dans les maladies métaboliques qui regroupe plusieurs disciplines. La famille est reçue en consultation par un spécialiste des maladies héréditaires du métabolisme, qui lui fournira de nombreuses informations (avec des supports d'information) afin de constituer un point de vue commun sur le diagnostic, le traitement et le pronostic de la maladie. Le traitement métabolique d'entretien est mis en place, et les parents sont formés de manière approfondie sur la prise en charge diététique et la pharmacothérapie. Les familles bénéficient en outre d'un conseil psychosocial et de cartes d'urgence (ou lettres) où figurent des détails sur le traitement d'urgence et les coordonnées du centre des maladies métaboliques. Les familles doivent être capables de reconnaître les symptômes qui annoncent un catabolisme imminent et être initiées étape par étape au traitement d'urgence. Les médecins métaboliciens expliqueront à la famille l'importance des contrôles réguliers de suivi, ainsi que leur fréquence et leur contenu. Le recours à des interprètes peut être nécessaire. La prise en charge à long terme doit avoir lieu dans un centre métabolique interdisciplinaire en étroite collaboration avec des hôpitaux pédiatriques externes (notamment pour le traitement d'urgence), des pédiatres généralistes locaux (vaccins, bilans médicaux habituels), des services de consultations externes spécialisés, des groupes de soutien aux familles des personnes atteintes d'AG1 (échange d'expériences), et d'autres entités, comme les écoles et les crèches, qui contribuent au bien-être des personnes atteintes. Il est important, pour l'ensemble du processus d'évaluation et de traitement, que les résultats des nouvelles recherches soient exploités dans la prise en charge clinique.

### **Passage à la médecine adulte et traitement à long terme**

La transition de la pédiatrie vers la médecine adulte pour les adolescents et les jeunes adultes atteints de maladie métabolique est essentielle pour la prise en charge à long terme. Un processus bien organisé, continu et interdisciplinaire, intégrant tous les acteurs concernés, est indispensable. En raison de l'absence de services interdisciplinaires ambulatoires, nous ne disposons pas, sur le plan (inter)national, de procédures de transition standardisées. Cependant, certaines approches de traitement de transition ont été développées : les spécialistes internes en médecine adulte reçoivent d'abord en consultation les patients AG1 en présence des métaboliciens pédiatres, diététiciens, psychologues et travailleurs sociaux, puis seuls (Vom Dahl et al. [2014](#)).

Pendant la puberté et l'entrée dans l'âge adulte, des lacunes dans l'observance thérapeutique peuvent être constatées en raison d'une non-adhésion ou d'autres facteurs inconnus qui se répercutent négativement sur les résultats cliniques (Watson [2000](#)). Comme nous ne connaissons pas l'évolution à long terme des maladies métaboliques pédiatriques dans cette tranche d'âge, une supervision continue du patient dans un centre des maladies métaboliques à l'aide d'un personnel et de ressources techniques suffisantes est primordiale.

Bien que la neuropathogénèse et les résultats à long terme de l'AG1 restent flous, les connaissances se sont considérablement approfondies depuis la publication des premières recommandations en 2007 (Kölker et al. [2007b](#)). Les nouvelles découvertes issues de la recherche fondamentale et clinique, ainsi qu'une meilleure compréhension du phénotype et de l'histoire naturelle de l'AG1 permettent une amélioration des résultats. Une première révision du Guideline a été publiée il y a cinq ans (Kölker et al. [2011](#)). Cette seconde révision des recommandations relatives au diagnostic et à la prise en charge de l'AG1 s'appuie sur les résultats de nouvelles recherches, l'expérience clinique, les compétences du GDG et le point de vue des personnes atteintes. Nous espérons que ces nouvelles données seront acceptées et exploitées. Cependant, de futures études doivent être menées sur les résultats à long terme, le suivi du traitement, la caractérisation des différents types d'apparition de l'AG1 et les méthodes de détection fiable des faibles excréteurs.

---

## **Remerciements**

Cette seconde révision du Guideline a bénéficié du soutien de l'Association allemande de pédiatrie DeutscheGesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, (DGKJ).

Les coauteurs désignés « autres contributeurs individuels » sont : Diana Ballhausen (Centre des maladies moléculaires, CHUV-Clinique Infantile, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse); Alberto B. Burlina (Services des maladies métaboliques génétiques, Hôpital universitaire, Padoue, Italie); Ralph Fingerhut (Hôpital universitaire pédiatrique, Zürich, Suisse); Angeles García-Cazorla (Service de neurologie et métabolisme, Hôpital Sant Joan de Déu, Université de Barcelone, Esplugues de Llobregat, E-08950 Barcelone, Espagne); Berthold Koletzko (Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität de Munich, Centre médical de l'Université de Munich, Munich, Allemagne); Martin Lindner (Département des maladies métaboliques, Hôpital pédiatrique universitaire de Francfort, Francfort, Allemagne); Sabine Scholl-Bürgi (Clinique pédiatrique I, Troubles métaboliques génétiques, Université de médecine d'Innsbruck, Innsbruck, Autriche) et Stephan vom Dahl (Service Hépatogastro-entérologie et maladies infectieuses, Hôpital universitaire, Université de Düsseldorf, Düsseldorf, Allemagne).

Nous remercions Avihu Boneh, Alessandro P. Burlina, Ernst Christensen, Marinus Duran, Stephen I. Goodman, Mårten Kyllermann, James V. Leonard, Edith Müller, Eileen R. Naughten et BridgetWilcken pour avoir contribué à l'élaboration du guide initial et de la première révision des recommandations du Guideline (Kölker et al. [2007b](#), [2011](#)).

Nous remercions également Mme Mirjam Kallmes, représentante d'un groupe de soutien de personnes atteintes d'AG1 pour sa précieuse contribution à la réunion du GDG.

**Informations relatives au financement** La seconde révision du Guideline a bénéficié du soutien financier de l'Association allemande de pédiatrie (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ) et du soutien logistique du Centre hospitalier universitaire de Heidelberg, Allemagne. L'élaboration du Guideline n'a pas été influencée par les organismes de financement.

**Intérêts concurrents** L'examen des conflits d'intérêt a suivi une procédure récemment recommandée (Zschocke et al. [2016](#)). Tous les auteurs déclarent que les réponses à toutes les autres questions du formulaire relatifs aux intérêts concurrents du JIMD sont « NON ». Les auteurs confirment leur indépendance par rapport aux partenaires. Le GDG n'a accepté aucun financement direct de la part des entreprises de produits médicaux ou de fondations d'entreprise. Nikolas Boy, Chris Mühlhausen, Jana Heringer, Brigit Assmann, Diana Ballhausen, Alberto B. Burlina, Marjorie Dixon, Ralph Fingerhut, Angeles García-Cazorla, Cheryl R. Greenberg, Inga Harting, Berthold Koletzko, Martin Lindner, Jürgen G. Okun, Thomas Opladen, Roland Posset, Katja Sahm, Sabine Scholl-Bürgi, Stephan vom Dahl et Johannes Zschocke déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt. Quatre membres (Peter Burgard, Sandra Fleissner, Stefan Kölker, Michael Krawinkel) ont été consultants pour une entreprise pharmaceutique ; cinq membres (Peter Burgard, Sandra Fleissner, Georg F. Hoffmann, Stefan Kölker, Esther M. Maier) sont intervenus lors de réunions organisées par une entreprise pharmaceutique ; trois membres (Peter Burgard, Daniela Karall, Michael Krawinkel) ont reçu un financement pour la recherche ; un membre (David M. Koeller) est intervenu en tant que témoin expert. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt. Le contenu de cet article n'a pas été influencé par les partenaires.

## Références

- Air EL, Ostrem JL, Sanger TD et al (2011) Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls. *J Neurosurg Pediatr* 8: 566–574
- Afroze B, Yunus ZM (2014) Glutaric aciduria type 1–importance of early diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc* 64:593–595
- Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Amoudi M, Al-Kahtani A-OA, El-Badaoui F, Rashed MS (2005) Quantification of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids in urine of glutaric acidemia type I patients by HPLC with intramolecular excimer-forming fluorescence derivatization. *Clin Chim Acta* 359:179–188
- Al-Dirbashi OY, Kölker S, Ng D et al (2010) Diagnosis of glutaric aciduria type 1 by measuring 3-hydroxyglutaric acid in dried urine spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 34:173–180
- Badve MS, Bhuta S, McGill J (2015) Rare presentation of a treatable disorder: Glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* 128:61–64
- Bähr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB (2002) Adult onset glutaric aciduria type I presenting with leukoencephalopathy. *Neurology* 59:1802–1804
- Baric I, Wagner L, Feyh P, Liesert M, Buckel W, Hoffmann GF (1999) Sensitivity of free and total glutaric and 3-hydroxyglutaric acid measurement by stable isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 22:867–882
- Barry MJ, VanSwearingen JM, Albright AL (1999) Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol* 41:404–411
- Basinger AA, Booker JK, Frazier DM, Koeberl DD, Sullivan JA, Muenzer J (2006) Glutaric acidemia type 1 in patients of Lumbee heritage from North Carolina. *Mol Genet Metab* 88:90–92
- Bayley Scales of Infant and Toddler Development (2006), 3rd edn.
- Beauchamp MH, Boneh A, Anderson V (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. doi:[10.1007/s10545-009-1167-z](https://doi.org/10.1007/s10545-009-1167-z)
- Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B (2008) Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 31:503–507
- Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR (2000) Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical onset of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 137:681–686
- Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yapfite-Lee J (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* 94:287–291
- Boy N, Haege G, Heringer J et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I–effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* 36:525–533
- Boy N, Heringer J, Haege G et al (2015) A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type I. *Orphanet J Rare Dis* 10:163
- Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Gron ICH, Rasmussen K (1979) Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). *J Pediatr* 94:669–673
- Brismar J, Ozand PT (1995) CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* 16:675–683
- Bross P, Frederiksen JB, Bie AS et al (2012) Heterozygosity for an in-frame deletion causes glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient detected by newborn screening: Investigation of the effect of the mutant allele. *J Inherit Metab Dis* 35:787–796
- Brown A, Crowe L, Beauchamp MH et al (2015) Neurodevelopmental profiles of children with glutaric aciduria type I diagnosed by newborn screening: A follow-up case series. *JIMD Rep* 18:125–134
- Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J, Burlina AB (2004) Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab Dis* 27:911–915
- Burlina AP, Danieli D, Malfa F et al (2012) Glutaric aciduria type I and glioma: the first report in a young adult patient. *J Inherit Metab Dis* 35:S1–S182
- Busquets C, Merinero B, Christensen E et al (2000) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatr Res* 48:315–322
- Carman KB, Aydogdu SD, Yakut A et al (2012) Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health* 48:712
- Castillo L, Chapman TE, Yu YM et al (1993) Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans. *Am J Physiol* 265:E532–539

- Cerisola A, Campistol J, Pérez-Duenas B et al (2009) Seizures versus dystonia in encephalopathic crisis of glutaric aciduria type I. *Pediatr Neurol* 40:426–431
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW (2003) Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 40:1797–1817
- Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J (2006) Riboflavin-responsive glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 29:162–172
- Chow SL, Rohan C, Morris AA (2003) Rhabdomyolysis in glutaric aciduria type I. *J Inher Metab Dis* 26:711–712
- Christensen E (1983) Improved assay of glutaryl-CoA dehydrogenase in cultured cells and liver: application to glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* 129:91–97
- Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J (2004) Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 27:861–868
- Couce ml, López-Suárez O, Bóveda MD et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* 17:383–389
- Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, Chan E, Salazar D, Neidich J, Goodman S (2008) Maternal glutaric acidemia type I identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* 94:132–134
- de Ridder D, Geenen R, Kuijjer R et al (2008) Psychological adjustment to chronic disease. *The Lancet* 372:246–255
- Desai NK, Runge VM, Crisp DE, Crisp MB, Naul LG (2003) Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric aciduria type I. *Invest Radiol* 38:489–496
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (D-A-CH) (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl. Frankfurt am Main; Umschau/Braus
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (D-A-CH) (2015): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn, 2. Auflage; Neuer Umschau Buchverlag
- Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA (1995) Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* 126:696–702
- Dewey KG, Beaton G, Fjeld C, Lonnerdal B, Reeds P (1996) Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* 50:119–147
- Dixon M, Leonard JV (1992) Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* 67:1387–1391
- Doraiswamy A, Kesavamurthy B, Ranganatha L (2015) Batwing appearance: A neuroradiologic clue to glutaric aciduria-type 1. *Int J Epidemiol* 2:44–48
- Elster AW (2004) Value of diffusion-weighted resonance imaging for diagnosing acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr* 28:98–100
- Elze MC, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Lumsden DE, Hutton JL, Lin JP (2016) Burke-Fahn-Marsden dystonia severity, Gross Motor, Manual Ability, and Communication Function Classification scales in childhood hyperkinetic movement disorders including cerebral palsy: a Rosetta Stone study. *Dev Med Child Neurol* 58:145–153
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K et al (2014) Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inher Metab Dis* 37:881–887
- Fernández-Álvarez E, García-Cazorla A, Sans A et al (2003) Hand tremor and orofacial dyskinesia: clinical manifestations of glutaric aciduria type I in a young girl. *Mov Disord* 18:1076–1077
- Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I et al (1999) Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr Radiol* 29: 138–143
- Fraidakis MJ, Liadinioti C, Stefanis L et al (2015) Rare late-onset presentation of glutaric aciduria type I in a 16-year-old woman with a novel *gcdh* mutation. *JIMD Rep* 1:85–92
- Francis DEM, Smith I (1981) Breast-feeding regime for the treatment of infants with phenylketonuria. In: Bateman C (ed) *Applied nutrition*. John Libbey, London, pp82–83
- Fu Z, Wang M, Paschke R, Rao S, Freman FE, Kim JJP (2004) Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry* 43:9674–9684
- Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI, Enns GM (2005) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: Retrospective analysis of a low excreter provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metab* 86:417–420
- Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M et al (2014) Unravelling the complex MRI pattern in glutaric aciduria type I using statistical models—a cohort study in 180 patients. *J Inher Metab Dis* 37: 763–773

- Garcia P, Martins E, Diogo L et al (2008) Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I. *Eur J Pediatr* 167:569–573
- German Society for Newborn Screening [Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V., DGNS] (2015) National Screening Report Germany 2013; URL: <http://www.screening-dgns.de/reports.php>
- Gitiaux C, Roze E, Kinugawa K et al (2008) Spectrum of movement disorders associated with glutaric aciduria type 1: a study of 16 patients. *Mov Disord* 23:2392–2397
- Glasziou P, Irwig L, Mant D (2005) Monitoring in chronic disease: a rational approach. *BMJ* 330:644–648
- Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* 25:514–519
- Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC (1975) Glutaric aciduria: a new inborn error of amino acid metabolism. *Biochem Med* 12:12–21
- Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S et al (1998) Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (Type I): Review and report of thirty novel mutations. *Hum Mutat* 12:141–144
- Gramer G, Haege G, Glahn EM, Hoffmann GF, Lindner M, Burgard P (2014) Living with an inborn error of metabolism detected by newborn screening—parents' perspectives on child development and impact on family life. *J Inher Metab Dis* 37:189–195
- Greenberg CR, Reimer D, Singal R et al (1995) A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl-CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet* 4:493–495
- Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA et al (2002) Outcome of the three years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric aciduria type I in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet Metab* 75:70–78
- Gupta N, Singh PK, Kumar M et al (2015) Glutaric acidemia type 1—clinico-molecular profile and novel mutations in GCDH gene in Indian patients. *JIMD Rep* 21:45–55
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383–394
- Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, Stromme P (1991) Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *Am J Neuroradiol* 12:407–409
- Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A et al (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* 132:1764–1782
- Harting I, Boy N, Heringer J et al (2015) (1)H-MRS in glutaric aciduria type 1: Impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inher Metab Dis* 38: 829–838
- Hartley LM, Khwaja OS, Verity CM (2000) Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. *Pediatrics* 107:174–175
- Haworth JC, Booth FA, Chudley AE et al (1991) Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* 118:52–58
- Hennermann JB, Roloff S, Gellerman J et al (2009) False-positive newborn screening mimicking glutaric aciduria type I in infants with renal insufficiency. *J Inher Metab Dis*. doi:[10.1007/s10545-009-9017-6](https://doi.org/10.1007/s10545-009-9017-6)
- Heringer J, Boy SPN, Ensenuer R et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* 68:743–752
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA et al (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* 81:849–850
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG et al (1991) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. *Pediatrics* 88:1194–1203
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 27:115–123
- Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M (2005) Breast-feeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 28:457–465
- Ituk US, Allen TK, Habib AS (2013) The peripartum management of a patient with glutaric aciduria type 1. *J Clin Anesth* 25: 141–145
- Jamiolkowski D, Kölker S, Glahn EM, Barić I, Zeman J, Baumgartner MR, Mühlhausen C, Garcia-Cazorla A, Gleich F, Haege G, Burgard P, E-IMD consortium (2016) Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 39:231–241

- Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, Al-Hajery O, Abu-Melha A (1995) Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. Report of two cases. *J Neurosurg* 82:1078–1081
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* 106:488–490
- Kamate M, Patil V, Chetal V et al (2012) Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* 15:31–34
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 19:576–585
- Köhler M, Hoffmann GF (1998) Subdural haematoma in a child with glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* 28:582
- Kölker S, Hoffmann GF, Schor DS et al (2003) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: region-specific analysis of organic acids and acylcarnitines in post mortem brain predicts vulnerability of the putamen. *Neuropediatrics* 34:253–260
- Kölker S, Garbade S, Greenberg CR et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 59:840–847
- Kölker S, Garbade SF, Boy N et al (2007a) Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res* 62:353–362
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV et al (2007b) Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inher Metab Dis* 30:5–22
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV (2011) Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations. *J Inher Metab Dis* 34:677–694
- Kölker S, Boy SP, Heringer J et al (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I—a decade of experience. *Mol Genet Metab* 107:72–80
- Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V et al (2015a) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis* 38:1041–1057
- Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB et al (2015b) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inher Metab Dis* 38:1059–1074
- Korman SH, Jakobs C, Darmin PS et al (2007) Glutaric aciduria type 1: clinical, biochemical and molecular findings in patients from Israel. *Eur J Paediatr Neurol* 11:81–89
- Krstulovic AM, Brown PR, Rosie DM, Champlin PB (1977) High-performance liquid-chromatographic analysis for tryptophan in serum. *Clin Chem* 23:1984–1988
- Külkens S, Harting I, Sauer S et al (2005) Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 64:2142–2144
- Kurtcan S, Aksu B, Alkan A et al (2015) MRS features during encephalopathic crisis period in 11 years old case with GA-1. *Brain Dev* 37: 546–551
- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M et al (1994) Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* 9:22–30
- Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E et al (2004) Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* 8:121–129
- Laich A, Neurauter G, Widner B, Fuchs D (2002) More rapid method for simultaneous measurement of tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clin Chem* 48:579–581
- Lee CS, Chien YH, Peng SF et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* 28:61–67
- Lin SK, Hsu SG, Ho ES et al (2002) Novel mutations and prenatal sonographic findings of glutaric aciduria (type I) in two Taiwanese families. *Prenat Diagn* 22:725–729
- Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF (2004) Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 27:851–859
- Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S (2006) Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inher Metab Dis* 29:378–382
- Liow NY, Gimeno H, Lumsden DE et al (2016) Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur J Paediatr Neurol* 20:100–107
- Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, Batshaw ML (1988) A case of glutaric aciduria type I: effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* 112:62–65
- Loeber JG, Burgard P, Cornel MC et al (2012) Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inher Metab Dis* 35:603–611

- Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE (2005) The role of arginine in infection and sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 29:S70–S74
- Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, Ashkan K, Selway R, Lin JP (2013) Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol* 55:567–574
- Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, Wester K (2000) Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)* 142:1025–1030
- Ma J, Tan L, Chen S (2013a) A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1. *Mov Disord* 28:1808
- Ma L, Savory S, Agim NG (2013b) Acquired protein energy malnutrition in glutaric acidemia. *Pediatr Dermatol* 30:502–504
- MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani AA, Saudubray JM (2006) Breast feeding in IMD. *J Inher Metab Dis* 29:299–303
- Marigliano M, Anton G, Sabbion A et al (2013) Difficult management of glucose homeostasis in a 21-month-old child with type 1 diabetes and unknown glutaric aciduria type I: a case report. *Diabetes Care* 36:e135–e136
- Marti-Masso JF, Ruiz-Martínez J, Makarov V et al (2012) Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum Genet* 131:435–442
- Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, Puche A, Rodriguez Costa T, Poza M (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts : glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* 10: 198–203
- McClelland VM, Bakalnova DB, Hendriksz C, Singh RP (2009) Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 51:235–239
- Mohammad SA, Abdelkhalek HS, Ahmed KA et al (2015) Glutaric aciduria type 1: Neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatr Radiol* 45:1696–1705
- Monavari AA, Naughten ER (2000) Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type I by dietary management. *Arch Dis Child* 82:67–70
- Monbaliu E, Ortibus E, Roelens F, Desloovere K, Deklerck J, Prinzie P, de Cock P, Feys H (2010) Rating scales for dystonia in cerebral palsy: reliability and validity. *Dev Med Child Neurol* 52:570–575
- Moore T, Le A, Cowan TM (2012) An improved LC-MS/MS method for the detection of classic and low excretor glutaric acidemia type 1. *J Inher Metab Dis* 35:431–435
- Morris AAM, Hoffmann GF, Naughten ER, Monavari AA, Collins JE, Leonard JV (1999) Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* 80:404–405
- Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA, Kelley RI (1991) A common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet* 41: 89–95
- Müller E, Kölker S (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition—major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 27: 903–910
- Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y et al (2011) Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* 102:343–348
- Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z (2009) Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006659
- Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT (2004) Glutaric Aciduria Type I, Outcome in the Republic of Ireland. *J Inher Metab Dis* 27:917–920
- Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kölker S (2004) Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inher Metab Dis* 27:869–876
- Oguz KK, Ozturk A, Cila A (2005) Diffusion-weighted MR imaging and MR spectroscopy in glutaric aciduria type I. *Neuroradiology* 47: 229–234
- Optimix®, Nutritional recommendations for children and adolescents, Research Institute for Child Nutrition Dortmund, Germany; URL <http://www.fke-do.de/index.php>; retrieved from 8th March 2016
- Patay Z, Mills JC, Löbel U, Lambert A, Sablauer A, Ellison DW (2012) Cerebral neoplasms in L-2 hydroxyglutaric aciduria: 3 new cases and meta-analysis of literature data. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 940–943
- Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF et al (2013) Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: A cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* 8:167
- Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA et al (2015) Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics* 16:325–328
- Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF (2002) Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inher Metab Dis* 25:531–546

- Pusti S, Das N, Nayek K et al (2014) A treatable neurometabolic disorder: glutaric aciduria type 1. *Case Rep Pediatr* 2014:256356
- Radha Rama Devi A, Ramesh VA, Nagarajaram HA et al (2016) Spectrum of mutations in glutaryl-coa dehydrogenase gene in glutaric aciduria type I - study from South India. *Brain Dev* 38: 54–60
- Rakocevic G, Lyons KE, Wilkinson SB, Overman JW, Pahwa R (2004) Bilateral pallidotomy for severe dystonia in an 18-month-old child with glutaric aciduria. *Stereotact Funct Neurosurg* 82:80–83
- Renaud dl (2012) Leukoencephalopathies associated with macrocephaly. *Semin Neurol* 32:34–41
- Rice J, Waugh MC (2009) Pilot study on trihexiphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 24:176– 182
- Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J et al (2007) Prospective open-label clinical trial of trihexiphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol* 22:530–537
- Sauer SW, Opp S, Hoffmann GF et al (2011) Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain* 134:157–170
- Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM (2008) Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral cor- relates. *Ann N Y Acad Sci* 1142:266–309
- Schulze-Bergkamen A, Okun JG, Spiekerkötter U et al (2005) Quantitative acylcarnitine profiling in peripheral blood mononuclear cells using in vitro loading with palmitic and 2-Oxadipic acids: biochemical confirmation of fatty acid oxidation and organic acid disorders. *Pediatr Res* 58:873–880
- Seccombe DW, James L, Booth F (1986) L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* 36:264–267
- Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, Tajima G, Sakura N, Naito E, Yorifuri T (2005) Stable-isotope dilution gas chromatography–mass spectro- metric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 823:7–12
- Singh P, Goraya JS, Ahluwalia A, Saggar K (2011) Teaching NeuroImages: Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA dehydroge- nase deficiency). *Neurology* 77:e6
- Smith WE, Millington DS, Koeberl DD, Lesser PS (2001) Glutaric aca- demia, type I, missed by newborn screening in an infant with dys- tonia following promethazine administration. *Pediatrics* 107:1184– 1187
- Souci WS, Fachmann W, Kraut H (2008) Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, 7. Auflage, ISBN-13: 978–3804750388
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson dl, Morton DH (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* 121C:38–52
- Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M, Morton DH (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl- CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* 130:1905–1920
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine- rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* 104:93–106
- Thies B, Meyer-Schwesinger C, Lamp J et al (2013) Acute renal proximal tubule alterations during induced metabolic crises in a mouse model of glutaric aciduria type 1. *Biochim Biophys Acta* 1832:1463–1472
- Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, Wilcox AH, Seymour CA (1998) A systematic review of ev- idence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 20:331–343
- Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D (2005) The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* 84:137–143
- Treacy EP, Lee-Chong A, Roche G, Lynch B, Ryan S, Goodman SI (2003) Profound neurological presentation resulting from homozy- gosity for a mild glutaryl-CoA dehydrogenase mutation with a min- imal biochemical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 26:72–74
- Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* 33:823–830
- Vander Watt G, Owen EP, Berman P et al (2010) Glutaric aciduria type 1 in South Africa-high incidence of glutaryl-CoA dehydrogenase de- ficiency in black South Africans. *Mol Genet Metab* 101:178–182
- Van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, van Spronsen FJ (2003) A different approach to breast- feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 162:323–326
- Vester ME, Bilo RA, Karst WA et al (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic re- view. *Forensic Sci Med Pathol* 11:405–415

- 
- Vester ME, Visser G, Wijburg F, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR (2016) Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr* 175:1001–1006
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 106:430–438
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C et al (2010) Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 33:S133–S138
- Vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, et al. Hrsg. (2014). *Inherited metabolic diseases in Adults*. Springer-Verlag; ISBN 978-3-642-45188-1
- Walter JH (2003) L-Carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? *J Inher Metab Dis* 26:181–188
- Wang Q, Li X, Ding Y et al (2014) Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* 36:813–822
- Watson AR (2000) Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 14:469–472
- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA et al (2006) Newborn screening: toward a uniform screening panel and system—executive summary. *Pediatrics* 117:S315–S319
- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) (2006), 3rd edn
- Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV) (2007), 4th edn
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Kl C (2003) Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 348:2304–2312
- Woelfle J, Kreft B, Emons D, Haverkamp F (1996) Subdural hematoma and glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* 26:779–781
- World Health Organization (2007) Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. WHO Technical Report Series 935. World Health Organization, Geneva
- Yang L, Yin H, Yang R et al (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* 17:H55–H59
- Yannicelli S, Rohr F, Warman FL (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* 94:183–191
- Young-Lin N, Shalev S, Glenn OA et al (2013) Teaching neuroimages: infant with glutaric aciduria type 1 presenting with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Neurology* 81:e182–e183
- Zaki OK, Elabd HS, Ragheb SG et al (2014) Demographic and clinical features of glutaric acidemia type 1; a high frequency among isolates in Upper Egypt. *Egypt J Med Hum Gen* 15:187–192
- Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR et al (2016) Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. *JIMD Rep*. doi:[10.1007/8904\\_2016\\_545](https://doi.org/10.1007/8904_2016_545)
- Zielonka M, Braun K, Bengel A et al (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* 30:1065–1069
- Zinnanti WJ, Lazovic J, Housman C, LaNoue K, O’Callaghan JP, Simpson I, Woontner M, Goodman SI, Connor JR, Jacobs RE, Cheng KC (2007) Mechanism of age-dependent susceptibility and novel treatment strategy in glutaric acidemia type I. *J Clin Invest* 117:3258–3270
- Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 37:177–181
- Zschocke J, Baumgartner MR, Morava E, Patterson MC, Peters V, Rahman S (2016) Recommendations and guidelines in the JIMD: suggested procedures and avoidance of conflicts of interest. *J Inher Metab Dis* 39:327–329