

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

Filière de Santé Maladies Rares G2M

Avril 2021

Sommaire

Diagnostic et évaluation initiale	Liste des abréviations4								
Diagnostic et évaluation initiale	Syn	thèse à	destination du médecin traitant	5					
3.1 Diagnostic et évaluation initiale	1	Introd	uction	7					
3.1 Objectifs Professionnels impliqués 3.2 Professionnels impliqués 3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic 3.3.1 Dépistage néonatal 3.3.2 Diagnostic clinique 3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic 12 3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels 13 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient 15 3.6 Conseil génétique 16 3.7 Diagnostic prénatal 16 4 Prise en charge thérapeutique 16 4.1 Objectifs principaux 16 4.2 Les principes du régime 4.2.1 Introduction 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 4.2.3 Les apses du régime 4.2.3.1 Les apports en protéines 4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5.1 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.5.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 30 5 Suivi	2	Object	ifs du protocole national de diagnostic et de soins	8					
7 Professionnels impliqués 9.3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic 10.3.3.1 Dépistage néonatal 10.3.3.2 Diagnostic clinique 11.3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic 12.3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels 13.4 Annonce du diagnostic et information du patient 15.5 Conseil génétique 16.3.7 Diagnostic prénatal 16.3.7 Diagnostic prénatal 16.3.7 Diagnostic prénatal 16.3.8 Prise en charge thérapeutique 17.4.1 Introduction 17.4.2.1 Introduction 17.4.2.1 Introduction 17.4.2.3 Les bases du régime 17.4.2.3 Les apports en lysine et en tryptophane 17.4.2.3 Les apports en lysine et en tryptophane 17.4.2.3 Les apports caloriques 19.4.2.3.2 Les apports caloriques 19.4.2.3.4 Réalisation pratique du régime 19.4.2.4 Réalisation pratique du régime 19.4.2.4 Réalisation pratique du régime 19.4.2.4.1 De 0 à 6 ans 21.4.4.1 De 0 à 6 ans 21.4.4.2 Au-delà de 6 ans 21.4.4.2 Au-delà de 6 ans 22.4.2.5 Les différents types de régime 23.4.2.5 Les différents types de régime 23.4.2.5 Les différents types de régime 23.4.2.5 Après 6 ans 24.4.5 Alimentation entérale 25.4 Après de narge médicamenteuse 26.4.3.1 Carnitine 26.4.3.2 Riboflavine 25.4 Après de narge médicamenteuse 26.4.3.1 Carnitine 26.4.3.2 Riboflavine 26.4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 27.4.4 Les décompensations 26.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 27.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 33.5 Suivi	3	Diagno	ostic et évaluation initiale	9					
3.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic 3.3.1 Dépistage néonatal 3.3.2 Diagnostic clinique 3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic 12 3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels 13 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient 15 3.6 Conseil génétique 16 3.7 Diagnostic prénatal 16 4 Prise en charge thérapeutique 16 4.1 Objectifs principeaux 16 4.2 Les principes du régime 4.2.1 Introduction 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 4.2.3 Les bases du régime 4.2.3 Les apsorts en protéines 4.2.3.1 Les apports enloriques 4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delférents types de régime 4.2.4.2 Au-delférents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5 Les differents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.5.3 Ribotlavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.3.1 Carmitine 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 33 5 Suivi	3.1	Objectif	S	9					
3.3.1 Dépistage néonatal 3.3.2 Diagnostic clinique 3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic 12 3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient 3.6 Conseil génétique 3.7 Diagnostic prénatal 4 Prise en charge thérapeutique 4.1 Objectifs principaux 4.2 Les principes du régime 4.2.1 Introduction 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 4.2.3 Les apports en protéines 4.2.3.1 Les apports en protéines 4.2.3.2 Les apports en protéines 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3.7 Prise en charge médicamenteuse 4.3.8 Riboflavine 4.3.1 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 30 41 Es expercivales de situations particulières 42.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5 Suivi clinique 5.2 Imagerie 5.2 Imagerie 5.3 Prise en charge de situations particulières 5.4 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales	3.2	Profess	ionnels impliqués	9					
3.3.2 Diagnostic clinique 3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic 12 3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels 13 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient 15 3.6 Conseil génétique 16 3.7 Diagnostic prénatal 16 4 Prise en charge thérapeutique 16 4.1 Objectifs principaux 16 4.1 Objectifs principaux 16 4.2 Les principes du régime 17 4.2.1 Introduction 17 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 17 4.2.3 Les bases du régime 19 4.2.3.1 Les apports en protéines 19 4.2.3.2 Les apports caloriques 19 4.2.3.3 Les produits diététiques 19 4.2.3.3 Les produits diététiques 19 4.2.4 Réalisation pratique du régime 12 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 12 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 12 4.2.5 Les différents types de régime 12 4.2.5.1 Avant 6 ans 12 4.2.5.2 Après 6 ans 12 4.2.5.1 Avant 6 ans 12 4.2.5.1 Avant 6 ans 12 4.2.5.2 Après 6 ans 12 4.2.5.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge médicamenteuse 13 4.3.1 Carnitine 13 4.3.1 Carnitine 13 4.3.1 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15	3.3	Circons	tances de découverte / Suspicion du diagnostic	10					
3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels Annonce du diagnostic et information du patient Conseil génétique Diagnostic prénatal Prise en charge thérapeutique Objectifs principaux 16 17 Les principes du régime 17 18 19 19 19 19 19 19 19 19 19									
3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels 13 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient 15 3.6 Conseil génétique 16 3.7 Diagnostic prénatal 16 4 Prise en charge thérapeutique 16 4.1 Objectifs principaux 16 4.2 Les principes du régime 17 4.2.1 Introduction 17 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 17 4.2.3 Les abases du régime 19 4.2.3.1 Les apports caloriques 19 4.2.3.2 Les apports caloriques 19 4.2.3.3 Les produits diététiques 19 4.2.4 Réalisation pratique du régime 21 4.2.4 Réalisation pratique du régime 21 4.2.4 Au-delà de 6 ans 22 4.2.5 Les différents types de régime 22 4.2.5 Ayrès 6 ans 24 4.2.5 Ayrès 6 ans 24 4.2.5 Ayrès en charge médicamenteuse 26 4.3.1 Carnitine <									
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient 3.6 Conseil génétique 3.7 Diagnostic prénatal 4 Prise en charge thérapeutique 4.1 Objectifs principaux 4.2 Les principes du régime 4.2.1 Introduction 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 4.2.3 Les bases du régime 4.2.3.1 Les apports en protéines 4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les apports en protéines 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Les différents types de régime 4.2.6 Alimentation entérale 4.3.7 Carnitine 4.3.8 Riboflavine 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 3 Suivi clinique 5 Suivi clinique 5 Examens complémentaires de suivi 5 Suivi clinique 5 Frise en charge de situations particulières 3 Suivi clinique 5 Prise en charge de situations particulières 3 Suivi clinique 5 Prise en charge de situations particulières 3 Suivi clinique Suituations particulières									
3.6 Conseil génétique 16 3.7 Diagnostic prénatal 16 4 Prise en charge thérapeutique 16 4.1 Objectifs principaux 16 4.2 Les principes du régime 17 4.2.1 Introduction 17 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 17 4.2.3 Les bases du régime 19 4.2.3.1 Les apports en protéines 19 4.2.3.2 Les apports caloriques 19 4.2.3.2 Les apports caloriques 19 4.2.3.2 Les apports caloriques 19 4.2.3.2 Les produits diététiques 19 4.2.3.2 Les produits diététiques 19 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 21 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 22 4.2.5.2 Les différents types de régime 23 4.2.5.1 Avant 6 ans 23 4.2.5.2 Après 6 ans 23 4.2.5.2 Après 6 ans 24 4.2.6 Alimentation entérale 25 4.3.1 Carn									
4 Prise en charge thérapeutique									
4 Prise en charge thérapeutique			· ·						
4.1 Objectifs principaux 4.2 Les principes du régime 4.2.1 Introduction 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 4.2.3 Les bases du régime 4.2.3.1 Les apports en protéines 4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi	3.7	Diagnos	stic prénatal	16					
4.2.1 Introduction 17 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 17 4.2.3 Les bases du régime 19 4.2.3.1 Les apports en protéines 19 4.2.3.2 Les apports caloriques 19 4.2.3.3 Les produits diététiques 19 4.2.4 Réalisation pratique du régime 21 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 21 4.2.5 Les différents types de régime 22 4.2.5 Les différents types de régime 23 4.2.5.1 Avant 6 ans 23 4.2.5.2 Après 6 ans 24 4.2.6 Alimentation entérale 25 4.3 Prise en charge médicamenteuse 26 4.3.1 Carnitine 26 4.3.2 Riboflavine 26 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 27 4.4 Les décompensations 32 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 32 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 33 5 Suivi	4								
4.2.1 Introduction 4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 4.2.3 Les bases du régime 4.2.3.1 Les apports en protéines 4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5.1 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 35 5 Suivi	4.1								
4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane 4.2.3 Les bases du régime 4.2.3.1 Les apports en protéines 4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 39 6 Prise en charge de situations particulières 39	4.2	•							
4.2.3 Les bases du régime 4.2.3.1 Les apports en protéines 4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi									
4.2.3.1 Les apports en protéines 4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 39		4.2.2	Apports en lysine et en tryptophane						
4.2.3.2 Les apports caloriques 4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 39 6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales									
4.2.3.3 Les produits diététiques 4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5. Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 5 Such soin suive professionnelle et les démarches psychosociales									
4.2.4 Réalisation pratique du régime 4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 5 39 6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales									
4.2.4.1 De 0 à 6 ans 4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi									
4.2.4.2 Au-delà de 6 ans 4.2.5 Les différents types de régime 4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 27 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 33 5 Suivi			· · ·						
4.2.5.1 Avant 6 ans 4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 27 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 33 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 39 6 Prise en charge de situations particulières La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales									
4.2.5.2 Après 6 ans 4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales		4.2.5	Les différents types de régime	23					
4.2.6 Alimentation entérale 4.3 Prise en charge médicamenteuse 4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 27 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales									
4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 26 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 27 4.4 Les décompensations 32 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 32 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 33 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 39 6 Prise en charge de situations particulières 6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales									
4.3.1 Carnitine 4.3.2 Riboflavine 26 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 27 4.4 Les décompensations 32 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 32 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 33 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 35 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 39 6 Prise en charge de situations particulières 6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales									
4.3.2 Riboflavine 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations 32 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 32 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 3 Suivi 3 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6)	4.3	Prise er	n charge médicamenteuse						
 4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie) 4.4 Les décompensations									
 4.4 Les décompensations 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 32 32 32 32 32 32 34 35 35 37 37 37 38 39 39 30 31 31 32 32 32 32 32 32 32 32 32 32 32 32 32									
 4.4.1 Prévention des décompensations (6,69) 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 5.2 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 	1 1								
 4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6) 5 Suivi 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 33 35 37 37 38 39 	4.4								
 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 35 36 37 38 39 									
 5.1 Suivi clinique 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 6 Prise en charge de situations particulières 6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 35 36 37 38 39 	5	Suivi		35					
 5.2 Examens complémentaires de suivi 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 5.2.2 Imagerie 37 5.2.2 Imagerie 39 6 Prise en charge de situations particulières 43 5.2.2 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 39 									
 5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel 37 5.2.2 Imagerie 39 Prise en charge de situations particulières 39 6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 39 		·							
hypoprotidique, bilan nutritionnel 37 5.2.2 Imagerie 39 6 Prise en charge de situations particulières	J.Z								
 5.2.2 Imagerie Prise en charge de situations particulières La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 39 									
6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 39									
6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales 39	6	Prise e	en charge de situations particulières	39					
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·									
	6.2		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·						

6.3	.3 La transition Enfant/Adulte						
6.4	G.4 Grossesse et allaitement						
6.5	6.5 L'éducation thérapeutique						
6.6	6.6 Chirurgie et anesthésie						
6.7	Qualité d	le vie	43				
6.8	Soins pa	lliatifs et accompagement de fin de vie	44				
Anne	exe 1.	Liste des participants	.45				
	exe 2. sociation	Coordonnées des centres de référence, de compétence et de de patients	.47				
Anne	exe 3. Ar	bre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	.49				
		ontenu moyen en lysine de différents aliments et besoins nutritionnels en âge (29)					
lysin	e et de l	assification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur en eur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux ues de substitution					
		ste des produits diététiques disponibles à l'AGEPS (lle de France) : MAA ypoprotidiques	.54				
Anne	exe 7. Ex	emples de cas	.55				
Anne	exe 8. Ex	emple de certificat d'urgence	.59				
Réfé	rences b	pibliographiques	.61				

Liste des abréviations

AA Acides Aminés

AAH Allocation Adulte Handicapé

AEEH Allocation Education Enfant Handicapé

AESH Accompagnant d'Elève en situation de Handicap

AG Acide Glutarique

AG-I Acidurie Glutarique de type I ALD Affection de Longue Durée

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

CAAp Chromatographie des Acides Aminés plasmatiques

C5DC Glutarylcarnitine

CCMH Centre de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRMH Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
DADFMS Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales

DFG Débit de Filtration Glomérulaire

DM Dextrine Maltose
DN Dépistage Néonatal
DPN Diagnostic Prénatal

EFSA European Food Safety Authority
GC Chromatographie Gazeuse

GMFCS Gross Motor Function Classification System
GPE Gastrostomie (Endoscopique Percutanée)

HAS Haute Autorité de Santé
HSD Hématome Sous Dural
IEM Institut d'Education Motrice
IME Institut Médico Educatif

IRM Imagerie par Résonnance Magnétique

IV Intra Veineux

LCR Liquide Céphalo Rachidien
MAA Mélange d'Acides Aminés

MDPH Maison Départementale des Personnes Handicapées

MHM Maladie Héréditaire du Métabolisme

MS Spectrométrie de Masse

NE Nutrition entérale

3-OH-GA Acide 3-hydroxyglutarique PAI Projet d'Accueil Individualisé

PC Périmètre Cranien

PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins
RNP Références Nutritionnelles pour la Population

SA Semaine d'Aménorrhée

SESSAD Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile

SNC Système Nerveux Central

TBZ Tétrabénazine
TC Traumatisme Cranien
TDM Tomodensitométrie

VMO Vitamines Minéraux Oligoéléments

Synthèse à destination du médecin traitant

L'acidurie (ou acidémie) glutarique de type 1 (AG-I) est une maladie héréditaire du métabolisme rare qui touche environ 1 personne sur 110 000. Elle est liée à une mutation du gène *GCDH*, de transmission autosomique récessive. Ce gène code pour une enzyme : la glutaryl CoA-déshydrogenase, qui participe au métabolisme de la lysine (et du tryptophane). L'absence ou l'insuffisance de fonctionnement de cette enzyme entraine une accumulation de plusieurs métabolites et notamment d'acide glutarique (AG) et d'acide 3-hydroxyglutarique (3-OH-GA). Cette accumulation entraine une toxicité pour l'organisme et surtout pour le système nerveux central.

Il existe deux formes cliniques d'AG-I: 1) la forme infantile « classique » (80 à 90% des patients atteints) qui se caractérise par un début brutal survenant préferentiellement pendant un épisode fébrile ou un épisode de jeûne (en période péri opératoire ou du fait de diarrhée/vomissements par exemple). Elle se traduit par une crise neurologique aiguë « pseudo encéphalitique » avec atteinte striatale bilatérale aigue qui survient le plus souvent entre 3 et 36 mois mais peut survenir jusqu'à l'âge de 6 ans ; 2) et la forme « insidieuse » (10 à 20% des patients) dans laquelle les symptômes et les lésions striatales apparaissent progressivement sans épisode aigu.

Dans les pays ayant mis en place un dépistage néonatal (DN) de l'AG-I, la prise en charge précoce des patients a prouvé son efficacité pour modifier l'histoire naturelle de la maladie (et notamment la survenue des crises « pseudo encéphalitiques »). Le DN devrait ainsi prochainement être mis en place en France pour prévenir la survenue des principales manifestations neurologiques.

Lors d'une crise « pseudo encéphalitique », les patients présentent un tableau pouvant associer : irritabilité, trouble de la conscience, difficultés alimentaires, hypotonie du tronc, apparition de mouvements anormaux à type de dystonie ou chorée, dysarthrie et manifestations épileptiques plus rarement. Les mouvements anormaux sont secondaires à des lésions striatales bilatérales aiguës et ont une morbi-mortalité importante. Il en résulte un handicap moteur sévère le plus souvent à prédominance dystonique (auquel peuvent s'associer des troubles de la parole et de la déglutition) et une épilepsie chez certains patients.

D'autres symptômes neurologiques évocateurs existent chez les patients atteints d'AG-I notamment une macrocéphalie évolutive qui peut être présente dès la naissance, voire en antenatal.

L'IRM cérébrale peut mettre en évidence selon les cas, une hypoplasie fronto-temporale avec élargissements des espaces contenant du LCR, des anomalies variables de la substance blanche, des hématomes sous duraux parfois asymptomatiques sur le plan

clinique, et des anomalies des noyaux gris particulièrement marquées chez les patients présentant une forme « pseudo encéphalitique ».

Le diagnostic de certitude de l'AG-I est fait par le dosage de AG et du 3-OH-GA dans les urines ou le sang (par chromatographie gazeuse / spectrométrie de masse (GC/MS)), le dosage de glutarylcarnitine, et l'analyse du gène *GCDH* (avec découverte de variants pathogènes pour les 2 allèles du gène).

La prise en charge repose sur un traitement au long cours associant une supplémentation en carnitine et une alimentation controlée en lysine. Ce régime spécifique pauvre en lysine est strict avant l'âge de 6 ans impliquant la prescription de compléments de mélanges d'acides aminés (MAA) sans lysine et pauvre en tryptophane (pour subvenir aux besoins en acides aminés essentiels) et des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) (aliments hypoprotidiques pour pallier à la carence énergétique entrainée par le régime hypoprotidique). Après 6 ans ce régime peut être élargi, permettant en général un arrêt du MAA et des DADFMS. La prise en charge spécifique inclut également une conduite à tenir en cas de situations à risques de décompensation afin de prévenir une atteinte neurologique irreversible. Il s'agit d'un traitement « d'urgence » à mettre en place immédiatement lors d'épisodes fébriles ou en période de jeûne dans le but de limiter le catabolisme et la production de métabolites toxiques. Le traitement d'urgence doit faire l'objet d'un protocole écrit réalisé par un centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme (CRMH) ou un centre de compétence (CCMH). Avant l'âge de 6 ans, il est préconisé de réaliser le traitement d'urgence en hospitalisation. Il consiste à supprimer les protéines naturelles et à apporter des calories sous forme glucido lipidique (par voie entérale ou intraveineuse) et à une augmentation des doses de carnitine du traitement de fond. Bien qu'aucun épisode d'encéphalopathie aigüe n'ait été rapporté après l'âge de 6 ans, il ne peut être exclu que des situations à risque important de catabolisme puissent causer des lésions neurologiques notamment infracliniques (c'est-à-dire qui ne sont pas immédiatement visibles ou le sont uniquement après des épisodes répétés). Des études supplémentaires seront essentielles à l'avenir pour évaluer la sensibilité du cerveau aux situations qui sont considérées comme dangereuses jusqu'à l'âge de 6 ans. Par ailleurs, les patients adultes peuvent présenter une majoration de leurs mouvements anormaux à l'occasion d'épisodes infectieux. Une baisse des apports protidiques et une majoration du traitement par carnitine sont donc recommandées mais ne nécessitent habituellement pas d'hospitalisation.

Ainsi, le traitement d'urgence des enfants au-delà de l'âge de 6 ans et des adultes doit être envisagé en cas de situations de catabolisme intense (vomissements incoercibles, situations d'infections sévères, prise en charge périopératoire). Le suivi et la prise en charge des patients doivent être effectués dans un centre de référence (CRMH ou CCMH) par une équipe multidisciplinaire (incluant notamment : diététicien, métabolicien,

neuropédiatre/neurologue, biologiste, généticien, neuropsychologue, psychologue...). Le rôle du médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste) dans la prise en charge et le suivi des patients atteints d'AG-I est double : 1) En cas de suspicion diagnostique : adresser rapidement, et parfois en urgence, les patients dans un CRMH ou CCMH notamment en cas de symptômes neurologiques aigus ; 2) Dans le cadre du suivi (en lien et en complément du suivi rapproché réalisé par le CRMH ou le CCMH) : aider à la bonne observance du régime et des traitements, assurer le suivi « classique » (vaccinations), surveiller le développement psychomoteur et la croissance staturopondérale des patients, participer à la prise en charge spécifique du handicap moteur et à la mise en place des aides et adaptations nécessaires en collaboration avec les équipes spécialisées (traitements anti dystoniques, soins de kinésithérapie, ergothérapie ou orthophonie).

1 Introduction

L'acidurie (ou acidémie) glutarique de type 1 (AG-I, n° OMIM 231670) est une maladie héréditaire du métabolisme (MHM) rare décrite pour la première fois en 1975 par Goodman et al (1). Elle a un taux d'incidence mondial d'environ 1/110 000 même s'il existe une incidence plus élevée dans certaines populations (quelques communautés aux États-Unis, au Canada, en Irlande, au Royaume-Uni et en Afrique du Sud).

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à une mutation dans le gène *GCDH* (situé sur le bras court du chromosome 19). Actuellement, environ 250 variants pathogènes ont été recensés (2). Ce gène code pour une enzyme : la glutaryl CoA-déshydrogenase. Il s'agit d'une protéine de la matrice mitochondriale qui participe au métabolisme de 3 acides aminés : la lysine, l'hydroxylysine et le tryptophane (Figure 1).

L'absence ou l'insuffisance de fonctionnement de cette enzyme entraine une accumulation de plusieurs métabolites en amont de son action : l'acide glutarique (AG), l'acide 3-hydroxyglutarique (3-OH-GA), l'acide glutaconique et la glutarylcarnitine (C5DC). Ces métabolites sont quantifiables dans les urines, le sang, le LCR mais également dans les tissus biologiques par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse ou par spectrométrie de masse en tandem.

Les symptômes de l'AG-I sont dus à l'accumulation de ces produits métaboliques. Cette accumulation est exacerbée lors de périodes de catabolisme (du fait d'un épisode infectieux ou d'un jeûne par exemple).

L'hypothèse qui prévaut est que le tableau neurologique est secondaire à une accumulation au niveau cérébral de AG et du 3-OH-GA associée à un dysfonctionnement mitochondrial et

plus récemment, ont été décrits des troubles de l'acylation des histones (3,4). En dehors du système nerveux central, le système nerveux périphérique peut aussi être touché, et d'autres part des manifestations tardives, notamment rénales, peuvent également survenir (5).

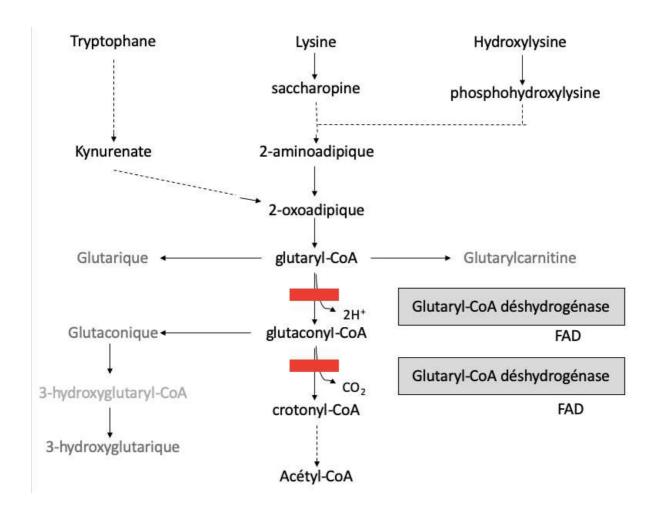


Figure 1 - Voie métabolique et biomarqueurs de l'AG-I

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'AG-I. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations

nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD17.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'Acidurie Glutarique de type I. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière G2M (http://www.filiere-g2m.fr/).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- ♦ Etablir le diagnostic sur les éléments cliniques et paracliniques
- ♦ Etablir la conduite à tenir et la prise en charge
- ♦ Cas particulier de la prise en charge à partir des résultats du Dépistage Néonatal (DN)

3.2 Professionnels impliqués

- ♦ Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en Annexe 2)
- Pédiatre, neuropédiatre
- ♦ Médecin traitant
- ♦ Radiologue

- ♦ Médecin rééducateur
- ♦ Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- ♦ Biologiste
- ♦ Généticien
- ♦ Infirmier
- ♦ Psychologue
- ♦ Kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste
- ♦ Assistante sociale
- ♦ Pharmacien

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

3.3.1 Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal (DN) de l'AG-I n'existe pas encore en France. En février 2020 la HAS a préconisé l'extension du DN en population générale à sept maladies métaboliques dont l'AG-I. Cette maladie devrait donc prochainement être dépistée en France à titre dans de nombreux voisins (https://www.hassystématique comme pays sante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister). En effet. bénéfice du DN en terme de réduction du risque d'atteinte neurologique irréversible par lésion striatale a été largement démontré dans le cadre de l'AG-I (6–8).

Le dépistage reposera sur le dosage de la C5DC à partir d'un prélèvement de sang séché sur buvard réalisé au troisième jour de vie.

L'algorithme précis de diagnostic par dépistage de l'AG-I en France est en cours d'élaboration, ainsi que les procédures et le circuit de prise en charge d'un nouveau-né présentant un dépistage considéré comme positif.

3.3.2 Diagnostic clinique

Il existe des formes d'AG-I avec des manifestations initiales néonatales (9), également prénatales (10,11), ainsi que des formes tardives avec parfois une découverte à l'âge adulte (5,12,13). Il existe également des présentations pauci- voire asymptomatiques.

Il n'existe pas de signe caractéristique pathognomonique de cette pathologie. Le diagnostic est donc difficile à porter avant la survenue d'une crise aiguë neurologique « pseudo encéphalitique ». Cependant il existe des signes d'appel devant faire évoquer le diagnostic. Même en cas de DN il peut y avoir de rares cas de faux négatifs (patients faibles excréteurs).

Une macrocrânie supérieure à + 2 DS (pouvant être présente dès la naissance, voire en antenatal), ou une augmentation rapide du périmètre crânien dans les 2 premières années de vie est très souvent retrouvée, mais non systématique (jusqu'à 75% des cas selon les études) (7). Le diagnostic d'AG1 doit etre considéré devant toute macrocranie, meme isolée cliniquement.

La plupart des patients non dépistés à la naissance développent, entre l'âge de 3 et 36 mois après une première période de développement psychomoteur normal, une crise « pseudo-encéphalitique aiguë », elle-même souvent provoquée par une maladie intercurrente (ex. infection fébrile, acte chirurgical). Lors de ces présentations aiguës, les symptômes neurologiques sont de gravité variable et d'apparition plus ou moins rapide : asthénie importante, hypotonie axiale, mouvements anormaux de type dystonie, dysarthrie, crise convulsive, voire tableau d'encéphalopathie aiguë avec troubles de conscience. La morbidité et la mortalité sont élevées chez les patients au cours d'une crise « pseudo encéphalitique » (7).

Dans les suites, les lésions striatales séquellaires sont responsables d'une dystonie sévère permanente, avec mouvements anormaux, hypotonie axiale plus ou moins marquée, et parfois développement d'un syndrome pyramidal. L'atteinte est le plus souvent relativement symétrique. Dans ce contexte, on peut constater une régression des acquis antérieurs sur le plan moteur. Les capacités intellectuelles sont peu altérées chez ces patients. Ainsi, le diagnostic d'AG-I doit être particulièrement évoqué lorsqu'un enfant avant l'âge de 6 ans développe des mouvements anormaux (dystonie, chorée, myoclonies), une hypotonie axiale, une dysarthrie et parfois une épilepsie (moins fréquente) après un épisode fébrile ou une

autre situation de catabolisme. Le diagnostic d'AG-I doit être particulièrement évoqué devant une macrocéphalie associée à des mouvements anormaux de type dystoniques.

Certains patients développent ce tableau neurologique de manière insidieuse, avec atteinte striatale sans avoir présenté de crise « pseudo encéphalitique » préalable (*insidious-onset type*) (14). Il est egalement décrit des tableaux plus tardifs, dans lesquels la dystonie n'est pas au premier plan et dans lequels une ataxie intermittente, des troubles de la motricité fine, une polyneuropathie, une incontinence, des céphalées, une démence précoce ou des tremblements peuvent se voir (*late-onset type*) (12,15).

D'autres signes cliniques de la maladie peuvent être présents mais non spécifiques : hypotonie axiale, atrophie cérébrale avec microcéphalie modérée, et mouvements anormaux (16–18). L'épilepsie peut représenter un signe initial (19). Chez certains adultes, l'insuffisance rénale chronique a été rapportée comme manifestation extracérébrale (20).

L'évolution de la maladie peut être considérablement atténuée par un dépistage pré- ou néonatal, ce qui permet d'instaurer précocement un traitement et de l'intensifier lors d'épisodes d'infections intercurrentes afin d'éviter les crises neurologiques aiguës. Le traitement réduit nettement la morbidité et la mortalité (7).

Certains patients peuvent également rester totalement asymptomatiques, le diagnostic étant fait lors d'une enquête familiale.

3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic

L'IRM cérébrale est l'examen radiologique de choix pour étayer le diagnostic. Elle peut être réalisée en contexte de suspicion d'AG-I, ou bien montrer des anomalies évocatrices de manière fortuite lorsque l'examen est effectué pour une autre indication.

Les signes pouvant être présents avant toute décompensation, dès la période néonatale voire en antenatal sont les suivants :

- ♦ une atrophie fronto-temporale, responsable d'un élargissement des espaces sousarachnoïdiens autour des lobes frontaux et temporaux,
- un élargissement des vallées sylviennes,
- → et un élargissement des ventricules latéraux (comme autre conséquence de l'atrophie).

En cas de décompensation aiguë, il existe une atteinte striatale plus ou moins marquée :

- ♦ le plus souvent symétrique, mais pouvant être asymétrique
- → il existe 3 stades évolutifs : la phase aiguë avec oedème cytotoxique, la phase subaiguë
 avec oedème vasogénique et la phasenchronique avec des lésions d'atrophie (21).

Hors décompensation aiguë, des formes progressives ont été décrites, avec à l'IRM:

- ♦ une atteinte circonscrite à la partie dorso-latérale du putamen (21)
- des anomalies de la substance blanche, indépendantes des décompensations : retard de myélinisation, anomalies de signal, atrophie du corps calleux, pseudo kystes sous épendymaires. Une partie de ces anomalies peut se majorer avec l'âge

Dans le cas d'un HSD, il faut, par ordre de fréquence, rechercher un traumatisme crânien non accidentel (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2798179/fr/fiche-de-synthese-syndrome-du-bebe-secoue-ou-un-traumatisme-cranien-non-accidentel-par-secouement). Cependant, certaines maladies métaboliques, comme l'AG-I, sont également à évoquer et à rechercher par des examens complémentaires spécifiques lorsqu'il existe au préalable des anomalies cliniques (anomalie de croissance du PC, retard psychomoteur...) ou si l'imagerie cérébrale est evocatrice.

3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels

Le diagnostic biologique d'AG-I repose sur l'identification et la quantification des métabolites spécifiques dans les fluides biologiques. Ces métabolites sont :

- ♦ les acides glutarique (AG) et 3-hydroxyglutarique (3-OH-GA) et à un degré moindre l'acide glutaconique

Le diagnostic des formes classiques d'AG-I repose sur :

- ♦ Le profil des acylcarnitines plasmatiques ou dans le sang séché sur buvard permettant le dosage de la C5DC par spectrométrie de masse en tandem.
- → Le dosage de la C5DC urinaire par spectrométrie de masse en tandem, qui peut être utile dans certaines situations.

Bien que l'augmentation de ces marqueurs s'observe également dans le liquide céphalorachidien, la ponction lombaire n'est pas recommandée dans la stratégie diagnostique.

Il existe, parmi les patients porteurs d'AG-I, deux phénotypes biochimiques différents, qui se distinguent par une excrétion d'AG urinaire soit importante (AG>100 mmol/mol créatinine), soit faible (AG<100 mmol/mol créatinine). Les manifestations cliniques quant à elles se ressemblent dans ces deux groupes, même si elles peuvent être variables. Il n'y a donc pas de corrélation entre la sévérité du phénotype clinique et le niveau d'excrétion urinaire d'AG.

Les patients dits excréteurs faibles, éliminent de faibles quantités de métabolites diagnostiques dans leurs urines. Chez ces derniers, seule l'excrétion d'acide 3-OH-GA (et de C5DC) est augmentée. Il est important d'avoir recours à des laboratoires spécialisés disposant de méthodes analytiques suffisament performantes et d'intervalles de référence adaptés pour détecter ces élévations modérées.

Cependant l'élévation de ces biomarqueurs n'est pas spécifique et la prise en compte du contexte clinique est indispensable à l'interprétation des résultats des examens biologiques. Les principaux diagnostics différentiels sont :

- ♦ Les cétoses majeures (contexte de jeûne prolongé) au cours desquelles les AG et 3-OH-AG urinaires peuvent être augmentés.
- ♦ Le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaine courte (SCHAD) dans lequel l'excrétion d'acide 3-OH-GA est augmentée sans augmentation associée de l'AG.
- → Les déficits multiples en acyl-CoA déshydrogénases avec élévation d'AG et de la C5DC en association avec une élévation de l'acide 2-hydroxyglutarique sans élévation de 3-OH-GA.
- ♦ L'insuffisance rénale dans laquelle la C5DC plasmatique est augmentée.

Dans tous les cas, la confirmation du diagnostic repose impérativement sur l'identification de variants pathogènes, ou probablement pathogènes, bi-alléliques dans le gène *GCDH*. La mesure de l'activité de la glutaryl-CoA déshydrogénase dans les leucocytes ou fibroblastes de peau peut être discutée dans certaines circonstances (mais non réalisable en France). Il n'existe pas de relations génotype-phénotype établies. Les mutations p.Arg227Pro et p.Val400Met sont plus fréquemment identifiées chez les patients faibles excréteurs.

En cas de conjonction de la clinique, de la neuroradiologie et de la biochimie, il est recommandé de ne pas attendre la confirmation moléculaire pour débuter le traitement.

Un arbre decisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique est présenté en Annexe 3.

3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

Pour éviter les périodes de doute, l'annonce du diagnostic doit être réalisée le plus tôt possible. Elle fait partie intégrante du parcours de soins et précède la mise en place de la prise en charge thérapeutique. L'annonce du diagnostic doit se faire aux parents, ensemble dans la mesure du possible. Elle doit être faite dans un deuxième temps à l'enfant lorsqu'il est en âge de comprendre. Le fait de lui expliquer avec des mots simples l'origine de ses difficultés, lui dire que l'on a compris pourquoi il ressentait tel ou tel symptôme, constitue une étape fondamentale pour l'enfant.

Le retentissement sur les parents de l'annonce du diagnostic s'apparente à un véritable traumatisme psychique. La façon dont le diagnostic est annoncé, et la nature des informations délivrées, s'avèrent cruciales pour le vécu de la prise en charge ultérieure et son acceptation. L'annonce du diagnostic doit donc toujours être faite par un médecin expérimenté dans ce domaine, au cours d'une consultation spécifique, en évitant de la proposer les veilles de week-end ou de vacances. Elle devra suivre les recommandations de bonne pratique existantes et avoir lieu au cours d'un entretien singulier, dans un lieu calme et tranquille qui permette de respecter l'impératif de confidentialité. Le médecin se rend disponible, prend le temps et adopte un langage simple, accessible. Il est souhaitable qu'il contacte le médecin traitant de l'enfant, pour l'informer de l'annonce ainsi que des éléments importants du suivi et de l'accompagnement (22).

Il faut proposer un soutien psychologique dès l'annonce du diagnostic, informer les parents de l'existence d'associations de malades, et les orienter si besoin vers un assistant social. Il faut également planifier des entretiens ultérieurs rapidement, et veiller à proposer à l'enfant un espace de parole afin qu'il puisse exprimer ce qu'il ressent. Lors des entretiens il faudra veiller à s'assurer de la comprehension des informations données lors de la premiere ocnsultations d'annonce. Le pédiatre devra également veiller au retentissement de l'annonce sur ses frères et sœurs, encore trop souvent « oubliés » de l'information.

3.6 Conseil génétique

L'AG-I est transmise selon un mode autosomique récessif. Le risque de récurrence est de ¼ à chaque grossesse pour les couples à risque.

Le conseil génétique doit ête réalisé dans le cadre d'une consultation dédiée.

3.7 Diagnostic prénatal

Pour les couples à risque, un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peuvent être envisagés à condition que les deux variants pathogènes dans le gène *GCDH* aient été au préalable identifiés chez le cas index.

Le DPN par étude moléculaire est la méthode de choix. Elle consiste à rechercher les mutations familiales dans l'ADN fœtal extrait d'un prélèvement de villosités choriales (à partir de 11 SA) ou de liquide amniotique (à partir de 15 SA).

A défaut, si les mutations causales n'ont pas été identifées chez le cas index, le DPN peut être réalisé par le dosage de métabolites (AG et 3-OH-GA et C5DC) dans le surnageant du liquide amniotique. Ces dosages doivent être réservés à des laboratoires disposant de méthodes de quantification suffisamment sensibles et ayant l'autorisation pour le DPN par étude biochimique.

Plus rarement, certains signes d'appel échographiques et des anomalies mises en évidence à l'IRM foetale, bien que peu spécifiques, peuvent évoquer un fœtus atteint d'AG-I : défaut d'operculation des vallées sylviennes, kystes de germinolyse, macrocéphalie avec élargissement des vallées sylviennes. Dans ce contexte, il est également possible de réaliser le dosage des AG et 3-OH-GA et C5DC dans le surnageant du liquide amniotique.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs principaux

Les objectifs principaux du traitement sont de réduire l'oxydation de la lysine et d'améliorer la détoxification physiologique du glutaryl-CoA (23) et d'éviter ainsi une accumulation excessive d'AG tout en assurant une croissance et un développement normaux.

4.2 Les principes du régime

4.2.1 Introduction

La prise en charge nutritionnelle comprend les éléments suivants :

- Un régime contrôlé en protéines excluant plus spécifiquement les aliments riches en lysine. Il s'agit d'un régime associant protéines naturelles et mélange d'acides aminés (MAA) sans lysine et pauvre en tryptophane qui sera ensuite adapté en fonction de l'évolution clinique et des contrôles métaboliques. Ce régime pauvre en lysine doit être strict jusqu'à l'âge de 6 ans, âge après lequel le risque de décompensation neurologique n'a jamais été rapporté.
- ❖ Un apport énergétique suffisant, adapté à l'âge, au niveau d'activité physique et à la situation clinique du patient (dystonie, ...). Cet apport énergétique doit permettre un anabolisme permanent afin de répondre aux besoins de croissance de l'enfant et aux besoins d'entretien de l'adulte. Il doit être suffisant pour éviter le catabolisme protéique qui génère un risque de décompensation.
- ♦ Une supplémentation en carnitine, à augmenter lors des situations à risque de décompensation.
- → La mise en place d'un protocole d'urgence pendant les épisodes intercurrents et les situations à risques dans le but de prévenir le catabolisme et de minimiser l'exposition du SNC aux métaboliques toxiques

4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane

La lysine et le tryptophane sont les précurseurs des substances toxiques dans l'AG-I (24). Les taux circulants de lysine reflètent un équilibre entre les apports alimentaires de lysine, le métabolisme protéique endogène et le catabolisme de la lysine. Contrairement à la phénylcétonurie, le taux plasmatique de lysine ne permet pas d'évaluer l'insuffisance ou l'excès d'apport en lysine alimentaire. Il n'y a ainsi pas de relation évidente entre ces apports et les marqueurs métaboliques spécifiques de l'AG-I

Les besoins en lysine nécessaire à l'organisme pour la synthése protidique, la croissance et le développement en fonction de l'âge sont résumés dans les annexes (Annexe 4).

La lysine et le tryptophane appartiennent au groupe des acides aminés dits essentiels ce qui signifie qu'ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme et sont apportés uniquement par l'alimentation. En fonction des aliments, la lysine représente 2 à 10 % et le tryptophane 0.6 à

2 % du contenu en acides aminés des protéines. Certains aliments ont une teneur en lysine très élevée et devront être supprimés de l'alimentation de ces patients.

Le principe de ce régime consiste à limiter l'apport en lysine et en tryptophane de l'alimentation à la quantité nécessaire à l'organisme pour la synthèse protidique, la croissance et le développement en fonction de l'âge. La teneur en lysine des aliments est plus élevée que celle du tryptophane c'est pourquoi en réduisant l'apport en lysine on réduit automatiquement celle du tryptophane.

Le contenu en lysine de plusieurs aliments est très variable, comme cela est montré dans le Tableau 1 (en Annexe 4) extrait des dernières recommandations européennes (6). Cela montre qu'il est préférable de fonctionner en lysine (système de part pondérale), mais qu'il est également possible de calculer le régime en protéines en tenant compte de la proportion moyenne de lysine des aliments. Actuellement en France le consensus national de 2009 donne 1 part de lysine = 25 mg.

Le calcul du régime en lysine est donc plus précis et limite les variations journalières des apports (24,25). Cet apport protidique, doit être réparti tout au long de la journée, afin de permettre une utilisation optimale des apports azotés.

Idéalement, il faut que 50% des protéines naturelles soient d'origine animale (de meilleure qualité nutritionnelle : laits et dérivés laitiers permis) et 50 % de l'apport sous forme de protéines végétales.

Pour couvrir les besoins en protéines en fonction de lâge, on ajoutera à l'apport de protéines naturelles un MAA dépourvu de lysine et pauvre en tryptophane, afin d'optimiser la couverture des besoins azotés (25). La somme de l'équivalent protéique fourni par le MAA et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les apports protéiques recommandés pour l'âge (25). Ses apports seront à adapter en fonction de l'état clinique, de la croissance et des bilans nutritionnels (6).

A noter que la la carence en tryptophane peut donner des déficits neurologiques sévères, ce qui fait que le MAA est appauvri en tryptophane mais n'en est pas complètement dépourvu (26).

Un régime contrôlé en lysine et tryptophane est essentiel jusqu'à l'âge de 6 ans, en raison du risque de crise neurologique aigue qui est majeur dans les premières années de vie.

Après 6 ans, le régime peut être élargi mais un contrôle des protéines reste nécessaire.

4.2.3 Les bases du régime

4.2.3.1 Les apports en protéines

La lysine est contenue dans toutes les protéines naturelles en proportions variables. Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un patient AG-I, les aliments riches en protéines et donc en lysine devront être exclus de l'alimentation tant que doit durer un régime strict. Schématiquement, il s'agit des viandes, poissons, oeufs, fromages, légumineuses, fruits oléagineux ainsi que de certains féculents et produits céréaliers.

Les apports indispensables en lysine seront assurés par les aliments les moins riches. Il s'agit essentiellement de lait pendant les premiers mois de vie puis des légumes, féculents, fruits et certains produits laitiers.

4.2.3.2 Les apports caloriques

Pour assurer l'anabolisme, un apport calorique au moins égal aux besoins recommandés selon l'âge est assuré par des aliments ne contenant pas ou peu de protéines. Ils peuvent être apportés par certains produits sucrés et graisses naturelles mais aussi par des aliments diététiques hypoprotidiques manufacturés dans ce but (DADFMS). Cet apport calorique sera adapté en fonction de l'âge et de la croissance de chaque patient.

4.2.3.3 Les produits diététiques

Les mélanges d'acides aminés

Les apports en protéines seront complétés par des MAA sans lysine et pauvres en tryptophane. Ces substituts apporteront également les micronutriments (vitamines, oligoéléments et éléments traces) qui peuvent être déficitaires dans le cadre de ces régimes hypoprotidiques pauvres en protéines animales.

Les MAA sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et est applicable depuis le 22 février 2019. En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17.

La composition nutritionnelle de ces mélanges varie en fonction de l'âge des patients (nouveau-nés, nourrissons ou enfants) ; ils permettent théoriquement de couvrir les besoins

en vitamines, minéraux et oligoéléments sous condition d'une posologie adéquate. Ils sont répartis dans la journée (au mieux en trois prises).

La somme de l'équivalent protéique fourni par le MAA et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les Références nutritionnelles pour la population (RNP) recommandées en fonction de l'âge (25). Les apports d'équivalents protéiques peuvent être adaptés en fonction du bilan nutritionnel, de la croissance et du développement de chaque patient, en particulier pendant l'enfance.

Les aliments hypoprotidiques

Ce sont des aliments spéciaux permettant de compléter les apports énergétiques et d'améliorer la diversification alimentaire des patients. Le caractère hypoprotidique est règlementé et défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie. Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides et ne contiennent pas ou peu de micronutriments. Il existe des boissons pseudo-lactées, des farines, des substituts d'œufs en poudre, des pâtes, du riz, du couscous, des biscuits salés et sucrés, etc. La liste des produits hypoprotidiques remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation.

Les autres produits diététiques

Les produits énergétiques glucidiques, lipidiques et glucido-lipidiques, avec ou sans ajout de micronutriments sont utilisés pour la confection des mélanges nutritifs pour une alimentation par nutrition entérale et pour l'enrichissement calorique des préparations consommées per os.

Les formules de vitamines-minéraux-oligoéléments (VMO) sont réservées aux traitements des MHM à régime et leur composition est adaptée pour couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Elles sont indispensables en cas de non utilisation d'un MAA et sont nécessaires pour assurer la couverture des RNP des patients.

La prescription des MAA, des aliments hypoprotidiques et autres produits diététiques doit être réalisée par des équipes spécialisées qui connaissent parfaitement leur composition.

La liste des produits diététiques destinés aux patients AG-I est disponible en Annexe 6.

4.2.4 Réalisation pratique du régime

4.2.4.1 De 0 à 6 ans

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les MHM (médecins et diététiciens spécialisés), formée idéalement à l'éducation thérapeutique.

La formation débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations.

Les apports en lysine sont déterminés en fonction de l'âge du patient (Tableau 2 - Annexe 4). Ce régime est basé sur trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport en lysine. Schématiquement, les trois catégories d'aliments naturels sont les suivantes (Annexe 5) :

- <u>Les aliments interdits</u> : contenant une quantité de lysine trop importante, exemples : viande, poisson, oeuf, légumineuses (de 500 mg à 2472 mg LYS pour 100 g)
- Les aliments à contrôler: apportant la quantité tolérée de lysine indispensable pour le maintien de la synthèse protéique. Il s'agit principalement des fruits, légumes, des féculents, du lait et des produits laitiers (20 mg à 450 mg LYS pour 100 g).
- Les aliments sans contrôle : du fait de l'absence ou de leur faible apport en lysine (matières grasses, produits sucrés) auxquels sont ajoutés les aliments hypoprotidiques.

La constitution du régime se fait donc avec des aliments naturels en quantité contrôlée pour apporter la quantité de lysine prescrite, qui sera complétée par un MAA. Les apports énergétiques sont obligatoirement ensuite satisfaits par la prise d'aliments naturellement pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques.

Toutefois, la consommation de ces derniers ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques d'une dénutrition. La couverture des RNP en vitamines, minéraux et oligoéléments doit être contrôlée.

L'allaitement maternel représente la nutrition la plus physiologique pour le nouveau-né et le nourrisson. Le contenu en lysine du lait maternel est de 86 mg/100mL. Il y a peu d'expériences publiées de l'allaitement maternel dans l'AG-I (27) mais celui-ci est recommandé dans les dernières recommandations européennes (6) et pourrait être réalisé selon les mêmes modalités que dans la phénylcétonurie (soit une prise alimentaire sur deux [alternance Allaitement maternel – MAA] soit début de la prise alimentaire par le MAA et complément par allaitement maternel).

4.2.4.2 Au-delà de 6 ans

Le devenir clinique après 6 ans est variable pour chaque patient. Les atteintes striatales aigues ou de début insidieux sont décrites avant l'age de 6 ans. Neanmoins, des patients avec un début tardif, débutant à l'adolescence ou à l'age adultes ont été décrits. Il est également rapporté des atteintes extra striatales à l'IRM dont le retentissement clinique est incertain (28). Le lien entre cette évolution et l'alimenation n'étant pas démontré, le régime peut être élargi après l'âge de 6 ans mais un régime controlé en protéines associé à une exclusion des aliments riches en lysine reste recommandé. En revanche, le maintien ou l'arrêt des substituts pauvres en lysine et en tryptophane (MAA) ainsi que des aliments hypoprotidiques devra être évalué au cas par cas par les équipes compétentes. Ceux-ci ne sont en général plus utiles du fait de cet élargissement (6).

La quantité de protéines naturelles sera établie en fonction des recommandations EFSA (25) en respectant un rapport de protéines d'origine animales et végétales de 50% - 50 % mais également couplée aux recommandations du guide allemand (https://www.awmf.org/fileadmin/user-upload/Leitlinien/027 D Ges fuer Kinderheilkunde und Jugen dmedizin/027-018franz S3_20191018_Acidurie_Cidurie_Glutarique_de_Type_I_2019-10.pdf).

Dans cette tranche d'âge, les aliments peuvent être classés en 3 catégories (Annexe 5) :

- <u>Les aliments contre indiqués :</u> contenant une quantité de lysine trop importante, comme certains fruits à coques et graines (> 800 mg LYS/100 g)
- Les aliments à contrôler : permettant à l'organisme de disposer de tous les nutriments importants en quantités suffisantes. Il s'agit du lait ou équivalent en produits laitiers, de la viande, du poisson, des œufs et des légumineuses
- <u>Les aliments sans contrôle</u>: assurant un apport calorique notamment en cas de régime d'urgence. Il s'agit des féculents, légumes, fruits, matiéres grasses et produits sucrés.

Ce régime sera établi et régulièrement réévalué par l'équipe spécialisée dans les MHM (médecins et diététiciens) qui prend en charge le patient.

4.2.5 Les différents types de régime

4.2.5.1 Avant 6 ans

Le régime de croisière

Il apporte la quantité de lysine nécessaire à la croissance et à un métabolisme protéique normal. Il sera adapté en fonction de l'âge du patient. Le calcul de cet apport doit être réalisé par des équipes spécialisées.

L'apport énergétique doit être suffisant. Les apports devront couvrir les besoins de l'enfant et devront être réévalués régulièrement en focntion de l'âge et de l'état clinique.

Le régime d'urgence

Un régime d'urgence est prescrit :

- Lors du diagnostic s'il est fait lors d'une décompensation aiguë
- En cas de décompensation métabolique
- En prévention d'une décompensation aiguë de la maladie métabolique (situation catabolique à risque : infection intercurrente, fiévre, intervention chirurgicale ...)

Le régime d'urgence doit se faire en hospitalisation et sur une courte durée (48 heures maximum). En effet, l'usage prolongé d'un tel régime peut être délétère (risque majeur de dénutrition) (29).

Le médecin référent évalue pour chaque épisode de décompensation (ou à risque de décompensation) le lieu et la durée de l'hospitalisation, dans l'hôpital de proximité ou dans l'hôpital de référence/recours.

Ce régime d'urgence comprend :

- Une suppression totale des apports en protéines naturelles (suppression des apports en lysine). Une reprise de ces apports en protéines naturelles (50% puis 100%) sera réalisée dans les 24-48 heures après le début du régime d'urgence.
- Un maintien des apports en MAA (8)

L'apport énergétique doit être majoré à 120 % des apports énergétiques habituels, réparti à 50-60% de Glucides sur l'Apport Energétique Total (AET) et 40-50% de Lipides sur l'AET Afin de permettre cette majoration énergétique, l'utilisation des produits suivant sera nécessaire :

- Aliments hypoprotidiques
- Matiéres grasses et sucres, disponibles dans le commerce sous différentes formes
- Dextrine maltose

- Matiéres grasses tel que les huiles, les émulsions lipidiques
- Poudres glucido-lipidiques avec ou sans VMO

Ce régime d'urgence pourra être administré par voie orale et couplé avec une nutrition entérale si nécessaire.

Une nutrition entérale continue pourra être préconisée pour augmenter l'apport énergétique afin de lutter contre le catabolisme endogène. En cas d'intolérance digestive, une perfusion glucido-lipidique (sans oublier les VMO) remplacera la nutrition entérale.

Le régime de semi-urgence

Il peut être utilisé, per os ou en alimentation entérale, à la suite du régime d'urgence pour une reprise progressive de l'apport en lysine. L'apport de lysine est réduit de moitié par rapport au régime de croisière, tout en essayant de conserver une bonne répartition des protéines naturelles sur la journée.

L'apport énergétique est toujours majoré par rapport à celui du régime de croisière, de manière à se rapprocher des 120 % minimum des RNP.

4.2.5.2 Après 6 ans

Le régime de croisière

Après l'âge de 6 ans le régime hypoprotidique peut être élargi, selon les recommandations proposées dans le tableau suivant et en annexe 5.

Tableau 2 – Quantités moyennes recommandées de produits d'origine animale pour les enfants scolarisés et les adolescents selon Optimix®

PRODUITS D'ORIGINE ANIMALE	QUANTITÉS RECOMMANDÉES		7-9 A	10-12 A	13-14 A	15-18 A
LAIT, PRODUITS LAITIERS ¹	ml/jour, g/jour	350	400	420	425 (f) 450 (m)	450 (f) 500 (m)
VIANDE, CHARCUTERIE	g/jour	40	50	60	65 (f) 75 (m)	75 (f) 85 (m)
ŒUFS	pièce/semaine	2	2	2–3	2-3 (f/m)	2-3 (f/m)
POISSON	g/semaine	50	75	90	100 (f/m)	100 (f/m)

TABLEAU 11

Quantités moyennes recommandées de produits d'origine animale pour les enfants scolarisés et les adolescents selon Optimix®

f = fille; m = garçon

'100 ml de lait peuvent être remplacés par env. 15 g de fromage à pâte dure

https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/027_D_Ges_fuer_Kinderheilkunde_und_Jugendmedizin/027_7-018franz_S3_20191018_Acidurie_Cid

Ces quantités recommandées permettent à l'organisme de disposer de tous les nutriments importants en quantités suffisantes. Ainsi le MAA peut ne plus etre necessaire, si les apports en protéines naturelles couvrent les besoins spécifiques du patient.

Le régime à mettre en place en situation d'urgence

Dans les situations à risque de catabolisme intense il est préconisé de diminuer les apports protidiques et de majorer les apports caloriques par :

- un arrêt transitoire des protéines d'origine animale,
- une majoration des aliments sans contrôle notament ceux riches en glucides et en matiéres grasses. En cas de difficultés alimentaires (sans troubles digestifs), des apports glucido lipidiques via une NE seront préconisés. En cas d'intolérance digestive une perfusion glucido-lipidique remplacera la NE.

4.2.6 Alimentation entérale

La nutrition entérale peut être nécessaire dans diverses situations :

- Insuffisance calorique chez le nourrison/jeune enfant (risque de catabolisme)
- Patient ayant une atteinte du SNC (trouble de la déglutition, dyskinésie bucco-faciale)

Elle peut être exclusive ou en complément de l'alimentation orale pour satisfaire les besoins nutritionnels. Elle peut être administrée la nuit ou fractionnée sous forme de bolus dans la journée par sonde nasogastrique ou via une gastrostomie si la nutrition entérale est prolongée.

L'alimentation entérale a plusieurs avantages car elle permet de :

- Maintenir un apport nutritionnel optimal (macro, micronutriments et hydratation) si la prise orale est insuffisante
- Administrer le régime d'urgence
- Prendre en charge à domicile le traitement des maladies intercurrentes et diminuer ainsi le nombre d'hospitalisations, notamment après l'âge de 6 ans
- Aider à administrer les médicaments

La composition de l'alimentation entérale est adaptée à chaque patient, ses besoins énergétiques, les apports en lysine, sa capacité à prendre des repas... Les modalités de

cette nutrition entérale (composition et volume de la nutrition, débit d'administration) seront adaptées pour chaque patient en fonction de sa tolérance digestive.

4.3 Prise en charge médicamenteuse

4.3.1 Carnitine

Les personnes atteintes d'AG-I non-traitées présentent souvent un déficit secondaire en carnitine plasmatique (30–32). La carnitine se conjugue avec le AG pour former la glutarylcarnitine, non toxique, et pourrait réduire la réserve intracellulaire de CoA par l'accumulation de glutaryl-CoA (31). Le déficit secondaire en carnitine qui en résulte peut être pallié par supplémentation orale en carnitine. La supplémentation en L-carnitine réduirait le risque de lésions du striatum lorsque le diagnostic d'AG-I est précoce (33–40) et réduit le taux de mortalité chez les patients symptomatiques (7). Une étude récente suggère également un effet anti-oxydant de l'administration de L-carnitine (41). Ainsi, la supplémentation à vie en carnitine est généralement recommandée (7,37,38,42,43). La posologie initiale (avant l'age de 6 ans) est de 100 mg/kg de L-carnitine par voie orale en trois prises (6,35,37,38). Un dosage annuel de carnitine est effectué pour vérifier l'observance du traitement et que le taux soit dans les valeurs normales. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, la posologie initiale peut être abaissée à 30-50 mg/kg/j (6).

Pendant les périodes à risque de décompensation métabolique la dose de carnitine pourra être doublée (voir chapitre prévention des décompensations).

4.3.2 Riboflavine

Bien que certains patients puissent présenter une amélioration biochimique (concentration réduite de AG et de 3-OH-GA) après supplémentation en riboflavine (30,44,45), aucune étude n'indique que la supplémentation en riboflavine améliore l'état clinique des patients (7). Ainsi actuellement le traitement par riboflavine n'est pas recommandé dans la prise en charge des patients atteints d'AG-I (6,46).

4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie)

> Les troubles du mouvement

Les lésions du striatum provoquent des troubles complexes du mouvement notamment des dystonies et/ou des mouvements choréiformes avec une hypotonie axiale notamment chez les plus jeunes. La dystonie mobile peut se fixer et être associée à un parkinsonisme ou une spasticité akinétique-rigide (6).

Il existe une diminution de l'activité dopaminergique par lésion du striatum à l'origine des dystonies. Ainsi les médicaments qui vont se substituer à ce défaut dopaminergique et rééquilibrer la balance entre dopamine et acétylcholine à ce niveau vont en théorie pouvoir améliorer les patients (47).

Par ailleurs, les dystonies les moins sévères sont corrélées à une atteinte localisée et peu étendue du noyau dorso-latéral du putamen (21). Les patients identifiés par DN et qui ont une bonne observance des recommandations thérapeutiques présentent rarement une dystonie (5 %), alors que ce taux est de 44 % quand l'observance est mauvaise pour le traitement de maintenance et de 100% quand le traitement d'urgence n'est pas effectué (34).

Les topographies d'atteintes à l'IRM cérébrale rendent compte de la grande variabilité et de la complexité des mouvements anormaux (48) : dystonies, dystonies/dyskinésies, mouvements choréiformes, spasticité.

Échelles de classification de la dystonie

L'évaluation objective des troubles du mouvement doit prendre en compte leur localisation, leur sévérité, et l'efficacité du traitement. L'échelle Barry-Albright de classification de la dystonie (49,50) a été utilisée dans deux études (34,51) mais son utilité chez les nourrissons et les jeunes enfants est limitée parce que l'hypotonie sévère du tronc fait qu'elle sous-estime l'importance des troubles du mouvement pour cette tranche d'âge (34). L'échelle Burke-Fahn-Marsden de classification de la dystonie (52) a été utilisée chez les enfants mais pas spécifiquement pour l'AG-I. La Gross Motor Function Classification System (GMFCS) est couramment utilisée pour évaluer différentes atteintes neurologiques chez les enfants notamment dans le cadre de la paralysie cérébrale, et bien que la dystonie ne soit pas explicitement évaluée, la GMFCS est une classification utile, validée et traduite en français pour évaluer la déficience motrice globale (53–57).

> Prise en charge diététique

Les enfants présentant une dystonie sévère ou un état de mal dystonique, peuvent avoir des besoins protéino-caloriques majorés (120% minimum des RNP), malgré leur hypo mobilité et l'introduction/l'intensification d'un traitement anti-dystonique (*communication personnelle, B. Assmann, Heidelberg*).

Les patients dystoniques doivent bénéficier d'un suivi diététique rigoureux afin d'éviter une malnutrition (éviter un régime hypoprotidique restrictif, une dette calorique...). Il faut également suivre l'état nutritionnel sur la croissance staturopondérale et sur le bilan biologique.

La dyskinésie orofaciale chez ces patients fait qu'ils sont à risque élevé de pneumopathie d'inhalation et de malnutrition (dysphagie, trouble de la mastication...). Dans ce cadre, le diététicien adaptera la texture en fonction du tableau clinique : petits morceaux, mixée lisse, eaux gélifiées...(6)

Une nutrition entérale, plutôt par gastrostomie sera indiquée dans certains cas.

Traitements médicamenteux

En règle générale, les troubles du mouvement associées à l'AG-I sont difficiles à traiter par voie médicamenteuse, avec peu de données sur l'efficacité de chaque médicament (47).

Avec les benzodiazépines, **le baclofène** (LIORESAL®) **par voie orale** (seul ou en traitement combiné) est le traitement le plus répandu pour le traitement à long terme des troubles du mouvement dans l'AG-I et doit être employé aux dosages généralement recommandés sinon les effets secondaires sont au premier plan notamment la sédation (58).

Le baclofène par voie intrathécale ou intraventriculaire s'est avéré efficace pour le traitement d'une dystonie sévère chez plusieurs individus atteints d'AG-I (59). Chez les enfants plus jeunes présentant une hypotonie axiale prononcée, l'usage du baclofène peut être limité à cause de l'aggravation de la perte de tonus musculaire. Ghatan et al. ont utilisé une pompe à baclofène en intraventriculaire chez 2 patients : une enfant de 10 ans (présentant des orages dystoniques nécessitant des hospitalisations itératives) dont l'effet tant sur les dystonies (disparition des orages dystoniques) que sur la baisse des médicaments (benzodiazépine ; arrêt de la morphine et de l'antidépresseur (fluoxetine)) est beaucoup plus marqué que sur un patient adulte de 23 ans. Ils suggèrent donc la mise en place précoce de la pompe à baclofène en intraventriculaire notamment si des orages dystoniques existent et soulignent son utilisation efficace et sans complication (58).

Pour les benzodiazépines : Le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) ont des effets positifs chez plus de 90 % de patients symptomatiques (43,59,60). Les

recommandations générales pour les dosages s'appliquent. Chez les patients présentant des symptômes variables, les dosages peuvent être ajustés chaque jour dans un intervalle donné. Un traitement intermittent peut s'avérer nécessaire pour éviter l'échappement thérapeutique (6).

Dans un grand échantillon de plus 100 enfants AG-I, Ghatan et al. considèrent que le bénéfice des benzodiazépines est supérieur aux effets secondaires mais entraîne une dépendance et nécessite l'administration de fortes doses (>1,5 mg/kg/j) (58).

Si le traitement par baclofène et/ou benzodiazépines est inefficace ou induit des effets indésirables, les médicaments anticholinergiques peuvent être administrés en traitement de deuxième intention.

Médicaments anticholinergiques: Le **trihexyphénidyle** (ARTANE®) peut être un traitement efficace de la dystonie locale et généralisée, particulièrement chez les adolescents et les adultes, mais aussi chez les enfants si le dosage est augmenté progressivement (47). En revanche, des effets indésirables (vision floue et sécheresse buccale ou des symptômes persistants comme la confusion et la perte de mémoire) sont fréquents, et la dystonie hyperkinétique (61,62) peut s'aggraver. La pression intraoculaire doit être mesurée régulièrement chez les adultes.

La **tétrabénazine** (XENAZINE®) est un neuroleptique avec un profil pharmacologique spécifique (63), elle permet :

- une déplétion dopaminergique présynaptique,
- un blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques,
- une inhibition du transport des mono-amines.

Cette molécule peut être utilisée pour le traitement de mouvements hyperkinétiques des patients avec acidurie glutarique. La tétrabénazine (TBZ) semble en effet plus efficace sur les dystonies mobiles que sur les dystonies avec posture fixée (64,65). Dans une étude évaluant l'effet de la TBZ sur les troubles hyperkinétiques pédiatriques résistant aux autres médicaments anti-dystoniques (benzodiazépines, neuroleptiques, baclofène) (65), 18 enfants sur 31 avaient une chorée, la moitié avait une chorée isolée et l'autre moitié avait une chorée associée à au moins un des éléments suivants : myoclonie, dystonie, tremblement, athétose et/ou ballisme. Quatorze des 18 (78%) ont montré une amélioration avec la TBZ. Un effet sédatif était l'effet secondaire le plus fréquent survenant chez 50% des personnes traitées, suivi par des changements de comportement (21%), symptômes dépressifs (7%), mouvements oculogyres (7%), hypersalivation (7 %), nausées et

vomissements (7 %). Dans cette étude, il n'y a pas eu de dyskinésies tardives, seul un cas de parkinsonisme a été rapporté (3%).

Ces différents effets indésirables sont en général contrôlés par l'adaptation de la dose et du rythme d'augmentation (66). La TBZ a une demi-vie de 5 à 7 heures, imposant 3 prises quotidiennes. Les doses utilisées varient entre 1 et 20 mg/kg/j, avec une dose moyenne autour de 4 mg/kg/j (65). Il est recommandé de démarrer à une dose de 0,5 mg/kg/j et de l'augmenter chaque semaine par palier de 0,5 mg/kg/j, l'amplitude et la vitesse de l'augmentation étant à adapter selon l'efficacité et la tolérance sans dépasser 200 mg/j (66).

La toxine botulique de type A: Burlina et al mentionnent, les premiers, l'usage de toxine botulique de type A en traitement focal d'appoint de la dystonie (sterno-cléido-mastoïdien et triceps brachial) à de faibles doses, sans effets secondaires et avec seulement un effet bénéfique au niveau du triceps brachial (47).

Il est très rare que des anticorps se développent contre la toxine botulique, nécessitant l'interruption du traitement ou le passage à un autre type de toxine. En France les toxines botuliques qui ont l'AMM chez l'enfant sont l'onabotulinumtoxine A et l'abobotulinumtoxin A et, chez l'adulte, l'AMM existe en plus pour l'incobotulinumtoxin A. Il n'y a pas de règle pour les injections itératives de toxine botulique : c'est la surveillance clinique, leur efficacité et l'expérience du médecin injecteur (dose, muscle, lieu d'injection, mode de repérage) qui orientent la pertinence ou pas de renouveler les injections.

La toxine botulique est mentionnée par Ghatan et al. en traitement d'appoint de la dystonie sans efficacité et toujours associée à une large médication antalgique et myorelaxante(58). Les injections répétées de toxine botulique pour Ghatan et al. sont toujours un traitement d'appoint focal des dystonies douloureuses associées aux autres classes thérapeutiques étant donné le caractère diffus des dystonies. La diffusion des dystonies est donc un facteur limitant dans l'efficacité des injections de toxine botulique mais à sa place en tant que traitement complémentaire.

Médicaments sans effet bénéfique avéré ou ayant des effets indésirables

Quelques médicaments antiépileptiques sans effet clinique notable ont été utilisés (43,59,60). La vigabatrine et l'acide valproïque ont eu un effet bénéfique chez 10 à 25 % des patients : la vigabatrine peut avoir comme effet secondaire des déficits du champ visuel périphérique ; l'acide valproïque peut avoir un effet négatif sur le rapport acétyl-CoA/CoA dans les mitochondries. Malgré des effets positifs chez 10 à 25% des patients du vigabatrin (SABRIL®) et de l'acide valproïque (DEPAKINE®), il n'est pas recommandé d'utiliser ces médicaments dans l'AG-I du fait de leurs effets secondaires (6). La carbamazépine (TEGRETOL®), la L-DOPA et l'amantadine sont inefficaces (6). La gabapentine

(NEURONTIN®) peut conduire à une nette amélioration de la dystonie par plusieurs biais (67), mais aucun résultat concernant l'AG-I n'a été publié à ce jour (6).

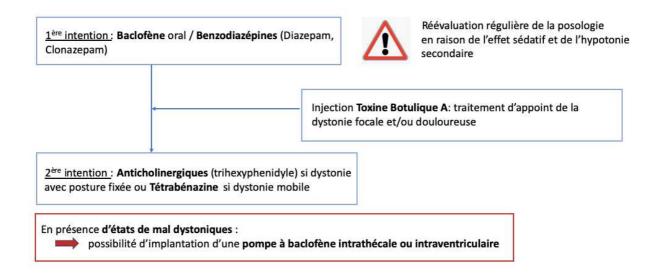
> Traitement antiépileptique

Le risque d'épilepsie est augmenté dans l'AG-I (19) et chez certains patients, les crises épileptiques peuvent être les premiers ou seuls symptômes de la maladie (68). Des crises isolées peuvent être observées pendant une crise encéphalopathique aigüe (37,38,59,69,70), mais des spasmes infantiles et une hypsarythmie ont aussi été rapportés en l'absence d'encéphalopathie (71); les mouvement dystoniques peuvent être pris pour des crises épileptiques (72). L'efficacité d'agents antiépileptiques dans l'AG-I n'a jamais été étudiée. Cependant, en rappel de ce qui a été dit plus haut, l'acide valproïque (DEPAKINE®) et la vigabatrine (SABRIL®) sont à éviter. Le médicament antiépileptique administré aux patients épileptiques doit être choisi en fonction de la sémiologie des crises et/ou des caractéristiques précises de l'électroencéphalogramme (EEG).

Neurochirurgie

Une pallidotomie stéréotaxique a été réalisée chez trois personnes atteintes d'AG-I et de dystonie sévère. L'évolution clinique était mauvaise chez deux patients (37,38), tandis qu'une amélioration à court-terme de la dystonie a été rapportée pour le troisième (73). Les résultats à long terme après une pallidotomie ne sont pas connus (6). Une stimulation cérébrale profonde a été réalisé chez quatre patients, avec quelques résultats positifs (74,75).

Figure 2 - Traitement symptomatique de la dystonie chez le patient avec AGI



4.4 Les décompensations

Les décompensations peuvent être le premier signe de la maladie et faire porter le diagnostic mais elles peuvent également survenir au cours de l'évolution de la maladie chez un patient déjà diagnostiqué.

La plupart des décompensations aiguës (crises pseudo-encephalitiques) surviennent avant l'âge de 6 ans (âge moyen de 9 mois), la petite enfance correspondant à une période de vulnérabilité par rapport au risque d'atteinte striatale.

Bien qu'aucun épisode d'encéphalopathie aigüe n'ait été rapporté après l'âge de 6 ans chez un enfant atteint d'AG-I, il ne peut être exclu avec certitude que des situations de catabolisme, liées à des infections sévères ou à un contexte chirurgical, puissent causer des lésions neurologiques infracliniques (c'est-à-dire qui ne sont pas immédiatement visibles ou le sont uniquement après des épisodes répétés). Des études supplémentaires seront essentielles à l'avenir pour évaluer la sensibilité du cerveau aux situations qui sont considérées comme dangereuses jusqu'à l'âge de 6 ans. Il est ainsi recommandé qu'une prise en charge spécifique en urgence des patients au-delà de l'âge de 6 ans soit envisagée en cas de maladie grave ou dans le cadre d'une prise en charge péri-opératoire. Par ailleurs, les patients à l'âge adulte peuvent présenter une majoration de leurs manifestations neurologiques (dystonie et myoclonies notamment) à l'occasion d'épisodes infectieux ou de jeûne prolongé.

4.4.1 Prévention des décompensations (6,69)

Leur prévention repose sur 2 axes principaux : un traitement de maintenance bien conduit, et un traitement d'urgence mis en place le plus rapidement possible, chaque fois que nécessaire.

Dans cette optique, l'éducation des familles est indispensable afin que celles-ci soient en capacité d'identifier les situations à risque, et de réagir dès les premiers signes.

Un protocole d'intervention clair doit être établi, expliqué et donné aux parents, mais également au centre de proximité susceptible de prendre en charge l'enfant et à son médecin traitant. Il doit être mis à jour régulièrement, et comporter les coordonnées du centre de compétence ou de référence qui suit le patient. Un exemple de certificat d'urgence proposé par le Filière G2M est présenté en Annexe 8.

Il est important de créer un environnement favorable à une bonne prise en charge :

sensibiliser l'entourage et les médecins amenés à prendre en charge l'enfant (prise en charge péri-opératoire par exemple), vérifier que les réserves du traitement de maintenance et d'urgence ainsi que de produits diététiques soient disponibles au domicile familial, prévenir le centre hospitalier le plus proche en cas de vacances.

4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de decompensation (6)

Les situations à risque de décompensation sont les suivantes :

- fièvre (notamment en contexte d'infection, autre)
- toute autre situation entraînant un risque catabolique: jeûne, intervention chirurgicale, nausées et/ou vomissements entraînant une diminution des apports caloriques et glucidiques, diarrhée...

En cas de situation à risque de décompensation, le centre de compétence/référence doit être informé, et la prise en charge doit se faire en coordination avec celui-ci et le traitement d'urgence doit être débuté sans délai.

Avant 6 ans : Hospitalisation systématique préconisée

- Régime d'urgence par voie orale (ou entérale selon prise en charge habituelle) :
 - Arrêt des protéines naturelles, puis réintroduction progressive par paliers.
 - Maintien du MAA voir majoratation s'il est toléré.
 - Majoration de l'apport énergétique via des apports glucidolipidiques
- Dose de carnitine à doubler à 200mg/Kg/j en 3 ou 4 prises
- Traitements symptomatiques, notamment antipyrétique
- Réévaluation très régulière (fièvre, ingesta, état général)

En cas d'alimentation orale/entérale impossible, ou mal tolérée, ou en l'absence d'amélioration dans les 12h :

- Perfusion intraveineuse (IV) :
 - Apports glucidiques suffisants pour l'âge (calcul du débit glucidique en mg/kg/min), ou glucido-lipidiques
 - Insulinothérapie IV (à la seringue électrique) en cas d'hyperglycémie persistante et/ ou glycosurie
- Arrêt des protéines naturelles pendant 24-48h maximum, réintroduction par paliers sur 48-72h
- Mélanges d'acides aminés maintenus selon tolérance

- L-Carnitine en IV : en 3 ou 4 prises (200mg/Kg/j) ou IV continu.
- Traitements symptomatiques, notamment antipyrétique
- > Surveillance étroite clinique (en particulier signes neurologiques) et biologique (ionogramme sanguin, glycémie, CAAp, dosage carnitine plasmatique, cétonurie et pH urinaire, autres si besoin).

Concernant le régime diététique d'urgence (voir 4.2.5) :

En pratique le régime d'urgence consiste à un arrêt des protéines naturelles, un maintien du mélange d'acides aminés si la tolérance digestive est correcte et à une majoration de la ration énergétique de 120 % minimum des RNP.

Le régime d'urgence per os :

- Majoration des aliments hypoprotidiques
- Majoration des matières grasses et produits pur-sucre
- Possibilité de boire des préparations à base de maltodextrine ou de poudre glucido lipidique afin de majorer l'apport énergétique

Le régime d'urgence en nutrition entérale (NE) :

- Utilisation de maltodextrine + huile ou d'une poudre glucido-lipides avec ou sans VMO
- Maintien du MAA selon les recommandations si bonne tolérance digestive

Les apports de la NE seront ajustés en fonction des apports caloriques IV.

Après l'âge de 6 ans :

Si l'état du patient (fièvre bien tolérée, bonne tolérance du régime, état général conservé, pas de vomissements ou selles liquides, pas de signe neurologique aigu) et le contexte familial le permettent, une prise en charge ambulatoire peut être maintenue apres discussion avec le centre référent.

Les patients à l'âge adulte ne nécessitent pas *a priori* d'hospitalisation, mais leurs manifestations neurologiques (dystonie et myoclonies notamment) peuvent se majorer à l'occasion d'épisodes infectieux ou de jeûne prolongé.

La prise en charge recommandée en situation à risque de catabolisme important est la suivante :

Régime d'urgence par voie orale (ou entérale selon prise en charge habituelle) :

- Le régime d'urgence consistera à l'arrêt des aliments d'origine animale tout en maintenant un apport énergétique adéquat, en majorant notamment la prise des féculents, des matières grasses et des produits sucrés.
- Dose de carnitine à augmenter à 100 mg/kg/j (maximum 12 g par jour) en 3 ou 4 prises.
- Traitement symptomatique, notamment antipyrétique.
- Réévaluation très régulière (fièvre, ingesta, état général) par la famille ou le patient adulte

En cas d'alimentation orale/entérale impossible, ou mal tolérée, ou en l'absence d'amélioration dans les 12h chez l'enfant :

- Perfusion IV : Apports glucidiques suffisants pour l'âge (calcul du débit glucidique en mg/kg/min, associés à des apports lipidiques)
- Carnitine par voie intraveineuse: 100 mg/Kg/j sans dépasser 12g/24h, en 3 ou 4 prises
- > Traitements symptomatiques, notamment antipyrétique
- Surveillance clinique (en particulier signes neurologiques) et biologique (ionogramme sanguin, glycémie, CAAp, dosage carnitine plasmatique, cétonurie et pH urinaire, autres si besoin)

Le certificat de prise en charge proposé par le Filiere G2M est mis en Annexe 8.

5 Suivi

5.1 Suivi clinique

La prise en charge des patients doit être multi-disciplinaire (46).

L'objectif des consultations régulières sera d'évaluer l'efficacité du traitement, d'identifier de nouveaux symptômes, des complications, des effets secondaires du régime ou des traitements.

Les consultations régulières sont assurées par un **médecin** et un **diététicien spécialistes en MHM.**

Elles auront lieu au moins tous les 3 mois la première année qui suit le diagnostic, puis au moins tous les 6 mois jusque l'âge de 6 ans, puis au moins une fois par an après l'âge de 6 ans et à l'âge adulte (6).

Les consultations permettront de suivre :

- ♦ L'histoire clinique du patient (infections, vaccinations, hospitalisations, régime)
- ♦ La croissance staturopondérale (poids, taille, PC) à chaque consultation
- ♦ Le développement psychomoteur et le développement du langage

L'examen neurologique: hypotonie, mouvements anormaux (dystonies, chorée, trémulations, atteinte musculaire, dyskinésies bucco-linguales), recherche d'une atteinte neurologique périphérique(12), épilepsie

- ♦ Les signes cliniques de carence protidique (peau, cheveux, ongles), de dénutrition
- → L'apparition d'une atteinte rénale sur un bilan biologique du fait d'un risque récemment décrit (mais rare) d'insuffisance rénale chronique (19,20). Une surveillance de la fonction rénale doit donc être effectuée.

Lors des consultations :

- ♦ On vérifiera la possession d'une carte d'urgence
- ♦ On vérifiera la disponibilité des produits diététiques nécessaires à domicile (MAA, maltodextrine, traitements) et leurs dates de péremption
- ♦ On rédigera le Plan d'Accueil Individualisé (PAI) si besoin
- ♦ On évaluera la qualité de vie

De façon plus espacée, et/ou en fonction des besoins, un suivi complémentaire au suivi « métabolique » pourra être instauré:

→ par un gastro-entérologue pour veiller aux troubles de déglutition, aux difficultés alimentaires, à la nécessité de compléter les apports oraux par voie entérale, discuter l'indication d'une chirurgie anti reflux gastro-oesophagien, de la pose de gastrostomie ou de jéjunostomie

- - en cas d'anomalie dans le développement psychomoteur et le développement cognitif (tests psychométriques aux âges clés (6), le développement cognitif de ces enfants étant souvent conservé (20),
 - d'adapter le traitement des dystonies et des crises convulsives (voir chapitre 4.3.3),
 - de dépister une atteinte neurologique centrale ou périphérique, rapportées chez les adultes (12,76)
- → par un ORL pour évaluer les troubles de déglutition, les dyskinésies oro-faciales, discuter indication de toxines botuliniques, patchs anti-sécrétoire.
- → par un médecin de rééducation fonctionnelle pour adapter la prise en charge rééducative, le besoin d'appareillage et coordonner les consultations médicales et paramédicales (orthopédie, neurochirurgie, orthophonie, ergothérapie, kinésithérapie, psychomotricité).
- → par un néphrologue : pour dépister, traiter et décrire l'atteinte de la fonction rénale non corrélée à l'atteinte neurologique, rapportée chez l'enfant (77) et l'adulte
- ♦ par un psychologue pour le soutien parental, de l'enfant et de la fratrie
- → par un assistant social afin d'aider les familles sur le plan des ressources financières
 (ALD, MDPH), d'aide à la personne, d'accès aux centres de soin, IEM, et également pour
 l'adaptation éventuelle de leur temps de travail, et dans le gestion de leur absentéisme.

5.2 Examens complémentaires de suivi

5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel

La quantification des métabolites spécifiques (AG et 3-OH-GA, C5DC) n'est pas corrélée avec l'évolution clinique ni l'observance au traitement.

En revanche, le dosage des acides aminés plasmatiques est nécessaire au suivi de l'observance du régime et à l'évaluation des apports nutritionnels. Il n'y a pas de corrélation nette entre les apports en lysine et le taux de lysine plasmatique, mais celui-ci doit être

maintenu dans des valeurs normales, de même que les taux des autres acides aminés essentiels.

De même, le dosage de carnitine plasmatique est recommandé pour vérifier que la supplémentation en L-carnitine est suffisante et qu'il existe une bonne observance du traitement.

Un bilan nutritionnel biologique est également recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans (la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte).

Il comprend:

- ♦ Glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatininémie
- ♦ Albuminémie, pré-albumine,
- ♦ Calcémie et calciurie, phosphorémie, phosphatases alcalines
- ♦ 25-hydroxyvitamine D, parathormone (PTH)
- ♦ Hémogramme
- ♦ Vitamine B12 plasmatique, homocystéine, acide méthylmalonique plasmatique, folates sériques
- ♦ Ferritine et coefficient de saturation de la transferrine
- → Zinc, cuivre et sélénium sériques
- ♦ Bilan hépatique

La réalisation d'une ostéodensitométrie doit se discuter en fontion des éléments cliniques et nutritionnels de chaque patient.

L'insuffisance rénale étant une complication de l'AG1, une évaluation de la fonction rénale doit également être réalisée (dosages de créatinine et évaluation du DFG).

Та	Tableau 3 – Surveillance biochimique minimale recommandée - issu des recommandations de 2017(6)									
Paramètres		Rationnel	Fréquence	selon l'âge						
			0-1 an	1-6 ans	> 6 ans	> 18 ans				
1.	Chromatographie des acides aminés plasmatiques Dosage carnitine	Statut nutritionnel général Eviter une carence Vérifier l'observance	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois				
3.	Créatininémie, (Cystatine-C), DFG	Fonction rénale	/	/	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois				

En cas d'anomalie clinique comme par ex : malnutrition,

troubles alimentaires, retard de croissance

vitamine B12, dosage de fer DFG Débit de Filtration glomérulaire

4. Hémogramme, calcémie,

transaminases, PTH,

phosphatase alcaline,

phosphorémie, albuminémie,

5.2.2 Imagerie

En dehors de toute modification ou dégradation sur le plan clinique, il n'y a pas d'indication à réaliser d'examens neuroradiologiques systématiques dans la cadre du suivi des patients atteints d'AG-I (6).

6 Prise en charge de situations particulières

Statut

global,

nutritionnel

statut osseux*

6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales

> La scolarisation :

Les enfants devront bénéficier d'un PAI spécifiant leur régime et le risque de décompensation en cas de fièvre, d'infection ou de vomissement.

La scolarité sera adaptée au handicap de l'enfant avec si besoin mise en place d'un Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap (AESH), l'intervention d'un SESSAD ou la socialisation en IEM ou IME en fonction de l'atteinte neurologique.

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

> La vie professionnelle :

En fonction de l'atteinte neurologique associée, ou non, une demande d'Allocation Adulte Handicapé (AAH) sera réalisée, permettant un accès aux emplois protégés.

Les démarches psychosociales :

Le diagnostic d'AG-I conduira systématiquement à une demande d'ALD (classification 17ème maladie), et à un entretien avec une assistante sociale afin d'élaborer un dossier à fournir à la MDPH pour les patients qui le nécessitent (demande d'Allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), allocation journalière de présence parentale (AJPP)) et pour les adultes (Allocation adulte handicapé (AAH)).

6.2 Les voyages

Les patients devront être en possession du certificat d'urgence en français et traduit s'il s'agit d'un voyage à l'étranger.

Le centre de référence de proximité du lieu de vacances sera contacté par l'équipe référente et devra recevoir le protocole d'urgence récemment mis à jour ainsi que le traitement et le régime habituel du patient. Les coordonnées du centre et le nom du médecin référent (équipe) à contacter seront trasnmises aux patients.

Les patients ou parents du patient devront être porteurs d'une carte d'urgence spécifiant leur pathologie, les principes du traitement d'urgence et les numéros d'urgence (équipe métabolique référente).

Le centre de compétence/référence rédigera les certificats permettant aux patients de voyager en avion avec les traitements médicamenteux et une partie de produits spéciaux en cabine.

Les patients ou parents partiront avec leurs produits diététiques (MAA, produits hypoprotidiques, composition de nutrition si NEDC), et les traitements médicamenteux, de quoi réaliser un régime d'urgence per os à domicile (ou en nutrition entérale s'il s'agit d'enfants avec sonde ou gastrostomie).

Si l'enfant souhaite partir en centre de vacances, l'accès aux centres de vacances doit être évalué en fonction de l'âge et des besoins de l'enfant, envisagé avec l'équipe métabolique référente, et en fonction des capacités d'accueil du centre (possibilité de cuisiner sur place, menus adaptés, infirmiers présents).

6.3 La transition Enfant/Adulte

Cette pathologie nécessite un suivi à vie. La transition des adolescents et jeunes adultes des unités de pédiatrie aux services adultes doit se faire lors de moments programmés, anticipés, expliqués, en multidisciplinarité, en intégrant tous les intervenants. Des guidelines spécifiques aux maladies métaboliques ont récemment été élaborés (78).

Des modèles de transition réunissant lors d'une consultation commune le médecin adulte, le pédiatre, le diététicien, la psychologue et l'assistant social, suivie ensuite de consultations en secteur adulte sont rapportées et réalisées dans certains centres (79).

Le suivi à la puberté et chez le jeune adulte doit prendre en compte les difficultés de compliance parfois associées pendant cette période de transition, et pouvant être source de dégradation clinique ou métabolique (80). La transition doit être réalisée pendant une période de stabilité, notamment métabolique.

Le devenir à long terme de cette pathologie n'étant pas bien caractérisé, une supervision par un centre expert doit se poursuivre tout au long de la vie du patient

6.4 Grossesse et allaitement

Le suivi d'une grossesse chez une patiente atteinte d'AG-I doit être supervisée par une équipe multidisciplinaire.

Il n'existe pas de recommandations pour la grossesse et le peri-partum dans cette pathologie au niveau européen.

Toutefois, il est fortement recommandé (6) que le peri-partum soit pris en charge comme une situation à risque, en mettant en place un régime d'urgence intraveineux intensif avec des apports caloriques importants (glucido-lipidiques), une limitation des apports en protéines naturelles pendant 24-48 h et une supplémentation en carnitine (81,82), même si un cas a été rapporté d'évolution favorable sans prise en charge (83).

Il n'y a pas de contrte indicaion à l'allaitement pour une patiente atteinte d'acidurie glutarique. Il faudra adapter ses apports nutritionnels ;

6.5 L'éducation thérapeutique

Les patients et les parents (famille) seront informés et formés à la connaissance :

- Du régime hypo-protidique de « croisière »
- A la reconnaissance des facteurs de risque de décompensation : fièvre, infection, vomissements, diarrhée, anorexie, intervention chirurgicale, jeûne
- Des signes cliniques de décompensation ou d'aggravation neurologique, qui devront conduire à un avis d'urgence
- De la nécessité d'hospitalisation en urgence en situation à risque de décompensation avant l'âge de 6 ans
- Chez les plus de 6 ans, des conditions permettant de débuter un traitement d'urgence à domicile (fièvre >38° bien tolérée, alimentation bien tolérée, pas de signes cliniques alarmants (troubles de conscience, irritabilité, hypotonie, vomissements, diarrhée...)
- De devoir toujours informer leur équipe métabolique référente en cas d'évènement intercurrent et de prendre une décision ensemble des mesures à prendre (régime d'urgence à domicile pour les plus de 6 ans, hospitalisation, et suivi régulier de l'état clinique du patient chez lui ou dans un centre hospitalier de proximité)
- De la préparation du régime d'urgence, en arrêtant les apports protidiques, en optimisant les apports caloriques, en veillant à ce qu'ils soient en possession

constante des produits nécessaires (mélange glucido-lipidique avec ou sans VMO, maltodextrine, MAA...)

- De l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie si nécessaire
- De la préparation et de l'administration des traitements médicamenteux et des adaptations de dose en cas de régime d'urgence (levocarnil à augmenter lors des situations à risque de décompensation (6), paracétamol)

L'information et l'éducation des patients, parents et famille doit se faire de façon soutenue et rapprochée par une équipe métabolique et pluridisciplinaire. Une évaluation régulière des connaissances des patients et/ou des parents sera réalisée au cours du suivi.

6.6 Chirurgie et anesthésie

Toute situation de chirurgie représente un risque de catabolisme, du fait de la chirurgie en elle-même et du jeune péri-opératoire qui y est associé.

Ainsi toute intervention doit se faire en lien avec le centre de référence ou de compétence du patient. Il est préconisé d'éviter le jeune et ainsi, toute chirurgie (et donc mise à jeun pré opératoire) doit s'accompagner d'une perfusion de soluté glucosé isotonique à 10% ou glucido-lipidique selon le protocole d'urgence du patient, à mettre en place dès le début de la mise à jeun, afin d'éviter tout catabolisme (84).

6.7 Qualité de vie

Les MHM ont un retentissement majeur sur la vie quotidienne des patients et de leur famille (85). L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie des patients et de leur famille est importante pour la prise en charge au long cours de la maladie (86).

L'impact de la maladie peut être plus important pour la famille que pour le patient si le patient est jeune. Ainsi, la capacité de la famille à faire face à la maladie peut avoir un impact sur la qualité de vie du patient (87). Il faudra donc veiller tout au long de la prise en charge à la qualité de vie des patients et de leurs familles (accompagnement psychologique).

6.8 Soins palliatifs et accompagement de fin de vie

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'un épisode pseudo encéphalitique ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mis en place. Elles impliquent une démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de surspécialités pédiatriques et/ou les équipes de soins palliatifs pédiatriques et/ou les comités d'éthique et les familles. Cette démarche permet un accompagnement avec mise en place de soins de support, et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours le patient au centre du projet.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Aline CANO, Centre de Référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille, sous la direction du Pr Brigitte CHABROL

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs et Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Cécile ACQUAVIVA, biochimiste, Service de biochimie et biologie moléculaire, Hospices Civils de Lyon, Bron
- Pr Jean-François BENOIST, biochimiste, Service de biochimie métabolique, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris
- Dr Christophe BOULAY, médecin de médecine physique et de réadaptation, Service de chirurgie orthopédique pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Dr Aline CANO, pédiatre métabolicien, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Pr Brigitte CHABROL, neuropédiatre, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Mme Céline CUDEJKO, Chef de projet, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Mme Aline DERNIS, diététicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille
- Dr Béatrice DESNOUS, neuropédiatre, Centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares et polyhandicap, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Dr Morgane DUFOSSET, neuropédiatre, Service de neuro-métabolisme pédiatrique,
 CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Pr François FEILLET, pédiatre métabolicien, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandoeuvre-les Nancy
- Dr Alice KUSTER, neuropédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Nantes, Hôpital mère-enfant, Nantes
- Dr Karine MENTION, pédiatre métabolicien, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille
- M. William PERET, diététicien, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Bordeaux, Hôpital des enfants-Pellegrin, Bordeaux
- Mme Isabelle SARUGGIA, diététicienne, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Pr Manuel SCHIFF, pédiatre métabolicien, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des centres de référence et de compétence.

Relecteurs et Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Marie-Thérèse ABI WARDE, neuropédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg
- Mme Murielle ASSOUN, diététicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris
- Mme Nathalie BUREAU, Vice-présidente Association AG1-2 3 Soleil
- Dr David CHEILLAN, biochimiste, Service de biochimie et biologie moléculaire Grand Est, Hospices Civils de Lyon, Bron
- Dr Léna DAMAJ, neuropédiatre métabolicien, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Rennes, Hôpital Sud, Rennes
- Dr Claire GAY, pédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme,
 CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Saint-Etienne
- Dr Delphine LAMIREAU, pédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Bordeaux, Hôpital des enfants-Pellegrin, Bordeaux
- Dr Fanny MOCHEL, généticienne clinicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris
- Mme Annick PERRIER, diététicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Femme Mère Enfants, Hospices Civils de Lyon, Bron
- Pr Agathe ROUBERTIE, neuropédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

http://www.filiere-g2m.fr/filiere/acteurs-de-la-filiere/les-centres-de-g2m/

Maladies héréditaires du métabolisme

CRMR coordonnateur : Marseille - AP-HM, Hôpital Timone Enfants : Pr CHABROL Brigitte

8 CRMR constitutifs:

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : Dr DOBBELAERE Dries

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny Paris - APHP, Hôpital Robert Debré : Pr SCHIFF Manuel

Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles

Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine

Brest - CHU Brest : Dr DE PARSCAU Loïc

Caen - CHU Caen Côte de Nacre : Dr ARION Alina

Dijon - CHU Dijon : Pr HUET Frédéric

Grenoble - CHU Grenoble : Dr BESSON Gérard

Lille - CHU Lille : Dr MOREAU Caroline

Limoges - CHU Limoges : Dr LAROCHE Cécile Marseille - AP-HM : Pr LANCON Christophe

Montpellier - CHU Montpellier : Pr ROUBERTIE Agathe

Nantes - CHU Nantes : Dr KUSTER Alice

Poitiers - CHU Poiters : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

Maladies Héréditaires du Métabolisme Hépatique

CR coordonnateur : Paris - APHP, Hôpital Antoine Béclère : Pr LABRUNE Philippe

2 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Paris - APHP, Hôpital Bretonneau : Dr BIOSSE DUPLAN Martin Paris - APHP, Hôpital Kremlin Bicêtre : Pr GONZALES Emmanuel

Association de patients

Association AG1-2.3 Soleil

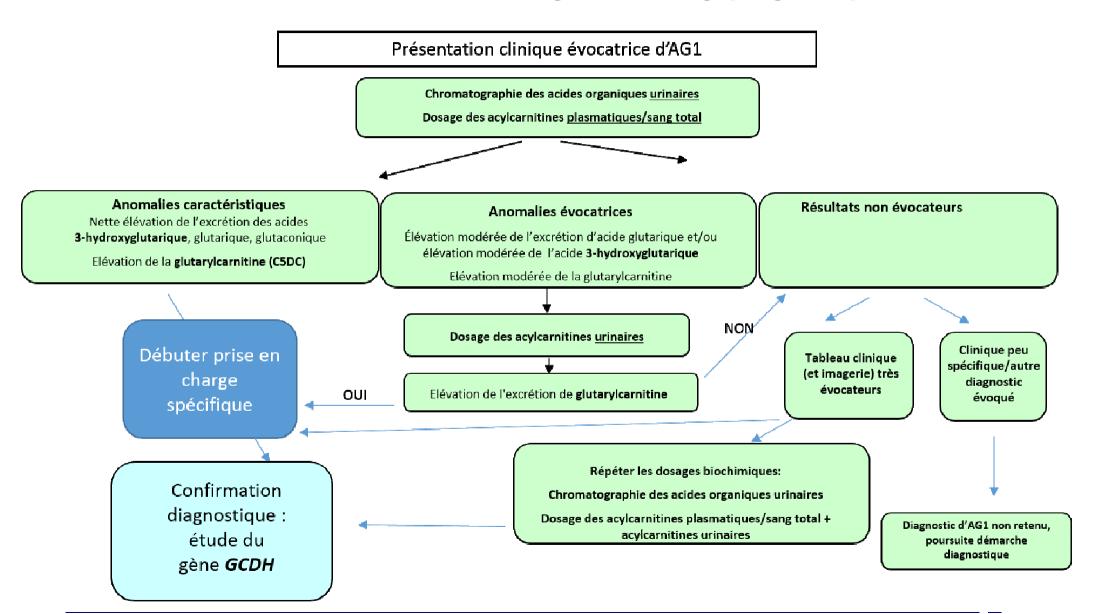
17 rue des Frênes 44310 SAINT PHILBERT DE GRAND LIEU

Tél: 02.40.78.00.79

Site internet: http://www.ag1-23soleil.fr

Mail: ag1.23soleil@gmail.com Facebook : AG1-2 3 Soleil Instagram : ag1.23soleil

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



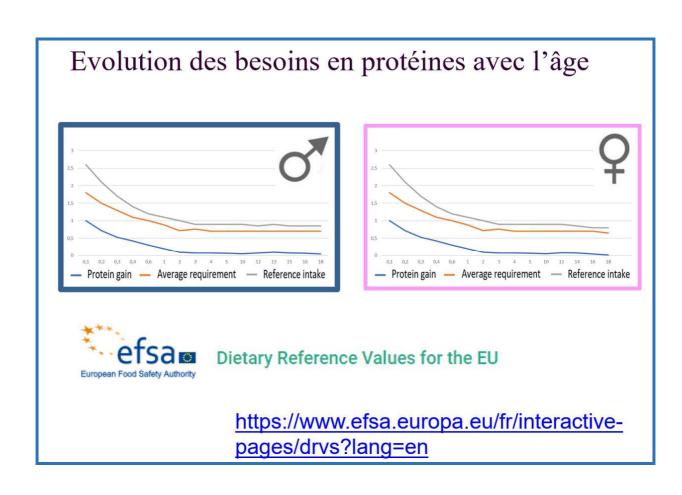
Annexe 4. Contenu moyen en lysine de différents aliments et besoins nutritionnels en fonction de l'âge (29)

Tableau 1 - Contenu moyen en lysine de différents aliments exprimé en mg de lysine par gramme de protéines

Aliments	Contenu en	Lysine / protéines ratio
	lysine	
	(% des	(mg lysine/g protéine)
	protéines)	
Poisson	10	100
Viandes et produits		
dérivés	9	90
Lait maternel	8,6	86
Lait de vache, et laitages	8	80
Oeufs	6	60
Pomme de terre	7	70
Soja et produits dérivés	6	60
Noix	2,5-5,5	25-55
Légumes	3-6,5	30-65
Fruits	3-7,5	30-75
Céréales et produits		
céréaliers	3	30

Tableau 2 - Besoins nutritionnels en fonction de l'âge

Traitement	Unités	Age 0-6 mois	7-12 mois	1-3 ans	4-6 ans	> 6 ans
Régime pauvre en lysine						
Lysine (issue des protéines naturelles	mg/kg/jour	100	90	80 - 60	60 - 50	Apports protidiques contrôlés à
Mélanges d'acides aminés (équivalents protéines)	g/kg/jour	1,3 - 0,8	1 - 0,8	0,8	0,8	base de protéines naturelles avec une teneur
Energie	Kcal/kg/jour	100 - 80	80	94 - 81	86-63	faible en lysine, en évitant les aliments riches en lysine (88)
Vitamines et oligoéléments	%	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100
3. Carnitine	mg/kg/jour	100	100	100	100-50	50-30



Annexe 5. Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur en lysine et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution

DE 0 A 6 ANS	GORIES DES ALIMENTS NATURE	LS	ALIMENTS SPECIAUX
			HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
ALIMENTS INTERDITS	ALIMENTS A CONTROLER	ALIMENTS SANS CONTRÔLE	
- aliments très riche en lysine	-aliments riche en lysine à calculer et peser	 teneur en lysine faible à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations médico- diététiques spécifiques 	à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques En complément des aliments A peser
Viandes, poissons, œufs, coquillages et crustacés	Légumes Frais, en conserves et surgelés au naturel	Certaines matières grasses Huiles, beurre, margarine	Substituts de laitages Crèmes, boissons « lactées »
Charcuteries À base de viandes, poissons, végétales	Fruits <i>Frais, au sirop, en compote</i>		
Féculent : Quinoa	Féculents Pommes de terre, riz, blé et dérivés: farine, pâtes, couscous, pain blanc Autres céréales et ses dérivés (millet, épeautre, avoine)	Sucre et certains produits sucrés sans protéines Confiture, gelée, sirop, bonbons sans protéines, glaces à l'eau	Substitut de produits de panification Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés
	Lait et produits laitiers Lait, yaourt, dessert lacté, fromage frais, fromage fondu	Boissons: Eau, thé, sodas, jus de pomme, boissons sucrées	Substituts céréaliers Pâtes, riz, couscous, semoule
Fromages Dont la teneur en MG est inf à 60%, fromage à pâte dure -molle, fromage blanc maigre, petit suisse Légumineuses Graine de soja, haricots blanc/rouge, lentilles, pois chiche Petits pois	Certaines matières grasses Crème fraîche Certains fruits à coque Noix, noisettes, noix de pécan, noix de macadamia, noix de coco, châtaigne	Divers Sel, épices, herbes, moutarde, Substituts de lait végétaliens dont la teneur en protéine est inf à 0.5% Boissons, yaourts, substituts de crème ou de fromage – hormis ceux à base de soja	Préparations hypoprotidiques « maison » faites avec la farine hypoprotidique, le substitut d'oeuf
Fruits secs & Fruits à coque et graines	Chocolat noir/au lait/blanc et confiseries contenant du chocolat		
	Substituts de lait végétaliens dont la teneur en protéine est sup à 0.5% Boissons, yaourts, substituts de crème ou de		

fromage – hormis ceux à

base de soja

Produits sucrés contenant des

aliments riches en lysine

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS

ALIMENTS CONTRE INDIQUES

- car trop riche en lysine

Fruits à coque et graines au-dessus de 800 mg de lysine

Arachides, noix de cajou, pistaches, graines de courge, de tournesol, de pavot et de lin, pignons

ALIMENTS A CONTROLER

-aliments riche en lysine à calculer et peser permettant à l'organisme de disposer de tous les éléments importants

Lait et produits laitiers

Œuf

Viande

Charcuteries

À base de viandes, poissons, végétales

Poisson

Légumineuses

Graine de soja, haricots blanc/rouge, lentilles, pois chiche.....

Fruits à coque et graines riches en lysine

Amandes, noix du Brésil, graines de sésame



Tous ces aliments seront à quantifier précisément et de façon journalière Ils seront introduit/ajuster sur prescription et dépendront de l'âge, des bilans sanguin/urinaire, de l'examen clinique et de la courbe staturopondérale du patient

ALIMENTS SANS CONTRÔLE

-élargissement du régime à des aliments précédemment contrôlés

Légumes Frais, en conserves et surgelés au naturel

Fruits

Frais, au sirop, en compote

Certains fruits à coque < 450 mg Lys

Noix, noisettes, noix de pécan, noix de macadamia, noix de coco, châtaigne

Pomme de terre

Céréales et produits céréaliers

Riz, pâtes, pain, produits de boulangerie sans fruits à coque ni graines riches en lysine

Matières grasses

Huiles, beurre, margarine, crème fraîche

Sucre et produits sucrés

Confiture, gelée, miel, sirop, bonbons, chocolat de préférence sans fruits à coque ni graines riches en lysine

Boissons

Divers

Sel, épices, herbes, moutarde, ...

Substituts de lait végétaliens

Boissons, yaourts, substituts de crème ou de fromage – hormis ceux à base de soja

Annexe 6. Liste des produits diététiques disponibles à l'AGEPS (Ile de France) : MAA et aliments hypoprotidiques

		GA1 A	GA1 ANAMIX INFANT NUTRICIA							
Δci	idurie Glutarique	GA1 A	GA1 ANAMIX JUNIOR NUTRICIA							
do type 1					11101	110071				
	de type i	L VITAF	LO							
		XLYS	LOW TR	Y MA	XAMUI	M SHS				
NOM E	T PRENOM DU	2017 D. T. C.		0.000.0000		ATION DU PRESCRIPTEUR SIGNATU				
PATIEN	TIE		ET DE LA	STRU	CTURE	HOSPITALIERE PRESCRII	PTEUR			
	-									
DATE		POIDS				1				
	1	1								
	.4	4						-7.01		
Preso	criptions relatives au	traitement de	l'affection	n de lo	ngue du	rée reconnue (liste ou hors liste) (affecti	on exonér	ante		
				and pro-		s-AR fois				
	- 0	ORDONNA				Trans.				
PS	RODUITS A TENEUR RE	ACTION AND ADDRESS OF THE PARTY	ANCE I		MEN	TS HYPOPROTIDIQUES	Quantités par mois	Unit		
PR 246158		EDUITE EN	INCE I	'ALI	MEN	TS HYPOPROTIDIQUES	par mois			
	PROTEINES	PIN SHS 400G	ANCE I	Oniti-	MEN'	TS HYPOPROTIDIQUES	par mela	B		
246158 245995	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x BESCOTTES TARANIS L	PIN SHE 400G +5GI NS 250G	ANCE I	Onitée BT	MEN'	TS HYPOPROTIDIQUES DUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G	par mois	B		
246158 245995 290102	PAIN TARANS LNS (4 x	PIN SHE 400G +5GI NS 250G	ANCE I	Onites BT BT	MEN' PRO1 237423 204990	TS HYPOPROTIDIQUES DUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CEREALES LP-FLAXES MILUPA NUTBICIA 375G	par mela	8		
246158 245995 290102 234821	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO BUSCOTTES TARANS L CRACKERS NATURE LO 1500 CRACKERS HERBES LO	PIN SHS 400G +SGI NS 250G DPROFIN SHS	Quantitée per mole	O'ALI Unites BT BT BT	MEN' PROI 237423 204990 245945	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTSICIA 375G BISCUITS CARAMEL BANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS	par mola	11 11 11		
246158	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x BISCOTTES TARANIS L CRACKERS NATURE LC 1500	PIN SHS 400G 45G; NS 250G OPROFIN SHS	Quantitée per mole	O'ALI Onites BT BT BT BT	PRO1 237423 204990 245945 245947	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTBICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LWS	par mela	B B B B		
246158 245995 290102 234821 234838 290810	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x BESCOTTES TARANIS L CRACKERS NATURE LC 1500 CRACKERS HERBES LC 1500 SUBSTITUT DE PROMA	PFIN SHS 400G 45G; NS 250G DPROFIN SHS 00PROFIN SHS	Quantitée par mole	Onition BT BT BT BT BT	MEN7 237423 204990 245945 245947 290103	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 3750 CEREALES LOPS LOPROFIN SHS 3750 CEREALES LP-FLAXES MILUPA NUTBICIA 3750 BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 1250 BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 1250 BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 1250 BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 1200	D D D D D D D D D D D D D D D D D D D	B B B B		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084	PAIN TENEUR REPROTEINES PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LIS (4 x BISCOTTES TARANIS LIS (4 x 150G) CRACKERS NATURE LE 150G CRACKERS HERBES LE 150G SUBRITTUT DE PROMA FARINE MIX LOPROPIN MIX PAIN ET PATISSER	PIN SHS 400G 450G NS 250G DPROFIN SHS DPROFIN SHS AGE LNS (6 x 20g) (SHS 500G	Quantitée par mole	O'ALI Onition BT BT BT BT BT	PRO1 237423 204990 245945 245947 290103	CEREALES LOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS PRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS SABLES PRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS	par mole	B B B B B B B B B B B B B B B B B B B		
246158 245995 290102 234821 224838 290810 238084 290377	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x BISCOTTES TARANIS L CRACKERS NATURE LC 1500 CRACKERS HERBES LC 1500 SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROPIN	PFIN SHS 400G 45G; NS 250G OPROFIN SHS 05PROFIN SHS 15ES 500G ISHS 500G	Quantitée par mois	ORSTS ORSTS ORT	MEN1 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G	0	B B B B B		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x INSCOTTES TARANIS L 1500 CRACKERS NATURE LC 1500 SUBSTITUT DE PROMA PARINE MIX LOPROFIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 500g)	PIN SHS 400G 45G; NS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS GE LNS (6 x 20g) I SHS 500G III TARANIS LNS OPROFIN SHS	Quantities par mole	Onition BT	MEN' 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAXES MILUPA NUTSICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LWS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	B B B B B B B B B B B B B B B B B B B		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741 215609	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x BESCOTTES TARANS L CRACKERS NATURE LO 1500 CRACKERS HERBES LO 1500 SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROFIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 500g) SUBSTITUT DE BLANC LOPROFIN SHS 1000	PFIN SHS 400G 45G; NS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS GE LNS (6 x 20g) I SHS 500G CIE TARANIS LNS OPROFIN SHS	Quantitée par mois	D'ALI Units BT	MEN* PRO1 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CIREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CIREALES LP-FLAKES MILUPA NUTSICIA 375G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (5 x 40G)	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	B B B B B B B B B B B B B B B B B B B		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741 216609 243568	PARTEUR ME PROTEINEM PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x BISCOTTES TARANIS L 1500 CRACKERS HERBES L 1500 SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROFIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 500g) SUBSTITUT D'EUPS L 250G SUBSTITUT DE BLANC LOPROFIN SHS 100G ANIMAL PASTA LOPROFIO	PIN SHS 400G 45G; NS 250G PROFIN SHS OPROFIN SHS GE LNS (6 x 20g) I SHS 500G CE TARANIB LNS OPROFIN SHS DYEUF FIN SHS 500G	Quantitée par mois	O'ALI Units BT	MEN' PROI 237423 204990 245943 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTSICLA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LWS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)	0 0 0	B B B B B B B B B B B B B B B B B B B		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741 216609 243568 249117	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x INSCOTTES TARANIS L 150G CRACKERS NATURE LC 150G SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROFIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 500g) SUBSTITUT DE BLANC LOPROFIN SHS 100G ANIMAL PASTA LOPROI COQUILLETTES TARANISOOG	PIN SHS 400G 45G; NS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS GE LNS (6 x 20g) ISHS 500G GE TARANIB LNS OPROFIN SHS DYEUF FIN SHS 500G GIS LNS NEW	Quantities par mole	O'ALI OBST. BT	MEN? 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAXES MILUPA NUTSICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS [4X4] 130G	0	8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741 216609 243568 249117 245987	PAINT TARANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANUS LNS (4 x BESCOTTES TARANUS LNS (4 x BESCOTTES TARANUS LNS (5 x BOOG) SUBSTITUT DE PROMA PARINE MIX LOPROFIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x BOOG) SUBSTITUT DE BLANC LOPROFIN SHS 1000 ANIMAL PASTA LOPROI COQUILLETTES TARAN SOOO COUSCOUS TARANUS L	PPIN SHS 400G 45G; NS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS GE LNS (6 x 20g) I SHS 500G CEI TARANIS LNS OPROFIN SHS D'EUF FIN SHS 500G IIS LNS NEW NS 500G	Quantitée par mois	ORALI ORSTS BT	MEN? PRO1 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689 248609 243569	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CIREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CIREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (5 x 40G) CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G) PETTIS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS [434] 130G CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G	0	8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741 216609 243568 249117 245987 234790	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x INSCOTTES TARANIS L 150G CRACKERS NATURE LC 150G SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROFIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 500g) SUBSTITUT DE BLANC LOPROFIN SHS 100G ANIMAL PASTA LOPROI COQUILLETTES TARANISOOG	PPIN SHS 400G 45G; NS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS GE LNS (6 x 20g) I SHS 500G CEI TARANIS LNS OPROFIN SHS D'EUF FIN SHS 500G IIS LNS NEW NS 500G	Quantitée par mois	O'ALI OBST. BT	MEN1 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689 248609 243569 243866	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAXES MILUPA NUTSICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS [4X4] 130G	0	B B B B B B		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741 215609 243568 249117 245987 234790 245944	PAINT DE HEART PAINT DE HEART PAINT TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAINT TRANCHE LOPRO PAINT TRANCHE LO 150G CRACKERS NATURE LO 150G SUBSTITUT DE PROMA PARINE MIX LOPROPIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 300g) SUBSTITUT DE HLANC LOPROPIN SHS 100G COUGLETTES TARAN 500G COUSCOUS TARANIS L PUSILLI PATES TORSAI SHS 500G PATES ALPHABETS SAI	PIN SHS 400G 45G; NS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS OF LNS (6 × 20g) I SHS 500G III TARANIS LNS DYEUF FIN SHS 500G IIIS LNS NEW NS 500G NAVI LNS 500G NAVI LNS 500G	Quantitée par mois	ORALI ORACE BT	MEN? PRO1 237423 204990 245945 245947 290103 290104 290104 290105 289886 290684 290689 248609 243569 243866 218443	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA J75G BISCUITS CARAMEL BANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPTES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPTES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (1 x 40G)	0 0 0 0 0 0	8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741 216609 243568 249117 245987 234790 245944 234784	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANS LIS (4 x BESCOTTES TARANS LI 150G CRACKERS NATURE LC 150G SUBSTITUT DE PROMA PARINE MIX LOPROPIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 300g) SUBSTITUT DE BLANC LOPROPIN SHE 100G SUBSTITUT DE BLANC LOPROPIN SHE 100G COQUILLETTES TARAN 500G COUSCOUS TARANIS LI PUSILLI PATES TORSAI SHE 300G PATES ALPHABETS SAI PENNE MACARONI LOP	PIN SHS 400G 45G; NS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS OF LNS (6 × 20g) I SHS 500G III TARANID LNS OPROFIN SHS DYEUF FIN SHS 500G IIIS LNS NEW NS 500G NAVI LNS 500G PROFIN SHS 500G	Quantitée par mois	ORALI ORACE BT	MEN? PRO1 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689 248609 243569 243866 218443 290542	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTBECIA J75G BISCUITS CARAMEL BANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPTES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPTES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 X 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (9 X 40G) PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS 11X30GG) VITA BOWL BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G) DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	## B B B B B B B B B B B B B B B B B B		
246158 245995 290102 234821 234838 290810 238084 290377 248741 216609 243568 249117 245987 234790 245944 234784	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANS LIS (4 x BESCOTTES TARANS L 150G CRACKERS NATURE LC 150G CRACKERS HERBES LC 150G SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROPIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 500g) SUBSTITUT DE GLUPS LI 250G SUBSTITUT DE BLANC LOPROPIN SHS 100G COUBLETTES TARAN 500G COUSCOUS TARANIS L PUSILLI PATES TORSAI SHS 500G PATES ALPRABETS SAI PENNE MACARONI LOP RIZ LOPROPIN SHS 500	PPIN SHS 400G 45G; NNS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS	Quantitée par mois	O'ALI Units BT BT BT BT BT BT BT BT BT B	MEN' 237423 204990 235943 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689 243669 243866 318443 290542 245999	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAXES MILUPA NUTBICIA J75G BISCUITS CARAMEL BANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LABAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (5 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANES LNS 1436 (5 x 40G) PETTS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANES LNS 184 (4 x 40G) PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS 11500CG) VITA BOWL BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G) DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML) DALIA POUDRE TARANIS LNS (24 X 200ML)	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	## ## ## ## ## ## ## ## ## ## ## ## ##		
246158 245995 290102 234821 224838 290810 238084 290377 248741 216609 243568 249117 245987 234790 245944 234784 234778 246019	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANS LIS (4 x BESCOTTES TARANS L 150G CRACKERS NATURE LO 150G CRACKERS HERBES LO 150G SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROPIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 500g) SUBSTITUT DE GLUPS LI 250G SUBSTITUT DE GLUPS LI 250G SUBSTITUT DE BLANC LOPROPIN SHS 100G COQUILLETTES TARAN 500G COUSCOUS TARANIS L PUSILLI PATES TORSAI SHS 500G PATES ALPRABIETS SAI PENNE MACARONI LOP RIZ LOPROPIN SHS 50G SEMOULE TARANIS LN	PIN SHS 400G 45G; NNS 250G DPROFIN SHS OPROFIN SHS OPR	Quantitée par mois	D'ALI Units BT	MEN' PROI 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689 243569 243866 218443 290542 245999 247879	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CIREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CIREALES LP-FLAKES MILUPA NUTSICIA 375G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G) PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS [404] 130G CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G PPEPARATION POUR GATEAU NATURE LNS [1X300G] VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G) DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML) DALIA POUDRE TARANIS LNS 400G SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0			
246158 245995 290102 234821 224838 290810 238084 290377 248741 216609 243568 249117 245987 234790 245944 234784 234784 246019 246021	PATES TARANS LOPROPIN BESOOF TARANIS LOPROPIN BESOOF TARANIS LOPROPIN BUSINESS OF A BOOGLASS OF A BOOGLASS OF A BUSINESS OF A BU	PUITE EN PIN SHS 400G 45G; NS 250G PROFIN SHS OPROFIN SHS OPROFIN SHS OFFOFIN SHS SOOG DEES LOPROFIN NAVI LNS 500G PROFIN SHS 500G S 500G ARANIB LNS 500G ARANIB LNS 500G ARANIB LNS 500G	Quantitée par mois	D'ALI Unitie BT BT BT BT BT BT BT BT BT B	MEN' PROI 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689 243569 243569 243866 218443 290542 245999 247879 218434	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CIREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G CIREALES LP-FLAKES MILUPA NUTSICIA 375G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS 1434 130G CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN SOOG PPEPARATION POUR GATEAU NATURE LNS 11X300G) VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G) DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML) DALIA POUDRE TARANIS LNS 400G SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML) AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0			
246158 245995 290102 234821 224838 290810 236084 290377 248741 215609 243568 249117 245987 234790 245944 234784 234778 246019 246021 234761	PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANS LIS (4 x BESCOTTES TARANS L 150G CRACKERS NATURE LO 150G CRACKERS HERBES LO 150G SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROPIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 500g) SUBSTITUT DE GLUPS LI 250G SUBSTITUT DE GLUPS LI 250G SUBSTITUT DE BLANC LOPROPIN SHS 100G COQUILLETTES TARAN 500G COUSCOUS TARANIS L PUSILLI PATES TORSAI SHS 500G PATES ALPRABIETS SAI PENNE MACARONI LOP RIZ LOPROPIN SHS 50G SEMOULE TARANIS LN	PIN SHS 400G 45G; NS 250G PPROFIN SHS OPROFIN SHS OPROFIN SHS OF LNS (6 x 20g) I SHS 500G CE TARANIS LNS OPROFIN SHS OPEUF FIN SHS 500G CE LNS NEW NS 500G DEES LOPROFIN NAVI LNS 500G OF ROFIN SHS 500G S 500G ARANIS LNS 500G S 500G ARANIS LNS 500G SISS 500G	Quantitée par mois	D'ALI Unitie BT BT BT BT BT BT BT BT BT B	MEN' PROI 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689 243569 243866 218443 290542 245999 247879	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTSICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (5 x 40G) CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS [4x4] 130G CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS [1X300G] VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G) DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML) DALIA POUDRE TARANIS LNS 400G SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML) AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 40)	7 X 30 X 30 X 30 X 50			
246158 245995 290102 234821 224838 290810 238084 290377 248741 216609 243568 249117 245987 234790 245944 234784 234778 246019 246021 234761 24608	PAIN TRANCHE LOPRO ENCACKERS NATURE LE 150G CRACKERS HERBES LE 150G SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROPIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 300g) SUBSTITUT D'ŒUPS LE 250G SUBSTITUT D'ŒUPS LE 250G ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 100G COUGLETTES TARAN 500G COUSCOUS TARANIS L PUSILLI PATES TORSAL SHS 500G PATES ALPPRABETS SAL PENNE MACARONI LOP REZ LOPROFIN BIES 50G SEMOULE TARANIS LI SPAGHETTI COURTS TI SPAGHETTI COURTS TI TAGLIATTELLES LOPROFIN TAGLIATTELLES LOPROFIN TAGLIATTELLES LOPROFIN SUBSTITUT DE RISOTT	PIN SHS 400G 45G; NS 250G PPROFIN SHS OPROFIN SHS OP	Quantities par mole	D'ALI Units BT BT BT BT BT BT BT BT BT B	MEN* PRO1 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 248609 243569 243569 243866 218443 290542 245999 247879 218424 218383	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CIRCALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CIRCALES LP-FLAKES MILUPA NUTSICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (5 x 40G) CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS [434] 130G CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN SOOG PPEPARATION POUR GATEAU NATURE LNS [1X300G] VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAPLO (7X25G) DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML) DALIA POUDRE TARANIS LNS (20 X 40G) SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML) AROME FRAMBOISE VITAPLO (30 x 4G) ABOME CASSIS VITAPLO (30 x 4G)	D	B B B B B B B B B B B B B B B B B B B		
246158 245995 290102 234821 224838 290810 238084 290377 248741 215609 243568 249117 245987 234790 245944 234784 234778 246029 246021 234761	PATES A TENER RI PROTEINES PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TRANCHE LOPRO PAIN TARANIS LNS (4 x biscottes taranis l CRACKERS NATURE LC 1500 CRACKERS HERBES LC 1500 SUBSTITUT DE PROMA FARINE MIX LOPROFIN MIX PAIN ET PATISSER (2 x 300g) SUBSTITUT DE GLUPS LC 250G SUBSTITUT DE GLANC LOPROFIN SHS 100G ANIMAL PASTA LOPROFIN SOOG COQUILLETTES TARANIS LO PATES ALPRABETS SAI PENNE MACABONI LOS BEMOULE TARANIS LN SPAGHETTI COURTS TO SPAGHETTI COURTS TO SPAGHETTI LOPROFIN TAGLIATELLES LOPROFIN	PUITE EN PIN SHS 400G 45G; NS 250G PROFIN SHS OPROFIN SHS OPROFIN SHS OF LNS (6 x 20g) I SHS 500G CIE TARANIS LNS OPROFIN SHS OPEOFIN SHS OVEUF FIN SHS 500G CIE LNS NEW NS 500G DEES LOPROFIN NAVI LNS 500G PROFIN SHS 500G S 500G ARANIS LNS 500G SIS 500G ARANIS LNS 500G FIN SHS 250G TO TARANIS BOL	Quantities par mole	D'ALI Unitie BT BT BT BT BT BT BT BT BT B	MEN' 237423 204990 245945 245947 290103 290041 290104 290105 289886 290684 290689 243569 243569 243866 218443 290542 245999 247878 218414 218420	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS J75G CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTSICIA J75G BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G LASAGNE LOPROFIN BT 250G CAKES ABRICOT TARANIS LNS (5 x 40G) CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G) PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS [4x4] 130G CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS [1X300G] VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G) DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML) DALIA POUDRE TARANIS LNS 400G SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML) AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 40)	7 X 30 X 30 X 30 X 50			

Aliments hypoprotidiques : traitement pour 1 mois- AR fois

Annexe 7. Exemples de cas

Nourrisson de 2 mois : régime de croisière : Poids = 5kg400, taille = 58 cm pour 6

biberons de 110 ml par 24h

Objectifs entre 0 à 6 mois : Lysine 100 mg/kg - 1,3 à 0,8 g éq prot/kg - 100 - 80

Kcal/kg

Aliments	Quantité	Protéines	Lysine	Equivalent	Lipides	Glucides	Calories
		(g)	(mg)	protidique	(g)	(g)	(Kcal)
Lait infantile 1er âge	57 g	5,5	530	0	15,8	32,7	296
MAA sans lysine et pauvre en tryptophane	50 g	6,6	0	6,6	11,5	24,8	228
Eau	580 ml	0	0	0	0	0	0
TOTAL		12,1	530	6,6	27,3	57 ,5	524
Apport Energétique Total		9,2 %			46,8 %	43,8 %	

SOIT:

Protéines totales : 12g soit 2.2g/kg

- protéines naturelles : 5,5 g par jour, avec 98 mg de lysine/kg/jour

- MAA: 6,6g soit 1,2 g équivalent protidiques/kg/jour

- 97 Kcal/kg/jour

- Couverture des VMO

Nourrisson de 2 mois : régime d'urgence Poids = 5kg400, taille = 58 cm pour 6

biberons de 130 ml par 24h ou complément par AEC

Objectifs entre 0 à 6 mois : 130 - 145 Kcal/kg en régime d'urgence

Aliments	Quantité	Protéines (g)	Lysine (mg)	Equivalent protidique	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories (Kcal)
Mélange glucido lipidique avec VMO	25				8	15	132
MMA sans lysine et pauvre en tryptophane	65	8,5	0	8,5	15	32,2	298
Malto dextrine	40					37,4	150
Lipides en émulsion	30 ml				15		60
Eau QSP volume de	780 ml						
TOTAL		8,5		8,5	38	85	716
Apport Energétique Total					47,8%	47,4 %	

SOIT:

- 0 mg de lysine/kg/jour
- 8,5 g Equivalent protidique
- 132 Kcal/kg/jour
- Couverture des VMO

Enfant de 3 ans: Poids = 14kg, taille = 96 cm

Objectifs à 3 ans : Lysine 60 mg/kg –0,8 g éq prot/kg – 94 - 81 Kcal/kg

Aliments	Quantité	Protéines	Lysine	Equivalent	Lipides	Glucides	Calories
		(g)	(mg)	protidique	(g)	(g)	(Kcal)
PETIT DEJEUNER	1	1	ľ		ı	T	1
MAA sans lysine et	20 g	7,5	0	7,5	0	7,7	61
pauvre en tryptophane							
Lait de vache entier	100 ml	3,3	273	0	3,6	4,7	64,3
Pain hypoprotidique	20 g	0,1	3	0	1	10,2	50,2
Beurre	5 g	0	2,7	0	4,2	0	37,7
Confiture	10 g	0,1	0	0	0	6,9	27,8
COLLATION	1	T	1	_	1	Ţ	1
Biscuit sablé	12 g	0,1	1,2	0	2,5	9,1	58,9
hypoprotidique							
DE IEUNED							
DEJEUNER	140	2.0	400		0.4	00.7	05.0
Pomme de terre	140 g	2,8	182	0	0,1	20,7	95,2
Potiron	100 g	0,9	43	0	0,1	4,1	20,8
Huile	10 ml	0	0	0	10	0	90
Poire	150 g	0,6	30	0	0,4	19,2	83,2
COLITED							
GOUTER	0	0.5		0.5		100	00.0
MAA sans lysine et	6 g	2,5	0	2,5	0	2,6	20,3
pauvre en tryptophane	47	0.4	0.4		4.4	40.0	04.4
Biscuit caramel	17 g	0,1	0,4	0	1,1	12,8	61,1
hypoprotidique	100 ~	0.2	0	0	0	25.4	77.6
Compote de fruit sucrée	100 g	0,3	8	0	0	25,1	77,6
DINER							
Pâtes à base de blé cuite	100 g	5,3	100,7	0	0,8	29,7	147,2
Courgettes	80 g	1	56,8	0	0,0	1,8	13,4
Beurre	15 g	0,1	8,1	0	12,5	0,1	113,1
Fromage fondu	20 g	2	122,4	0	4,6	1,3	54,5
Pain hypoprotidique	20 g	0,1	3	0	1	10,2	50,2
MAA sans lysine et	6 g	2,5	0	2,5	0	2,6	20,3
pauvre en tryptophane	Jug	2,0		2,5		2,0	20,5
padvic cii tryptopriane							
TOTAL		29,3	834,3	12,5	42,1	168,8	1146,9
IOIAL		20,0	00-7,0	12,0	72,1	100,0	11-0,0
Apport Energétique Total		10,2 %			33 %	58,9 %	
- 1-1 gourges , otal	I .	,- /-	1	I	1 00 /0	100,0 /0	1

SOIT:

Protéines totales : 29,3g soit 2g/kg

- 59,6 mg de lysine/kg/jour

- 12,5g soit 0,89 g équivalent protidiques/kg/jour
- +/- 16,8g de protéines naturelles82 Kcal/kg/jour
- Couverture des VMO

Enfant de 3 ans : Poids = 14kg, taille = 96 cm ayant décompensé : dystonie, trouble

de la déglutition

Objectifs à 3 ans : Lysine 60 mg/kg -0,8 g éq prot/kg - 94 - 81 Kcal/kg

Aliments	Quantité	Protéines (g)	Lysine (mg)	Equivalent protidique	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories (Kcal)
PETIT DEJEUNER		(8)	(iiig)	produciquo	1 (9)	1 (9)	(Itoai)
Lait de vache entier	100 ml	3,3	273	0	3,6	4,7	64,3
Céréales infantiles	20 g	0,1	0,8	0	0,1	19	75,9
hypoprotidique			,		·		·
DE IEUNED							
DEJEUNER De la de la companya de la	400 =		400		0.4	440	100
Pomme de terre en purée	100 g	2	130	0	0,1	14,8	68
Potiron mixé	50 g	0,4	21,5	0	0,1	2	10,4
Huile	10 ml	0	0	0	10	0	90
Fromage fondu	20 g	2	122,4	0	4,6	1,3	54,5
Compote de fruit sucrée	100 g	0,3	8	0	0	25,1	77,6
GOUTER							
Compote de fruit sucrée	100 g	0,3	8	0	0	25,1	77,6
DINER							
Semoule à base de blé	100 g	5,2	140	0	0,4	33,2	163
cuite	100 9	-,=			, .	00,=	
Courgettes mixées	50 g	0,6	35,5	0	0,2	1,1	8,4
Beurre	10 g	0,1	5,4	0	8,3	0,1	75,4
Fromage fondu	20 g	2	122,4	0	4,6	1,3	54,5
NUTRITION ENTERALE NOCTURNE							
MAA sans lysine et	45 g	11,2	0	11,2	0,2	23	138,8
pauvre en tryptophane	3	,		,	- ,		
Poudre glucido-lipidiques sans VMO	45 g	0	0	0	10	32,7	221,2
TOTAL		27,3	846,6	11,2	41,4	183,2	1170,5
Apport Energétique Total		9,3 %			31,8 %	62,6 %	

SOIT : Protéines totales : 27,3g soit 1.95g/kg

- 60 mg de lysine/kg/jour
- 11,2 soit 0,8 g équivalent protidiques/kg/jour
- 16,3g de protéines naturelles
- 83,5 Kcal/kg/jour *
- Couverture des VMO

^{*} l'apport calorique est à adapter en fonction des courbes staturo-pondérale, il est souvent majoré par les dépenses énergétiques dû aux dystonies.

Enfant de 8 ans: Poids = 26 kg, taille = 129 cm, sans atteinte du SNC et sans MAA

Aliments	Quantité	Protéines	Lysine	Lipides	Glucides	Calories
		(g)	(mg)	(g)	(g)	(Kcal)
PETIT DEJEUNER						
Lait de vache entier	200 ml	6,6	546	7,2	9,4	128,6
Pain blanc ordinaire	60 g	4,8	110,4	0	30	139,2
Beurre	20 g	0,1	10,8	16,6	0,1	150,8
Confiture	30 g	0,2	0	0	20,7	83,4
DEJEUNER						
Viande moyenne	50 g	9	801	5	0	81
Pomme de terre	200 g	4	260	0,2	29,6	136
Potiron	150 g	1,4	64,5	0,2	6,2	31,2
Huile	10 ml	0	0	0	10	90
Poire	150 g	0,6	30	0,4	19,2	83,2
	_					•
GOUTER						
Pain blanc ordinaire	40 g	3,2	73,6	0	20	92,8
Pâte à tartiner	20 g	1,3	56	6,2	11,3	106
chocolatée						
Compote de fruit	100 g	0,3	8	0	25,1	77,6
sucrée						
DINER						
Pâtes à base de blé	200 g	8,4	672	1,6	59,4	294,4
cuite						
Courgettes	150 g	1,9	106,5	0,4	3,5	25,2
Beurre	10 g	0,1	5,4	8,3	0,1	75,4
Fromage à pâtes	30 g	8,4	672	10,2	0	125,4
dure						
Pomme	200 g	0,6	30	1,2	22,8	104,2
TOTAL		53	2975,6	67,6	257,3	1824,5
AET		11,6 %		33,4 %	56,4%	

SOIT:

Protéines totales : 53g soit 2g/kg

- 114 mg de lysine/kg/jour
- 2 g de protéines/kg/jour (BNM = 0,75 g/kg/jour, RNP = 0,92 g/kg/jour)
- 70 Kcal/kg/jour
- Calcium = 707 mg/jour soit 104 % du BNM 88 % du RNP
- Fer = 8,4 mg soit 105 % BNM 76 % RNP

<u>Remarques</u>: Données European Food Safety Authority - EFSA www.efsa.europa.eu La RNP est le niveau d'apport d'un nutriment susceptible de répondre aux besoins quotidiens de presque toutes les personnes d'une population en bonne santé apparente.

Le BNM est l'apport d'un nutriment qui répond aux besoins quotidiens de la moitié des membres d'une population en bonne santé.

Annexe 8. Exemple de certificat d'urgence





Etiquette

ACIDURIES ORGANIQUES CEREBRALES = ACIDURIE GLUTARIQUE TYPE I

EN CAS DE FIEVRE, VOMISSEMENTS, DIARRHEES, SITUATION DE JEÛNE RISQUE NEUROLOGIQUE AIGU avec LESION DES NOYAUX GRIS CENTRAUX PATIENT PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

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

1. BILAN EN URGENCE: GDS-lactates, iono, dextro-glycémie, CPK. NFS, urée, créatinine. Bilan infectieux et selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion. Un bilan normal n'élimine pas une décompensation.

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

- PAS d'acides aminés IV ni de protéines per os.
- Si hypovolémie, remplissage avec NaCl 0,9% ou Ringer Lactate à 20ml/kg en 20 minutes (maximum 500 ml) en l'absence de signes d'insuffisance cardiaque.
- Perfusion à base de sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) + Perfusion en Y de lipides 20% (ex. Médialipides, Intralipides) sur une voie périphérique :

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

*ex: Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion, Compensal... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

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

3. CRITERES D'HOSPITALISATION

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

4. SIGNES DE GRAVITE = AVIS METABOLICIEN / REANIMATION

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

5. SURVEILLANCE sous traitement

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

59

PHYSIOPATHOLOGIE:

L'acidurie glutarique de type 1 est liée à un déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase et expose le patient à une atteinte neurologique liée aux acides organiques issus des protéines. Un risque majeur de dégradation neurologique existe pour les enfants de moins de 6 ans lors des situations de catabolisme (fièvre, vomissement, jeûne). Ces patients sont traités par un régime contrôlé en protéines (fructo-végétarien +- substituts d'acides aminés en fonction de l'âge) et par de la carnitine. Ils doivent recevoir un régime riche en calories et sans protéine en cas de situation à risque de catabolisme (cf régime d'urgence propre au patient).

Le traitement habituel est (fonction du patient) :

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

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION :

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

SIGNES CLINIQUES DE DECOMPENSATION

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

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- Interdits: acide valproïque (dépakine®...). Corticothérapie: peser l'indication si durée >3j. pas de frein à l'usage de l'HSHC si nécessité réanimatoire.
- Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).
- En cas de chirurgie, appliquez la perfusion décrite au recto tant que le patient est à jeun.
- Attention :
 - Jeun prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC) ni carnitine.
 - Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
 - Ne pas laisser le patient sans apports protéiques pendant plus de 2 à 3 jours.
- En cas d'hospitalisation (ou de consultation aux urgences): les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
 - Le traitement d'urgence doit être réévalué avec le métabolicien de référence dans la journée.

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

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

AIDE POUR LE REGIME :

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

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

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

A compléter par chaque service

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

Certificat remis le

Dr

2

Références bibliographiques

- Goodman, Kohlhoff. Glutaric aciduria: inherited deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase activity. Biochem Med. 1975;(13:138–40).
- Zayed H, Khayat H El, Tomoum H, Khalifa O, Siddiq E, Mohammad SA. Clinical, biochemical, neuroradiological and molecular characterization of Egyptian patients with glutaric acidemia type 1. 2019;1231–41.
- Schmiesing J, Storch S, Waheed A, Sly WS, Braulke T, Schweizer M, et al. Disease-Linked Glutarylation Impairs Function and Interactions of Mitochondrial Proteins and Contributes to Mitochondrial Heterogeneity Article Disease-Linked Glutarylation Impairs Function and Interactions of Mitochondrial Proteins and Contributes to Mit. 2018;2946–56.
- Dimitrov B, Molema F, Williams M, Schmiesing J, Mühlhausen C, Baumgartner MR, et al. Organic acidurias: Major gaps, new challenges, and a yet unfulfilled promise. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2020.
- Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Hörster F, Mütze U, Kölker S. Organic acidurias in adults: late complications and management. 2018;765–76.
- Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. Journal of Inherited Metabolic Disease.
- Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard J V., Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediatr Res. 2006;
- 8. Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S. Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. Genet Med. 2021;23(1):13–21.
- Biasucci G, Morelli N, Natacci F, Mastrangelo M.
 Early neonatal Glutaric aciduria type I hidden by perinatal asphyxia: a case report. 2018;1–5.
- Mellerio C, Marignier S, Roth P, Gaucherand P, Des Portes V, Pracros JP, et al. Prenatal cerebral ultrasound and MRI findings in glutaric aciduria Type 1: A de novo case. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008.

- Righini A, Fiori L, Parazzini C, Doneda C, Arrigoni F, Riva E, et al. Early prenatal magnetic resonance imaging of glutaric aciduria type 1: Case report. J Comput Assist Tomogr. 2010;
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela B-A, Mandel H.
 Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. Neurology. 2013;
- Gelener P, Severino M, Diker S, Teralı K, Tuncel G, Tuzlalı H, et al. Adult-onset glutaric aciduria type I: rare presentation of a treatable disorder. Neurogenetics. 2020;
- 14. Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpí JL, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: Evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. Pediatr Res. 2000;
- Külkens S, Harting I, Sauer S, Zschocke J, Hoffmann GF, Gruber S, et al. Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. Neurology. 2005;
- Sarangi PK, Sahoo LK, Mallick AK, Dash PK.
 Glutaric aciduria type I: A rare metabolic disorder mimicking as choreoathetoid cerebral palsy. J Pediatr Neurosci. 2017;
- Sharawat IK, Dawman L. Glutaric aciduria type 1 with microcephaly: Masquerading as spastic cerebral palsy. J Pediatr Neurosci. 2018;
- Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y,
 Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, et al.
 Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type
 Brain Dev. 2017;
- Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. J Inherit Metab Dis. 2015;
- Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. J Inherit Metab Dis. 2015;
- Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kölker S, Harting I. Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. 2019;117–27.
- Chabrol B. Enfant handicapé, prise en charge et aspects éthiques. Rev Prat. 2020;

- 23. Boy N, Haege G, Heringer J, Assmann B, Mühlhausen C, Ensenauer R, et al. Low lysine diet in glutaric aciduria type i Effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. J Inherit Metab Dis. 2013;
- Yannicelli S, Rohr F, Warman ML. Nutrition support for glutaric acidemia type I. J Am Diet Assoc. 1994;
- 25. EFSA Dietary reference values for the EU.
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, Bohles HJ, Biggemann B, Bremer HJ, et al. Glutarylcoenzyme A dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. In: Pediatrics. 1991.
- Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol J.
 Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2005;
- Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, Maier EM, Assmann B, Baric I, et al. Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. Brain. 2009;
- Kölker S, Christensen E, Leonard J V., Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I - Revised recommendations. J Inherit Metab Dis. 2011;
- Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, Batshaw ML. A case of glutaric acidemia type I: Effect of riboflavin and carnitine. J Pediatr. 1988;
- Seccombe DW, James L, Booth F. L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. Neurology.
 1986:
- 32. Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. Brain Dev. 2014:
- Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, et al. Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. Eur J Paediatr Neurol. 2013;
- 34. Heringer J, Boy SPN, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type i. Ann Neurol. 2010;
- 35. Kölker S, Christensen E, Leonard J V., Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). J Inherit Metab Dis. 2007;
- 36. Lee CS, Chien YH, Peng SF, Cheng PW, Chang

- LM, Huang AC, et al. Promising outcomes in glutaric aciduria type i patients detected by newborn screening. Metab Brain Dis. 2013;
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. Am J Med Genet -Semin Med Genet. 2003;
- Strauss KA, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 2: A model of acute striatal necrosis.
 American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics. 2003.
- 39. Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, et al. 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. 2011;
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Glutaric acidemia Type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. Mol Genet Metab. 2012:
- Guerreiro G, Eduardo C, Jacques D, Sitta A, Moura D De, Kayser A, et al. Oxidative damage in glutaric aciduria type I patients and the protective effects of L carnitine treatment. 2018;(March):10021–32.
- 42. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type 1. J Pediatr. 2000;
- 43. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, Duran M, De Klerk JBC, Lehnerf W, et al. Clinical course. early diagnosis, treatment. glutaryl-CoA prevention of disease in dehydrogenase deficiency. Neuropediatrics. 1996;
- 44. Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Grøn IH, Rasmussen K. Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). Experience with diet, riboflavin, and GABA analogue. J Pediatr. 1979;
- 45. Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J. Riboflavinresponsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab. 2006;
- Larson, Goodman, Adam, Ardinger, Pagon.
 Glutaric Acidemia Type I. Gene Rev. 2019;
- 47. Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J, Burlina AB. Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. J Inherit Metab

- Dis. 2004;
- 48. Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, Hsieh SC, Lu YH, Lee MC, et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. J Chinese Med Assoc. 2017;
- 49. Barry M, VanSwearingen J, Albright A. Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. Dev Med Child Neurol. 1999;(41):404–11.
- Monbaliu E, Ortibus E, Roelens F, Desloovere K,
 Deklerck J, Prinzie P, et al. Rating scales for dystonia in cerebral palsy: Reliability and validity.
 Dev Med Child Neurol. 2010;
- 51. Boy N, Heringer J, Haege G, Glahn EM, Hoffmann GF, Garbade SF, et al. A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type i. Orphanet J Rare Dis. 2015:
- 52. Elze MC, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Lumsden DE, Hutton JL, et al. 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. 2016;
- 53. Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. Developmental Medicine and Child Neurology. 2008.
- 54. Gorter JW, Ketelaar M, Rosenbaum P, Helders PJM, Palisano R. Use of the GMFCS in infants with CP: The need for reclassification at age 2 years or older. Dev Med Child Neurol. 2009;
- 55. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997;
- 56. Palisano RJ, Avery L, Gorter JW, Galuppi B, McCoy SW. Stability of the Gross Motor Function Classification System, Manual Ability Classification System, and Communication Function Classification System. Dev Med Child Neurol. 2018;
- 57. V G, L B. Système de classification de la fonction motrice globale (traduction française de la GMFCS). In: Paris: Ipsen, editor. Principales échelles d'évaluation chez l'enfant et l'adolescent

- en Médecine Physique et Réadaptation. 2007. p. 252–9.
- 58. Ghatan S, Kokoszka MA, Ranney AM, Strauss KA. Intraventricular Baclofen for Treatment of Severe Dystonia Associated with Glutaryl- CoA Dehydrogenase De fi ciency (GA1): Report of Two Cases. 2016;(July 2015):296–9.
- 59. Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, Hagberg G, Holme E, Lönnquist T, et al. Long-term followup, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. Eur J Paediatr Neurol. 2004;
- Kyllerman M, Skjeldal O, Lundberg M. Dystonia and dys- kinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. Mov Disord. 1994;(9):22–30.
- 61. Rice J, Waugh Mary-Clare MC. Pilot study on trihexyphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. J Child Neurol. 2009;
- 62. Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J, Damiano D, Delgado M, Dure L, et al. Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. J Child Neurol. 2007;
- 63. Yilmaz S, Mink JW. Treatment of Chorea in Childhood. Pediatric Neurology. 2020.
- 64. Catterjee A, Frucht SJ. Tetrabenazine in the treatment of severe pediatric chorea. Mov Disord. 2003:
- Jain S, Greene PE, Frucht SJ. Tetrabenazine therapy of pediatric hyperkinetic movement disorders. Movement Disorders. 2006.
- 66. Roubertie E. Traitement de la dystonie de l'enfant. La Lett du Neurol. 2010;N°10(XIV).
- 67. Liow NYK, Gimeno H, Lumsden DE, Marianczak J, Kaminska M, Tomlin S, et al. Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. Eur J Paediatr Neurol. 2016;
- MCCLELLAND VM, BAKALINOVA DB, HENDRIKSZ C, SINGH RP. Glutaric aciduria type
 presenting with epilepsy. Dev Med Child Neurol.
- Kölker S, Sauer SW, Okun JG, Hoffmann GF, Koeller DM. Lysine intake and neurotoxicity in glutaric aciduria type I: Towards a rationale for therapy? [1]. Brain. 2006.
- 70. Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, Thompson JRG, Haworth JC, Martin B, et al. Outcome of the first 3-years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric acidemia type 1 in Manitoba and northwestern Ontario, Canada. Mol Genet

- Metab. 2002;
- 71. Young-Lin N, Shalev S, Glenn OA, Gardner M, Lee C, Wynshaw-Boris A, et al. Teaching NeuroImages: Infant with glutaric aciduria type 1 presenting with infantile spasms and hypsarrhythmia. Neurology. 2013.
- Cerisola A, Campistol J, Pérez-Dueñas B, Poo P,
 Pineda M, García-Cazorla A, et al. Seizures
 Versus Dystonia in Encephalopathic Crisis of
 Glutaric Aciduria Type I. Pediatr Neurol. 2009;
- Rakocevic G, Lyons KE, Wilkinson SB, Overman JW, Pahwa R. Bilateral pallidotomy for severe dystonia in an 18-month-old child with glutaric aciduria. Stereotact Funct Neurosurg. 2004;
- Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, Starr PA. Deep brain stimulation in children: Experience and technical pearls. Clinical article. J Neurosurg Pediatr. 2011;
- 75. Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, et al. 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. 2013;
- 76. Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, Lewis R, Wong D, Salamon N, et al. Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. Neurogenetics. 2015;
- 77. du Moulin M, Thies B, Blohm M, Oh J, Kemper MJ, Santer R, et al. Glutaric aciduria type 1 and acute renal failure: Case report and suggested pathomechanisms. In: JIMD Reports. 2018.
- 78. Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). Arch Pediatr. 2018;
- 79. Mc Govern EM, Maillart E, Bourgninaud M, Manzato E, Guillonnet C, Mochel F, et al. Making a 'JUMP' from paediatric to adult healthcare: A transitional program for young adults with chronic neurological disease. J Neurol Sci. 2018;

- Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. Pediatr Nephrol. 2000;
- 81. Ituk US, Allen TK, Habib AS. The peripartum management of a patient with glutaric aciduria type 1. In: Journal of Clinical Anesthesia. 2013.
- 82. Stepien KM, Pastores GM, Hendroff U, McCormick C, Fitzimons P, Khawaja N, et al. Two uneventful pregnancies in a woman with glutaric aciduria type 1. In: JIMD Reports. 2018.
- Garcia P, Martins E, Diogo L, Rocha H, Marcão A, Gaspar E, et al. Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I. Eur J Pediatr. 2008;
- 84. Martins P. Anaesthesia recommendations for patients suffering from Glutaric acidemia type 1.

 Orphananesthesia. 2016.
- 85. Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, Lageder S, Quitmann J, Sommer R, et al. Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: A qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. In: JIMD Reports. 2017.
- 86. Cano A, Resseguier N, Ouattara A, De Lonlay P, Arnoux JB, Brassier A, et al. Health Status of French Young Patients with Inborn Errors of Metabolism with Lifelong Restricted Diet. J Pediatr. 2020;
- 87. Jamiolkowski D, Kölker S, Glahn EM, Barić I, Zeman J, Baumgartner MR, et al. Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis. 2016;
- 88. Souci S, Fachmann W, Kraut H. Souci, Fachmann, Kraut: Food composition and nutrition tables. 5th ed. Publishers medpharm S, editor. Stuttgart, Germany; 1994.