

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UNE ACIDURIE GLUTARIQUE TYPE 1

Version du 20/10/2022

FICHE

01



MISE EN GARDE

Ce guide est une aide proposée par la filière G2M pour les cliniciens qui auront la responsabilité de prendre en charge les nouveau-nés dépistés positifs dans le cadre du programme national de dépistage néonatal (DNN) de l'acidurie glutarique de type 1. Il n'est en aucun cas une référence opposable pour la prise en charge de ces patients.

RÉDACTION ET RELECTURE :

Dr Aline CANO, CRMR MHM, Marseille

Pr Brigitte CHABROL, CRMR MHM, MARseille

Dr Cécile ACQUAVIVA, CRMR MHM, Lyon

Dr Jean-François BENOIST, CRMR MHM, Paris

Dr Catherine DELPIERRE, CRDN Marseille

Aline DERNIS, CRMR MHM, Lille

Dr Marguerite GASTALDI, CRMR MHM, Marseille

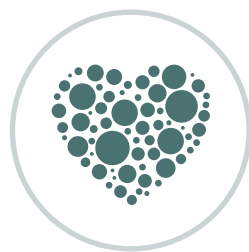
Dr Karine MENTION, CRMR MHM, Lille

William PERET, CCMR MHM, Bordeaux

Isabelle SARUGGIA, CCMR MHM, Marseille

Dr Claude SOMMA, CRDN Marseille

Et le groupe de travail «dépistage» de la filière **G2M**.



SOMMAIRE

1. PATHOLOGIE

THESAURUS

2. DÉPISTAGE / DIAGNOSTIC

- A. Algorithme du dépistage néonatal de l'Acidurie Glutarique type 1
- B. Interprétation des résultats du dépistage

3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- A. Vue d'ensemble de la prise en charge initiale
- B. Prise en charge thérapeutique au terme de la première consultation
- C. Prise en charge thérapeutique en fonction des résultats du bilan spécialisé

4. ANNEXES

Annexe I : Exemples de régime d'urgence par voie parentérale ou en entérale pour un nouveau-né âgé de 8 jours pesant 3 kgs

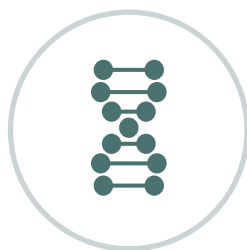
Annexe II : Exemple de régime hypoprotidique pour un nouveau-né de 8 jours, pesant 3 kg, avec AG1 confirmée

Annexe III : Certificat d'urgence « en attente de confirmation Nouveau-né/nourrisson suspect AG1 »

Annexe IV : Exemple de feuille de prescription pour une première consultation ou hospitalisation

Annexe V : Certificat d'urgence Filière G2M

Annexes VI : Guide d'annonce téléphonique suite au dépistage d'une AG1



PATHOLOGIE

THESAURUS

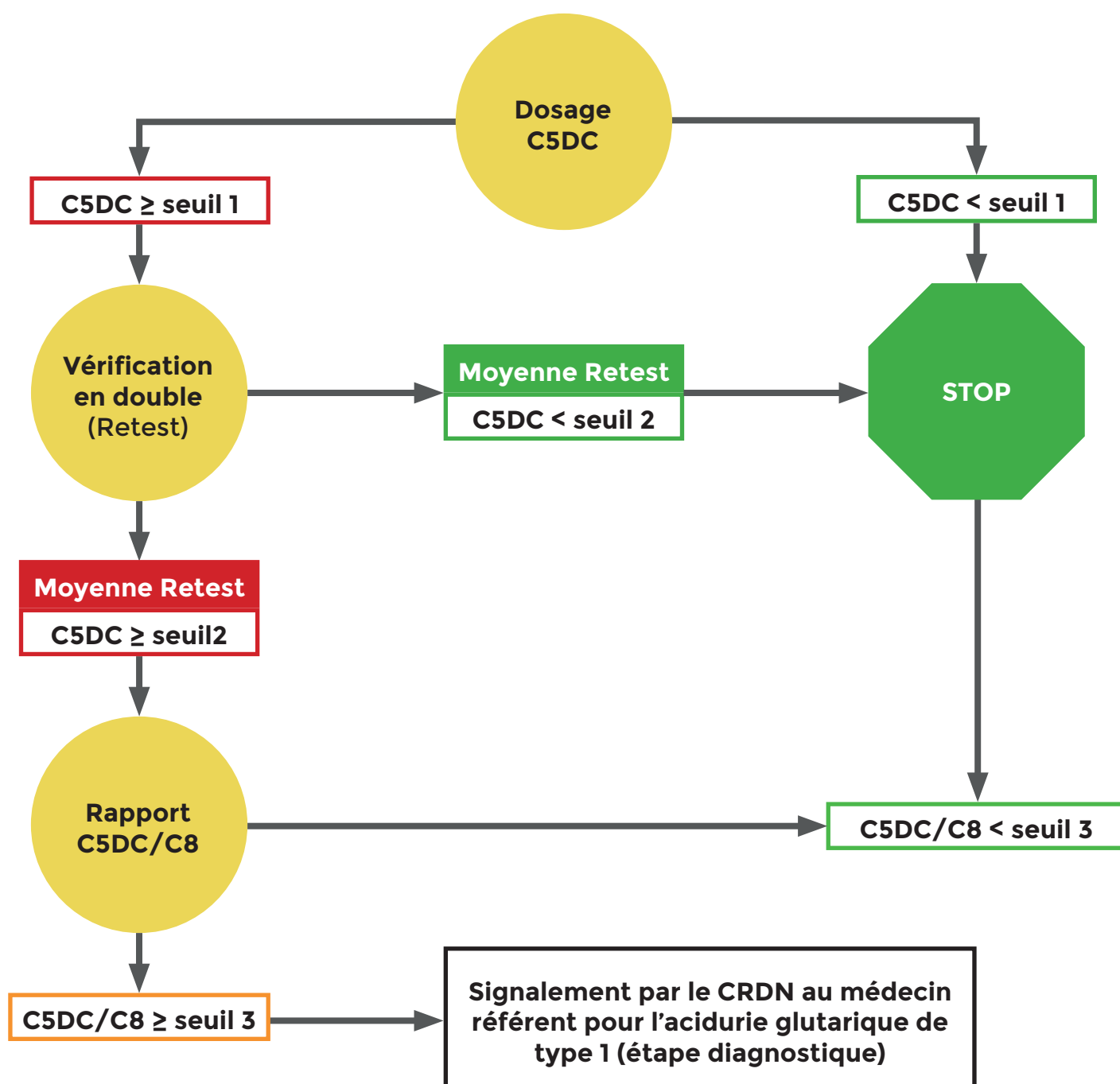
Génétique	Mutations bi-alléliques du gène GCDH Pas de corrélation génotype / phénotype clinique.
Déficit enzymatique	Déficit en Glutaryl-CoA-Deshydrogénase Enzyme FAD-dépendante mitochondriale.
Symptomologie	Épisode neurologique aigu (âge médian de 9 mois) responsable d'atteinte neurologique (polyhandicap) par nécrose striatale. Facteur déclenchant : le catabolisme (fièvre, vomissements...)
Phénotypes cliniques	○ Formes aiguës (>80%). ○ Formes chroniques avec atteinte striatale progressive sans événement aigu.
Particularité	Certains patients ont une excrétion faible des métabolites anormaux (« faibles excréteurs ») /!\ Le risque de symptôme aigu est identique aux excréteurs forts.



DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

A. Algorithme du dépistage néonatal de l'Acidurie Glutarique type 1

Figure 1 : Algorithme du dépistage néonatal de l'Acidurie Glutarique type 1



B. Interprétation des résultats du dépistage

RÉSULTATS DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Le premier marqueur biologique du dépistage de l'AG1 est le C5DC sanguin, dosé à partir de la même tache de sang séché que celle utilisée pour les dépistages de la phénylcétonurie et du déficit en medium-chain acyl-CoA deshydrogénase (MCAD), sur le buvard prélevé à la naissance (buvard de Guthrie).

Si le C5DC est supérieur à un seuil, le rapport C5DC/C8 sera dosé afin d'améliorer la spécificité du dépistage et limiter le risque de faux positifs. Ainsi, seuls les nouveau-nés ayant un rapport C5DC/C8 supérieur à un certain seuil seront considérés comme positifs

Le CRDN rend 2 lignes de résultats :

- Concentration de C5DC sanguin
- Le rapports C5DC/C8

QU'ATTENDRE DU RÉSULTAT D'ACN et de CAOu ?

La confirmation du résultat du dépistage sera basée essentiellement sur le profil des ACN, plasmatiques ou sanguines, couplé à la CAOu et sur le dosage de la glutarylcarnitine urinaire.

Le laboratoire doit être affilié à la filière G2M, afin de bénéficier de l'interprétation de biologistes experts en MHM. Il doit être informé du caractère urgent nécessitant un rendu des résultats idéalement dans les 48 heures pour les ACN plasmatique ou sanguine et dans les 72 heures pour la CAOu (jours ouvrés), et dans tous les cas dans les 5 jours ouvrés. Le dosage de la glutarylcarnitine urinaire sera attendu dans les 7 jours ouvrés.

Il est important d'attendre le résultat du dosage de la glutarylcarnitine urinaire pour conclure à un diagnostic négatif si les ACN et la CAOu n'ont pas confirmé le diagnostic. En effet la glutarylcarnitine urinaire pourrait être un paramètre sensible chez les excréteurs faibles.

Ainsi, le diagnostic d'AG1 sera confirmé en cas d'élévation significative de l'excrétion urinaire des acides 3-hydroxyglutarique, glutarique, (glutaconique) et/ou de la glutarylcarnitine (C5DC) sanguine ou urinaire

Il est à noter que 20% des patients décrits sont dits « excréteurs faibles » : ceci est défini par la concentration urinaire des métabolites marqueurs de l'AG1 qui n'est pas très élevée (acide glutarique <100 mmol/mol de creat).

Les patients faibles excréteurs ont en général au moins une mutation faux sens sur un allèle du gène GCDH et une activité résiduelle d'au moins 30%, mais leur phénotype clinique n'est pas atténué.

Un des enjeux du dépistage est donc de ne pas passer à côté de ces nouveau-nés « faibles excréteurs ».

Ce phénotype est plus fréquent dans certaines populations notamment Amish et certaines populations d'indiens du Canada.

Les résultats attendus d'un DNN de l'AG1 peuvent donc être divisés en 4 situations :

1. Vrai positif : le nouveau-né est confirmé comme ayant une AG1.
2. Les résultats sont douteux (élévation peu significative de l'excrétion urinaire des acides 3-hydroxyglutarique, glutarique, (glutaconique) et de la glutarylcarnitine (C5DC) sanguine ou urinaire) et il n'est alors pas possible de conclure immédiatement.
 - a. Un bilan doit alors être réalisé chez la maman (Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAOu)
 - Si une AG1 est diagnostiquée chez la maman, il sera conclu à un faux positif (avec nécessité de vérification de la normalisation des marqueurs chez le nouveau-né)
 - b. L'enfant sera suivi le temps d'obtenir les résultats chez la maman
 - c. En cas de bilan normal chez la maman : l'enfant sera suivi en attendant les résultats de l'étude moléculaire dont le résultat sera attendu dès que possible (possible faible excréteur) complétée éventuellement par l'étude fonctionnelle.

Dans l'attente, il est préconisé de poursuivre un régime normal, de débiter un traitement par carnitine et dans les situations à risque : d'hospitaliser le nouveau-né/nourrisson et répéter les prélèvements à visée diagnostique (Annexe III)
3. Risque de Faux-Positifs / diagnostics différentiels :
 - Insuffisance rénale.
 - Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases (MADD) = Acidurie glutarique de type 2.
 - Enfant sain de mère AG1.

QU'ATTENDRE DU RÉSULTAT DE L'ETUDE GÉNÉTIQUE

L'étude moléculaire repose sur l'étude des exons, des jonctions introns-exons et la détection des variations du nombre de copies (CNV ; recherche de délétion) du gène GCDH.

Les mutations du gène GCDH sont hétérogènes et il n'existe pas toujours de corrélation génotype-phénotype clinique claire.

Il existe certaines corrélations entre le génotype et le phénotype biochimique (excréteurs faible).

Dans certains cas, l'étude génétique ne pourra pas conclure, par exemple lorsque l'une ou les deux mutations sont de pathogénicité incertaine. Si l'analyse des résultats biochimiques et génétiques n'est pas concluante, une étude fonctionnelle dans les fibroblastes pourra alors être envisagée.

QU'ATTENDRE DU RÉSULTAT DE LA MESURE DE L'ACTIVITÉ GCDH FONCTIONNELLE IN VITRO

Cette étude, sur sang ou fibroblastes, nécessite une prise de rendez-vous au préalable auprès du laboratoire exécutant (actuellement, aucun laboratoire ne la réalise en France, cela se fait à Amsterdam : <https://www.amc.nl/web/laboratory-genetic-metabolic-diseases-lg-md/enzymes/amino-acid-metabolism-enzymes.htm>). Ces études ne seront à discuter que pour les cas douteux : évolution des profils des ACN et CAOu ne permettant pas de conclure et étude génétique montrant des variants de pathogénicité incertaine.



PRISE EN CHARGE

A. VUE D'ENSEMBLE DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE

J0 - Le jour du résultat du CRDN :

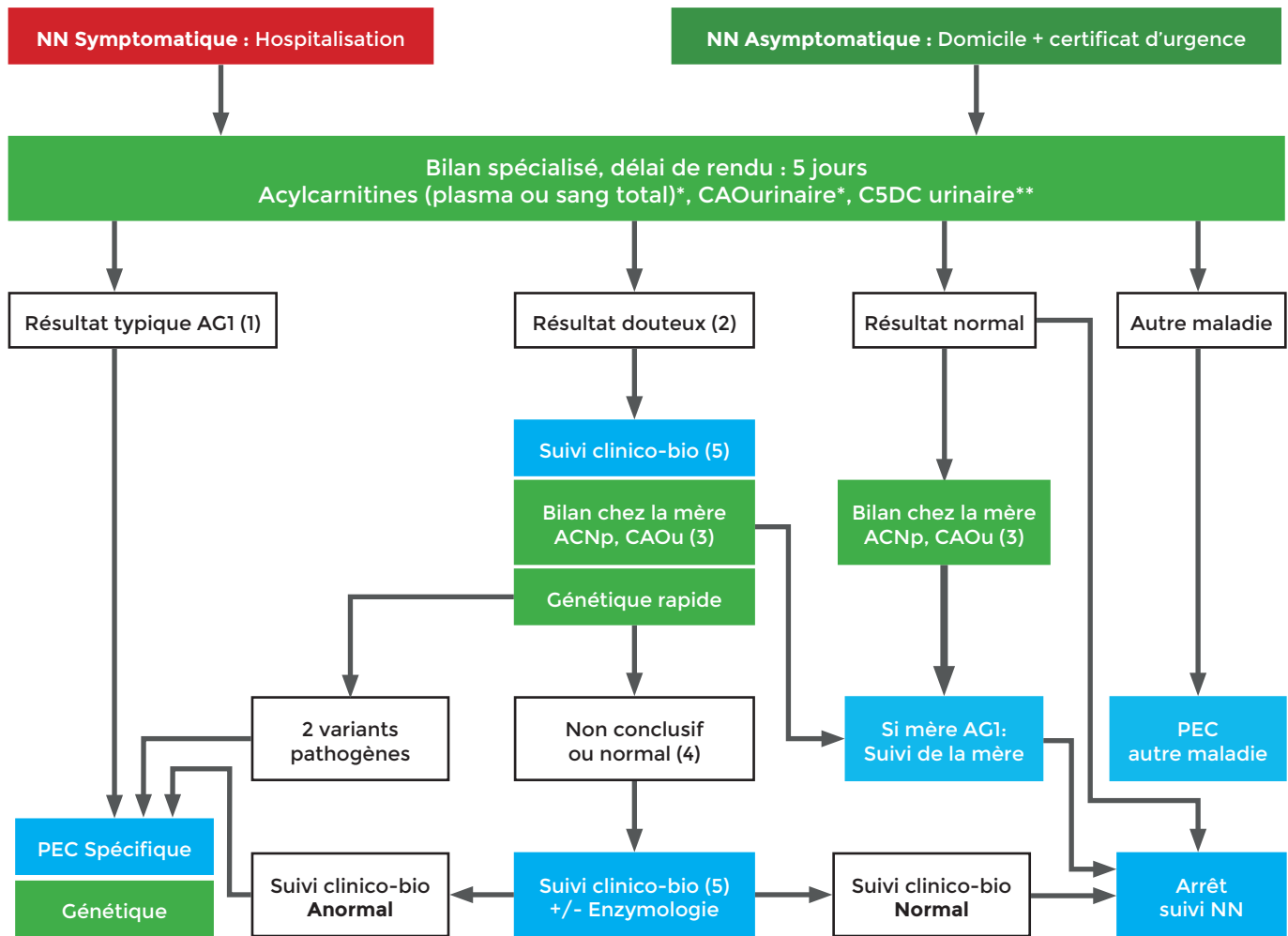
- Le CRDN avertit l'équipe clinique d'aval.
- Le clinicien appelle les parents :
 - Si l'enfant va bien (et pas de fièvre, pas de vomissements) : consignes et consultation le jour même ou le jour ouvré suivant l'appel.
 - Si l'enfant présente des signes cliniques : hospitalisation en urgence dans l'hôpital de proximité. Équipe locale prévenue (certificat d'urgence G2M transmis).

J0-J1 - 1ère consultation/HDJ d'aval du dépistage : confirmation du diagnostic

Vue globale de l'algorithme de confirmation du diagnostic.

Algorithme diagnostic du NN suspect suite au dépistage néonatal de l'AG1

Figure 2 : Algorithme diagnostic du NN suspect suite au dépistage néonatal de l'AG1



* Délai de rendu du résultat de 5 jours ** de 7 jours, à réception au laboratoire, et analyse selon les recommandations de la SFEIM.

(1) Élévation significative de l'excrétion urinaire des acides 3-hydroxyglutarique, glutarique, (glutaconique) et de la glutarylcarnitine (C5DC) sanguine ou urinaire.

(2) Élévation peu significative de l'excrétion urinaire des acides 3-hydroxyglutarique, glutarique, (glutaconique) et de la glutarylcarnitine (C5DC) sanguine ou urinaire.

(3) Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAOu.

(4) Un seul variant pathogène ou probablement pathogène ou variant de signification inconnue.

(5) Suivi clinico-biologique: pendant 2 ans : tous les 3 mois et lors des épisodes infectieux (carnitine, certificat d'urgence, pas de régime).

Consultation d'information avec le médecin :

- Examen clinique avec PC.
- Évaluation de l'alimentation.
- Évaluation du risque de décompensation immédiat.
- Évaluation du risque de faux-positif lors du dépistage.
- Recherche de symptômes compatibles avec AGI dans les antécédents familiaux.

Risque augmenté de Faux-Positifs / diagnostics différentiels :

Insuffisance rénale

Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases (MADD) = Acidurie glutarique de type 2

ETP :

Connaitre les circonstances à risque et savoir prévenir les décompensations.

Reconnaître les signes et les circonstances de décompensation.

Savoir la conduite à tenir en cas de signe anormal ou de circonstance à risque.

Donner aux parents le certificat d'urgence en attente de confirmation (Annexe III) et les numéros d'urgence à joindre en cas de problème.

Bilan biologique général :

- Sang
Ionogramme sanguin
- Urine
Recherche de corps cétoniques à la bandelette

Bilan biologique diagnostic (obligatoire) :

Nouveau prélèvement (pas sur le buvard de naissance)

Prévenir le laboratoire de l'urgence

- Dosage de la glutarylcarnitine (plasma ou sg total) sur le profil des acylcarnitines (ACN).
- Analyse des acides organiques urinaires (CAOu) avec dosage quantitatif de l'acide 3-OH glutarique et de l'acide glutarique.
- Dosage C5DC urinaire.

Les résultats doivent être obtenus dans les 5 jours ouvrés (à réception au laboratoire) pour le profil des acylcarnitines ACN et la CAOu et dans les 7 jours pour le dosage de C5DC urinaire

J2-J7 – Rendu des résultats de ACN et CAOu à la famille – Confirmation du diagnostic

Consultation médicale et ETP (idem J0).

Si AG1 confirmée chez le nouveau-né :

- Rédaction protocole de soins ALD17.
- Poursuivre/débuter la prise en charge de l'AG1 (voir ci-dessous).
- ETP.
- Protocoles d'urgence à remettre aux parents.
- Prélèvement de sang pour recherche de mutation sur le gène GCDH si non fait.
- Penser dans un second temps à dépister la fratrie née avant le début du DNN (possibles formes asymptomatiques).

Si ACN et CAOu normaux :

- La famille peut être rassurée quant au nouveau-né qui n'est pas malade.
- Dépister la maman (rares formes d'AG1 chez la mère diagnostiquée par mise en évidence des anomalies biochimiques chez le nouveau-né) par bilan suivant : Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAOu.

Si ACN et/ou CAOu évoquent une autre maladie (MADD, insuffisance rénale, ..) :

- Prendre en charge l'autre maladie.

Si ACN et CAOu sont équivoques, résultats douteux : attendre le résultat de l'étude du gène GCDH, et éventuellement, de l'étude fonctionnelle in vitro, pour conclure (discussion dossier en RCP).

- Informer les parents des signes cliniques et des circonstances à risque qui justifieraient de consulter en urgence ou de contacter le centre de référence/compétence.
- Pas de régime spécifique mais traitement par carnitine et certificat de prise en charge en urgence dans les situations à risque (Annexe III).
- Suivi clinico-biologique : pendant 2 ans.
(Répéter les bilans tous les 3 mois et lors des épisodes infectieux).
- Remettre un document écrit et en adresser une copie au médecin traitant et au centre pédiatrique de proximité s'il est différent du centre spécialisé.
- Dépister la maman (rares formes d'AG1 chez la mère, diagnostiquées par mise en évidence des anomalies biochimiques chez le nouveau-né) par bilan suivant : Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAOu.

B. Prise en charge thérapeutique au terme de la première consultation

Au terme de l'interrogatoire, de l'examen clinique et du bilan biologique de base, 3 situations sont possibles :

1. Présence de signes cliniques anormaux, situation à risque de décompensation (signes neurologiques, vomissements, fièvre)

Hospitalisation (ou transfert si l'enfant est déjà hospitalisé) en urgence en service spécialisé ou en réanimation pédiatrique selon la situation.

- Eliminer les causes classiques de détresse néonatale car présentation néonatale non habituelle dans cette maladie et en parallèle :
- Mise en route du régime d'urgence par voie entérale continue (si la tolérance digestive le permet) ou par voie parentérale (si troubles digestifs importants).
- Mise en route d'un traitement par carnitine 200 mg/kg/j
(Cf Annexe I : Régime d'urgence par voie parentérale ou par voie entérale).

2. Présence d'une macrocéphalie avec examen clinique normal par ailleurs

Hospitalisation en service spécialisé ou en service de proximité pour surveillance clinique et biologique (dans l'attente des résultats du bilan spécialisé (ACN plasmatique, CAO, C5DC urinaire) et imagerie cérébrale.

- Poursuite de l'allaitement ou de l'alimentation orale possible

Le dépistage n'est pas un diagnostic. Attention à vérifier que les signes cliniques n'aient pas une autre cause !

3. Absence de tout signe clinique anormal et bilan biologique standard normal.

- S'assurer qu'alimentation correcte
- Poursuite de l'allaitement ou du lait maternisé, toutes les 3-4 heures jour et nuit
- Retour au domicile dans l'attente des résultats du bilan spécialisé.
- Certificat avec consignes si difficultés alimentaires, vomissements, fièvre :
(certificat d'urgence en attente de confirmation (Annexe III))
 - Hospitalisation nécessaire
 - Carnitine 100-200 mg/kg/j
 - Perfusions soluté glucosé à base de G10% + lipides 20% IV
- Donner aux parents le et les numéros d'urgence à joindre si nécessaire

C. Prise en charge thérapeutique en fonction des résultats du bilan spécialisé

1. Bilan en faveur d'une AG1 :

a. Débuter la prise en charge spécifique, basée sur 2 aspects :

Prise en charge au long cours et prise en charge dans les situations à risque de décompensation

- Hospitalisation préférable
- Prise en charge multidisciplinaire, présentation de l'équipe
- Education de la famille
- Remise des documents d'aide à la prise en charge
- Régimes
- Protocole de prise en charge en urgence
- Explication du suivi-PNDS
- Lien avec le médecin traitant, PMI, et les hôpitaux de proximité
- Information sur les associations de patients

b. Prise en charge au long cours

Régime limité en protéines naturelles (Lys) (exemples en Annexe II)

- Lysine 100 mg/kg/j (86 mg lysine /100 ml lait de mère)
- Mélange d'AA: 1,3 g/kg/j prot
- Apport calorique: 100 kcal/kg/j
- Carnitine 100 mg/kg/j en 3 prises

c. Prise en charge dans les situations de catabolisme (risque de décompensation aigue)

- En hospitalisation (systématique avant l'âge <6 ans)
- Lutte contre le catabolisme/Régime d'urgence
- Augmentation de la carnitine : 200 mg/kg/j

Cf Protocole d'urgence Filière G2M (Urgences - Filière G2M groupement des maladies héréditaires du métabolisme (filiere-g2m.fr) en Annexe V

2. ○ Si ACN et CAO_u normaux :

- La famille peut être rassurée, quant au nouveau-né qui n'est pas malade.
- Faire bilan chez la maman (rares formes d'AG1 chez la mère diagnostiquée par mise en évidence des anomalies biochimiques chez le nouveau-né) par bilan suivant : Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAO_u.

○ Si ACN et/ou CAO_u évoquent une autre maladie (acidurie glutarique de type 2, insuffisance rénale, ..) : prendre en charge l'autre maladie.

○ Si ACN et CAO_u sont équivoques, résultats douteux :

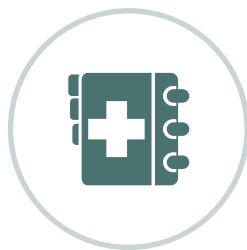
= Faire bilan chez la maman : Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAO_u

- Bilan anormal chez la maman :
 - Nouveau-né non malade
 - Prise en charge spécifique de la maman
 - Vérification de la normalisation des marqueurs chez le nouveau-né (J15)
- Bilan normal chez la maman :
 - Demander une étude génétique RAPIDE pour le nouveau-né
 - > Si 2 variants pathogènes : diagnostic confirmé : débiter prise en charge spécifique
 - > Si Génotype non conclusif ou normal :
 - Suivi clinico-biologique : pendant 2 ans
 - /3 mois et lors des épisodes infectieux
 - RCP : Discuter tests fonctionnels/enzymo

Dans l'attente des résultats de l'étude du gène GCDH, et éventuellement, de l'étude fonctionnelle in vitro, pour conclure (discussion dossier en RCP).

- Informer les parents des signes cliniques et des circonstances à risque qui justifieraient de consulter en urgence ou de contacter le centre de référence/compétence.
- Pas de régime spécifique mais traitement par carnitine 100 mg/kg/j et certificat de prise en charge en urgence dans les situations à risque (Annexe III).
- Suivi clinico-biologique : pendant 2 ans
(Répéter les bilans tous les 3 mois et lors des épisodes infectieux)
- Remettre un document écrit et en adresser une copie au médecin traitant et au centre pédiatrique de proximité s'il est différent du centre spécialisé.





ANNEXES

ABRÉVIATIONS

ACN	: Profil des acylcarnitines
ACNp	: Profil des acylcarnitines plasmatiques (prélèvement de plasma)
ACNs	: Profil des acylcarnitines sur sang total (prélèvement sur buvard)
AG1	: Acidurie glutarique type 1
C5DC	: Glutarylcarnitine
CAOu	: Chromatographie des acides organiques urinaires
CCMR	: Centre de compétence des maladies rares
CRDN	: Centre régional de dépistage néonatal
CRMR	: Centre de référence des maladies rares
DNN	: Dépistage néonatal
MADD	: Déficit multiple en Acyl-coA Deshydrogénase
MCAD	: Medium chain Acyl-coA Deshydrogénase
MHM	: Maladies héréditaires du métabolisme

ANNEXE I :

Exemples de régime d'urgence initial pour un nouveau-né âgé de 8 jours pesant 3 kgs en situation à risque de décompensation (ne pas poursuivre plus de 24 heures sans avis d'un médecin spécialisé).

1. Exemple de prescription de nutrition glucido-lipidique d'urgence par voie parentérale

Si l'enfant présente des signes de décompensation métabolique et des troubles digestifs importants, la nécessité d'apports caloriques importants peut rendre nécessaire un KT central.

- Soluté apportant les ions nécessaires et une concentration de glucosé de 10% au débit de 5 ml/kg/h.
- Soluté de lipides à 20% (type IVELIP, MEDIALIPIDES) au débit de 1,5 ml/h.

Attention, si la perfusion est réalisée sur une voie périphérique chez un nouveau-né, elle nécessite une surveillance stricte du point de perfusion (surveillance horaire) pour repérer précocement toute diffusion extra-vasculaire.

2. Exemple de régime d'urgence par voie entérale (NEDC ou per os), pour un nouveau-né de 3 kg

Régime sans protéines naturelles (0 mg Lysine) et avec 8 g EP / jour

Préparation globale pour 24h :

- 60 g de lait infantile spécifique sans LYSINE pauvre en TRYPTOPHANE (8 g équivalent protidique soit 2.6 g/kg/j).
- 360 ml d'eau mesurée (soit 400 ml volume fini).

À répartir en 10 biberons de 40 ml ou par NEDC soit 17 ml/h sur 24h soit 133 ml/kg/j et 274 Kcal.

NB : Si la prise orale et pondérale est insuffisante, il faudra penser à majorer l'apport calorique via un rajout glucido-lipidique

ANNEXE II :

Exemple de Régime de Croisière pour un nouveau-né de 8 jours, pesant 3 kg, avec AG1 confirmée.

→ Prescription de **100 mg Lysine/kg SOIT 300 mg Lysine/24 h** selon les recommandations pour l'âge (cf PNDS AG1).

Reprise des protéines naturelles (ou lysine) avec allaitement maternel :

Estimation préalable du volume bu par 24 h => **8 tétées d'environ 50 - 55 ml de lait maternel**

Avant chaque tétée pour réguler la prise de lait maternel au sein de la mère, le nouveau-né devra boire :

10 ml de biberon contenant de lait infantile spécifique sans LYSINE pvre en TRYPTOPHANE.

Préparation globale des biberons pour 24h :

- o 12 g de de lait infantile spécifique sans LYSINE pvre en TRYPTOPHANE (1,6 g équivalent protidique).
- o 70 ml d'eau mesurée (soit 80 ml volume fini).

À répartir en 8 biberons de 10 ml - 55 Kcal

On estimera ainsi que la prise moyenne est d'environ 348ml de lait maternel en 8 tétées /24 h soit 4,2 g Prot naturelles dont 300 mg Lys

L'apport TOTAL estimé sera de 295 Kcal (98 Kcal/kg/j) - 5,8 g Protéines totales (1,9 g/kg/j) soit 4,2 g de protéines naturelles dont 300 mg de Lys et 1,6 g équivalent protidiques

Reprise des protéines naturelles (ou lysine) avec avec un lait infantile 1er âge*

Préparation globale des biberons pour 24h :

- o 30 g de lait infantile spécifique sans LYSINE pvre en TRYPTOPHANE (4 g équivalent protidique).
- o 32 g de lait infantile 1er age (3,1g de protéines naturelles dont 300 mg Lys).
- o 400 ml d'eau mesurée (soit 440 ml volume fini).

À répartir en 8 biberons de 55 ml pour 24h

L'apport TOTAL estimé sera de 303 Kcal (100 Kcal/kg) - 7,1 g Protéines totales (2,3 g/kg/j) soit 3,1 g de protéines naturelles dont 300 mg de Lys et 4 g équivalent protidiques

* Utilisation essentielle d'un lait infantile 1er âge avec un aminogramme fourni par le laboratoire, éviter les estimations

ANNEXE III : Certificat d'urgence « en attente de confirmation Nouveau-né/Nourrisson suspect AG1 ».

ANNEXE IV : Exemple de feuille de prescription pour une première consultation ou hospitalisation.

ANNEXE V : Certificat d'urgence Filiere G2M.

[Protocole d'urgence - Acidurie glutarique de type 1 \(filiere-g2m.fr\)](#)

SUSPICION MALADIE HÉRÉDITAIRE DU MÉTABOLISME SUITE AU DÉPISTAGE NÉONATAL (NOUVEAU-NÉ)

Patient(e)

Nom :

Prénom :

DDN :

Médecins référents

Certificat remis le :

PATIENT PRIORITAIRE - NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

Si fièvre ou situation de catabolisme :
jeûne prolongé ($\geq 6h$; anorexie, vomissements, gastroentérite...)

Standard : ionogramme sanguin, + tout autre examen nécessaire selon le contexte (bilan infectieux si fièvre etc.)

- et +/- : nouveau bilan (dosage marqueurs en faveur du diagnostic) - cocher cette case si utile

- Dosage de la glutarylcarnitine (plasma ou sg total) sur le profil des acylcarnitines (ACN).
- Analyse des acides organiques urinaires (CAOu) avec dosage quantitatif de l'acide 3-OH Glutarique et de l'acide glutarique.
- Dosage C5DC urinaire.

PERFUSION A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan :

- Perfusion de sérum glucosé **G10%** avec apports en électrolytes standards (ex. CompensalG10, BioG10%, P4G10 etc.) à **6 mL/Kg/h**

Poids	3kg	3,5Kg	4Kg
G10% + ajout d'ions	18 mL/h	21 mL/h	24 mL/h

- + perfusion de lipides 20% à 0,4 ml/kg/h
- Carnitine 200 mg/kg/j en 3-4 prises IV

Si patient impossible à perfuser, passer les solutés de perfusion ci-dessus au même débit par sur une sonde nasogastrique.

SURVEILLANCE :

- Dextro / 6h, scope, conscience

CONSEILS GENERAUX & CONTEXTE :

- Suspicion de maladie héréditaire du métabolisme suite au dépistage néonatal systématique. Bilan de confirmation en cours.

Les apports glucidiques/lipidiques continus précisés ci-dessus permettent de prévenir et de traiter toute décompensation. Ce traitement doit être conduit avec l'avis d'un métabolicien au moins quotidiennement.

PRESCRIPTION

PREMIÈRE CONSULTATION OU HOSPITALISATION

Patient(e)

Nom :

Prénom :

DDN :

Médecin prescripteur

Nom :

Prénom :

Date :

À l'arrivée **peser, mesurer, prendre le PC** du nouveau-né.

Sang - prélever au moins 3 heures après le dernier repas (vraiment nécessaire ?) pour :

Ionogramme sanguin

Profil des acylcarnitines (URGENCE, = prévenir le labo de biochimie) sur buvard ou plasmatiques, sur tube hépariné, en fonction de la technique du laboratoire (demander au labo de biochimie).

Étude génétique du gène GCDH: 5 mL sur EDTA (avec consentement signé et formulaire de demande)

Urines - poser une poche à urine et recueillir au moins 10 millilitres pour :

Faire recherche de corps cétoniques à la bandelette et conserver les urines non envoyées au labo dans un flacon à l'air libre.

Chromatographie des acides organiques urinaires ET C5DC urinaire

Consultations :

- Médecin référent métabolisme (penser à la signature du consentement génétique).
- Cs autres (selon besoin).

Documents remis aux parents

- Plaquette du service : coordonnées des médecins et du secrétariat.
- Courrier et/ou certificat d'urgence.
- Dates des prochains rendez-vous.

Prélèvement nécessaire**Délai de résultat souhaitable**

Acylcarnitines : prélèvement de sang total (ACNp) sur papier buvard (type Guthrie), ou plasma (ACNp) sur tube hépariné à adresser à :

5 jours (jours ouvrés)

Chromatographie des acides organiques urinaires :
5 ml d'urine à envoyer en urgence (ou à conserver au réfrigérateur jusqu'au lendemain matin si prélèvement trop tardif) et à adresser à :

5 jours (jours ouvrés)

CD5C urinaire : 5 ml d'urine à envoyer en urgence (ou à conserver au réfrigérateur jusqu'au lendemain matin si prélèvement trop tardif) et à adresser à :

7 jours (jours ouvrés)

Etude génétique gène GCDH : 5 ml de sang sur EDTA à adresser (avec le consentement éclairé signé des titulaires de l'autorité parentale) et à adresser à :

0,5-4 mois

ANNEXE VI : Guide d'annonce téléphonique suite au dépistage d'une AGI

Lorsque le prélèvement du dépistage néonatal (DNN) retrouve une valeur de C5-DC (glutaryl carnitine) dépassant le seuil d'action, le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) transmet au clinicien les coordonnées de la famille, de la maternité et, si possible, du médecin traitant.

Dans le cadre d'un programme de DNN systématique, l'appel téléphonique d'annonce s'efforcera de prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie, d'autant plus que les résultats du DNN surviennent pendant les quelques jours de blues du post partum. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient en consultation ou dans l'unité d'hospitalisation nécessite un médecin formé et devra faire si possible l'objet d'un protocole organisé.

Cette annonce téléphonique nécessite de la souplesse et de l'adaptation. Le ton employé sera bienveillant, chaleureux, et empathique sans excès. Il est important pour l'appelant de se mettre au rythme des parents et de prendre son temps. L'objectif est d'informer tout en essayant de limiter l'impact émotionnel sur les parents, mais aussi d'instaurer d'emblée un lien de confiance soignant/parents.

Garder en mémoire que :

- o La majorité des patients AGI sont bien portants en période néonatale.
- o Les patients sont rarement symptomatiques en période néonatale (1^{ère} crise décrite à partir de l'âge de 1 mois, âge médian 9 mois), même si une décompensation en période.
- o De plus, le début du DNN de cette maladie en France impliquera un certain nombre

Contact téléphonique

Appel des parents lors de la réception du formulaire de convocation du CRDN.

Si le nouveau-né est prématuré, on appelle d'abord la maternité pour savoir si l'enfant est toujours hospitalisé.

Si les parents ne répondent pas au téléphone :

- o Laisser un court message sur le répondeur en précisant que vous appellerez dans les 30 minutes.
- o Si les parents ne répondent pas à l'appel suivant (dans les 30 minutes), laisser un numéro à rappeler et retenter d'appeler 2 heures plus tard.
- o Si possible, contacter la maternité de naissance pour être au courant d'un éventuel problème périnatal.

Entretien téléphonique

Lorsque le contact téléphonique avec les parents est obtenu, selon le protocole spécifique à chaque service, l'entretien téléphonique pourrait ainsi suivre le déroulé suivant :

1. Mot d'accueil permettant de se situer en tant que locuteur (par exemple « Bonjour, je travaille en lien avec votre maternité et le centre régional de dépistage néonatal. »).

2. Prendre des nouvelles de l'enfant avec des mots neutres (« Vous venez d'avoir un bébé, né dans la maternité W. Comment allez-vous et comment va le bébé ? Il est là avec vous à la maison ? »). Demander si possible les mensurations de naissance. Le but vise à rechercher si les parents signalent des symptômes de la maladie (macrocéphalie par exemple, rarement néonatale mais possible), ou des facteurs de risque de décompensation (fièvre, vomissements...), à savoir si l'alimentation se passe bien, si l'enfant est déjà hospitalisé ou non, sans angoisser les parents avec des questions alarmantes.

3. Si possible, proposer au conjoint de se joindre à l'appel, afin que les deux parents entendent en même temps l'annonce.

○ Rassurer en cas d'émotion exprimée par les parents. **Le but du DNN est de faire de la PREVENTION pour dépister une maladie avant qu'elle n'ait de conséquences graves. L'enfant a donc toutes les chances d'être en pleine santé.**

4. Annoncer que les résultats préliminaires du DNN doivent d'abord être contrôlés, pour confirmer ou écarter une suspicion de maladie.

Idéalement, ne pas donner le nom de la maladie par téléphone, en expliquant que cela mérite d'en parler face à face et ne peut pas s'expliquer par téléphone.

○ Si les parents insistent pour avoir le nom de la maladie : le leur donner, mais avec toutes les explications qui relèveraient de la consultation initiale (à moins qu'on puisse les recevoir le jour même en consultation). Utiliser des termes très simples et clairs. Ceci doit cependant être évité autant que possible car **une annonce diagnostique par téléphone, même quand elle est sollicitée par la famille, est TOUJOURS mal vécue et traumatique.**

5. Répondre aux questions et fournir des explications, des informations clés, en étant aussi bref et simple que possible. **Ne pas éviter les questions, mais signaler celles qui ne peuvent trouver leur réponse tout de suite et expliquer pourquoi** (nécessité d'examiner l'enfant et d'obtenir des résultats biologiques complémentaires pour répondre aux questions des parents).

6. **Proposer aux parents de se voir rapidement = le jour même si cela est possible ou, plus souvent, le lendemain matin** (ne pas dire « en urgence », précision inutile puisque les parents sont déjà très anxieux), pour en parler et effectuer les examens nécessaires soit une prise de sang et une analyse d'urine.

Si le nouveau-né présente des symptômes anormaux ou présente des vomissements ou de la fièvre, vous adresserez le nouveau-né immédiatement dans un service d'urgence pédiatrique, que vous contacterez pour dicter la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique en urgence.

7. Donner les détails du rendez-vous :

- L'heure et le lieu du rendez-vous.
- Le numéro de téléphone du service.
- Le « programme » de ce rendez-vous (consultation, prise de sang et recueil d'urine...)
- Transmettre des **consignes d'ici ce premier rendez-vous** : dans le cas improbable où le bébé aurait de la fièvre ou des vomissements entre le moment de l'annonce téléphonique et celui de la première consultation, la consigne à donner est « comme pour tout nouveau-né malade » de se rendre aux urgences pédiatriques de l'hôpital le plus proche, et que le médecin des urgences nous contacte.

DOCUMENTS COMPLÉMENTAIRES :



PNDS AG-1 (has-sante.fr)

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. 2017



Protocole d'urgence - Acidurie glutarique de type 1 (filiere-g2m.fr)