

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Acidurie glutarique type 1

Avril 2021

Centre de référence des Maladies héréditaires du métabolisme

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 entraîne une accumulation de plusieurs métabolites et notamment d'acide glutarique (AG) et d'acide 3- hydroxyglutarique (3-OH-GA). Cette accumulation entraîne 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 préférentiellement 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 aiguë 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 anténatal.

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 contrôlée 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 entraînée 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 irréversible. 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).

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 Poitiers : 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 Héritaires du Métabolisme Hépatique

CR coordonnateur : Paris - APHP, Hôpital Antoine Bécère : 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