

Remerciements

L'Association Francophone des glycoséoses a le plaisir de vous proposer un livre complet sur les glycoséoses.

Notre intention a été de réaliser un ouvrage qui soit :

- un guide pour les malades et leur famille
- un outil pour les professionnels de la santé.

Nous adressons tous nos remerciements aux personnes qui ont collaboré, sans compter, à la rédaction de ce document et à notre généreux donateur sans lequel l'impression et la diffusion de cette ouvrage n'auraient pas été possibles :

Genzyme

Docteur Christiane Baussan

(Biochimiste à l'hôpital Bicêtre)

Docteur Roseline Froissart

*(Service de biochimie métabolique
groupement hospitalier Est - Lyon)*

Mme Audrey Hubert-Buron

(Ingénieur de Recherches hôpital Bécclère)

Professeur Philippe Labrune

*(Président du Conseil Scientifique de l'AFG,
Chef du service de pédiatrie à l'hôpital Bécclère)*

Docteur Pascal Laforêt

(Institut de Myologie)

Docteur Irène Maire

*(Ancien chef du service de biochimie
pédiatrique, hôpital Debrousse)*

Professeur Marc Nicolino

(Hôpital Mère-Enfant - Bron)

Professeur Michel Odièvre

*(Ancien chef du service de pédiatrie
à l'hôpital Bécclère)*

Madame Catherine Voillot

(Diététicienne à l'hôpital Bécclère)

Madame Joëlle Wenz

(Diététicienne à l'hôpital Bicêtre)

Bonne lecture !

Dominique Espinasse : Directrice Publication

Maquette et impression :
Mottaz-Caract'R - 33450 Saint-Loubès - 05 57 97 32 12

La seconde édition de ce livre était presque un nouveau livre à elle seule. Elle avait été rendue possible grâce à l'énergie et à la compétence du Professeur Michel Odièvre. Cette troisième édition, qui s'inscrit dans la lignée de la précédente se justifie par la vitesse à laquelle les connaissances médicales et scientifiques évoluent et progressent. Tous les chapitres ont été revus et actualisés par les spécialistes pour chaque aspect des glycoséses.

C'est ainsi qu'ont été, par exemple, détaillés les apports de la génétique moléculaire, de l'IRM hépatique, des nouveautés diététiques.

Le premier but de cet ouvrage était de mettre à la portée de tous ceux concernés de près ou de loin par les glycoséses des notions complètes et simplifiées pour les rendre compréhensibles. Nous espérons que les modifications apportées seront autant d'améliorations.

Je tiens à remercier Michel Odièvre pour tout ce qu'il a apporté aux familles ayant un enfant atteint de glycoséses, ainsi que tous ceux qui ont collaboré à cette mise à jour. Mes remerciements vont aussi à Madame Espinasse, présidente de l'AFG, dont le dynamisme et l'énergie ne sont pas étrangers à la réalisation de cet ouvrage actualisé.

*Pr Philippe Labrune
Mars 2008*



- Acide lactique : 23, 28, 30, 31, 35, 71
 Acide urique : 28, 31, 38
 Acidose : 35, 38, 71
 Adénomes du foie : **33**, 39, 71
 Albuminurie : 32
 Allopurinol : 38
 Ammiocentese : 18
 Amylase : 37
 Anasarque : 46
 Aphtes : 34
 Association Francophone
 des Glycogénoses : 78
 Bicarbonate : 38
 Biologie moléculaire : 17, 20
 Biopsie tissulaire : **19**, 34, 58
 Calcium (besoins en) : 98, 99, 100
 Chirurgie : 40, 71
 Cholestérol : 32, 95, 97
 Chromosomes : 13, 14
 Cirrhose du foie : 45, 48
 Cœur : 44, 45, 46, 48, 53, 57
 Contraception : 74
 Croissance : 31, 32, 35, 39, 42, 45, 47,
 48, 71
 Cycle glycémique : 39
 Diagnostic prénatal : **18**, 19, 34
 Diététique : 38, 39, **81**
 Edulcorants : 91
 Enzyme branchante : 11, 23, 44, 45
 Enzyme débranchante : 11, 41, 42, 57
 Epreuve d'effort : 61, 64
 Exercice physique : 40
 Fer (Besoins en) : 101
 Fructose : 41, 86, 92, 105
 Galactose : 38, 86, 105
 Gastrostomie : 38
 GCSF (facteur stimulant des granulocytes) :
 34, 41
 Gènes : **13**, 14, 15, 17, 34
 Génétique : **13**, 35
 Glucagon : 28, 47
 Glucose : 28, **31**
 Glucose (transporteur du) : 28
 Glucose-6-phosphatase : 23, 27, 28, **29**
 Glucose-6-phosphate : 10, 23
 Glycémie : 7, 28, 35, 40
 Glycogène : **7**, 8, 9, 11, 23, 25, 28
 Glycogène synthétase : 11, 23
 Glycogénoses : **23**
 - Biochimie : **7**
 - Diagnostic biologique : **17**, 34, 35, 43
 - Fratrie : 70
 - Génétique : **15**
 - Prise en charge : **67**
 - Traitement : 35, 93-113
 Glycogénoses hépatiques : 25, **27**, 41
 - hépatorénale : **27**
 - musculaires : 25, 42, 43, **51**, 57, 58, 59
 Glycogénoses type IA : 20, **27**, 30, 34, 35
 type IB : **30**, 33, 34, 41
 type II : 20, **51**, 52, 53
 type III : 20, **41**, 42, 43, 57
 type IV : 20, **44**, 45
 type V : **58**
 type VI : 20, **46**, 47
 type IX : 20, **46**, 47
 Glycolyse : 23
 Greffe du foie : 40, 46
 Grossesse : 74
 Hémorragies : 31, 36, 40
 Hétérozygote : 14, 27
 Homozygote : 27
 Hypertension artérielle : 32, 39
 Hypertension portale : 43
 Hypoglycémie : 28, 30, 31, 36, 37, 38,
 42, 71
 Index glycémique : 86, 87, **95**
 Infection : 33, 41
 Insuffisance hépatique : 45
 Insuffisance rénale : 33, 71
 Insuffisance respiratoire : 53
 Insuline : 8

**PARTIE MÉDICALE**

- La biochimie des glycogénoses **P 7**
 Notion de génétique..... **P 13**
 Diagnostics **P 17**
 Les glycogénoses hépatiques **P 27**
 Les glycogénoses musculaires **P 51**
 La prise en charge de l'enfant
 et de sa famille **P 67**

PARTIE DIÉTÉTIQUE

- Généralités **P 83**
 Régimes concernant les glycogénoses
 de type 1 et 3..... **P 96**
 Régime des adultes et adolescents **P 137**

- Lactose : 41, 86, 105
 Lysosomes : 52, 55
 Maïzena® crue : 36, 38, 43, 106
 Maladie d'Andersen : 44
 Maladie de Cori : 41
 Maladie de Hers : 46
 Maladie de McArdle : 58
 Maladie de Pompe : 51
 Maladie de Von Gierke : 27
 Maltase acide : **51**, 53
 Maltose : 8
 Microalbuminurie : 33
 Minéraux (besoins en) : 90
 Neutropénie : 33
 Noradrénaline : 28
 Nutriments : 83, 84, 92
 Nutrition entérale à débit constant (NEDC) :
 37, 38, 43, **108-114**
 Oligoéléments (besoins en) : 90
 Ostéoporose : 33
 Pancréatite : 32
 Phosphorylase : 11, 23, 46, 47, 58

- Phosphorylase kinase : 46, 47
 Plaquettes du sang : 31
 Puberté : 32, 43
 Reins : 32
 Reticulum endoplasmique : 29
 Rhabdomyolyse : **60**, 62
 Saccharose : 41, 86, 105
 Spectroscopie au phosphore : 61, 64
 Sports : 40, 62, 71
 Thérapie enzymatique : **54**, 55, 56
 Thérapie génique : 17, 41, 56
 Transminases : 42
 Transmission autosomique récessive : 15,
 27, 41, 44, 46, 57
 Transmission récessive liée à l'X : 46, 47
 Transplantation hépatique : 40, 46
 Triglycérides : 28, 31, 32, 36
 Urgence (carte d') : 39
 Villosités chorales : **18**, 35, 54
 Vitamines (besoins en) : 91
 Xanthomes : 32

La biochimie des glycoséoses

La biochimie des glycoséoses

Le problème sous-jacent dans toutes les glycoséoses concerne l'utilisation et le stockage du glycogène. Le glycogène est un matériel complexe composé essentiellement de molécules de glucose liées entre elles. Chez les humains, une des sources les plus importantes d'énergie que nous consommons est le glucose. Il s'agit d'un sucre essentiel (figure 1).

La molécule de glucose est la forme fondamentale de transport d'énergie dans le sang. Le corps maintient habituellement un niveau de glucose dans le sang (glycémie) dans des limites étroites : 0,6 à 0,9 g/l ou 3,3 à 5 mmol/l. Le maintien de la glycémie dans les zones normales nécessite que l'organisme assure un certain nombre de réactions biochimiques plutôt complexes. En effet, nous consommons de la nourriture de façon intermittente ; cette nourriture est de composition irrégulière et nous dépendons de l'énergie de façon aussi irrégulière.

Après avoir consommé de grandes quantités de glucose, le glucose en excès est stocké dans le foie sous forme de glycogène. Le glycogène est simplement une très grande molécule faite de nombreuses petites molécules de glucose liées entre elles comme les branches d'un arbre (voir figure 2).

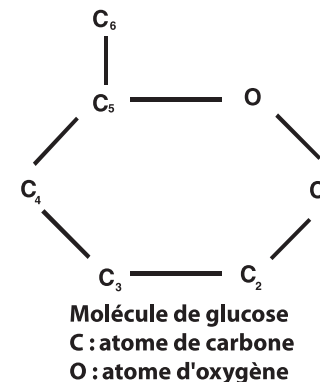


figure 1

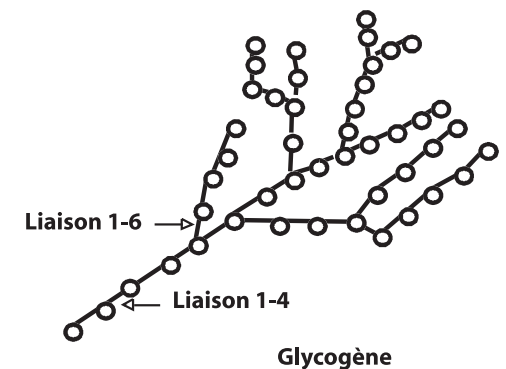


figure 2



La biochimie des glycogénoses

L'existence de ces branches est très importante car elle rend le glycogène beaucoup plus soluble dans le corps (les plantes stockent le glucose sous forme d'amidon ; l'amidon ressemble beaucoup au glycogène sauf qu'il manque de points de branchement et la plupart d'entre vous savez combien il est difficile de solubiliser l'amidon dans l'eau !).

Le glycogène ainsi stocké sert de réserve pour le glucose quand le glucose sanguin tombe au-dessous de la normale ou à l'occasion d'exercices musculaires vigoureux nécessitant instantanément des sources d'énergie. Par le biais de réponses hormonales, des signaux sont adressés au foie pour lui indiquer que le glycogène qu'il contient est nécessaire pour fabriquer du glucose (voir figure 3).

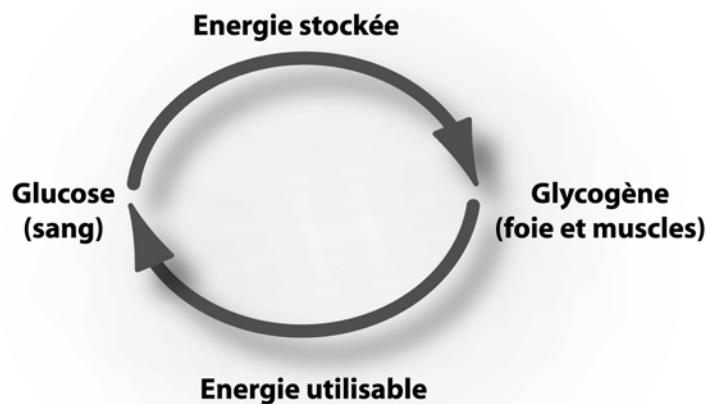


figure 3

Quand le glycogène est ainsi dégradé, il est relâché dans le sang sous forme de glucose. Dans certaines glycogénoses, mais pas toutes, le maintien d'une glycémie normale est un problème majeur.

La biochimie des glycogénoses

Considérons maintenant certains de ces mécanismes régulateurs. Nous pouvons obtenir du glucose dans l'alimentation de différentes manières. Le sucre de table ou sucrose ou saccharose (un disaccharide formé de deux molécules de sucre liées ensemble) est dégradé dans l'intestin en une molécule de fructose et une molécule de glucose. Le maltose essentiellement présent dans les farines est dégradé par des enzymes en glucose. Tous ces sucres formés dans la paroi intestinale parviennent au foie par l'intermédiaire de la veine porte. Cette large veine va directement au foie où les sucres sont pris en charge ; ils sont en effet, soit adressés aux tissus périphériques (en cas de besoin) soit stockés si les signaux hormonaux indiquent au foie qu'il doit les stocker et qu'il n'y a pas pour le moment de besoins au niveau des tissus périphériques.

A l'état nourri (après un repas), l'insuline, une hormone, est relâchée du pancréas (un organe situé près de l'estomac). L'insuline entre dans le courant sanguin et exerce ses effets en réduisant la glycémie. Pour ce faire, l'insuline induit une captation du glucose par les tissus périphériques et une accumulation du glycogène au niveau du foie. L'accumulation au niveau du foie se fait grâce à l'adjonction successive de molécules de glucose pour construire les branches de la molécule de glycogène (figure 4).

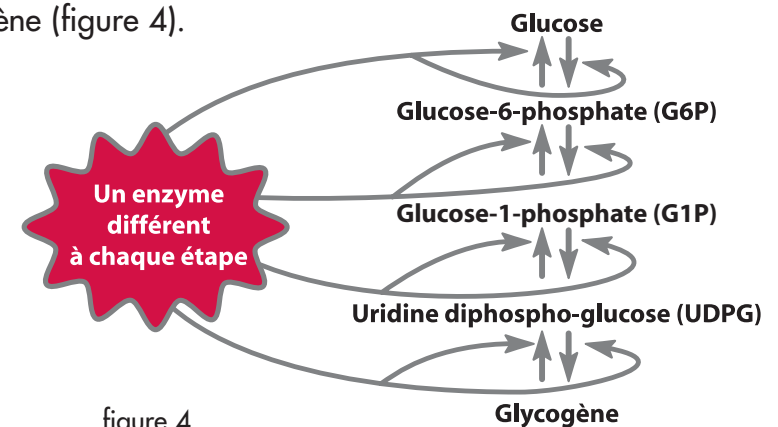


figure 4

La biochimie des glycogénoses

Dans le foie, le glucose est d'abord converti en glucose-6-phosphate (G6P) ; le chiffre «6» fait référence à la position d'une molécule de phosphore sur la molécule de glucose. L'étape suivante est le déplacement du phosphore en position 1 ; dès que le glucose est converti en glucose-1-phosphate (G1P), il peut être utilisé pour construire la molécule de glycogène. L'uridine diphospho-glucose (UDPG) est produit à partir du glucose-1-phosphate par adjonction d'une molécule d'uridine diphosphate.

Il convient maintenant de s'éloigner de la figure 4 pour discuter un point central permettant de comprendre toutes les glycogénoses. Chacune des réactions glucose \rightarrow G6P \rightarrow G1P \rightarrow UDPG requiert l'intervention d'une enzyme. Les enzymes sont des protéines qui permettent à des réactions chimiques de se produire dans le corps sans qu'elles soient elles-mêmes modifiées. En l'absence de ces enzymes, les réactions biochimiques se produiraient quand même mais à un rythme si lent que cela équivaldrait à une absence de réaction.



La biochimie des glycogénoses

Revenons à la figure 4 ; une fois que nous avons de l'UDP glucose, nous pouvons, avec l'aide d'une enzyme appelée glycogène synthétase, lier les molécules de glucose ensemble d'une manière linéaire. Une fois la chaîne suffisamment longue, une enzyme importante entre en jeu ; à environ 8 à 10 points de liaison, une enzyme branchante intervient pour produire un point de branchement. Ce point de branchement relie une molécule de glucose en position 1 à une autre molécule en position 6.

Quand une personne jeûne, le glycogène est dégradé ou modifié. Les longues portions linéaires de glycogène (liaison 1 - 4) sont dégradées grâce à l'intervention d'une phosphorylase active qui va aboutir à la formation de glucose 1-phosphate, lequel peut être ensuite utilisé.

Quand la dégradation sous l'influence de la phosphorylase atteint un point de branchement (liaison 1-6), une enzyme particulière est nécessaire qui s'appelle l'enzyme débranchante. L'enzyme débranchante permet la libération de glucose libre, non phosphorylé. Une fois que l'enzyme débranchante a accompli son rôle, la phosphorylase active peut à nouveau agir pour dégrader les chaînes de glycogène. En l'absence d'enzyme débranchante, le glycogène a une forme particulière, avec des branches courtes, appelées dextrine limite.



Il est bien connu que le langage médical est assez particulier. Pour comprendre une maladie, il est essentiel de connaître quelques termes de base.

Un concept très important est l'hérédité. Toutes les glycogénoses sont héritées, ce qui signifie qu'elles sont génétiquement déterminées. Elles sont en réalité inscrites dans les gènes des parents.

Chaque être humain a 46 chromosomes sous forme de 23 paires. Ces chromosomes siègent dans le noyau des cellules. La moitié des chromosomes vient de la mère et l'autre moitié du père. Les cellules germinales, c'est à dire les spermatozoïdes et l'ovocyte, ont seulement la moitié des chromosomes de chaque personne à la suite d'un processus de réduction. Les chromosomes sont suffisamment gros pour être vus en microscopie optique grâce à des colorations spéciales. Les gènes sont localisés sur les chromosomes (figure 5).

Les gènes sont très petits et ne peuvent pas être vus au microscope. L'homme possède environ 30 000 gènes disposés sur ces 23 chromosomes. Le gène est l'unité de base concernant l'information biologique qui va être transmise à l'enfant, par

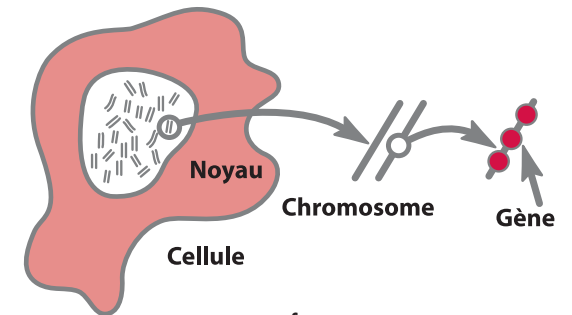


figure 5

exemple pour la coloration des cheveux, la coloration des yeux, la taille adulte définitive. Les gènes, et ceci est très important, codent également pour toutes les enzymes dans le corps, y compris celles qui sont impliquées dans les processus de synthèse et de dégradation du glycogène. Une des 23 paires de chromosomes est

particulière, ce sont les chromosomes sexuels ; ces deux chromosomes (une paire) portent tous les gènes qui vont déterminer le fait que l'enfant sera un garçon (XY) ou une fille (XX).

Comme mentionné ci-dessus, les cellules germinales ont chacune un membre d'une paire de chromosomes. La distribution des chromosomes quand ceux-ci se divisent se fait au hasard. Cette ségrégation est nécessaire pour former les cellules germinales. Quand le spermatozoïde et l'ovocyte s'unissent au moment de la conception, les chromosomes maternels rejoignent les chromosomes paternels et une cellule humaine typique avec 23 paires, ou 46 chromosomes est formée (figure 6).

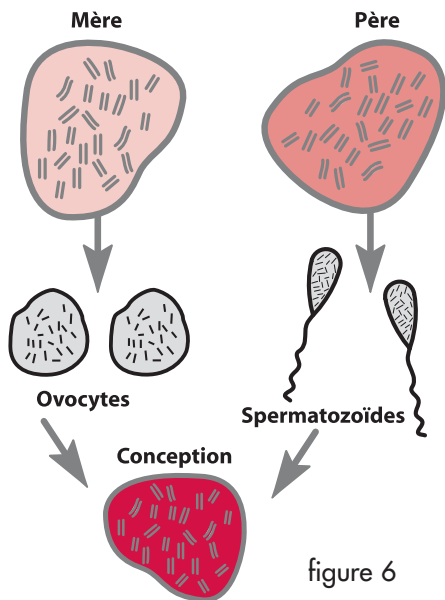


figure 6

Un trait remarquable en biologie humaine est que chaque enzyme, excepté celles qui sont codées par sur les chromosomes sexuels, est dupliquée par des gènes présents ; ceci signifie qu'il y a une copie pour chaque protéine enzymatique. S'il y a un gène déficient sur un chromosome, le gène correspondant sur l'autre chromosome peut induire la synthèse de la protéine. Quoique cette protéine peut être en quantité réduite, elle est habituellement suffisante. C'est cette situation qui se

rencontre chez l'hétérozygote ou porteur d'une anomalie. Chacun de nous est un porteur ou hétérozygote pour au moins 6 ou 7 déficits sérieux, et nous l'ignorons, à moins que par hasard nous ayons des enfants avec quelqu'un qui est porteur du même déficit génique. Dans

cette situation, un enfant peut naître avec une altération du même gène sur les deux chromosomes et donc présenter un déficit en enzyme actif. Ces glycogénoses, sauf une, sont transmises de génération en génération selon le mode autosomique récessif. L'adjectif «autosomique» est donné pour tous les chromosomes excepté les chromosomes sexuels. L'adjectif «récessif» signifie que les deux membres d'une paire de chromosomes doivent porter le gène pour la maladie qui va se manifester. Le diagramme de la figure 7 montre un tel type de transmission héréditaire. La mère dans ce cas a un gène qui est déficient (ceci est indiqué par un hémicercle noir).

Le gène correspondant sur l'autre chromosome est normal si bien que la mère n'a pas les signes de la maladie. Le père a également une anomalie du même gène sur un chromosome (par exemple un gène pour la glycogénose), et l'autre chromosome avec un gène normal. Quand ce couple conçoit un enfant, il y a un risque sur quatre que le gène déficient de la maman s'unisse au gène déficient du papa. L'enfant naîtra avec une paire de gènes déficitaires, dans le cas particulier pour la glycogénose, si bien qu'il présentera les signes de la maladie (figure 7).

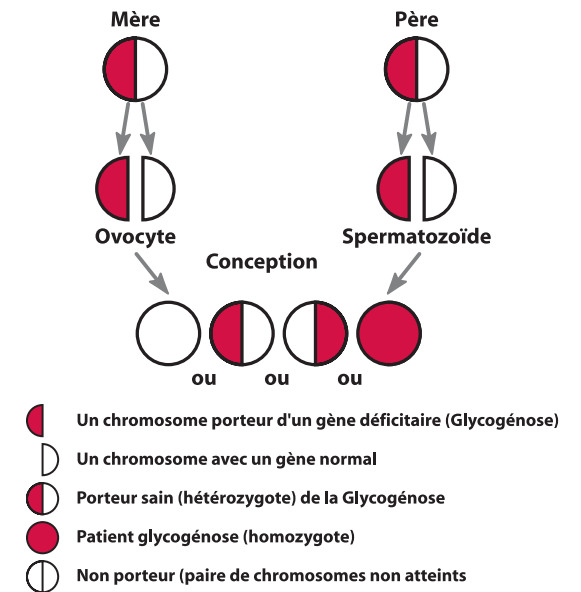


figure 7



biologique des glycogénoses



Il n'y a pas de champ de la médecine qui ne connaisse des développements aussi rapides que la biologie moléculaire. Quoique les gènes soient très petits et ne peuvent donc être vus, de nombreuses techniques se sont développées qui permettent l'isolement et la caractérisation des gènes humains ; ces gènes humains peuvent être isolés au laboratoire et reproduits (clonés). Comme les gènes sont isolés, ils peuvent être étudiés en détail et leur déficit défini au niveau moléculaire. Ces techniques auront un effet spectaculaire concernant le diagnostic des glycogénoses dans les prochaines années ; on peut également raisonnablement espérer que ces découvertes conduiront à un meilleur traitement plus spécifique. Certains traitements pourraient consister en une activation des gènes non fonctionnels. Actuellement, beaucoup d'attention est portée sur l'insertion d'une nouvelle information génétique nécessaire à l'intérieur de ces cellules ; c'est la thérapie génique qui nécessite encore que d'importants problèmes soient résolus.

Prénatal

Un diagnostic prénatal est disponible pour la plupart des glyco-génoses, soit par amniocentèse, soit par prélèvement des villosités choriales (PVC). L'amniocentèse consiste à retirer par ponction à travers la paroi abdominale du liquide amniotique dans lequel baigne le fœtus (figure 8).

Ce liquide contient certaines cellules qui proviennent de la desquamation de la peau du fœtus ; ces cellules peuvent être cultivées au laboratoire et examinées

pour rechercher des maladies du fœtus. L'amniocentèse est habituellement réalisée entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaine de grossesse. En cas de mesure d'activité, il faut plusieurs semaines à un mois pour que le laboratoire puisse donner sa réponse en cas d'étude de l'ADN, le résultat est plus rapide (environ 1 semaine). Le danger pour le fœtus est faible et la précision du diagnostic approche 100 %, sans être totale.

Le risque de complication (infection amniotique entraînant la perte de la grossesse) est estimé à environ 1%.

Votre médecin peut vous conseiller au sujet de l'indication d'une amniocentèse si vous vous posez des questions à ce sujet. C'est une technique sûre et qui peut être faite en

hospitalisation de jour. Le prélèvement des villosités choriales est une technique dans laquelle une petite quantité de villosités choriales (tissu entourant le fœtus) est biopsiée ; c'est une technique plus récente et supplémentaire de diagnostic prénatal. L'avantage réside dans le fait que le prélèvement peut être fait plus tôt au cours de la grossesse (11^{ème} semaine d'aménorrhée) et qu'ainsi les résultats sont habituellement disponibles plus tôt. Le risque d'une biopsie des villosités choriales est sensiblement le même que celui d'une amniocentèse. Enfin, le diagnostic génétique pré-implantatoire pourrait trouver sa place dans un avenir proche. Il s'agit, à la condition d'avoir identifié la ou les mutations en cause, de faire le diagnostic moléculaire sur une cellule embryonnaire, avant de ré-implanter un embryon indemne dans l'utérus maternel. Cette technique impose le recours à la fécondation in-vitro.

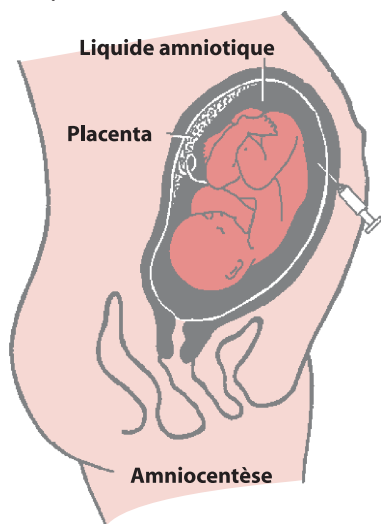


figure 8

Biopsie tissulaire pour le diagnostic post-natal

Le dernier point d'intérêt général est le terme «biopsie». Une biopsie est le geste qui consiste à retirer un petit morceau de tissu du corps pour examen au laboratoire. Une ponction à l'aiguille peut être faite dans le foie et le muscle et est suffisante si on est raisonnablement sûr du diagnostic.

On préfère une biopsie chirurgicale du foie et du muscle car alors des études plus approfondies peuvent être réalisées ; un examen histologique en microscopie optique et électronique peut être réalisé aussi bien que des études biochimiques poussées. Le risque pour les biopsies chirurgicales du foie et/ou du muscle dans les circonstances appropriées est très faible. La biopsie (faite habituellement dans une salle opératoire pour des raisons de stérilité) ne lèse pas la personne puisque simplement une petite quantité de tissus est prélevée. Le fragment tissulaire prélevé par biopsie doit toujours être examiné au microscope optique et électronique tandis qu'un autre fragment est congelé pour les études enzymatiques. Les résultats que l'on peut obtenir d'une biopsie peuvent demander un travail d'une semaine dans un laboratoire expérimenté. Seuls quelques laboratoires sont équipés pour l'étude appropriée de telles biopsies ; ils reçoivent des fragments de différents pays même étrangers.

Aspects techniques

Les études moléculaires reposent sur l'étude de l'ADN. L'ADN peut être extrait de n'importe quel tissu. Par commodité, on étudie le plus souvent l'ADN extrait des globules blancs circulants. On peut faire la même étude sur l'ADN extrait des cellules foetales, qu'il s'agisse d'une biopsie de villosités choriales ou du liquide amniotique.

Le diagnostic moléculaire de la glycogénose de type I s'effectue dans deux laboratoires en France :

- le laboratoire de biochimie pédiatrique, Service Maladies héréditaires du métabolisme et dépistage néonatal Groupement hospitalier Est - Hospices Civile de Lyon - Centre de Biologie et Pathologie Est - 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX (Dr R. Froissart - Dr M. Piraud)
- le laboratoire de biochimie, Hôpital Antoine Béchère - 157 rue de la Porte de Trivaux - 91130 Clamart (Dr F. PETIT).

Le diagnostic moléculaire de la glycogénose de type III n'est pas d'utilisation courante en pratique médicale. Il reste plus du domaine de la recherche. Il est effectué depuis 2006 à l'hôpital Antoine Béchère.

Les diagnostics enzymologiques des types I et III s'effectuent dans deux laboratoires en France :

- Laboratoire de Biochimie de l'hôpital Bicêtre - 78 rue du Général Leclerc- 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex (Dr C. Baussan)
- Laboratoire de Biochimie Pédiatrique Groupement Hospitalier Est-Hospices civiles de Lyon, Centre de Biologie et Pathologie Est, 59 Bd Pinel 69677 BRON cedex (Dr R. Froissart, Dr M. Piraud)

Glycogénoses de type II : Le diagnostic enzymologique s'effectue dans deux laboratoires en France :

- Laboratoire Biochimie et Génétique Moléculaire Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg St Jacques 75679 Paris cedex (Dr C. Caillaud)

Aspects techniques

- Laboratoire de Biochimie Pédiatrique GTME Lyon (Dr R. Froissart, Dr M. Piraud)

L'étude moléculaire est effectuée dans les deux laboratoires mais reste du domaine de la recherche ; elle n'est pas toujours contributive.

Glycogénose de type IV : le diagnostic enzymologique s'effectue dans deux laboratoires :

- Laboratoire de Biochimie Pédiatrique GTHE Lyon (Dr R. Froissart, Dr M. Piraud)
- Laboratoire de Biochimie de l'hôpital Bicêtre (Dr C. Baussan)

L'étude moléculaire est effectuée à Lyon (Dr R. Froissart, Dr M. Piraud) mais reste du domaine de la recherche.

Deficit en phosphorylase et phosphorylase kinase : le diagnostic est effectuée à l'hôpital Bicêtre (Dr C. Baussan) et à Lyon (Dr R. Froissart, Dr M. Piraud).

L'étude moléculaire de la phosphorylase hépatique (type IV) a démarré en 2008 à l'hôpital Bicêtre (Dr C. Baussan).

L'étude moléculaire de la phosphorylase musculaire s'effectue dans le laboratoire de Biochimie Pédiatrique GTHE Lyon (Dr R. Froissart, Dr M. Piraud) et au laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, hôpital de la Conception, 147 Bd Baille 13385 Marseille cedex5 (Dr JL Berge-Lefranc).



Les Glycogénoses :

différents types



Les Glycogénoses :

différents types

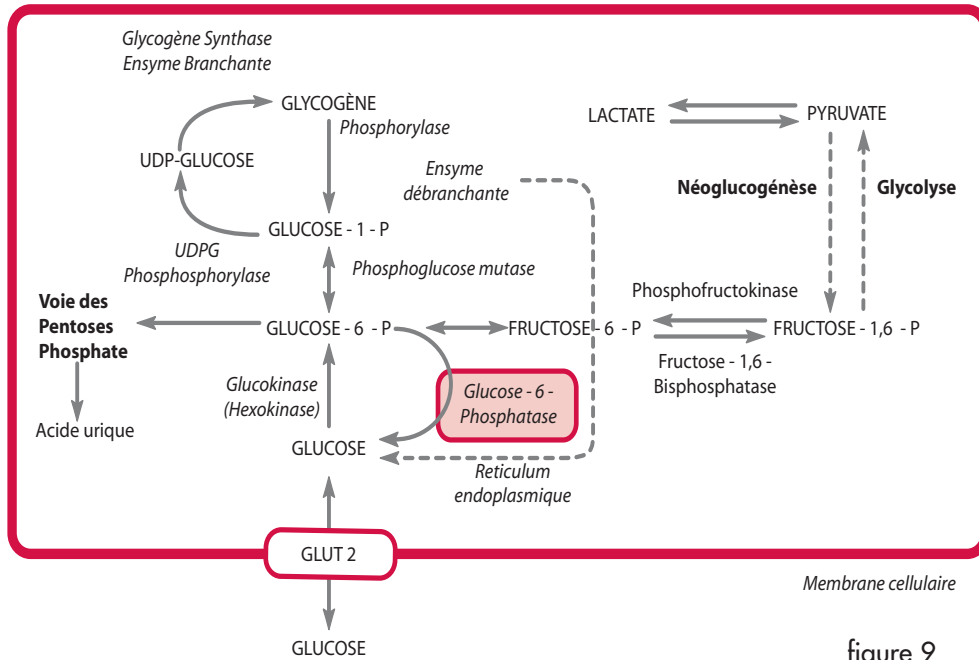
INTRODUCTION

Les maladies de stockage du glycogène (MSG), aussi appelées glycogénoses, concernent plusieurs maladies différentes, qui sont toutes causées par des anomalies héréditaires des enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène. Ces enzymes défectueuses conduisent à des concentrations anormales de glycogène tissulaire ou à des structures anormales de glycogène. Le foie stocke normalement le glucose sous forme de glycogène (jusqu'à 6 g pour 100 g de tissu hépatique). Le point commun de toutes les MSG est de ne pas avoir dans le corps la capacité de produire suffisamment de glucose dans le sang ou d'utiliser ce sucre en quantité suffisante comme source d'énergie.

Quand le glucose du sang entre dans le foie, il est d'abord transformé en glucose-6-phosphate (G6P) avant de suivre plusieurs voies métaboliques. La formation du glycogène et sa dégradation dans le foie suivent des voies distinctes qui commencent et qui finissent par le glucose-1-phosphate (figure 9). La glycogène synthase catalyse la formation des liaisons alpha 1-4 ; une enzyme branchante forme les liaisons alpha 1-6, ce qui fait du glycogène un polymère branché. Une autre destinée pour le G6P est d'être converti en glucose par la G-6-phosphatase (G6Pase). Enfin le G6P peut être métabolisé en pyruvate et lactate dans la glycolyse, ou en ribose-phosphate (précurseur des nucléotides) dans la voie des pentoses phosphates. La dégradation du glycogène (glycogénolyse) implique une série de réactions enzymatiques qui conduisent à l'activation de la glycogène phosphorylase hépatique, qui libère des molécules de glucose-1-phosphate à partir des «branches» du glycogène (figure 9).

Les Glycogénoses :

différents types



Cette figure décrit la synthèse et la dégradation du glycogène dans le foie. Le rectangle noir représente la membrane de la cellule hépatique. Glut2 est le transporteur qui fait rentrer le glucose dans la cellule hépatique. L'ovale représente le réticulum endoplasmique dans le cytoplasme de la cellule hépatique. Les lignes brisées symbolisent plusieurs étapes intermédiaires avant le produit final.

Les Glycogénoses :

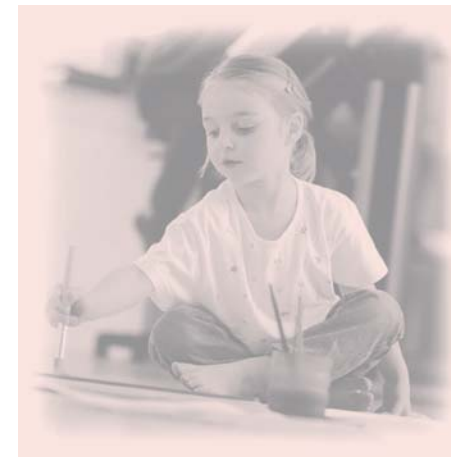
différents types

Le glycogène est présent dans de nombreux tissus, en particulier le foie (forme de stockage du glucose) et les muscles (réservoir d'énergie). Un déficit enzymatique portant sur le métabolisme du glycogène est responsable d'une surcharge en glycogène hépatique (glycogénose hépatique) ou en glycogène musculaire (glycogénose musculaire) voire des deux tissus (glycogénose hépato-musculaire).

On étudiera successivement les glycogénoses hépatiques (risque d'hy-poglycémie) puis musculaires (tableau de myopathie).

Il y a au moins huit types d'anomalies responsables de glycogénoses et à l'intérieur de chaque groupe de nombreux sous-types : ils sont connus sous des noms et des numéros différents.

Il y a une certaine discordance dans le système de numérotation pour les glycogénoses les plus récemment décrites ; c'est pourquoi il est plus exact de parler plutôt du déficit enzymatique responsable. Toutes les formes de glycogénoses sont génétiquement transmises et, dans presque tous les cas, les gènes responsables proviennent des deux parents.





GLYCOGÉNOSE HÉPATIQUE DE TYPE I (MSG 1A ET 1B)

Synonymes : glycogénose de type I ; maladie de Von Gierke ; maladie de stockage du glycogène par déficit en G6Pase ; glycogénose hépatorénale.

Génétique

La MSG-I est une maladie dont la transmission est autosomique récessive. Cela signifie que chacun des parents porte un gène anormal et est un porteur sain hétérozygote. Les porteurs sains sont cliniquement et biochimiquement normaux. Un enfant atteint porte deux copies du gène muté (une de chaque parent). A chaque grossesse, le couple de porteurs sains a un risque sur 4 d'avoir un autre enfant atteint. Le risque d'avoir un enfant porteur sain est de 2 sur 4. Un enfant sur 4 sera sain non porteur (figure 7).

Un adulte porteur sain d'une MSG-I n'aura un risque d'avoir des enfants atteints que si il/elle se marie avec un adulte également porteur sain d'une MSG-I. La probabilité d'un tel événement est très faible sauf dans le cas d'un mariage consanguin (un cousin par exemple).

Biochimie

Von Gierke a été le premier à décrire cette maladie en 1929. Le déficit enzymatique en activité G6Pase, qui est la cause de la maladie, a été découvert en 1952 par les Drs Cori, mari et femme et leur équipe. Leur découverte fut la première démonstration qu'un désordre métabolique pouvait être causé par une déficience en une enzyme.

La MSG-I représente approximativement 25 % des cas de MSG diagnostiquées aux U.S.A. et en Europe et a une incidence d'à peu près 1 sur 100 000 naissances de bébés vivants (Il en naît donc environ 5 à 10 par an en France).

Normalement quand le taux de glucose sanguin diminue, le glycogène hépatique est rapidement dégradé (glycogénolyse) pour fournir du glucose qui quitte la cellule hépatique et entre dans le sang. Ce processus est d'une importance critique en ce que le corps maintient normalement le taux de glucose à peu près constant (0,7 à 1,10 g/l) entre les repas, la nuit, ou lors d'un jeûne prolongé.

La déficience en G6Pase conduit à l'incapacité pour le foie de convertir le G6P en glucose libre. Le glucose du sang entre dans le foie et peut être stocké sous forme de glycogène, mais ne peut pas ressortir normalement dans le sang. Par conséquent le glucose sanguin tombe à des niveaux trop bas (hypoglycémie) très peu d'heures après un repas. Les patients atteints de MSG-I peuvent vivre des épisodes d'hypoglycémie sévères, en particulier chez le nourrisson et le petit enfant, ou quand une maladie empêche une alimentation normale ou cause des vomissements ou de la diarrhée.

Comme les patients avec une MSG-I peuvent stocker le glucose en glycogène, mais pas le dégrader normalement, le glycogène stocké s'accumule dans le foie (jusqu'à 10-12 g pour 100 g de tissu). En réponse à la chute du glucose sanguin, les niveaux d'hormones, en particulier le glucagon et la noradrénaline, augmentent dans le sang pour apporter au foie un signal de glycogénolyse qui reste vain puisque la concentration de glucose ne peut augmenter. Au lieu d'augmenter le glucose sanguin, ces signaux provoquent une augmentation de l'acide lactique, des graisses (surtout les triglycérides), et de l'acide urique dans le sang (figure 9). Les lipides relargués à partir des réserves de graisses s'accumulent dans le foie et sont responsables, avec l'excès de glycogène, d'une hypertrophie considérable du foie. Les nombreuses autres fonctions du foie sont normales et les patients avec une MSG-I ne développent pas d'insuffisance hépatique, comme dans d'autres maladies héréditaires métaboliques du foie.

Le système enzymatique de la G6Pase comprend en réalité plusieurs composants (sous-unités) requis pour une fonction normale. La sous-unité catalytique (localisée dans un compartiment spécialisé de la cellule appelé réticulum endoplasmique) catalyse la dernière réaction de la voie de la glycogénolyse : la conversion du G6P en glucose (figure 10). Une déficience de cette sous-unité catalytique glucose-6-phosphatase cause la MSG-Ia. Trois systèmes de transport (T1, T2, T3) transportent le G6P, le phosphate et le glucose, respectivement, à travers la membrane du réticulum endoplasmique du foie (figure 10). Des défauts des transporteurs empêchent le G6P d'être transformé en glucose et en phosphate.

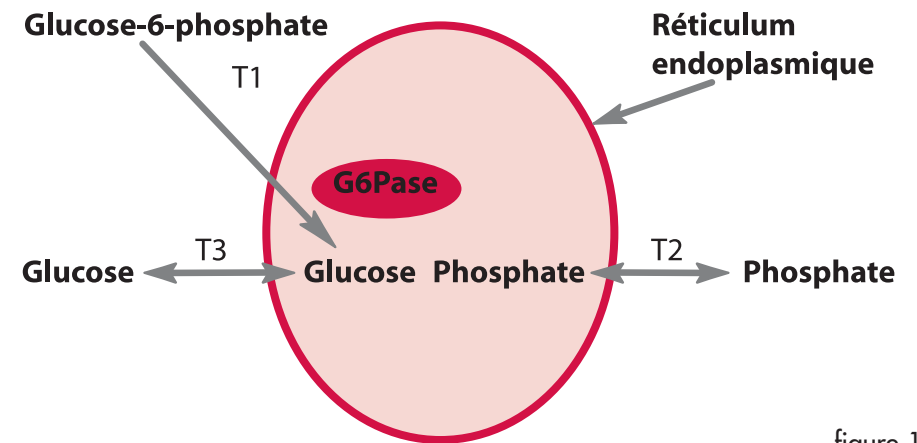


figure 10

Cette figure montre le réticulum endoplasmique à l'intérieur de la cellule hépatique et plusieurs composants du système G6Pase. La G6Pase elle-même est située dans la membrane du réticulum endoplasmique. Les trois transporteurs (T1, T2, T3) transportent le G6P, le phosphate et le glucose, respectivement, à travers la membrane du réticulum endoplasmique.

On sait maintenant que le type Ib (MSG-Ib) est causé par une déficience du système de transport T1. Ce type Ib représente environ 10 % des cas de MSG-I. Il y a une importante différence entre les MSG de type Ia et Ib. Les patients souffrant du type Ib ont des infections bactériennes récidivantes parce qu'ils ont des quantités réduites de polynucléaires neutrophiles et que ces cellules sanguines (normalement capables de tuer les bactéries) ont une fonction anormale.

Manifestations cliniques communes aux MSG Ia et MSG-Ib

La présentation des symptômes cliniques varient selon l'âge du patient, principalement à cause des différences dans le contenu et la fréquence des repas chez les nouveaux-nés, les nourrissons et les jeunes enfants. Les nourrissons souffrent parfois d'hypoglycémie peu de temps après la naissance. Mais la plupart n'ont pas de symptômes tant qu'ils ont des repas fréquents (toutes les 24 heures) qui apportent suffisamment de glucose pour empêcher les hypoglycémies. Pour cette raison, la maladie peut ne pas être diagnostiquée jusqu'à ce que le bébé ait plusieurs mois. En pratique, les parents commencent à s'inquiéter vers l'âge de 3-4 mois, parce que leur bébé réclame à boire lorsque l'on cherche à espacer les repas, en particulier la nuit. Il respire rapidement (trop d'acide lactique dans le sang) et il peut être couvert de sueurs (en l'absence de fièvre) en réponse à l'hypoglycémie. Il a un gros ventre dû à la présence d'un très gros foie qui, parce qu'il est mou (excès de glycogène et de graisses) n'est pas facile à palper et donc à repérer par le médecin.

Plus tard, les accidents d'hypoglycémie et d'acidose lactique sont à tout moment possibles, en particulier lors des jeûnes prolongés, provoqués ou non par une infection. Les patients ont un aspect qui témoigne d'un retard de croissance progressif, d'une fonte musculaire, d'un retard du développement moteur, d'une obésité. Les nourrissons

ont souvent un visage poupin dû à un excès de graisse dans les joues. Le développement cognitif et social ne sont pas affectés si l'enfant n'a pas eu de dommage cérébral dû à des convulsions hypoglycémiques sévères et répétées. Les convulsions, fréquentes dans les autres causes d'hypoglycémie, sont ici relativement rares car le cerveau de ces enfants utilise d'autres nutriments que le glucose (acide lactique et corps cétoniques). Si du glucose n'est pas administré continuellement en quantité suffisante pour empêcher les hypoglycémies du jeûne, des anomalies biochimiques sévères persistent et la croissance et le développement physique sont retardés d'une manière marquée (c'est le classique «retard de croissance»). En l'absence de traitement, des saignements de nez ou des hémorragies après chirurgie dentaire ou d'autres interventions chirurgicales se produisent en raison d'anomalies de la fonction des plaquettes sanguines (éléments impliqués dans l'hémostase primaire). La dysfonction plaquettaire est secondaire aux troubles métaboliques et se corrige quand le métabolisme s'améliore avec le traitement par les apports de glucose.

Examens de laboratoire

Pendant la petite enfance, la concentration du glucose sanguin peut descendre à moins de 0,4 g/l dans les 2-3 heures après un repas. Si l'intervalle entre les repas est de plus de 4 heures la glycémie peut descendre en dessous de 0,2 g/l. L'hypoglycémie est accompagnée d'une élévation importante de l'acide lactique responsable d'une acidose (un pH bas du sang). Le plasma est souvent trouble ou laiteux avec beaucoup de triglycérides et une élévation modérée du cholestérol. L'uricémie est élevée. Les concentrations sériques des enzymes hépatiques, aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT), sont habituellement modérément élevées.

Evolution

En l'absence de traitement, les concentrations sanguines de triglycérides et d'acides gras libres sont très élevées. Le cholestérol et les phospholipides sont modérément élevés avec l'apparition de plaques jaunâtres (xanthomes éruptifs) sur les paupières, les coudes, les genoux, et les fesses. Une hypertriglycémie sévère est exceptionnelle ; elle peut conduire à une pancréatite (inflammation du pancréas), une urgence médicale caractérisée par des douleurs abdominales sévères et des vomissements. Bien que l'hypoglycémie devienne moins sévère avec l'âge (la glycémie à jeun augmente), un traitement inadéquat aboutit à un retard de croissance sévère ainsi qu'à un retard de la puberté.

Von Gierke a décrit une hypertrophie des reins dans ses premières observations. Il y a un déficit de la G6Pase dans les reins et l'hypertrophie peut être aisément démontrée par échographie. Malgré leur hypertrophie la fonction des reins est habituellement normale ou presque, chez les enfants correctement traités. Toutefois, en l'absence de traitement (une situation qui ne devrait plus arriver), une atteinte tubulaire peut survenir avec une fuite de phosphates, de potassium et d'acides aminés dans l'urine. Cette complication est appelée dysfonction tubulaire proximale. Cette anomalie fonctionnelle des tubules rénaux est réversible si un traitement approprié corrige les troubles métaboliques. Les enfants traités n'ont habituellement aucun symptôme rénal si ce n'est une augmentation du débit de filtration glomérulaire. On peut observer à partir de l'adolescence une augmentation de l'albumine dans les urines qu'il faut rechercher systématiquement par mesure de la microalbuminurie. Quand la quantité de protéines excrétées dans les urines est élevée, l'atteinte rénale peut être plus sévère avec hypertension artérielle et défaut d'excrétion rénale des déchets (anomalies de glomérules). Ceci est causé par le développement de

foyers de glomérulo-sclérose segmentaire et de fibrose interstitielle, une condition qui peut progresser jusqu'à l'insuffisance rénale chez les jeunes adultes.

Pour des raisons inconnues, certains patients peuvent développer des tumeurs bénignes du foie (adénomes). Habituellement, ces adénomes sont découverts à partir de l'adolescence lors d'une échographie du foie de routine. Ils ne causent en général aucun symptôme. La possibilité qu'un adénome régresse voire disparaisse, si la prise en charge du malade est améliorée, est encore très discutée et controversée. Les adénomes peuvent devenir malins (cancer du foie) ou saigner. Les échographies abdominales sont des examens appropriés pour surveiller l'apparition et l'évolution des adénomes hépatiques. Actuellement, le scanner et l'IRM prennent de plus en plus d'importance dans la surveillance des adénomes chez les malades. Il faut coupler l'examen clinique aux examens d'imagerie et à certains dosages biologiques (alphafoetoprotéine) pour que la surveillance soit la plus complète possible. Il faut s'inquiéter si un adénome devient douloureux, si son volume augmente rapidement, ou si une hémorragie intra-adénomateuse se produit. Dans certains cas, une résection chirurgicale peut être nécessaire ; rarement, une transplantation hépatique peut être discutée devant des adénomes trop nombreux pour être accessibles à une exérèse.

Une atteinte osseuse à type d'ostéopénie, voire plus rarement d'ostéoporose peut survenir, sans liaison apparente avec la qualité de l'équilibre métabolique. L'examen ostéodensitométrique doit faire partie de la surveillance annuelle des malades. Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ces phénomènes mais aucune n'a été, à ce jour, vérifiée.

Enfin, il faut rappeler que des saignements importants peuvent survenir

au cours de l'évolution, liés à un dysfonctionnement plaquettaire. Il peut s'agir d'épistaxis abondantes, et d'hémorragies lors d'interventions chirurgicales, même « légères ». Cette tendance hémorragique doit être prévenue en cas d'intervention programmée.

Cas particulier de la MSG-Ib

Outre les anomalies cliniques décrites ci-dessus, les patients avec une MSG-Ib ont une neutropénie (diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang), associée à des infections bactériennes et fongiques. Cette neutropénie est la conséquence d'un défaut de maturation des neutrophiles dans la moelle osseuse. De plus la fonction des neutrophiles circulants est anormale. Outre le problème des infections répétées, certains patients développent une maladie intestinale inflammatoire caractérisée par une perte de l'appétit, des douleurs abdominales, de la diarrhée et une perte de poids. Ils peuvent également présenter des aphtes dans la bouche une gingivite chronique avec risque de chute précoce des dents définitives. Heureusement, la neutropénie, la maladie intestinale inflammatoire et les aphtes répondent bien au traitement par le GCSF (facteur stimulant la prolifération des granulocytes).

Diagnostic

Avant l'isolement des gènes, un diagnostic définitif de MSG-I nécessitait une biopsie du foie pour démontrer la déficience enzymatique. Actuellement les analyses génétiques des mutations représentent une méthode de diagnostic non-invasif pour la majorité des patients la et Ib, rendant la biopsie du foie inutile dans la majorité des cas.

Les gènes impliqués dans les types Ia et Ib ont été identifiés. Le gène du type Ia est situé sur le chromosome 17 (17q12) et le gène du type Ib sur le chromosome 11 (11q23). De nombreuses mutations différentes ont été identifiées.

Avec le clonage des gènes de la G6Pase et du transporteur du G6P, un diagnostic génétique des MSG-I est devenu possible et est disponible dans quelques laboratoires spécialisés (chapitre III).

Le diagnostic prénatal et le dépistage des porteurs sains de MSG-I par analyse directe des mutations de l'ADN.

Les banques de données de mutations fournissent une référence pour le diagnostic génétique des porteurs dans les familles à risque, et pour le diagnostic prénatal. Il est maintenant possible d'examiner systématiquement les échantillons d'ADN des patients et des porteurs potentiels. L'analyse mutationnelle peut être effectuée sur le propositus (le cas index connu atteint dans une famille) et les deux parents. Par la suite, un diagnostic prénatal mutationnel peut être effectué directement sur les cellules prélevées des villosités choriales, pour déterminer le statut du futur fœtus, si les parents le souhaitent. La connaissance de ce diagnostic permet aux parents de décider s'ils veulent poursuivre ou interrompre la grossesse.

Le diagnostic mutationnel sur l'ADN permet aussi de dépister les porteurs sains. Les parents d'un patient sont des porteurs sains obligatoires. Les autres membres de la famille qui présentent un grand risque d'être porteurs sains sont les frères et sœurs du patient et les frères et sœurs des parents du patient. Les tests de MSG-I sur l'ADN requièrent un petit échantillon de sang (5 ml de sang c-à-d un petit tube).

Traitement

1 - Ses modalités

Son objectif est de maintenir la glycémie au-dessus de 0,6 à 0,7 g/l nuit et jour. Un bon contrôle de la glycémie s'accompagne d'une moindre élévation de la lactacidémie (concentration sanguine en acide lactique) et du risque d'acidose, d'une limitation de l'élévation sanguine des lipides (acides gras, triglycérides, cholestérol), d'une réduction du

risque hémorragique par action directe sur les plaquettes et indirecte sur leur environnement sanguin.

A moyen et long terme, son objectif est de permettre une croissance staturale satisfaisante et une puberté normale (même si elle est un peu retardée).

Il s'agit d'un traitement contraignant pour l'enfant et son entourage alors que l'on ne doit pas perdre de vue l'objectif d'une vie scolaire, d'une adolescence et plus tard d'une insertion professionnelle optimales. Le traitement a pendant longtemps consisté à multiplier le nombre de repas, jour et nuit, pour éviter un jeûne de plus de 3 ou 4 heures. C'est ce qui, en pratique, est souvent encore proposé pendant les 8 à 10 premiers mois de vie. Il s'agit d'apporter au jeune enfant une alimentation équilibrée. Le nombre et le rythme des repas sont calculés en fonction de la tolérance au jeûne, évaluée par l'étude des cycles glycémiques. L'inconvénient d'un tel traitement diététique est qu'il ne peut être maintenu longtemps sous peine d'un refus progressif de l'enfant à l'origine d'une anorexie angoissante pour les parents qui connaissent le risque de voir alors survenir une hypoglycémie et une acidose lactique.

En 1984, les Drs Chen et Sidbury rapportèrent que l'administration aux patients avec MSG-I d'une suspension d'amidon de maïs (maïzena®) cru dans de l'eau pendant la nuit et le jour pouvait maintenir un niveau normal de glucose dans le sang. L'amidon cru semble agir comme un réservoir intestinal de glucose qui est absorbé lentement vers le sang.

Le principe du traitement apportant de la maïzena® crue est de retarder la survenue de l'hypoglycémie après le repas. Administrée en fin de repas, comme dessert (chapitre diététique p. 94), elle permet d'espacer les repas et donc de diminuer leur nombre, en particulier la nuit, par exemple un repas toutes les 4-5 heures au lieu de 3-4 heures. L'inconvénient

est que la maïzena® crue n'est pas toujours bien digérée (risque de diarrhée, de douleurs abdominales) si on en donne une trop grande quantité à la fois (pour être digéré l'amidon apporté par la maïzena® doit être dégradé en glucose au niveau de l'intestin par une enzyme appelée amylase, enzyme qui commence à être présente à partir de l'âge de 8-10 mois ; la maïzena® ne peut donc être prescrite avant cet âge). S'il est nécessaire de donner un ou plusieurs repas la nuit du fait d'une faible tolérance au jeûne, on peut proposer de mettre en place une nutrition entérale à débit constant (NEDC) au cours de la nuit grâce à une sonde naso-gastrique qui permet d'apporter des nutriments avec ou sans maïzena® crue tout en évitant de réveiller l'enfant et ses parents (chapitre NEDC, p. 127). Cette NEDC nocturne peut être mise en place à n'importe quel âge, pendant des mois ou des années, en fonction des paramètres de surveillance clinique (croissance) et biologique (glycémie, acide lactique, lipides sanguins) ; elle peut être supprimée pendant quelques jours ou semaines à l'occasion d'un voyage, de vacances etc...

Son inconvénient majeur est que mise en place le soir, elle ne doit à aucun prix être brutalement interrompue au cours de la nuit (déplacement de la sonde, panne de pompe etc.) sous peine de voir survenir aussitôt une brusque et sévère hypoglycémie. C'est pour cette raison que le premier repas de la journée (petit déjeuner) doit être donné dans le quart d'heure qui suit l'ablation de la sonde en fin de nuit.

Les enfants plus âgés (4-5 ans) sont capables de mettre eux-mêmes en place la sonde chaque soir et de la retirer le matin.

Il a pu être nécessaire d'insérer la sonde de NEDC chirurgicalement par une gastrostomie pour un traitement prolongé.

Une acidose lactique trop importante peut nécessiter l'apport par voie orale de bicarbonate, une hyperuricémie peut nécessiter la prescription d'allopurinol.

Glycogénoses hépatiques

Une hypertriglycéridémie importante doit être traitée médicalement. La survenue d'une hypoglycémie et/ou d'une acidose lactique majeure nécessite l'hospitalisation immédiate de l'enfant pour perfusion intraveineuse de glucose et de bicarbonate (se méfier en particulier des infections intermittentes et des interventions chirurgicales interférant avec la prise des repas).

Dans l'ensemble, les glycogénoses de type Ia et Ib sont à peu près contrôlées par des repas fréquents au cours de la première année de vie. Ces repas peuvent être un peu plus espacés à partir de l'âge de 10 - 12 mois grâce à l'adjonction en fin de repas de maïzena® crue. Mais ce n'est que vers l'âge de 5 - 6 ans (parfois plus) que l'on peut espacer les repas de plus de 5 - 6 heures.

Pour éviter des réveils nocturnes nécessités par une tolérance limitée au jeûne et donc des repas au cours de la nuit, on s'aide volontiers de la NEDC nocturne pendant quelques années.

C'est le spécialiste qui est le seul juge des indications du traitement et de la durée de celui-ci.

Les adultes porteurs d'une glycogénose de type I mènent une vie normale avec un nombre de 3 à 4 repas ; le traitement nocturne est rarement nécessaire (sauf naturellement si ces repas ne peuvent temporairement être pris pour des raisons de maladie intercurrente ou de chirurgie).

Tous les malades doivent avoir un carte d'urgence qui comporte les coordonnées de leur médecin référent ; les mesures à prendre en cas d'hypoglycémie, les précautions à observer si une intervention chirurgicale doit avoir lieu.

Glycogénoses hépatiques

Modèle de la carte d'urgence

Qui contacter ?

Médecin référent des glycogénoses de type I :
 Professeur P. LABRUNE
 ☎ : 01.45.37.41.53.
 📠 : 01.45.37.40.20.

En cas d'absence :
 ☎ s'adresser dans le service de pédiatrie au 01.45.37.44.38.
 ☎ demander l'un des médecins séniors spécialistes des glycogénoses

Coordonnées du Centre National de Référence -
 Hôpital Antoine Bécère
 Service de Pédiatrie
 157 rue de la Porte de Trivaux
 92 141 CLAMART cedex
 Secrétariat du Centre de Référence :
 ☎ : 01.45.37.42.72.
 ☎ : 01.45.37.42.99.
 (du lundi au vendredi)

Sites internet utiles :
 afg@glycogenoses.org

Personnelles

Nom :
 Prénom :
 Date de naissance :
 Adresse :

Personnes à prévenir IMMEDIATEMENT

Parents :
 ☎ :
 Médecin traitant :
 Nom :
 ☎ :
 Autre (préciser) :

Données médicales complémentaires :
 Groupe sanguin :
 Traitements en cours :

Autres problèmes médicaux particuliers à signaler :

AB
 H
 ASSOCIATION FRANÇAISE
 HÔPITAL DE PARIS

AFG
 CARTE
 PERSONNELLE
 DE SOIN

Glycogénose de type I :
 maladie génétique du
 métabolisme hépatique

Avant toute intervention
 contacter le médecin référent du patient, les
 médecins spécialistes de
 la maladie, ainsi que les
 personnes de la famille
 mises au des de ce
 document.

Hôpital Antoine Bécère - CLAMART (92)

La glycogénose de type I

Un malade

Glycogen storage disease

La glycogénose de type I est une maladie génétique rare concernant l'utilisation et le stockage du glycogène.

Cette maladie est due à un déficit de l'activité hépatique de l'enzyme Glucose-6-Phosphatase. Ce déficit entraîne l'incapacité du foie à transformer le 6-6P en glucose libre lors de la baisse de la glycémie sanguine. Il s'ensuit donc des hypoglycémies profondes lors du jeûne court.

Les différents symptômes sont majoritairement les hypoglycémies avec acidose lactique dans la petite enfance, associées à une hépatomégalie molle, due à l'accumulation du glycogène. Par la suite peuvent s'y associer un retard de croissance, l'apparition d'adénomes hépatiques, une atteinte rénale avec protéinurie, une hyperuricémie et une hypertriglycéridémie. Le développement cognitif et social n'est pas altéré si l'enfant n'a pas eu d'hypoglycémies très sévères et répétées.

Il existe un dysfonctionnement plaquettaire sans thrombopénie (baisse du nombre de plaquettes) avec des risques de saignements de nez ou de saignements prolongés en cas d'intervention chirurgicale même bénigne (comme les soins de dents).

Dans le cadre d'une glycogénose de type Ibis, les patients peuvent avoir des infections à répétition ou de nombreux aphtes dans la bouche en raison d'une neutropénie, conséquence d'un défaut de maturation des polynucléaires neutrophiles dans la moelle et d'une altération de leur fonction dans le sang. De plus, certains patients peuvent développer une maladie inflammatoire chronique du tube digestif avec des douleurs abdominales, de la diarrhée et une perte de poids.

Recommandations Médicales :

☎ Eviter le jeûne prolongé en permettant un accès rapide aux repas aux jeunes enfants dans le cadre scolaire.

☎ Administrer de la maïzena® crue à la fin de chaque repas afin d'augmenter la durée d'un jeûne acceptable.

☎ Vomissements ou troubles digestifs empêchant l'alimentation par la bouche : perfusion veineuse périphérique ou 610% (4mg/kg/min) ou par gavage (par sonde nasogastrique ou sur gastrostomie) selon l'équipement de l'enfant.

☎ Convulsions ou coma hypoglycémique : ☎ COMPOSER le 15 (SAMU) immédiatement et perfusion au 610%

☎ Pas d'injection de glucagon

☎ Intervention chirurgicale programmée: prévoir une perfusion en sérum glucosé dans les trois heures précédant l'intervention associée à une corticothérapie intraveineuse.

Glycogen Storage Disease :

inherited metabolic disorder due to the deficiency of Glucose -6-Phosphatase (type Ia) or G-6-P transporter (type Ib) leading to hypoglycemia by the inability to release glucose from glycogen, hepatomegaly, and frequent infections in type Ib.

Frequent meals must be prescribed with use of cornstarch (which must be carried at all times -including during train or airplane travellings).

In case of seizure or coma related to hypoglycemia ☎ needing of 10% glucose infusion.

In case of emergency, please dial phone number written on this medical card.

2 - Rôle de la diététicienne (voir chapitre « Diététique » p. 83)

Une diététicienne diplômée doit être impliquée dans la prise en charge. Une mise au point des recommandations diététiques à intervalles réguliers est essentielle pour s'assurer que l'alimentation est conforme avec les objectifs du traitement (maintenir la glycémie supérieure à 0,6 g par litre ou 3,3 mmol par litre, corriger les anomalies métaboliques, permettre une croissance corporelle optimale et une bonne santé).

Les apports en énergie (kcal), nutriments (protéines, lipides, glucides), minéraux, oligo-éléments et vitamines doivent répondre aux apports journaliers recommandés pour la population Française (AJR) en fonction de l'âge du patient.

Référence : Apports nutritionnels conseillés pour les différents groupes de population : nourrissons, enfants et adolescents. Pages 255 à 292 Ambroise Martin, CNERNA-CNRS-AFSSA. Editions Tec & Doc, Paris 2001, 3^e édition.

Les patients doivent consulter l'équipe référente pour adapter le régime. Au cours des hospitalisations ou des consultations, une enquête alimentaire est indispensable. Il est fréquent de demander un relevé des apports alimentaires spontanés au domicile pendant 3 à 7 jours. Ce bilan diététique permet de réajuster les éventuels déséquilibres du régime.

Un équilibre soigneux entre une nourriture variée prise régulièrement dans le temps, un polymère du glucose puis des amidons cuits et enfin de la maïzena® crue est essentiel pour augmenter le temps de jeûne et permettre une vie sociale satisfaisante.

3 - Principe du traitement nutritionnel et équilibre alimentaire spécifique

En général le régime est normocalorique. Il est parfois nécessaire de proposer 110 % des AJR pour obtenir une meilleure croissance staturale chez l'enfant. La répartition entre les différents nutriments est spécifique à chaque type de glycogénoses (p.105)

Typiquement, les glucides apportent 60 à 65 % (voir 70 %) de l'énergie et la ration alimentaire comporte beaucoup d'amidon.

Les lipides sont réduits à environ 25 % de l'énergie. Il est inutile de contrôler strictement le cholestérol alimentaire. En revanche, il faut s'assurer que les besoins entre les différents acides gras (AG saturés, AG mono insaturés, AG poly insaturés) sont couverts.

Les protéines de bonnes valeurs biologiques apportent de 10 à 15 % de l'énergie totale. Des sources variées d'aliments riches en protides sont indispensables pour assurer les besoins en acides aminés essentiels. Concernant le choix des glucides simples, certaines équipes médicales interdisent tout apport en galactose-lactose (lait et produits laitiers) et fructose-saccharose (sucre, fruits, légumes). Or il a été démontré que l'éviction de ces glucides n'apporte aucune différence significative d'amélioration pour ces patients comparée à ceux qui ont une simple limitation.

Ce régime est contraignant et la quasi suppression de groupe d'aliments peut induire des carences en minéraux, vitamines et fibres alimentaires. Les repas très fréquents sont monotones, fades, et exposent l'enfant aux risques d'une mauvaise tolérance du régime.

4 - Surveillance du traitement

L'enfant porteur d'une glycogénose de type I doit être régulièrement surveillé. Le poids et la taille sont contrôlés tous les 3 à 6 mois.

Tous les 6 mois à 1 an (cela dépend de l'âge de l'enfant et de sa tolérance à la maladie), il est nécessaire de doser la glycémie, l'acide lactique, l'acide urique, les triglycérides, le cholestérol. De plus, une fois par an, il est recommandé de faire le point à l'occasion d'une hospitalisation de 2 à 3 jours : mesure du cycle glycémique, bilan nutritionnel, surveillance d'éventuels adénomes du foie (échographie, IRM), réalisation d'une ostéodensitométrie, bilan rénal (microalbuminurie) et prise de la tension artérielle.

Activités physiques

Les patients doivent être encouragés à être physiquement actifs, mais dans les limites de leur résistance. La participation à des sports de contact (football, basket) est à discuter au cas par cas, en raison du risque théorique que représenterait un coup direct sur le foie ou les reins. Comme le taux d'utilisation du glucose augmente considérablement pendant un exercice physique vigoureux, un supplément de glucides (soit des en-cas contenant des glucides complexes, soit de l'amidon cru) doit être consommé avant un exercice physique intense et toutes les 1 - 2 heures si l'exercice se prolonge.

La transplantation hépatique

Des greffes du foie ont été pratiquées et peuvent être indiquées en de rares circonstances. Toutes les anomalies biochimiques des MSG sont complètement corrigées après une transplantation hépatique réussie. Dans le futur cette option peut devenir plus acceptable si la technique devient plus sûre et que le risque à long terme de l'immunosuppression se réduit.

La chirurgie

Si possible, une intervention chirurgicale ne doit être pratiquée chez les patients souffrant d'une MSG qu'après avoir corrigé l'état métabolique par un traitement diététique optimal pour restaurer un temps de saignement normal. Un temps de saignement anormalement long peut être corrigé par une perfusion intraveineuse d'une solution de glucose à 10 % au taux physiologique de production du glucose, pendant au moins 72 heures. Des corticoïdes voire de la vasopressine peuvent être utilisés en complément. Un patient ne doit jamais rester à jeun avant une intervention chirurgicale sans recevoir une perfusion intraveineuse de glucose. Pendant l'intervention et les suites opératoires jusqu'à ce que le patient boive et mange normalement, la glycémie doit être maintenue à un niveau normal par perfusion intraveineuse d'une solution de glucose à 10 %.

Cas particulier des glycogénoses de type Ib

Outre les modalités précédentes concernant le contrôle de la glycémie, certains enfants porteurs de ce type de glycogénose ont une atteinte des globules blancs responsable d'infections itératives et/ou de troubles digestifs. Ce type de complication est bien contrôlé par des injections régulières par voie sous-cutanée (2 à 3/semaine) de G-CSF (facteur stimulant la fabrication de globules blancs).

Le futur

Bien que cela fasse près de 50 ans que les Cori ont montré que la MSG-I est causée par un déficit enzymatique spécifique, les progrès vers un traitement spécifique ont été lents. A présent, on ne sait pas encore insérer une enzyme normale active dans les cellules du foie. Toutefois des progrès spectaculaires dans le domaine de la médecine moléculaire ont été réalisés dans la dernière décennie. Il est donc possible d'imaginer que des découvertes permettront finalement d'aboutir à une thérapie génique des MSG-1. Pour ce faire, il faudra insérer une copie du gène normal de la G6Pase (ou du transporteur T1) dans les hépatocytes, permettant ainsi au foie de produire suffisamment de G6Pase pour corriger le défaut métabolique. Des projets sont à l'étude qui bénéficient de la création récente d'une souris chez laquelle le gène codant la glucose-6-phosphatase a été invalidé de façon ciblée dans le foie.

GLYCOGÉNOSE HÉPATIQUE DE TYPE III (MSG-III)

Synonymes : déficience en enzyme débranchante, maladie de Forbes, maladie de Cori, dextrinose limite.

Génétique

Les MSG de type III se transmettent selon le mode autosomique récessif, comme les types I et II. Le diagnostic prénatal et le dépistage des porteurs sont techniquement difficiles par dosage enzymatique, mais ils sont possibles en analysant l'ADN.

Biochimie

L'enzyme débranchante est requise pour briser les points de branchement quand le glycogène est dégradé (une autre enzyme, l'enzyme branchante fabrique ces branchements quand le glycogène est synthétisé). Quand l'enzyme débranchante est absente, le glycogène qui est accumulé a un nombre plus grand de branches courtes et sa structure est anormale. L'accumulation de glycogène avec de branches courtes (dextrine limite) et la déficience de la transformation de glycogène en glucose sont la cause de la plupart des symptômes que l'on voit dans les MSG-III.

Manifestations cliniques

Les symptômes du déficit en enzyme débranchante sont très semblables à ceux décrits pour la GSD-1 (déficience en G6Pase) ; cependant, les patients qui ont un déficit en enzyme débranchante ont une évolution plus bénigne. Les patients ont un gros foie, un retard de croissance ; le tableau est parfois dominé par une atteinte musculaire se traduisant par une faiblesse musculaire communément présente dans l'enfance et qui peut parfois être sévère (chapitre « Glycogénoses musculaires » p. 59).

Examens de laboratoire

L'hypoglycémie est moins importante que dans le type I. Surtout il n'y a pas d'élévation de l'acide lactique lors d'une hypoglycémie alors que, à l'inverse, une hyperlactacidémie modérée est habituellement observée à l'état nourri. L'élévation des triglycérides et du cholestérol est souvent moins marquée que dans le type I. On note surtout une importante élévation des transaminases, à la fois d'origine hépatique et musculaire.

Evolution

Sous traitement, on peut en général espacer les repas vers l'âge de 2-3 ans et le risque hypoglycémique a tendance à s'atténuer à partir

de 4-5 ans. Il faut cependant rester toujours vigilant, surtout lors des épisodes infectieux qui peuvent entraîner une décompensation de la maladie. A l'âge adulte, la maladie hépatique passe en général au second plan, même si le risque de fibrose (pouvant entraîner une hypertension portale) voire de cirrhose est bien réel dans certains cas. L'atteinte musculaire peut devenir prépondérante et parfois invalidante (fatigabilité excessive, douleurs, crampes, intolérance à l'effort). Le cœur peut être légèrement hypertrophié, mais sa fonction est habituellement normale. Le retard statural est présent de façon variable ; il se corrige après la puberté qui peut être retardée.

Diagnostic

Selon les tests utilisés une variété de sous-types de cette maladie peut être décrite. Il y a aussi une variabilité considérable dans les tissus qui sont affectés par le défaut (comme les globules blancs, les muscles, le foie etc...). La plupart des personnes affectées par une déficience en enzyme débranchante ont une forme qui touche le foie et les muscles, cela correspond au type IIIa. Plus rarement la maladie ne touche que le foie, cela correspond au type IIIb.

Comme cette maladie ne peut pas être distinguée facilement des autres MSG par les seuls symptômes cliniques, il est important de réaliser l'analyse des enzymes sur les biopsies. Outre les biopsies du foie et du muscle, les leucocytes et les cultures de fibroblastes de peau sont étudiés pour leur contenu enzymatique.

Le diagnostic moléculaire est possible. Il est relativement long en raison de la grande taille du gène (34 exons) et de l'hétérogénéité allélique de la maladie.

Traitement

Le traitement de cette maladie dépend comme pour le type I de la tolérance au jeûne. La multiplication des repas, l'adjonction de maïzena®

crue voire la mise en place d'une NEDC nocturne sont souvent nécessaires au cours des 3 - 4 premières années de vie. Un régime riche en protéines peut être utile.

Pour les patients ayant une glycogénose de type III avec atteinte musculaire un régime hyperprotidique peut-être prescrit allant jusqu'à 20% de l'énergie.

La surveillance du traitement est du même type que dans le type I sauf pour l'acide lactique; elle doit inclure une surveillance échographique régulière du foie et du cœur, ainsi qu'une évaluation annuelle du degré de l'atteinte musculaire périphérique.

Les possibilités de faire un exercice musculaire dépendent du degré d'atteinte musculaire et doit être adapté aux possibilités de l'enfant (voir chapitre « Glycogénoses musculaires, p. 53).

Le futur

Le gène responsable a été isolé et les mutations causant la maladie sont caractérisées. Ces informations sont utilisées pour confirmer le diagnostic clinique et détecter les porteurs. A plus long terme, nous espérons qu'elles auront une grande utilité thérapeutique. Une éventuelle thérapie génique peut ne pas être envisageable avant de nombreuses années et son application poserait le problème d'avoir à corriger le déficit enzymatique dans deux organes bien distincts, le foie et le muscle.

GLYCOGÉNOSE HÉPATIQUE DE TYPE IV (MSG-IV)

Synonymes : déficience en enzyme branchante, amylopectinose, maladie d'Andersen.

Génétique

La maladie est transmise de manière autosomique récessive, chaque parent étant un porteur. Le diagnostic prénatal peut être réalisé par étude enzymatique et parfois par l'étude du gène.

Biochimie

Il s'agit d'une forme très rare de MSG. Contrairement aux autres MSG, cette affection ne se caractérise pas par une augmentation de glycogène normal dans les tissus. Le glycogène qui s'accumule ressemble à l'amidon, et est beaucoup moins soluble que le glycogène normal. Les histologistes ont remarqué qu'il se colore différemment avec les colorants du glycogène et qu'il semble «précipiter» en grumeaux à l'intérieur de la cellule. Cette anomalie de structure du glycogène est probablement responsable d'une stimulation du système immunitaire du corps qui attaque ce glycogène et par conséquent les tissus dans lesquels il est stocké. Ceci aboutit à une fibrose sévère du foie (cirrhose) et d'autres organes, comme le muscle. La symptomatologie typique de cette maladie découle de ce processus de fibrose.

Manifestations cliniques et évolution

Les manifestations cliniques de ce type de glycogénose sont hétérogènes. Un enfant avec une déficience typique en enzyme branchante semble normal à la naissance. Le premier signe est habituellement un retard de croissance. L'abdomen se distend parce que le foie et la rate sont hypertrophiés, mais la prise de poids du bébé est faible et les muscles ne développent pas un tonus normal. L'évolution de la maladie est celle d'une cirrhose progressive et de ses complications. En général la mort survient vers les cinq ans. Le problème central est l'insuffisance hépatique.

Parfois, malgré cette insuffisance hépatique, des patients ont survécu jusqu'à l'âge adulte.

On a également décrit d'autres formes de la maladie. Ce sont des patients dont les problèmes sont principalement en rapport avec des anomalies des muscles et du système nerveux, et qui n'ont pas de problème hépatique ; on a par exemple vu des cas de nouveau-nés déjà affectés de fonte musculaire sévère et de baisse du tonus. Certains patients ont des anomalies des muscles et du cœur qui apparaissent dans la grande enfance, d'autres ont des neuropathies périphériques qui s'expriment à l'âge adulte.

Diagnostic

L'activité de l'enzyme branchante peut être mesurée dans des fibroblastes de peau en culture, dans les globules blancs, une biopsie de foie ou de muscle. Dans le cas d'une biopsie, la mise en évidence de glycogène de structure anormale permet d'orienter le diagnostic.

Le gène de l'enzyme branchante a été isolé et des mutations caractérisées. L'étude du gène peut être utilisée pour confirmer un diagnostic biochimique et éventuellement identifier les porteurs.

Traitement

Le traitement de l'insuffisance hépatique est symptomatique. Plusieurs patients ont pu bénéficier d'une transplantation hépatique ; cependant, elle n'empêche pas la survenue ultérieure de problèmes musculaires et cardiaques. Il n'y a à présent aucun traitement pour les complications musculaires et nerveuses.

Le diagnostic prénatal voire le diagnostic pré-implantatoire sont techniquement faisables.

Le futur

Le gène de l'enzyme branchante a été isolé. On peut espérer que la thérapie génique pourra un jour améliorer l'évolution de cette maladie.

GLYCOGÉNOSES HÉPATIQUES DE TYPE VI (MSG VI) ET DE TYPE IX (MSG IX)

Synonymes : déficience en phosphorylase hépatique, déficience en phosphorylase kinase, maladie de Hers

Génétique

La déficience en phosphorylase hépatique se transmet sur le mode autosomique récessif. Le gène correspondant a été cloné et localisé sur le chromosome 14. Le gène de la déficience en phosphorylase kinase hépatique lié au chromosome X a été cartographié en Xp22. Dans les maladies liées à l'X, les sujets de sexe féminin sont porteurs mais sains, alors que les sujets de sexe masculin qui héritent du gène sont affectés. La phosphorylase kinase est une enzyme complexe composée de 5 sous-unités codées chacune par un gène différent. La transmission de la déficience en phosphorylase kinase peut être autosomique récessive ou liée récessive au sexe. Plusieurs sous-types de déficience en phosphorylase kinase peuvent être décrits selon les tissus atteints et le type d'hérédité.

Biochimie

Comme les tableaux cliniques du déficit en phosphorylase hépatique (MSG VI) et de celui en phosphorylase kinase (MSG IX) sont similaires, ils seront envisagés ensemble.

La phosphorylase est l'enzyme-clé (la plus régulée) de la dégradation du glycogène. Elle induit la dégradation du glycogène sous l'effet du glucagon, une hormone hyperglycémiante. Pour que la phosphorylase soit activée, une série d'étapes doit se produire et parmi elles intervient la phosphorylase kinase. Un défaut dans l'une ou l'autre enzyme peut causer une MSG. Le déficit enzymatique est en fait souvent partiel, ce qui explique la relative bénignité de ces variétés de MSG.

Manifestations cliniques et évolution

Les déficits en phosphorylase hépatique et en phosphorylase kinase hépatique sont habituellement à l'origine de maladies relativement bénignes. Les symptômes les plus courants sont un gros foie (les parents consultent souvent parce qu'ils ont remarqué que leur enfant a un gros ventre), un retard de croissance et une augmentation de la concentration des lipides sanguins.

La forme la plus courante de déficience en phosphorylase kinase hépatique (MSG IX) est liée au chromosome X. Cette forme représente 75 % des cas de MSG IX. Typiquement, ce sont des garçons de 1 à 5 ans qui seront amenés à la consultation pour un retard de croissance, un gros foie et un petit retard du développement moteur. Les concentrations sériques des enzymes hépatiques, de cholestérol et des triglycérides sont habituellement élevées. Tous ces symptômes s'améliorent habituellement avec les années. Le retard de croissance, qui est commun pendant les 3 premières années, est rattrapé progressivement avec les années. La plupart des adultes ont une taille normale.

Des cas plus sévères ont été décrits, certains associés avec une cirrhose du foie. Plusieurs cas dans lesquels le déficit en phosphorylase kinase est limité au cœur ont été décrits, mais le cœur n'est habituellement pas atteint dans les MSG IX.

Diagnostic

La biopsie hépatique n'est plus nécessaire pour porter le diagnostic définitif. L'activité de la phosphorylase b kinase peut être mesurée dans les globules rouges. Le diagnostic prénatal n'a pas d'indication, compte tenu de la relative bénignité de ces formes de glycogénose. En revanche, il est important de savoir si les autres enfants de la fratrie sont atteints ou non, afin de mettre en place, le cas échéant, une surveillance adaptée.

Traitement

Dans la plupart des cas, aucun traitement spécifique n'est requis. Les symptômes s'améliorent habituellement avec l'âge. Une fibrose hépatique légère peut se voir chez certains patients mais elle ne semble pas poser de problèmes. La surveillance porte surtout sur la courbe de taille (certaines formes avec retard statural important et persistant peuvent bénéficier d'un traitement par la D-thyroxine qui augmenterait l'activité enzymatique) et sur la cholestérolémie.





L'atteinte musculaire peut se manifester soit par une faiblesse permanente de type myopathique, soit se révéler uniquement lors des exercices physiques.

- A** **Glycogénoses musculaires se manifestant par une faiblesse musculaire permanente de type myopathique.**

GLYCOGÉNOSE DE TYPE II

Synonymes : maladie de Pompe, déficience en maltase acide, déficit en alpha-glucosidase acide.

Génétique

Chez les malades atteints d'une maladie de Pompe (du nom du médecin Hollandais qui a décrit initialement cette affection), il y a une anomalie du gène responsable de la fabrication dans la cellule de l'enzyme alpha-glucosidase acide. Le gène de la maladie de Pompe est connu et les mutations peuvent être identifiées. Un grand nombre de patients avec la maladie de Pompe infantile ont le même changement unique dans le gène. L'identification d'un changement unique est difficile et longue. La plupart des autres erreurs mutationnelles conduisent à l'absence de l'enzyme, à une enzyme instable, ou à une enzyme qui n'atteint pas sa destination fonctionnelle, le lysosome.

Chez la majorité des patients ayant la forme adulte de la maladie de Pompe, une des deux copies du gène a une mutation particulière. Il s'agit d'un défaut d'épissage de l'ARN messager (défaut d'assemblage du message génétique). Cette erreur ne conduit pas à une perte complète de la production de l'enzyme, ce qui explique le caractère moins grave de ces formes de la maladie.

La nature du déficit

La maladie de Pompe est un désordre génétique inné du métabolisme appartenant au groupe des maladies lysosomales. Chaque cellule de notre corps contient des vésicules (lysosomes) qui sont impliquées dans la dégradation de différents composés. Chaque cellule se renouvelle continuellement en digérant ses vieux matériaux et en fabriquant de nouveaux. Les matériaux mis au rebut entrent dans les lysosomes de la cellule. Les lysosomes contiennent tous les systèmes permettant de digérer complètement ces matériaux en de petites unités qui peuvent être recyclées. Les outils nécessaires pour dégrader les produits de rebut sont appelés enzymes lysosomales. La GSD-II est causée par une perte de fonction de l'une de ces enzymes, l'alpha-glucosidase acide (ou maltase acide) qui est présente dans les lysosomes et n'est pas impliquée dans la régulation de la glycémie.

Toutes les cellules contiennent du glycogène. Pendant le renouvellement de la cellule, une partie de ce glycogène va dans les lysosomes pour y être détruite. Chez les patients ayant une maladie de Pompe, l'activité de l'enzyme lysosomale alpha-glucosidase acide est insuffisante, le glycogène adressé aux lysosomes n'est pas dégradé et s'accumule continuellement. Avec le temps, les lysosomes se remplissent de glycogène, deviennent de plus en plus gros et détruisent la fonction normale de la cellule. Ces gros lysosomes posent des problèmes particulièrement dans les cellules musculaires. Finalement, les cellules musculaires dégénèrent et meurent. Quand les cellules musculaires sont lysées, leur contenu se répand dans le sang ; c'est en particulier le cas de l'enzyme créatine kinase, dont la concentration est alors anormalement élevée.

Manifestations cliniques et évolution

La maladie de Pompe est une maladie musculaire qui affecte progres-

sivement le muscle squelettique, et le cœur chez les petits enfants. Les muscles de la racine des membres et les muscles respiratoires comme le diaphragme sont atteints précocement. Le muscle cardiaque s'épaissit et sa fonction diminue progressivement. Le type de maladie de Pompe qui affecte les nourrissons et atteint le cœur est appelé la forme infantile. Chez les petits enfants, la maladie s'aggrave et, en l'absence de traitement, ceux-ci meurent habituellement avant la fin de la première année à cause d'une insuffisance cardio-respiratoire. Dans la forme infantile, la langue est habituellement épaissie.

Chez les patients qui ont une forme moins sévère de la maladie, les difficultés de la marche sont prédominantes en raison d'une faiblesse des muscles de la hanche. Une atteinte des muscles respiratoires peut être associée et provoque des troubles respiratoires d'abord nocturnes, puis diurnes. Ceci peut conduire à une fatigue prononcée pendant la journée, un changement du caractère et du comportement, et des maux de tête matinaux. La respiration nocturne de ces patients doit être prise en charge systématiquement. Beaucoup de patients requièrent une ventilation assistée par machine. L'atteinte des muscles progresse lentement avec les années, nécessitant chez certains patients le recours au fauteuil roulant. Chez les patients ayant une insuffisance respiratoire, l'espérance de vie est nettement prolongée par la ventilation assistée. La longévité peut ainsi être prolongée de plusieurs dizaines d'années. L'âge auquel les problèmes apparaissent chez l'adulte est très variable, mais les premiers symptômes débutent le plus souvent entre 30 et 50 ans. Il est classique de distinguer les formes qui apparaissent dans l'enfance (forme juvénile) et à l'âge adulte (forme adulte). Une atteinte cardiaque est exceptionnelle chez les patients les plus âgés.

Les examens de laboratoire

La maladie de Pompe est diagnostiquée par la mesure de l'activité de

l'enzyme alpha-glucosidase acide. Dans l'idéal, ce dosage doit être réalisé sur une culture de fibroblastes cutanés après une biopsie de peau. En pratique, une mesure de l'activité de l'enzyme dans des leucocytes du sang est habituellement pratiquée pour le diagnostic de première intention. Des améliorations récentes des méthodes de dosage enzymatique permettent de mesurer cette enzyme à partir de tâches de sang recueillies sur papier buvard (Guthrie). Le diagnostic prénatal est possible de préférence après biopsie de villosités choriales ou à la rigueur après amniocentèse (diagnostic enzymatique plus tardif et moins fiable).

Traitement

Jusqu'à ces dernières années la forme infantile de la maladie de Pompe conduisait au décès avant l'âge de 1 an dans près de 95% des cas. L'apport de l'enzyme manquante synthétisée par génie génétique (enzyme recombinante) est une voie thérapeutique très prometteuse qui a été développée dans le courant des années 1990. Initialement, quand l'alpha-glucosidase acide était injectée dans le sang, la fonction hépatique du patient était corrigée (transitoirement), mais aucun effet n'était décelable dans le cœur ou le muscle. Une meilleure compréhension du processus s'est avérée nécessaire pour arriver à cibler l'enzyme vers les tissus affectés : le cœur et le muscle. Une fois l'enzyme synthétisée, elle doit recevoir un message qui l'adresse vers les lysosomes. Ce message est un sucre spécial qui contient un phosphate : le mannose-6-phosphate. Si on utilise des enzymes qui contiennent ce groupement mannose-6-phosphate, alors l'enzyme sera intégrée dans les lysosomes du cœur et du muscle. Mais, ce groupement mannose-6-phosphate sera normalement perdu pendant la maturation de l'enzyme. Pour réussir une thérapie enzymatique de remplacement, il faut disposer d'une forme précurseur de l'enzyme qui possède encore ce groupement mannose-

6-phosphate. A l'état naturel, ce précurseur est présent en petites quantités seulement. Pour en faire des quantités suffisantes, les chercheurs ont mis au point des techniques de production utilisant des bioréacteurs contenant des cellules de mammifères transformées par le gène humain de l'alpha-glucosidase et programmées pour produire de l'enzyme dans le milieu de culture. Les premières expériences menées sur des modèles animaux, ont montré une amélioration des symptômes chez des cailles et des souris atteintes de la maladie de Pompe, après avoir injecté l'enzyme manufacturée pendant plusieurs semaines. Lorsque l'enzyme recombinante a pu être produite à plus grande échelle par l'industrie pharmaceutique, des essais cliniques ont pu ensuite être menés chez l'homme, tout d'abord chez des nourrissons présentant les manifestations les plus sévères de la maladie. Le traitement, qui repose sur des perfusions d'enzyme tous les 15 jours, a montré une amélioration considérable du fonctionnement cardiaque chez tous les enfants traités. Sur le plan de la motricité, les résultats d'une étude portant sur 18 enfants traités avant l'âge de 6 mois, ont montré que la moitié d'entre eux pouvaient marcher à 18 mois, parallèlement à une augmentation de 100% de la survie, puisque avant ce traitement aucun enfant ne survivait jusqu'à cet âge. L'enzymothérapie apporte donc des chances de « guérison » pour certains enfants, et une amélioration considérable de l'atteinte musculaire, cardiaque et respiratoire chez d'autres. Par contre une mauvaise réponse au traitement est observée chez environ un tiers des enfants, même lorsque ceux-ci sont traités précocement, peut-être en raison de l'existence de troubles plus sévères lorsque le traitement est débuté. Un essai clinique à grande échelle (étude multicentrique internationale contre placebo menée par le laboratoire Genzyme) est actuellement en cours pour savoir quelle sera la réponse au traitement par enzymothérapie dans la forme de l'adulte. L'une des difficultés rencontrées chez les patients adultes est

l'existence parfois d'une destruction musculaire qui risque d'être difficilement réversible. Il est cependant possible que l'enzymothérapie permette de limiter la progression de la maladie, et donc qu'elle puisse éviter la perte de la marche et l'apparition de troubles respiratoires. La tolérance des perfusions est dans l'ensemble très bonne, mais des réactions d'intolérance aux protéines injectées risquent de survenir et nécessitent donc une surveillance attentive des patients au cours des perfusions, qui doivent impérativement avoir lieu en milieu hospitalier. Ces effets secondaires surviennent aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, et conduisent exceptionnellement à devoir interrompre durablement le traitement.

Le futur

De nombreux centres étudient également aujourd'hui la possibilité de thérapie génique de la maladie de Pompe. Le principe est d'utiliser un vecteur viral génétiquement modifié pour administrer le gène normal. Les résultats obtenus en culture de cellules et chez l'animal sont prometteurs, mais le défi sera de faire passer ces vecteurs en expérimentation chez l'homme.



Une piste thérapeutique encore plus récente est celle des protéines chaperones, déjà utilisées dans le traitement d'autres maladies lysosomales (maladie de Gaucher notamment). Il s'agit de molécules qui ont la capacité de se fixer sur l'enzyme déficiente, en modifiant sa structure, et permettant dans certains cas d'améliorer l'activité enzymatique. Ce type de traitement a potentiellement comme grand avantage de pouvoir être administré par voie orale, mais aucun essai n'a encore été entrepris chez l'homme.

GLYCOGÉNOSE DE TYPE III

Synonymes : déficit en enzyme débranchante, maladie de Cori-Forbes

Génétique

il s'agit d'une affection autosomique récessive. L'enzyme débranchante est codée par un gène situé sur le chromosome 1, et de très nombreuses mutations ont été identifiées (la forme avec atteinte hépatique prédominante est décrite p. 43).

Manifestations cliniques et évolution de la forme avec atteinte musculaire prédominante

Ce déficit enzymatique se manifeste habituellement dans l'enfance par un retard de croissance, une augmentation du volume hépatique, et des épisodes d'hypoglycémie de jeûne. Cette maladie sur le plan musculaire est le plus souvent bénigne, car ces symptômes disparaissent en général après la puberté. Cependant, certains patients développent une faiblesse musculaire, parfois plus nette à partir de la troisième ou quatrième décennie. L'atteinte musculaire se manifeste par une fonte musculaire et une faiblesse à prédominance distale, touchant les mains et les pieds, qui peut être confondue avec une atteinte des nerfs. Il s'y associe parfois une augmentation du volume cardiaque, ainsi qu'une faiblesse des muscles respiratoires. L'évolution de la faiblesse muscu-

laire est lentement progressive ; les troubles de la marche nécessitent parfois l'aide d'une canne, mais sont rarement invalidants au point de devoir recourir à l'usage d'un fauteuil roulant. L'existence d'une myocardiopathie doit rendre vigilant, tout particulièrement chez une femme si une grossesse débute.

Diagnostic

Normalement, l'enzyme est présente dans tous les tissus, et son activité peut être mesurée sur leucocytes à partir d'un prélèvement de sang. La biopsie musculaire montre la présence de vacuoles au sein des fibres musculaires, avec accumulation glycogénique.

Traitement

Chez les adultes ayant une atteinte musculaire, le régime hyperprotidique est classiquement préconisé, et des améliorations cliniques importantes ont été rapportées chez certains patients.

B Glycogénoses musculaires se manifestant par une intolérance musculaire à l'exercice

GLYCOGÉNOSE DE TYPE V (MSG-V)

Synonymes : déficience en phosphorylase musculaire, déficience en myophosphorylase, maladie de Mc Ardle.

Génétique

Le gène codant pour la phosphorylase musculaire a été cloné et localisé sur le chromosome 11q13. De nombreuses mutations de ce gène ont été décrites. Ceci permet dans certains cas de réaliser un diagnostic sur l'ADN et de détecter les personnes porteurs sans nécessiter de biopsie musculaire.

Biochimie

L'enzyme phosphorylase joue un rôle essentiel dans la dégradation du glycogène. La phosphorylase existe sous deux formes active et inactive (phosphorylase b) ; l'enzyme responsable de l'activation de la phosphorylase s'appelle la phosphorylase b kinase. En raison de la complexité de ce système, il existe plusieurs types de défauts génétiques.

Il est aussi important de savoir que l'enzyme phosphorylase qui est présente dans le muscle et celle qui se trouve dans le foie obéissent à des contrôles génétiques différents. Bien que ces deux enzymes aient la même fonction, elles sont génétiquement et biochimiquement différentes. Par conséquent, on a une déficience de l'enzyme hépatique mais pas de l'enzyme musculaire et vice versa. La déficience en phosphorylase hépatique s'appelle MSG-VI et la déficience en phosphorylase musculaire s'appelle MSG-V.

La plupart des tests qui sont réalisés cliniquement pour déterminer la capacité d'une personne à dégrader le glycogène dépend de la fonction de la phosphorylase. Par exemple, quand on donne à quelqu'un de l'adrénaline ou du glucagon, ces deux hormones agissent en activant la phosphorylase. Quand la phosphorylase est activée, le glycogène est dégradé.

Manifestations cliniques

La glycogénose de type V, ou maladie de Mc Ardle, est la plus fréquente des glycogénoses musculaires de l'adulte. La présentation habituelle est une intolérance musculaire à l'exercice qui se traduit par des douleurs musculaires déclenchées par les efforts, souvent associées à une sensation de perte en puissance musculaire et à un essoufflement. Une majorité de patients décrivent un phénomène de «second souffle» qui se caractérise par la possibilité de reprendre leur effort

avec moins de douleurs après une pause de quelques minutes ; on explique ce phénomène par le fait que la mise en jeu de la dégradation des lipides survenant après plusieurs minutes d'effort permet de compenser partiellement le déficit de la glycogénolyse. Cette intolérance à l'effort débute en général dans l'enfance ou l'adolescence, mais la maladie de Mc Ardle est fréquemment diagnostiquée avec retard soit en raison du caractère modéré de la symptomatologie douloureuse, soit plus souvent en raison de la méconnaissance de cette maladie. Il n'est pas rare que des patients aient souffert durant toute leur enfance de douleurs musculaires lors des activités sportives les limitant considérablement dans leurs performances, et aient été considérés comme des élèves fainéants et non pas comme des malades. Le diagnostic est souvent porté à l'occasion d'épisodes de rhabdomyolyse qui surviennent chez environ 50 % des patients et qui sont généralement déclenchés par des efforts intenses (activités sportives, randonnées, etc.). La rhabdomyolyse se définit par la survenue de douleurs musculaires intenses, d'une coloration anormale marron ou «coca-cola» des urines (la myoglobinurie) parfois associées à une impotence fonctionnelle et à un gonflement musculaire, avec sur le plan biologique une élévation très importante de la concentration sanguine des enzymes musculaires (créatine kinase) pouvant aller jusqu'à 100 000 UI/l. Le risque principal de la rhabdomyolyse est l'insuffisance rénale aiguë secondaire à un blocage des tubules rénaux par la myoglobine, qui peut alors conduire à une hospitalisation en réanimation. L'évolution de maladie de Mc Ardle s'accompagne généralement d'une diminution de la fréquence des accès de rhabdomyolyse, les patients apprenant souvent d'eux-mêmes les efforts à éviter. En dehors des épisodes de complications aiguës, l'examen clinique est généralement normal : il n'y a pas de fonte musculaire ni de manque de force. Il n'y a pas non plus d'hypoglycémie, ni de gros foie, et la taille est

normale. Cependant, chez un tiers des patients peut apparaître, après la quarantaine, une faiblesse musculaire de la racine des membres ainsi qu'une fonte musculaire se traduisant par des difficultés pour marcher, se lever d'une chaise ou monter des escaliers.

Diagnostic et examens de laboratoire

Le diagnostic de la maladie de Mc Ardle, qui peut être évoqué facilement devant la description d'une intolérance à l'effort avec épisodes de rhabdomyolyse, nécessite d'être confirmé par des examens complémentaires. Deux types d'épreuves d'effort permettent de mettre en évidence sans risque des signes évocateurs d'un blocage de la dégradation du glycogène : 1) la plus utilisée est l'épreuve d'effort au niveau de l'avant-bras, qui consiste à serrer un dynamomètre avec le poing et permet de doser en parallèle les taux de lactate et d'ammoniac avant et après effort, après mise en place d'un cathéter veineux. Au cours de la maladie de Mc Ardle, le glycogène ne pouvant pas être dégradé normalement, il n'y aura pas de production d'acide lactique, contrairement à ce que l'on observe chez un sujet sain, et l'on constatera parallèlement une élévation de l'ammoniémie. Ces anomalies sont caractéristiques de nombreux déficits de la glycogénolyse et de la glycolyse ; 2) la seconde épreuve, disponible uniquement dans certains centres, est la spectroscopie RMN au phosphore 31, qui mesure de façon atraumatique des paramètres physico-chimiques après réalisation d'un effort avec la jambe ou l'avant-bras, et permet également avec une très grande sensibilité d'évoquer le diagnostic de glycogénose musculaire. Elle montre dans la maladie de Mc Ardle une absence d'acidification (alcalose) qui est très évocatrice de ce diagnostic.

Le diagnostic doit cependant toujours être confirmé par la réalisation d'une biopsie musculaire dont l'analyse montre alors classiquement la

présence de vacuoles remplies de glycogène au sein des fibres musculaires, et l'absence de coloration avec une réaction spécifique de la phosphorylase musculaire. Les avancées de la génétique ont également permis d'identifier différentes mutations sur le gène de la phosphorylase musculaire, et l'une de ces mutations est retrouvée sur les deux chromosomes porteurs du gène avec une fréquence variant de 30 à 50 % suivant les pays. Il est donc possible dans certains cas de confirmer le diagnostic à l'aide de l'analyse génétique après un prélèvement sanguin, sans avoir besoin d'effectuer de biopsie musculaire. Dans la MSG-V, la phosphorylase hépatique est normale. Il n'y a pas d'hypoglycémie et la réponse glycémique après injection de glucagon et d'adrénaline est normale (grâce à la phosphorylase hépatique). Le tableau clinique décrit ci-dessus est de loin le plus commun dans une MSG-V. Toutefois, d'exceptionnelles observations d'enfants ayant une myopathie sévère avec une déficience en phosphorylase musculaire ont été décrites.

Evolution

Le pronostic à long terme de cette maladie est bon, bien que certains patients puissent développer une faiblesse musculaire plus tard au cours de leur vie. Quelques patients ont remarqué une amélioration de leur tolérance à l'exercice après consommation d'un repas riche en sucres, ou après entraînement aérobie.

Traitement

Il n'y a toujours aucun traitement spécifique pour cette maladie. On conseille classiquement l'ingestion d'hydrates de carbone avant les efforts afin de limiter les symptômes musculaires. Il est essentiel avant tout d'éviter les efforts musculaires susceptibles d'entraîner des accès de rhabdomyolyse et par conséquent une insuffisance rénale : compétitions sportives, musculation, déménagements, etc. Sont également

déconseillées les situations à risque telles la nage au large, les marches en montagne, au cours desquelles les patients sont susceptibles de se retrouver en danger dans l'éventualité où surviendrait un épisode de blocage musculaire. Cependant, il est probablement important d'éviter le phénomène de déconditionnement musculaire qui apparaît lorsque les patients arrêtent toute activité physique, et qui se traduit parfois par une accentuation des symptômes d'intolérance musculaire à l'effort. Par conséquent la pratique d'une activité physique régulière modérée est probablement bénéfique, et semble s'accompagner chez certains patients d'une amélioration des symptômes, en permettant une adaptation du métabolisme aérobie musculaire.

Autres glycogénoses se manifestant par une intolérance à l'effort

D'autres déficits d'enzymes impliquées dans la dégradation du glycogène et du glucose se traduisent par des symptômes similaires à ceux qui sont observés dans la maladie de Mc Ardle. Il s'agit des maladies suivantes, qui restent exceptionnelles et ne touchent que quelques patients en France :

- Déficit en phosphorylase kinase
- Déficit en phosphofructokinase
- Déficit en phosphoglycérate kinase
- Déficit en phosphoglycérate mutase
- Déficit en lactage déshydrogénase musculaire
- Déficit en aldolase A
- Déficit en bêta-énolase

Des cas isolés ont été décrits avec des déficits en hexokinase, en phosphohexose isomérase, Phosphoglucomistase, en pyruvate kinase.

Glycogénoses musculaires

Génétique

Toutes ces glycogénoses musculaires ont une transmission autosomique récessive, à l'exception du déficit en phosphorylase kinase et en phosphoglycérate kinase dont la transmission est récessive liée à l'X.

Manifestations cliniques

Les signes cliniques de ces glycogénoses sont les mêmes que ceux de la maladie de Mc Ardle. Les patients ressentent une fatigue et des douleurs musculaires précoces après un exercice, et les exercices vigoureux peuvent provoquer des crampes musculaires sévères et une myoglobinurie. Cependant un élément important permet de distinguer les glycogénoses type maladie de Tauri ainsi que celles dues à un déficit en phosphoglycérate kinase ou en aldolase A ; il s'agit de la coexistence d'une anémie hémolytique se traduisant parfois par un ictère (« jaunisse »).

Diagnostic

L'épreuve d'effort de l'avant-bras montre dans la majorité des cas une absence d'élévation de l'acide lactique après effort, et la biopsie musculaire montre inconstamment une surcharge glycogénique. L'examen de l'effort par spectroscopie RMN au phosphore 31 est susceptible de contribuer à l'établissement du diagnostic en montrant notamment dans la maladie de Tauri un pic de sucres phosphatés qui n'ont pu être normalement dégradés. Ce sont en fait les dosages enzymatiques effectués sur les globules rouges ou sur le muscle qui permettent de poser un diagnostic précis.



Prise en charge de l'enfant et de sa famille



Prise en charge de l'enfant et de sa famille

Prendre en charge les MSG pour tous ceux qui sont concernés doit dépasser la simple connaissance médicale et biochimique de ces maladies.

Chacun dans la cellule familiale aura besoin de soutien à un moment donné pour faire face au stress émotionnel qu'une affection chronique comme une MSG peut engendrer.

Dans ce chapitre nous passons en revue quelques-uns des problèmes habituellement éprouvés dans les MSG. Il faut réaliser que dans cette brève discussion on ne peut pas répondre à toutes les questions concernant la prise en charge d'une MSG, et qu'il n'y a pas de moyen de remplacer les entretiens répétés avec votre docteur pour discuter tous les aspects des MSG y compris les réactions émotionnelles. Toute question est bonne à poser et aucune n'est « idiote ». En outre l'expérience de chacun face à une maladie chronique est différente, et puisque les MSG présentent de nombreuses formes, depuis les atteintes relativement mineures des muscles jusqu'aux formes sévères et fatales, notre discussion ne peut être que générale.

La première phase de la réaction face à une MSG est souvent le déni ; on ressent fortement le sentiment qu'en réalité tout va bien. Souvent on a tendance à vouloir trouver le médecin qui dira que tout est normal, et que les personnes qui ont fait le diagnostic se sont trompées. Très souvent, en raison de la rareté de ces pathologies et de la technicité nécessaire au diagnostic, les familles se retrouvent en face de médecins qu'elles ne connaissent pas et avec lesquels l'établissement d'une relation de confiance prendra du temps. Cette réaction de déni est fréquente et requiert un soutien émotionnel de la part de la famille, des amis, d'une église ou d'autres conseillers spirituels, de l'équipe médicale et de fréquentes discussions avec d'autres familles de personnes touchées par une MSG.

Prise en charge de l'enfant et de sa famille

L'acquisition de connaissances et le temps peuvent aider à réduire la réaction de déni. Cette réaction est due en partie à une peur de la maladie (la MSG). Ces réactions de peur et de refus peuvent toutes deux être diminuées par une bonne information et par la compréhension de la maladie. Mieux informés vous serez, moindre sera la peur que vous éprouverez. Une bonne information devrait donc aider à réduire la réaction de déni.

Un autre problème ressenti par de nombreux parents est un sentiment de culpabilité : tout parent demandera à un moment donné : « suis-je à blâmer ? Suis-je la personne responsable ? »

Il n'y a aucune raison ni aucun besoin de désigner un responsable à blâmer dans cette situation, car il n'y a pas de coupable. Ces situations se produisent naturellement : elles sont le fruit des hasards de la vie (hasard des rencontres homme-femme, puis hasard de la fécondation) et nous ne connaissons pas de facteur de risque particulier (alcool, drogues, médicaments, etc...).

Beaucoup de couples trouvent que la solidité de leur mariage est mise en péril par ces facteurs émotionnels et les problèmes financiers occasionnés (il faut rappeler que les soins sont pris en charge à 100%). Admettre qu'il est normal que ces problèmes surviennent aide en général chacun à les assumer.

Le but essentiel des parents (et des amis) de personnes atteintes par une MSG est d'aider le patient à comprendre la maladie, et d'aider cette personne à construire une image réaliste et positive d'elle-même, y compris avec un sentiment approprié d'estime de soi. L'enfant aura de nombreux doutes sur lui-même et posera de nombreuses questions quand il commencera à se rendre compte qu'il est «différent». Il demandera : «suis-je normal ?». Les parents devront essayer de répondre à ses questions de l'enfant franchement, et ne pas les éviter.

Prise en charge de l'enfant et de sa famille

Votre enfant sera capable de ressentir votre réticence à discuter leurs questions et cela pourrait augmenter son anxiété. Au contraire, répondez à ses questions aussi clairement que possible avec un vocabulaire approprié et une attention adaptée. Par exemple, un enfant atteint de MSG pourra demander «pourquoi est-ce que mon ventre est si gros ?» «pourquoi ne puis-je pas manger cela ?» ; la réponse des parents doit intégrer l'idée que le corps de l'enfant avec une MSG est particulier et qu'il fonctionne différemment de celui des autres et que par conséquent il faut faire des choses particulières pour rester en bonne santé. Au fur et à mesure que la curiosité de l'enfant se développe, il faut le laisser participer à son propre traitement ; ceci l'aide à progresser dans la compréhension de la maladie et lui donne un certain sens de responsabilité et d'indépendance. Quand l'enfant grandit, plus de détails devront bien sûr être inclus dans les conversations. C'est quelque peu surprenant pour beaucoup d'entre nous de voir combien précocement certains enfants commencent à insérer leurs sondes nasogastriques le soir, et prennent un rôle majeur dans leurs soins ; ceci doit être encouragé, mais en aucun cas imposé.

Finalement, il faut admettre qu'il y aura des moments où les parents (ou l'un deux) se sentiront perdants et prêts à abandonner. Le stress de l'hospitalisation, les dépenses, la charge émotionnelle, les exigences du traitement, et divers problèmes rencontrés quand on fait face à une maladie chronique sembleront parfois insurmontables. Quand cela se produit, cherchez un soutien des personnes ou institutions mentionnées plus haut. Vous pouvez essayer de contacter d'autres parents d'enfants affectés par une MSG. Plus que quiconque ils comprendront votre situation, et pourront avoir des réponses à la plupart de vos questions. La seule chose différente chez votre enfant avec une MSG est un déséquilibre métabolique ; votre enfant aura les droits, les désirs et

le besoin d'amour de tout enfant. Votre enfant devra grandir en apprenant les règles communes et les devoirs qui sont demandés à chacun ; les projets ne doivent pas être modifiés excepté dans quelques directions imposées par la maladie. Il sera toujours essentiel de mettre en valeur les talents particuliers de l'enfant et ses capacités propres, et de minimiser les quelques domaines dans lesquels des contraintes inhabituelles doivent s'appliquer.

La fratrie des enfants ayant une glycogénose

La survenue d'une maladie chronique telle qu'une glycogénose, en particulier les MSG type Ia et Ib, les MSG type III et IV ainsi que les formes musculaires type II ne peut manquer de retentir sur la vie familiale. Outre l'inquiétude des parents, les modalités très prenantes de la prise en charge, la façon dont l'enfant malade accepte sa maladie et les soins, retentissent sur les frères et sœurs. Ces derniers sont conscients de certains non-dits, peuvent se sentir délaissés et de toute façon voient leur mode de vie perturbé (projets de vacances, etc.) ; le risque est de voir survenir des problèmes psychosomatiques, des difficultés scolaires qui peuvent être prévenus si l'on s'en préoccupe à temps. On ne peut que conseiller aux parents de parler de ces problèmes au pédiatre qui prend en charge les problèmes métaboliques ; notre préférence va vers un entretien de ce spécialiste avec les frères et sœurs en présence des parents. Celui-ci aura par ailleurs à s'enquérir d'éventuels retentissements psychologiques sur la fratrie à chaque fois qu'il revoit l'enfant porteur de la glycogénose.

Evolution générale sous traitement

Dans le passé, beaucoup d'enfants avec une MSG-1 ne survivaient pas au-delà de la petite enfance. Le maintien d'une glycémie normale ou sub-normal un traitement efficace améliore les anomalies métaboliques.

Cependant, il n'y a pas toujours d'explication claire à la survenue d'accidents hypoglycémiques ou d'une poussée d'acidose lactique. Les parents doivent apprendre à reconnaître les signes d'alerte (malaises, sueurs en l'absence de fièvre, respiration rapide, et au moindre doute mesurer eux-mêmes la glycémie au bout du doigt). Ils doivent savoir transporter eux-mêmes leur enfant à l'hôpital en urgence en cas d'hypoglycémie sévère, d'acidose lactique grave et dans toutes les situations aboutissant à un refus de s'alimenter ou à des vomissements répétés, lors des infections intercurrentes et naturellement lorsqu'un acte chirurgical est programmé. L'expérience montre que les repas peuvent être progressivement espacés selon un rythme propre à chaque enfant et qui se mesure en années. Les accidents hypoglycémiques, et pour le type I d'acidose, s'espacent en général entre l'âge de 5 et 10 ans. L'enfant garde souvent un retard de taille, retard qui se corrige lors du développement de la puberté qui survient en général de façon retardée vers l'âge de 15-16 ans.

On ne sait pas encore très bien si le traitement est efficace pour prévenir la survenue d'adénomes du foie (glycogénoses de type I et beaucoup plus rarement de type III) et les complications rénales (glycogénoses de type I) et les atteintes musculaires (type III).

Les jeunes adultes mènent actuellement une vie professionnelle et familiale normale, s'alimentant 3 à 4 fois par jour. Un des problèmes non résolus est celui de la surveillance de ces adultes : rythme de consultation, transfert de la responsabilité de la prise en charge du pédiatre vers un médecin d'adultes, etc(...).

L'activité physique doit s'adapter aux possibilités de l'enfant, variable d'un enfant à l'autre. L'enfant (et parfois ses parents) peut avoir tendance à limiter son activité physique (jeux, marche, etc ...) avec un risque de voir apparaître un certain degré d'embonpoint. Les formes

de glycogénose avec atteinte musculaire posent naturellement des problèmes particuliers (voir description de ces formes).

Maintenant que les glycogénoses bien prises en charge permettent d'atteindre l'âge adulte, commence à se poser le problème de la contraception féminine et de la grossesse. L'expérience s'enrichit progressivement et plusieurs grossesses ont pu être menées à bien pour la mère et le bébé. On peut donner maintenant quelques conseils pratiques :

- Grossesse dans les formes avec atteinte hépatique (et risque d'hypoglycémie, voire d'acidose lactique) : se méfier tout particulièrement de la survenue de complications en cas de vomissements de la grossesse ; reprendre au moindre doute les contrôles de la glycémie et éviter tout jeûne prolongé et nécessité fréquente de reprendre le NEDC nocturne. Ceci est également vrai lors de l'accouchement.
- Les apports de sucre doivent être constants lors du travail, les anomalies du temps de saignement doivent avoir été corrigées. Très souvent une césarienne est effectuée.
- Grossesse dans les formes avec atteinte musculaire : le problème se pose surtout au moment de l'accouchement. L'anesthésie péridurale n'est pas possible en cas de myocardiopathie.

Dans tous les cas, avertir l'obstétricien qui devra prendre contact avec le spécialiste qui a suivi la glycogénose. Il faut qu'une réunion regroupant le spécialiste, l'anesthésiste et l'obstétricien ait eu lieu quelques semaines avant le terme théorique. Un protocole écrit doit également être élaboré et inséré dans le dossier médical.

Contraception hormonale : s'assurer qu'elle n'aggrave pas le déséquilibre lipidique (triglycérides, cholestérol). Les oestro-progestatifs sont contre-indiqués. Le choix se fait le plus souvent entre les progestatifs faiblement dosés du 1^{er} au dernier jour du cycle, ou des progestatifs un peu plus fortement dosés donnés du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle.

QUESTIONS ET REPONSES

Dans ce chapitre sont reprises quelques-unes des questions et réponses publiées dans l'édition américaine de 2000 ainsi que certaines de celles discutées lors de la réunion de l'Association Francophone des Glycogénoses tenue à Saint Emilion en octobre 2003.

1. Pourquoi le volume du foie diminue-t-il ou s'arrête-t-il d'augmenter sous nutrition entérale ?

Dans le déficit en glucose-6-phosphatase, l'augmentation du volume du foie est due en grande partie à un excès de graisses mais également à la quantité excessive de glycogène.

On a observé des diminutions de la taille du foie sous nutrition entérale. Ceci est lié au fait que la machinerie biochimique fonctionne plus normalement, particulièrement en ce qui concerne la glycémie. Lorsque la glycémie est de plus en plus normale, les graisses sont moins mobilisées et de ce fait la quantité de graisses dans le foie diminue ; ceci explique la diminution du volume du foie. La concentration du foie en glycogène n'est pas modifiée durant la nutrition entérale.

2. Le glycogène en excès dans les MSG type I peut-il être présent dans d'autres organes que le foie ?

L'enzyme, la glucose-6-phosphatase, est présente dans le foie, le rein et l'intestin. Son déficit entraîne une surcharge en glycogène dans ces tissus. L'examen au microscope de biopsies du rein a montré effectivement une surcharge en glycogène au niveau des tubules rénaux. Les reins sont augmentés de taille dans cette forme de MSG.

3. Les enfants ayant une MSG avec atteinte hépatique peuvent-ils présenter des convulsions lors des épisodes hypoglycémiques ?

Ceci est effectivement possible mais l'expérience montre que cela reste exceptionnel, même en cas de glycémie nulle. L'hypothèse est que le

cerveau se trouve à ce moment relativement protégé car il peut utiliser d'autres métabolites que le glucose, tels que les corps cétoniques et l'acide lactique. C'est une des raisons pour laquelle on ne cherche plus à corriger complètement l'hyperlactacidémie.

4. Un régime enrichi en protéines est-il utile dans les MSG ?

Un tel régime peut être bénéfique en cas de MSG type III. Il n'a aucun effet dans les MSG de type I car les acides aminés constitutifs des protéines qui pourraient être transformés en glucose ne peuvent le faire du fait du déficit en glucose-6-phosphatase qui bloque non seulement la formation de glucose à partir du glycogène mais également à partir des graisses et des acides aminés dit gluco-formateurs. Un régime enrichi en protéines peut être proposé dans les MSG avec atteinte musculaire.

5. Y-a-t-il un risque de faire des excès sur le plan alimentaire ?

Il est important que le régime soit bien équilibré ; l'aide de la diététicienne est à cet égard indispensable.

De temps à autre, pour des raisons psychologiques (anniversaire, fêtes etc...) l'enfant peut faire un écart (sucreries, graisses) mais cela ne doit pas être quotidien ; risque de désordres lipidiques et d'obésité.

6. Si l'enfant refuse tout repas ou présente des vomissements répétés, se trouvant donc en situation de jeûne prolongé, que faut-il faire ?

Un modèle de carte d'urgence a été élaboré et mis sur le site de l'AFG. Il ne faut pas hésiter à prendre contact avec le pédiatre qui connaît l'enfant voire à conduire l'enfant dès que possible à l'hôpital après avoir vérifié la glycémie au bout du doigt. Il peut en effet être nécessaire de mettre rapidement en place une perfusion intraveineuse de glucose (voire de bicarbonate en cas de MSG de type I). Le risque s'observe surtout lors des infections intercurrentes (rhinopharyngites, grippe, etc.) responsables d'anorexie et/ou de vomissements.

Le risque s'observe également lorsqu'une anesthésie générale est programmée. Le pédiatre devra prendre contact avec l'anesthésiste et le chirurgien.

S'il s'agit d'un simple refus passager quelqu'en soit l'origine, proposer une boisson supplémentée en malto-dextrines et de la maïzena® crue. Éventuellement, il est possible d'augmenter le fractionnement des repas.

7. Quelles sont les chances pour les patients atteints de MSG de devenir à leur tour parents ?

Maintenant que les MSG sont mieux prises en charge, on pense que les patients devenus adultes pourront avoir des enfants (voir paragraphe concernant la contraception et la grossesse). En l'absence d'union consanguine, tous ces enfants seront porteurs de la mutation génétique mais aucun ne sera atteint de la maladie lorsque celle-ci se transmet sur le mode autosomique récessif.

8. Si deux enfants âgés de 4 ans avaient une biopsie de foie (l'un traité par nutrition entérale et l'autre sans traitement particulier), pourriez-vous voir une différence en ce qui concerne leur foie ?

La biopsie de foie du malade qui a été bien contrôlé sous nutrition entérale montrera moins de surcharge en graisses. La concentration en glycogène ne sera pas significativement modifiée car le déficit enzymatique (déficit en glucose-6-phosphatase) persistera.

9. Quelle est la durée de vie d'une personne avec glycogénose ?

La durée de vie des personnes avec déficit en glucose-6-phosphatase, en enzyme débranchante et avec un déficit en phosphorylase hépatique risque peut-être d'être un peu réduite quoique de nombreux malades vont parfaitement bien. Le risque le plus important concerne l'atteinte rénale et l'hypertension artérielle. Le malade avec un déficit sévère en alpha-1-4-glucosidase ou un déficit en enzyme branchante

meurt au cours de la première enfance. Les malades avec déficit en phosphorylase musculaire (maladie de Mc Ardle) et les formes habituelles de déficit en phosphorylase-b-kinase auront probablement une durée de vie tout à fait normale.

10. Peut-on espérer que le foie retrouve une taille normale en proportion à la taille du corps ?

Le foie dans le déficit en glucose-6-phosphatase ne sera jamais de taille normale ; cependant au fur et à mesure que le malade grandit, le foie ne grossit pas autant et l'abdomen devient moins proéminent. Dans le déficit en enzyme débranchante, le foie reprend un volume presque normal après la puberté ; ceci est également le cas dans les déficits en phosphorylase-b-kinase mais ce dernier point n'a pas été bien établi.

11. Est-ce que la glycogénose disparaîtra un jour chez mon enfant ?

Ceci n'est pas possible ; la glycogénose est due à un déficit génique qui est permanent.

12. Combien de malades existe-t-il ?

Chacune des 8 ou 9 variétés de glycogénose survient chez environ 1 enfant sur 50 ou 100 000 naissances. Ceci signifie qu'il y a plusieurs milliers d'enfants atteints aux Etats-Unis. Certains malades pourraient décéder avant que le diagnostic d'une forme sévère soit fait ; d'autres glycogénoses, plus bénignes, pourraient ne pas être reconnues. En France, on peut estimer le nombre annuel de nouveaux cas à environ 5 à 10 pour chaque variété de MSG.

13. Est-ce que cette maladie est plus particulière à une nationalité donnée ?

Non, toutes les nationalités sont atteintes avec la même fréquence. Il y a cependant des faits notables ; ainsi le déficit en glucose-1-6-phosphatase est tout à fait rare en Israël. La glycogénose de type III est plus fréquente chez les juifs d'Afrique du Nord (Sépharades).

14. Quelle taille l'enfant atteindra-t-il ?

Les enfants atteints de glycogénose sont de taille moindre que leurs parents ou que leurs frères et soeurs non malades. La taille est nettement améliorée par la nutrition entérale. Il y a un net rattrapage de la taille au moment de la puberté (qui est elle-même retardée), en particulier dans les déficits en enzyme débranchante et dans les déficits en phosphorylase-b-kinase.

15. Est-ce que les enfants indemnes sont capables de développer une glycogénose ?

Non, les enfants naissent avec ou sans glycogénose ; ils ne peuvent pas ensuite développer une glycogénose s'ils ne l'ont pas initialement.

16. Est-ce qu'une greffe de foie pourrait aider un enfant porteur d'une glycogénose ?

Des transplantations hépatiques ont été réalisées dans les glycogénoses avec de très bons résultats. Cependant, les transplantations hépatiques sont complexes et non dénuées de risques et les indications sont limitées (doute sur la dégénérescence d'un adénome hépatique, hypertryglycéridémie menaçante, retard statural rebelle eu traitement médical bien conduit. Si la transplantation hépatique est réalisée dans un déficit en glucose-6-phosphatase, les résultats sont bons. Dans le déficit en enzyme branchante, où l'insuffisance hépatique est au premier plan, la transplantation du foie peut seule permettre la survie mais il faut craindre qu'à la longue un déficit musculaire apparaisse.

17. En cas de transplantation hépatique ou de thérapie génique, le problème de la transmission de la maladie à la descendance serait-il réglé ?

Non car le patrimoine génétique gonadique n'est pas modifié par ces traitements.

Prise en charge de l'enfant et de sa famille

18. Y-a-t-il des études en cours sur des nutriments de substitution type maïzena® crue ?

Oui, l'INRA en France fait en particulier des recherches pour trouver un amidon qui, en se dégradant plus lentement dans l'intestin, permettrait de maintenir une glycémie satisfaisante pendant une durée plus longue. Il resterait ensuite à commercialiser ce type de produit. Un nouvel amidon, non commercialisé, a été testé au Royaume Uni dans l'équipe de Philip Lee. Les premiers résultats ont été publiés à l'automne 2007 et ils sont encourageants : à dose égale à celle utilisée avec la maïzena®, la glycémie se maintient deux heures de plus, la lactacidémie baisse plus vite et la tolérance digestive est meilleure (moins de douleurs abdominales, de flatulence, de troubles du transit). Ce nouvel amidon sera commercialisé en France, fin 2009, sous le nom de Glycosade® par Vitaflo.

19. Peut-on faire régresser le nombre et la taille des adénomes du foie ?

La réponse est ici encore incertaine. Il semble cependant qu'une prise en charge nutritionnelle précoce et bien surveillée peut limiter ou retarder l'apparition de ces adénomes. Une fois les adénomes apparus, ils ne régressent habituellement pas.

20. Les yeux ou les muscles oculaires peuvent-ils être atteints dans les MSG avec atteinte musculaire ? Non

21. Y-a-t-il d'autres parents et des malades auxquels nous pourrions nous adresser ?

Oui, l'Association Francophone des Glycogénoses.

www.glycogenoses.org

E-mail : afg@glycogenoses.org





Il est souhaitable de se familiariser avec les termes expliqués dans la suite du texte. Ils sont fréquemment utilisés dans des articles concernant l'alimentation et présents sur tous les étiquetages des produits alimentaires. Ce langage permet de décoder les informations nutritionnelles et d'introduire la notion d'équilibre alimentaire.

L'aliment idéal n'existe pas. Aucun aliment n'apporte à lui seul tous les nutriments. Ceci justifie la nécessité de varier les aliments, en les choisissant de nature différente pour que les nutriments présents se complètent en harmonie et en équilibre.

Variété + Bonne association = Équilibre alimentaire

Définition du mot «aliment» :

C'est ce qui se mange ou se boit ; il est aussi décrit dans une citation du professeur Trémolières comme :

«Une denrée comportant des nutriments donc nourrissante, susceptible de satisfaire l'appétit donc appétante et acceptée comme aliment par la société considérée comme coutumière ?».

Tous les aliments contiennent des nutriments. Ils correspondent aux pièces détachées de l'aliment lorsqu'il est digéré. Ces nutriments sont indispensables.

Ils sont présents dans la composition chimique du corps humain sous forme de :

- Glucides ou sucres
- Lipides ou graisses
- Protides ou protéines
- Minéraux et oligo-éléments
- Vitamines

L'eau est indispensable à la vie. Elle représente environ 65 % du poids du corps (plus chez le nourrisson) et se renouvelle perpétuellement.

Les aliments comprennent également deux autres éléments :

Les fibres : éléments non nutritifs mais indispensables pour les fonctions digestives et métaboliques.

L'alcool : très énergétique, n'est pas indispensable car il a des effets toxiques s'il est consommé en grande quantité.

Dans les aliments complexes et fabriqués (ex : biscuits), tous les constituants ne sont pas des nutriments : additifs, colorants, édulcorants, stabilisants, etc. La liste n'est pas exhaustive.

LES RÔLES DES NUTRIMENTS

Ils se situent à deux niveaux

1. Un niveau énergétique qui permet de produire de l'énergie exprimée en kilocalories (kcal) ou en kilojoules.

Les nutriments énergétiques sont :

- les glucides qui apportent 4 kcal par gramme
- les lipides qui apportent 9 kcal par gramme

Les protéines apportent 4 kcal par gramme sans être un nutriment énergétique de 1^{er} choix.

L'alcool pur apporte 7 kcal pour 1 gramme.

2. Un niveau fonctionnel non énergétique qui permet la croissance, le renouvellement des cellules du corps et la fabrication des enzymes, des hormones et des anticorps (...). De telles fonctions sont assurées par les :

- protéines ou protides
- minéraux et oligo-éléments
- vitamines
- certains lipides ou graisses

L'eau est essentielle pour éliminer les déchets et transporter tous les métabolites.

Nutriments énergétiques	Nutriments fonctionnels
Glucides	Protéines
Lipides	Vitamines
	Minéraux et oligo-éléments
(Alcool)	Eau

● Les fibres alimentaires

Elles font partie des glucides complexes, mais ne sont pas digestibles. Elles sont indispensables pour le transit intestinal, elles diminuent l'absorption des glucides et interviennent dans le métabolisme.

LES NUTRIMENTS

● LES GLUCIDES OU SUCRES

Leur rôle essentiel est de fournir de l'énergie à l'organisme sous forme de glucose.

Les glucides en sont la source essentielle.

L'apport rapide ou progressif (lent) d'énergie donc de glucose ne peut pas être simplement relié à la nature dite simple ou complexe des sucres. Les aliments glucidiques ne diffusent pas leurs composants avec la même vitesse dans le corps et induisent ainsi des glycémies (concentration de glucose dans le sang) variables.

Le temps d'absorption des glucides est soumis au «contexte alimentaire», et dépend donc de :

- la nature et structure physique des aliments
- la présence de fibres
- l'association d'aliments
- les modes de cuisson des aliments
- le moment d'absorption dans la journée

Dans l'alimentation, il est traditionnel de répartir les glucides en deux catégories :

- Glucides simples
- Glucides complexes

Cette distinction est insuffisante et réductrice.

Ce rappel nous permet d'introduire la notion d'index glycémique qui est développée à la fin du chapitre.

1. Glucides simples

Ils sont constitués

✓ de monosaccharides à une unité glucidique (ou ose) tels que :

- le glucose
- le fructose
- le galactose

✓ de disaccharides à deux oses comme :

- le saccharose ou sucre = glucose + fructose
- le lactose = glucose + galactose
- le maltose = glucose + glucose

Pendant longtemps, on a considéré que leur digestion libérait rapidement les constituants et que l'énergie (le glucose) était vite disponible d'où le qualificatif de sucre rapide. Cette notion réductrice n'est plus d'actualité. Les aliments qui en contiennent ont en général une saveur sucrée.

2. Glucides complexes

Ils sont constitués de nombreuses unités glucidiques (glucose) ; tels que **les amidons**.

Ceux-ci se présentent sous la forme de longues chaînes de deux types :

- l'amylose
- l'amylopectine

Les proportions de ces structures varient selon les végétaux.

Sources alimentaires principales des glucides

Sucres simples	Sucres simples et complexes	Sucres complexes
Sucre de betterave et de canne (blanc ou roux) Miel, confitures, gelées Confiseries Chocolat	Biscuits Viennoiseries Pâtisseries Entremets Pains fantaisies : Au lait, avec pépites de chocolat, au sucre...	Maïzena® Céréales et dérivés : blé, avoine, orge, seigle, riz Farines de toutes les céréales, semoules, pâtes...
Sorbets, glaces Sodas et autres boissons sucrées Desserts sucrés	Céréales du petit-déjeuner ⊗ Certaines sont très riches en saccharose	Pains, biscottes... Sarrasin, millet, quinoa Maïs, polenta.
Fruits frais, cuits, séchés et en jus	Plats cuisinés : Type pizza, quiche	Légumineuses: Lentilles, haricots, pois, fèves, soja
Lait et produits laitiers		Tubercules : Pommes de terre, manioc, patate douce, igname
Légumes verts crus et cuits		Fruits: Banane pas trop mûre, châtaigne Légumes: petits pois
	Sucres simples + alcool	
	Bière, cidre, liqueurs, vins doux	

3. Index glycémique

L'index glycémique est une méthode de mesure standardisée décrite dans un rapport de la FAO – OMS, publié en 1998.

Cette méthode de référence permet de caractériser la qualité nutritionnelle des glucides et de connaître leurs effets sur la glycémie.

Plus l'index glycémique d'un aliment est bas, plus l'élévation de la glycémie est modérée et plus la vitesse de diffusion du glucose dans l'organisme est progressive et répartie dans le temps et inversement. Grâce à ces mesures, il est possible de classer les aliments riches en glucides en fonction de leur pouvoir hyperglycémiant.

En pratique, la consommation d'aliments ayant un index glycémique bas est conseillé afin d'obtenir un meilleur équilibre glycémique. Il semble que la consommation des aliments à faible IG peut optimiser l'utilisation des glucides par l'organisme.



Dans le tableau suivant, nous vous avons donné quelques exemples.

Index glycémique (moyenne) de divers aliments glucidiques

Sucres simples	Index	Légumineuses	Index
Glucose référence	100	Pois	33
Maltose	105	Haricots secs	30
Saccharose	65	Lentilles	29
Miel	58	Soja	15
Lactose	57		
Fructose	20		
Produits laitiers	Index	Féculents	Index
Lait entier	27	Pomme de terre :	
Lait écrémé	32	- Flocons instantanés	80
Yaourt maigre parfumé	33	- Bouillie	65
		Maïs doux	48
		Petits pois	48
Céréales - Pains	Index	Fruits	Index
Baguette	95	Pastèque	72
Céréales (corn flakes)	76	Ananas	66
Pain complet	72	Kiwi	58
Pain blanc	70	Banane	53
Riz blanc	72	Raisins- Orange	43
Semoule	65	Pomme- Poire	36
Riz complet	66	Pêche	28
Flocons d'avoine	61	Cerises- Prune	25
Spaghetti	50		
Boulgour entier	45		
Légumes	Index	Fruits secs	Index
Betteraves	64	Raisins secs	64
Carottes crues	49	Abricots secs	31
Biscuits	Index		
Petit Beurre LU®,	51		
Petit déj. céréales LU®.	45 - 42		



● LES ÉDULCORANTS OU SUBSTITUTS DU SUCRE

Pour remplacer le goût du sucre, l'industrie agro-alimentaire et le consommateur disposent de deux types d'édulcorants dits « intenses » et « de charge ».

Principaux édulcorants

Types d'édulcorants	Noms des édulcorants	Produits pouvant en contenir
De charge ou « massique »	Polyols Sorbitol, xylitol, Mannitol, lactitol Isomalt ou Palatinit" Polydextrose	Confiserie Chewing-gum Chocolat
Intense	Aspartam Acésulfame K	Le plus employé dans de nombreux produits alimentaires : boissons, produits laitiers, desserts
	Sucralose	Édulcorants de table
	Cyclamate Saccharine	Édulcorant de table De moins en moins employés
	Thaumatine Alitame	Confiseries

Ces substituts du sucre ont un pouvoir sucrant variable et peuvent être associés dans les divers produits alimentaires. Les édulcorants « de charge » ont un faible pouvoir sucrant alors que les édulcorants intenses ont un pouvoir sucrant élevé.

Il n'existe pas d'additifs ayant le rôle de substitut exclusif du sucre. Il est nécessaire d'associer plusieurs additifs pour donner à l'aliment du

corps et de la texture. Des gélifiants, des agents de charge tels que des épaississants, des fibres, des graisses ainsi que des conservateurs sont ajoutés aux aliments manufacturés «sans sucres» (laitages, chocolat...).

Aspartame :

Il ne présente pas à ce jour de risques pour la santé (rapport de l'AFSSA 2002).

Toutefois, il est déconseillé pour les enfants de moins de 3 ans et contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

Polyols ou sucres alcool :

Ils ont un pouvoir sucrant faible, non cariogènes et apportent moins d'énergie (2 kcal/g) que le saccharose (4 kcal/g). Cependant ces « sucres alcools » très utilisés dans les confiseries sans sucre (type chewing-gum) peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux si ils sont consommés en grande quantité.

Le fructose qui est de plus en plus ajouté sous forme de sirop et présenté comme un édulcorant « naturel », reste toutefois déconseillé pour les enfants atteints de GSD type I. Il est retrouvé dans les biscuits, les laitages, les crèmes glacées...

Intérêt nutritionnel des édulcorants

Chez les enfants qui doivent limiter les apports en saccharose, les édulcorants peuvent être une bonne alternative, en tant que substitut du sucre. Ils permettent de limiter l'apport énergétique global, s'il n'y a pas de phénomène de compensation.

Il est cependant préférable de favoriser la consommation de produits sans sucre ajouté et si possible sans additif.

Conseils d'utilisation

Lire avec attention les modes d'emploi inscrits sur l'étiquetage. En effet tous les édulcorants ne supportent pas la chaleur.

Quelques exemples de produits disponibles pour sucrer une boisson ou un laitage nature :

Aspartam : Canderel®, Carte Blanche®

Sucralose : Splenda®



LA MAÏZENA® CRUE

Sa consommation est indispensable pour assurer un temps de jeûne plus important entre deux repas

La "**Maizena**"®, est de l'amidon de maïs pur, qui consommé crue diluée dans de l'eau froide, permet un apport de glucides dits "lents":

- Cet amidon est plus long à être
 - hydrolysé,
 - digéré,
 - puis absorbé.
- Ainsi le glucose libéré de la Maizena®, arrive progressivement dans la circulation sanguine, après celui du bol alimentaire.

A quel âge l'introduire dans l'alimentation la Maizena®?

- À partir de l'âge de 10 à 12 mois et progressivement, pour obtenir une bonne tolérance digestive par l'induction enzymatique.

En quelles quantités ?

- **0,5 g à 1 g de Maizena®** crue par kilo de poids et par prise **le jour**
- **1,5 g à 2.0 g de Maizena®** crue par kilo de poids et par prise **plutôt la nuit**

Comment ?

Dans la journée :

La dilution dans l'eau froide est la plus neutre en goût, après le repas. En cas de refus, la Maïzena® peut se mélanger à d'autres boissons :

- L'eau minérale parfumée type Volvic®, citron... sans sucre
- Les boissons édulcorées dites "light"
- Le lait de vache ou lait dé lactosé
- Jus de soja
- Les jus de fruit en dernier ressort.

Durant la nuit :

La Maïzena® peut être diluée dans

- de l'eau froide
- du lait frais (type III)
- du lait dé lactosé (type I)

Il est parfois nécessaire d'ajouter de la maltodextrine.

Dilution :

Rapport Maïzena®/eau: 1/2

- soit pour une quantité de 10 g de Maïzena, un volume d'eau de 20 ml

Quand ?

La dilution de Maïzena® se boit toujours après le repas ou la collation :

- 20 à 30 minutes après les prises alimentaires le jour.
- La prise n'est pas décalée pendant la nuit.

Problème d'absorption de la Maïzena, crue.

L'amidon de maïs cru est efficace, car il est hydrolysé (digéré) plus lentement grâce à sa structure de chaînes de glucose très longues. L'énergie fournie est ainsi utilisable par les cellules plus tardivement, ce

qui est l'objectif recherché.

L'inconvénient de cette situation est la malabsorption qui en résulte; une fois arrivée sur les sites d'absorption de l'intestin, l'amidon cru n'est pas entièrement hydrolysé, donc il ne peut pas être totalement digéré. Le patient peut présenter des troubles digestifs de type ballonnements, diarrhée etc.

Généralement ces troubles disparaissent après quelques semaines d'introduction.



LES LIPIDES OU GRAISSES

Leurs rôles :

- Procurer de l'énergie stockée en réserve dans le tissu adipeux. L'énergie se libère lors d'activité physique moyenne ou lors d'un besoin énergétique très important, comme par exemple maintenir la température du corps.
- Apporter du cholestérol et des acides gras essentiels dont les oméga 3 et 6.
- Synthétiser des hormones, des prostaglandines.
- Construire des membranes cellulaires.
- Stimuler les défenses immunitaires.

Lors de leurs digestions, les lipides libèrent :

- des acides gras saturés et insaturés.
- du cholestérol
- des vitamines liposolubles : A, D, E

Certains acides gras sont dits essentiels, car l'organisme ne peut pas les synthétiser. Leur apport alimentaire doit être régulier.

La consommation trop restrictive de matières grasses entraîne des carences en vitamines liposolubles.

Les sources alimentaires principales sont de deux origines : animale et végétale

Graisses animales		Graisses végétales	
Crème fraîche	Viandes	Fruits oléagineux : noix, amandes, olives ...	Margarines
Beurre	Poissons		Huiles végétales
Lard	Œufs		
Saindoux	Lait entier et	Légumineuses : arachides, lupin...	
Graisse d'oie et de canard	Laitages		
Gras du bœuf (suif)	Fromages		
	Charcuteries		
	Abats		
	Plats cuisinés		

Pour les reconnaître ?

Graisses d'ajout et visibles	Graisses de constitution visibles et invisibles
Beurres, crèmes Margarines Toutes les huiles Graisses d'oie, de canard Saindoux	Visibles : Ex : gras de la viande, poisson, lard
Sauces très grasses type mayonnaise...	Invisibles : Teneur en matières grasses des viandes, poissons, œufs, abats, lait et dérivés, graines et fruits oléagineux Par ajout au cours de la fabrication des : charcuteries, plats cuisinés, biscuits, chocolat...

Le cholestérol

Le cholestérol est une graisse indispensable à la vie, qui est parfois à consommer avec modération.

La restriction maximale est de 300 mg de cholestérol par jour, sur prescription médicale.

Aliments riches en cholestérol

- Jaune d'œufs
- Œuf entier
- Beurre
- Crème fraîche
- Abats : cervelle, rognons
- Foie gras
- Charcuteries : rillettes, pâtés, saucissons...
- Crustacées
- Fromages à 45 % de matières grasses et plus



● **LES PROTÉINES OU PROTIDES**

Une protéine est une chaîne dont les maillons sont des acides aminés. Il y a 20 acides aminés dont 8 sont indispensables pour l'adulte et 9 pour l'enfant car l'organisme ne peut pas les synthétiser. L'alimentation doit apporter des sources de protéines variées pour éviter les carences.

Leurs rôles :

Ce sont les éléments bâtisseurs de l'organisme :

- Construction des tissus musculaires et osseux = croissance
- Renouvellement et entretien des cellules
- Fabrication d'hormones, enzymes, anticorps

Sources alimentaires principales

Protéines animales	Protéines végétales
Viandes	Céréales et dérivés :
Poissons	Blé, seigle, orge, avoine,
Volailles	maïs, riz...
Œufs	Légumineuses :
Abats	Lentilles, pois, haricots, fèves,
Charcuteries	arachides, soja
Laits et produits laitiers	Fruits oléagineux :
Fromages	Noix, noisettes, noix de Cajou,
	amandes, olives...
	Nouvelles sources :
	Algues, protéines texturées

La complémentarité

Pour apporter tous les éléments protidiques indispensables, l'alimentation doit comporter des protéines animales et végétales à part égale. Il faut associer les aliments de façon judicieuse et compléter les plats riches en protéines végétales (légumineuses ou céréales) par une petite quantité de protéines animales.

Exemples de plats

Plats	Céréales - Légumineuses Légumes	Viandes Ou équivalents	Fromages
Tarte ou pizza	Pâte à pain	Légumes	Mozzarella
Rizotto	Riz	Légumes	Fruits de mer
Couscous	Semoule	Pois chiche Légumes	Agneau

Dans tous ces exemples de plats complets traditionnels, une petite quantité de viande ou équivalent suffit pour améliorer les qualités nutritionnelles de l'aliment.

Nouvelles protéines

De nombreux végétaux apportent des extraits protéiques intéressants : des légumineuses (soja, pois, pois chiche, fèves, lentilles), des céréales (avoine), des plantes oléagineuses (colza).

Les protéines de soja ont une valeur nutritionnelle intéressante et peuvent être ajoutées dans de nombreuses préparations industrielles comme la viande hachée, la charcuterie ou les plats cuisinés.

● **LES MINÉRAUX ET OLIGO-ÉLÉMENTS**

Ces deux catégories de minéraux sont classés selon leurs importances pondérales dans l'organisme.

Minéraux	Oligo-éléments
Calcium	Fer
Phosphore	Zinc
Sodium	Iode
Potassium	Fluor
Magnésium	...
Chlore	

Les éléments minéraux doivent être apportés régulièrement au cours des repas car ils sont indispensables.

L'éviction stricte d'un groupe d'aliments peut induire des déficiences et parfois **des carences** en certains minéraux (calcium).

Minéraux	Aliments les plus riches
Calcium	Fromages à pâte pressée, autres fromages, lait de vache, fromages frais, yaourts, et autres crèmes desserts Laits infantiles dé lactosés : Enfamil-Olac [®] , AL 110 [®] Eaux minérales Contrex [®] , Talians [®] , Hépar [®]
Magnésium	Fruits secs, légumes secs, céréales complètes, pâtes complètes, chocolat Eaux minérales Hépar [®] , Contrex [®]
Oligo-éléments	
Fer	Abats, boudin noir, toutes les viandes Laits de suite et de croissance
Zinc	Produits de la mer (surtout les huîtres) Viandes Céréales complètes
Sélénium	Viandes, poissons Lait Céréales complètes

● LES VITAMINES

Ce sont des substances organiques indispensables au bon fonctionnement et à la croissance de l'organisme. Elles ne peuvent pas être synthétisées ni stockées, d'où l'absolue nécessité d'avoir des apports réguliers par une alimentation variée.

Il existe deux groupes de vitamines : les vitamines solubles dans l'eau et les vitamines solubles dans les graisses.

2 groupes de vitamines

Solubles dans l'eau	Solubles dans les graisses
Vitamines du groupe B Biotine Vitamine C	Vitamine A Vitamine D Vitamine E Vitamine K

Sources alimentaires principales

Quelques vitamines	Principaux aliments
Vitamine C	Fruits frais (agrumes, fruits rouges, kiwi...) Légumes crus ou cuits (poivron, choux, persil...)
Vitamine D	Beurre, lait entier, fromages Poissons gras (thon, maquereau, sardine, saumon...) Jaune d'œuf <i>+ fabrication endogène lors de l'exposition au soleil</i>

Seule une alimentation variée comportant tous les groupes d'aliments suffit à couvrir les besoins en minéraux et vitamines d'un individu en bonne santé.

Surveiller les carences possibles :

Dans les cas de choix restrictif d'aliments, il est indispensable de quantifier les apports réellement consommés et de compléter si nécessaire, notamment en **fer, calcium et vitamine D**.

LES GROUPES D'ALIMENTS

Les aliments sont regroupés en famille en fonction de caractéristiques communes : Un ou plusieurs nutriments ou éléments fonctionnels qui les constituent. Les équivalences sont possibles entre les aliments de la même famille. Il est commun de décrire 7 groupes d'aliments.

Groupe	Aliments	Principaux apports de nutriments
1	Lait Produits laitiers Fromages	Protéines d'origine animale Calcium, phosphore Lipides (quantités variables) Vitamines du groupe B, Vitamine A (dans les produits non écrémés)
2	Viandes, poissons, œufs, abats	Protéines d'origine animale Lipides (quantités variables) Fer Vitamines du groupe B Vitamine A
3	Légumes et fruits	Minéraux et vitamines C, A... fibres Glucides (quantités variables) Lipides (fruits oléagineux)
4	Céréales et dérivés Pommes de terre, légumineuses	Glucides complexes (amidon) Minéraux Vitamines du groupe B Protéines d'origine végétale Maïzena® Fibres
5	Matières grasses	Lipides dont les acides gras essentiels Vitamines : A, D, E
6	Sucres Produits sucrés	Glucides dont saccharose, fructose, maltodextrine Glucides (saccharose, amidon)
7	Boissons	Eau Saccharose, fructose Vitamine C (jus de fruits) Alcool

Glycogénoses Type I et III

Le traitement des glycogénoses hépatiques types I et III est essentiellement diététique.

L'objectif du traitement diététique est de :

- **Maintenir** si possible la glycémie au-dessus de 0,6 g / litre ou 3,3mmol /litre
- **Corriger** au mieux les autres paramètres biologiques perturbés

Pour atteindre une croissance staturo-pondérale satisfaisante tout en assurant la meilleure insertion possible, familiale, scolaire puis professionnelle, au prix de contraintes minimales.

La spécificité de l'équilibre alimentaire pour les deux types de glycogénose est :

1) Une alimentation normo énergétique équilibrée en protides, lipides et glucides, ainsi que vitamines, minéraux et oligo-éléments, est indispensable.

ET AUSSI

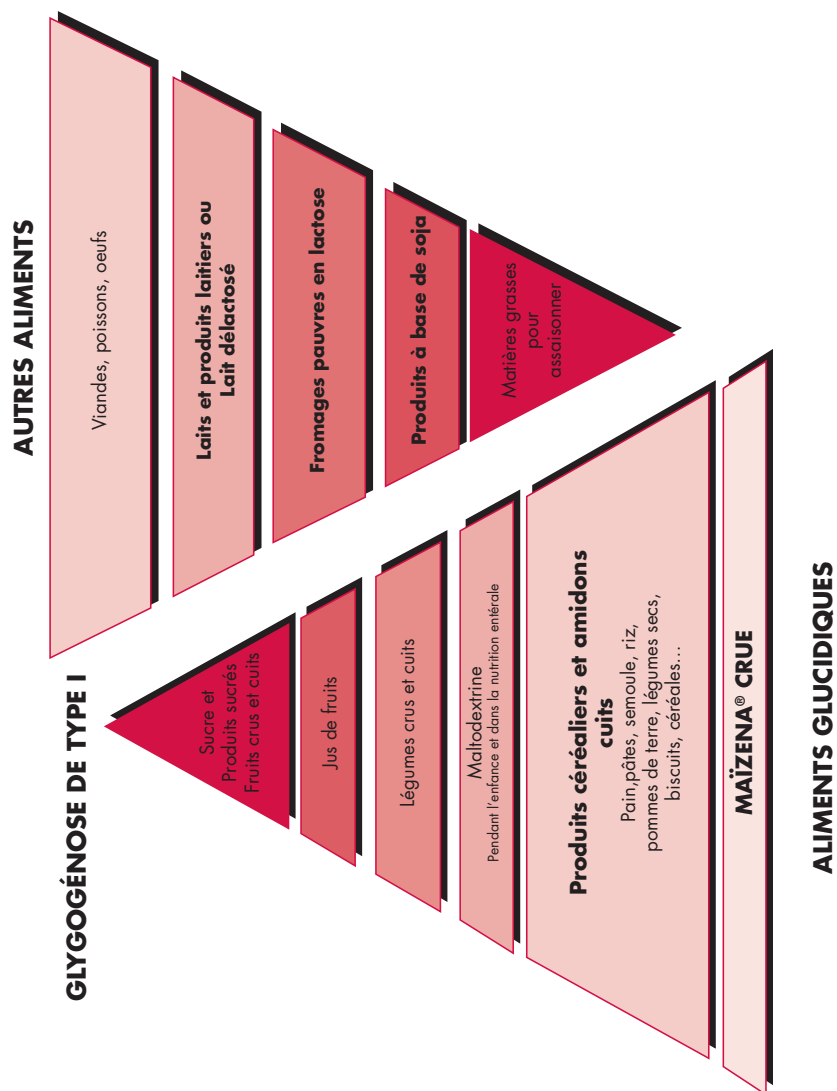
2) Un régime hyper glucidique (riche en glucides complexes à absorption lente), dans sa ration énergétique globale et qui doit rester varié pour respecter une complémentarité judicieuse entre tous les groupes d'aliments.

Car, pendant la digestion, le mélange de tous les aliments riches en glucides complexes dits "lents", associés aux fibres, graisses et protéines, permet une absorption étalée dans le temps des glucides, donc une disponibilité progressive du glucose dans le sang.

3) Un régime hypo lipidique qui nécessite un choix d'aliments naturellement pauvres en graisses de constitution (voir chapitre « choix des matières grasses »). Il est important d'adapter les modes de cuissons « légères », aux recettes familiales.

Glycogénoses Type I et III

Une glycémie équilibrée est obtenue grâce aux apports réguliers de glucides pendant le nyctémère.



Glycogénoses Type I et III

RÉPARTITION ENTRE LES DIFFÉRENTS NUTRIMENTS
EXPRIMÉS EN % DE L'ÉNERGIE TOTALE

	Glycogénose type I	Glycogénose type III
Énergie	Normal pour l'âge et l'activité physique	Normal pour l'âge et l'activité physique
Protéines	10 à 15 %	15 à 20 %
Lipides	25 à 28 %	< 30 %
Glucides	60 à 65 % voir 70 %	55 à 60 %

POUR LES ENFANTS ATTEINTS DE GLYCOGÉNOSES TYPE I

Un contrôle des apports en galactose et lactose est préconisé ainsi qu'en **fructose** et **saccharose**, pour limiter l'hyperlactatémie et l'accumulation de glycogène dans le foie.

- Le **galactose** et le **lactose** sont contenus dans le lait et ses dérivés. Il est souhaitable de limiter les apports à **10 g par jour** en moyenne, les premières années de vie : soit 200 ml de lait ou équivalent.
- Pour le **fructose** et le **saccharose** contenus dans les légumes et les fruits, il est admis que les enfants consomment **1 à 2 fruits par jour** en fonction de l'âge, et **ne limitent pas les légumes**, ni en quantité ni en choix qualitatif.

Ces différentes restrictions pourront être reconsidérées, sur avis médical, à partir de la préadolescence, si l'équilibre métabolique est satisfaisant.

Glycogénoses Type I et III

POUR LES ENFANTS ATTEINTS DE GLYCOGÉNOSE TYPE III

Le régime est hyper protidique et ne nécessite pas de restriction dans le choix des aliments, sauf un contrôle des apports énergétiques, afin d'éviter une prise de poids excessive.

Pour tous les patients, les aliments riches en sucre (saccharose) sont fortement déconseillés : sucreries, boissons sucrées, pâtisseries, glaces...

Compte tenu des restrictions en certains aliments, il faut surveiller la survenue éventuelle de carences en :

- Vitamines C, D, et du groupe B
- Calcium
- Fer

Et penser à les compenser sous forme médicamenteuse.

Choix d'un lait délactosé, spécifique aux enfants atteints de glycogénose type I

La consommation de lait **infantile délactosé** est souvent nécessaire pendant la petite enfance pour couvrir les besoins en calcium sans dépasser les 10 g de lactose recommandés.

Laits sans lactose	Quantités de calcium en mg pour 100 ml reconstitué
Enfamil O-lac®	78 mg
Modilac Expert® sans lactose	55 mg
Nutriben® sans lactose	50 mg
Diargal®	68 mg

Glycogénoses Type I et III

Formule recommandée : Enfamil O-lac® *laboratoire Mead Johnson*
Ce lait référencé auprès de l'AGEPS (Agence Générale des Equipements et Produits de Santé), est pris en charge à 100 % par la sécurité sociale dans le cadre des maladies héréditaires du métabolisme. Il est dispensé sur ordonnance hospitalière par le service de la vente aux particuliers des pharmacies hospitalières ou envoyé au domicile ou en officine par la division aux particuliers de l'AGEPS situé à 92023 Nanterre.

Remarque :

Le lait Diargal® contient du saccharose.

Choix d'une préparation à base de soja adaptée à l'enfant

Pendant la petite enfance, les préparations à base de soja pour nourrissons (2^{ème} âge) bien que sans lactose ne sont pas indiquées. Les préparations à base de soja doivent être traitées par l'industrie agroalimentaire, afin d'être appauvries en substances antinutritionnelles (phytates), naturellement présentes dans le soja et qui sont chélatrices de certains nutriments (calcium, zinc...).

Formules disponibles

Préparations à base de soja 2 ^{ème} âge	Quantité de calcium en mg pour 100 ml reconstitué
Gallia soja®	68 mg
Modilac soja®	90 mg
Nutricia soja®	96 mg
Enfamil soja®	64 mg

Glycogénoses Type I et III

Malgré de nombreux traitements, les formules « végétales » contiennent trop de phytoestrogènes. Le rapport de l'AFSSA et de l'AFSSAPS, publié en 2005, concernant les aliments à base de protéines de soja recommande d'éviter ces aliments avant l'âge de 3 ans.

Présence de phytoestrogènes

Pas plus de 1 mg d'isoflavone aglycone/kg/jour, telle est la dose de ce phytoestrogène à ne pas dépasser (soit, pour une personne de 60 kg, un verre de tonyu ou jus de soja et un produit soja type yaourt). Il n'y a pas de formule végétale suffisamment appauvrie de disponible à ce jour. Ce type de produit ne peut faire l'objet d'aucune recommandation et sera choisi uniquement par conviction personnelle des parents (végétariens)

Nourrissons et jeune enfant de moins de 3 ans : Éviter l'utilisation des produits à base de soja tant que ceux-ci ne seront pas à teneur réduite en isoflavone

Vers l'âge de 3 ans, d'autres produits à base de soja enrichis en calcium et peu sucrés sont susceptibles d'être introduits dans l'alimentation en substitut de laitages type yaourts.

Pour proposer tous ces produits, une lecture attentive de l'étiquetage nutritionnel permet de s'assurer de l'ajout de calcium.

Choix de matières grasses d'assaisonnement

Comment choisir entre les différents produits disponibles d'origines animales ou végétales ?

- Beurre
- Huiles végétales

Glycogénoses Type I et III

- Matières grasses riches en oméga 3 et 6
- Beurres allégés ou pâtes à tartiner
- Margarines, margarines enrichies
- Matières grasses enrichies en stérols

Connaître la composition des différentes matières grasses d'ajout est indispensable pour vous guider dans votre choix

Le beurre

100 g de beurre contient 84 g de lipides soit 750 kcal

Il est riche en cholestérol, mais il reste une source importante de vitamines A et D.

Les huiles végétales

Ce sont toutes des graisses pures ne contenant pas d'eau :

100 ml d'huile apportent 100 g de lipides soit 900 kcal

Elles sont les principales sources en acides gras essentiels et vitamine E.

Varié le choix des huiles végétales pour apporter régulièrement tous les acides gras indispensables et vérifier les recommandations d'utilisation sur les étiquettes de chaque huile afin de ne pas les dénaturer lors de la cuisson et la conservation.

Les matières grasses riches ou enrichies en acides gras oméga 3 et 6.

Ce sont des huiles végétales naturellement riches en acide oméga 3 : *Colza, noix, soja, pépins de raisins, mélange d'huiles de colza et autres végétaux*

Certains mélanges contiennent des huiles végétales et de l'huile de poissons afin de proposer un équilibre optimum entre les différents acides gras : Primevère® et Isio® mémo.

Glycogénoses Type I et III

Les beurres allégés ou pâtes à tartiner

Les compositions de ces produits sont très variables et en fonction de la recette, ils apportent de 15 à 41 % de matières grasses.

Ils restent très onéreux, ils sont riches en eau + amidon, gélatine, émulsifiants + etc. (...) et ils sont de qualité gustative médiocre.

L'utilité de ces produits reste discutable. Ils peuvent être proposés dans le cadre d'une alimentation contrôlée en énergie.

Les margarines

De nombreux produits sont disponibles dans le commerce avec des recettes et un équilibre entre les acides gras très différent.

Valeurs énergétiques différentes en fonction de leurs teneurs en graisses :

1. Margarines ordinaires : 80 à 90 % de MG soit 700 kcal pour 100 g
Les margarines ordinaires sont destinées plus particulièrement à la cuisson
2. Margarines allégées : 60 à 62 % de MG soit 650 kcal pour 100 g
3. Margarines légères : 39 à 41 % de MG soit 360 kcal pour 100 g

Les margarines allégées contiennent aussi beaucoup d'eau, de l'amidon, etc.... Elles sont à utiliser crues ou simplement fondues sur les aliments.

Pour la cuisine	Pour l'assaisonnement
Huiles de tournesol, olive, maïs	Huiles de colza, noix, soja, tournesol, olive, germe de blé Mélanges d'huiles d'olive, colza, tournesol, pépins de raisins... Primevère®, Isio® mémo
Pour la friture	Pour tartiner
Huile d'arachide, tournesol	Margarines équilibrées en acides gras oméga 3 et 6

Glycogénoses Type I et III

Choix et utilisation des matières grasses végétales

Les matières grasses spécifiques enrichies en stérols

Deux margarines sont disponibles au rayon frais :

Pro-activ® et Cholégram®

Leur utilisation

Ces produits ont fait l'objet d'études et de recommandations, **uniquement pour des adultes** qui souffrent **d'hypercholestérolémie et sur prescription médicale :**

Les quantités conseillées sont de 2 à 3 g de stérol par jour soit 30 g de margarine ou l'équivalent en laitages.


Remarque

La mention : « contient des stérols végétaux/stanols végétaux ajoutés » est largement visible sur les emballages et peut constituer à elle seule un argument de vente.



Glycogénoses Type I et III

Tableau récapitulatif du choix des aliments

Groupes d'aliments	Images Plan National Nutrition Santé (PNNS)	Glycogénose de type I	Glycogénose de type III
Pains, céréales, pomme de terre et légumes secs		Aliments à privilégier à chaque repas	Aliments à privilégier à chaque repas
Maïzena®		Quantités spécifiques à chaque patient	Quantités spécifiques à chaque patient
Lait et produits laitiers		1 à 2 parts Pauvres en lactose Pauvres en graisses	3 à 4 parts Pauvres en graisses
Viandes, volailles, produits de la pêche et oeufs		1 à 2 parts en fonction de l'âge Choix de viandes pauvres en graisses	2 parts Choix de viandes pauvres en graisses
Fruits et légumes		Fruits : 1 à 2 parts en fonction de l'âge Légumes : à chaque repas	Fruits : 2 à 3 parts Légumes : à chaque repas
Matières grasses		Limiter les graisses d'origine animale. Privilégier les matières grasses végétales.	Limiter les graisses d'origine animale. Privilégier les matières grasses végétales.
Produits sucrés		Limiter la consommation.	Limiter la consommation.

Glycogénoses Type I et III

CONSEILS CULINAIRES ET MODES DE CUISSONS

Pour réaliser une alimentation pauvre en graisse d'ajout, il est souhaitable d'avoir à sa disposition dans la cuisine certains ustensiles et matériels :

- Ustensiles de cuisine à revêtement anti-adhésif : poêle, cocotte, sauteuse
- Autocuiseur, cuiseur vapeur
- Micro-ondes
- Four
- Grill
- Papier sulfurisé (papillotes)
- Moules en silicone

Et connaître les différentes techniques culinaires permettant d'utiliser peu de matières grasses lors de la cuisson :

- À l'eau : pot au feu, blanquette, légumes et féculents
- À la vapeur : poissons, légumes, pommes de terre, riz
- À la poêle : viandes, œufs, légumes
- Braisés et mijotés : viandes, légumes et féculents
- Au four : viandes, poissons, légumes, pommes de terre
- En papillotes : poissons, volailles, légumes et fruits
- Micro-ondes : poissons, volailles, légumes

Vous pouvez consulter les nombreuses recettes mises en ligne sur le site de l'association et publiées dans le recueil : « les Archinouris ».

LES ÉQUIVALENCES

Elles vous permettront de remplacer les aliments entre eux pour leurs teneurs équivalentes en nutriments :

Glucides complexes :

100 g de féculents cuits : = 100 g de pâtes,
(20 g de glucides) = 100 g de semoule, riz, blé,
= 100 g de pomme de terre vapeur, mais,
= 200 g de purée de pomme de terre en flocons reconstituée,
= 100 g de légumes secs : lentilles, haricots secs, pois secs...

= 150 g de petits pois frais,
= 40 g de pain frais ou 3 biscottes

50 g de pain : = 4 biscottes, ou 4 Wasa®, ou 2 Petit Grillé®,
(27 g de glucides) = 40 g de corn flakes
= 40 g de flocons d'avoine,
= 3 biscuits de Weetabix®,
= 1 tranche de pain de mie américain (40 à 50 g)
= 3 crêpes moyennes

ou de temps en temps : = 1 croissant de 40 à 45 g,
= 1 pain au lait de 30 à 40 g,
= 1 petite brioche de 40 g,

Pour les collations sur la base de 25 g de pain, vous pouvez proposer :
= 3 biscuits type petits beurre LU®,
= 2 biscuits type petits déjeuner LU®,
= 1 mini viennoiserie ou 3 minis blinis

Glucides simples (fructose + saccharose)

1 fruit de taille moyenne, épluché = 150 g soit 18 g de glucides

- 1 pomme, poire, orange, pêche, brugnion,
- 2 à 3 clémentines, abricots, prunes,
- 1/2 pamplemousse
- 1 petite grappe de raisin ou poignée de cerises (100g)
- 1 petit bol de fraises ou framboises et autres baies(→180 g)
- 200 g de melon sans peau
- 250 g de pastèque sans peau
- 1 petite banane ou 1/2 grosse banane (100 g)
- 1 tranche d'ananas frais (100 g)

ou

- 120 g de purée de fruits sans sucre ajouté
- 150 ml de jus de fruits sans sucre ajouté du commerce
- 120 g de salade de fruits frais



Glycogénoses Type 1 et 3

Glucides simples (Lactose et calcium)

La **quantité journalière de lactose** recommandée pour les types 1 est de **10 g**. En corrélation sont indiquées les quantités de calcium et de matières grasses contenues dans les différents produits laitiers .

Pour 10 g de lactose :

- = 200 ml de lait de vache = 250 mg de calcium
(et 3,5 g de lipides)
- = 1x1/2 yaourts de 125 g = 300 mg de calcium
(et 1,5 g de lipides)
- = 300 g de fromage blanc à 20% MG = 300 mg de calcium
(et 1,5 g de lipides)
- = 5 petits suisses de 60 g à 20 % MG = 300 mg de calcium
(et 12 g de lipides)

En fonction des techniques de fabrication, les fromages sont plus pauvres en lactose que les laitages frais et ils sont très riches en calcium, mais attention à leur teneur en lipides. D'où l'intérêt de varier le choix des laitages sur une journée, afin de contrôler tous les paramètres.

Exemples :

➤ **Fromages à pâte molle type camembert :**

1 part de 30 g de camembert à 45% MG = 135 mg de calcium
Apport de **trace de lactose** (0,03 g) et de 6 g de lipides

➤ **Fromages à pâtes pressées cuites :**

1 part de 30 g de fromage type gruyère à 45% MG = 300 mg de calcium
Apport de **trace de lactose** et de 8 g de lipides

➤ **Fromages à pâte fondue :**

1 portion de 16 g de crème de gruyère à 45 % MG = 45 mg de calcium
Apport de **1 g de lactose** et de 4 g de lipides

Glycogénoses Type 1 et 3

1 portion de 21 g de crème de gruyère à 45 % MG = 55 mg de calcium
Apport de **1,4 g de lactose** et de 4,7 g de lipides

Les besoins en calcium varient en fonction de l'âge. Ils sont de 400 mg par jour à 4 mois et augmentent jusqu'à 1200 mg par jour.

Quelques exemples de rations d'aliments lactés pour couvrir le besoin en calcium, entre autres

Age	Jusqu'à 2 ans	De 2 ans à 10 ans	Après 10 ans
Calcium	600 mg	600 à 800 mg	1000 à 1200 mg
Ration	Lait délactosé = 500 ml Yaourt = 1 unité Petits-Suisses = 60 g	Lait 1/2 écrémé = 100 ml Petits suisses = 60 g Fromage blanc = 100 g Fromages = 30 à 50 g + Produit de soja enrichi en calcium ou supplémentation médicamenteuse per os ou dans la NEDC	Lait 1/2 écrémé = 100 ml Yaourt = 1 unité Petits suisses = 60 g Fromage blanc = 100 g Fromages = 50 à 60 g + Produit de soja enrichi en calcium ou supplémentation médicamenteuse per os ou dans la NEDC
Lactose	≤ 8 g /jour	≤ 10 g /jour	≤ 15 g /jour

Glycogénoses Type I et III

Equivalences en protéines pour 100 g de viande cuite et taux de fer

100 g de viande cuite contiennent de 20 à 25 g de protéines et des taux variables de fer (en fonction de l'animal).

Protéines 20 à 25g	Fer (moyenne)
100 g de boudin ou rognons	15 mg
100 g de foie de bœuf, veau, porc, mouton...	6 à 12 mg
100 g de viande de cheval.	4.5 mg
100 g de viande de bœuf, veau, porc, mouton,	2 mg
100 g de volaille cuite : poulet, dinde, pintade, ...	1.5 mg
130 g de jambon blanc	1.8 mg
120 g de poisson cuit	0.8 mg
2 à 3 œufs en fonction de leur calibre	3 mg
12 huîtres	6 mg
500 g de moules pesées avec leurs coques	8 mg
Lait de suite ou croissance	1.2 mg
3/4 litre de lait	Aliments pauvres en fer
90 g de fromage type gruyère	
125 g de fromage type camembert	
Laitage soja	Aliments pauvres en fer
Jus de soja et autres céréales	

Les recommandations d'apport en fer total pendant l'enfance sont de 6 mg à 10 mg par jour

Glycogénoses Type I et III

Equivalences en lipides de différentes matières grasses d'assaisonnement apportant 10 g de lipides

10 g de lipides = 10 g d'huile (1 cuillère à soupe) soit :

- 12 g de beurre ou margarine (82 % de lipides)
- 16 g de beurre ou de margarine allégés (60% de lipides)
- 25 g de pâtes à tartiner (à base de produit laitier ou végétal : 41% de lipides)
- 1 + 1/2 cuillère à soupe de crème (30% de lipides)
- 3 cuillères à soupe de crème allégée (20 à 15 % de lipides)

Attention : les pourcentages indiqués donnent le poids de lipides pour 100 g de produits frais.

Deux exemples de lipides cachés :

50 g de chips = 1 cuillères à soupe d'huile(10 g de lipides)

50 g de chocolat = 1 à 2 cuillères à soupe d'huile

Depuis l'année 2007, la nouvelle règle d'étiquetage des laitages et fromages est plus simple.

Il apparaît clairement la quantité de matières grasses pour 100 g d'aliments consommables.

Avec toutes ces équivalences et les rations quantitatives adaptées à chaque âge, conseillées par votre diététicienne référente, vous pouvez proposer une alimentation variée et équilibrée à vos enfants, ainsi qu'à toute la famille.

Repas type

- * Une entrée de légumes crus ou cuits = 1/3 d'assiette **ou** 1 fruit
- * Un plat de viande ou équivalent protidique
- * Féculents = 2/3 d'assiette + matière grasse
- * Pain
- * Un aliment lacté source de calcium avec ou sans lactose
- * MAIZENA® crue

Glycogénoses Type I et III

ILLUSTRATION DE L'ÉQUILIBRE ALIMENTAIRE À TRAVERS LE PETIT DÉJEUNER

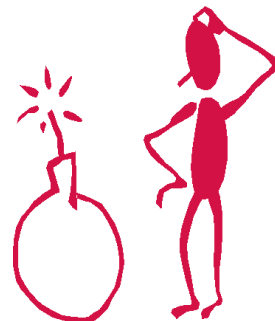
Imaginons les repas de la journée comme un ensemble de « stations » où s'arrête le train glucose

Les «stations repas» sont nombreuses ; Elles s'appellent :

- Petit-déjeuner
- Collation de la matinée
- Déjeuner
- Collation du goûter
- Dîner
- Collation(s) nocturnes ou nutrition entérale nocturne à débit constant (NEDC)

Au pays des "Archinouris", ce premier repas est essentiel, il participe à l'équilibre alimentaire de la journée.

Impossible de l'escamoter quel que soit l'appétit de l'enfant ; il n'est pas question de partir à l'aventure sans faire **le plein d'énergie**.



Glycogénoses Type I et III

Pour bien voyager toute la journée, le train «**glucose**» doit se présenter à la **station réveil**.

1^{ère} étape indispensable

Faire très vite le plein d'énergie, ne pas attendre plus de 15 minutes après l'arrêt de la nutrition entérale nocturne ou le réveil, sinon le train démarre mal et la panne ou hypoglycémie peut arriver.

2^{ème} étape : bien choisir parmi les familles d'aliments

Un choix d'aliments très variés est à disposition pour réaliser le petit-déjeuner idéal :

- Pains multiples, biscottes, céréales, quelques biscuits pauvres en sucre.
- Lait dé lactosé (petite enfance) ou Lait de vache, yaourt, fromages frais maigres, fromages allégés..
- Produits soja pauvres en sucre (pour les grands).
- Margarines, beurre, beurre allégé.
- Eaux plates ou gazeuses, jus de fruits, thé léger, sans sucre ajouté.
- (Confiture, miel, pâte à tartiner chocolatée : très occasionnellement)

Et toujours la Maïzena® crue



Toutes les combinaisons d'aliments sont possibles pour ce petit-déjeuner. Elles permettent de voyager à travers le monde des saveurs et d'éviter la monotonie.

Quelques exemples pour allier plaisir et nutrition et bousculer les idées reçues....

Glycogénoses Type I et III

Voyage en Grande-Bretagne :

Porridge (flocons d'avoine cuit dans du lait)
Muesli sans sucre
Jus de pampleousse frais sans sucre ajouté



Voyage en Italie :

Pizza «maison» bien dorée
ou Spaghetti al dente
Verre de lait ou parmesan râpé



Voyage en Allemagne :

Pain de seigle ou de sarrasin
tartiné de margarine
Compote sans sucre ajouté



Le classique petit-déjeuner continental :

Pain grillé ou biscottes + beurre ou margarine
1 kiwi
1 yaourt au soja



Glycogénoses Type I et II

Déchiffrer les étiquettes alimentaires



Comprendre et utiliser les informations nutritionnelles inscrites sur les étiquettes est indispensable pour choisir les aliments.

L'**étiquette alimentaire** est une obligation légale. Elle met à la disposition du consommateur une véritable «**carte d'identité de l'aliment**» dont les objectifs sont de :

- Proposer une **information loyale**, claire et accessible
- Assurer la **sécurité sanitaire et nutritionnelle**

Mentions obligatoires présentes

- La **nature des aliments** et la dénomination du produit
- La **quantité nette** du produit
- La date limite de consommation du **DLC**
- **Numéro de lot** de fabrication et les **coordonnées du fabricant**

La recette

C'est la liste des ingrédients énumérés par ordre de poids décroissant.

La composition nutritionnelle

Teneurs en énergie (kcal ou kj) et nutriments exprimés en grammes

- Pour 100g de l'aliment consommable
- Pour une portion de l'aliment consommable

Présence de **14 allergènes** :

Lait et dérivés, œufs, blé, poissons, crustacées, arachide et fruits à coque, soja, céleri, moutarde, graine de sésame, de lupin et les sulfites.

Mentions particulières obligatoires : mise en garde si présence de polyols, aspartame

Mentions facultatives : labels, appellation...

Glycogénoses Type I et III

Poids net : 180 g
6 sachets de 30 g

A consommer de préférence avant le
mois/ année

BISCUITS ARCHINOIRIS

Biscuits riches en céréales complètes
enrichis en vitamines B, E à teneur réduite en sucre



Ingrédients : Céréales complètes 55% (farines de blé, orge, avoine, seigle) - sucre 6% - sirop de glucose-fructose-protéines de soja-polyols matières grasses végétales (huile de colza, de palme) - poudre de lait - poudre à lever-émulsifiants-lécithine de soja - arômes - sel - vitamines B1, E. Contient : gluten, soja, lait

Présence de polyols : une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

Mise en garde

Voir sur la page suivante

Valeurs nutritionnelles	Pour 100 g	Par sachet de 30 g
Energie	437 kcal 1840 kJ	131 kcal 551 kJ
Protéines en g	7,5 g	2,4 g
Lipides en g	15 g	4,5 g
Dont acides gras saturés	4,2 g	1,2 g
Glucides dont	68 g	20,4 g
Sucres	8 g	2,4 g
Amidons	54 g	16,2 g
Polyols	6 g	1,8 g
Fibres alimentaires	5 g	1,5 g
Vitamine B1	0,30 mg 30% des AJR*	0,10 mg 10% de AJR*

Information nutritionnelle pour la portion de 30 g
Cela permet d'évaluer sa consommation réelle

(* AJR : Apports Journaliers Recommandés sont des valeurs repères définies par la réglementation qui permettent de couvrir les besoins nutritionnelles de la population générale et pour une tranche d'âge. L'indication en % permet de situer le produit par rapport à ces valeurs repères.

Biscuit conseil
01 02 03 04 05
Service consommateur
www.fichenutri.diet

Pour plus d'information sur l'aliment,
vous pouvez contacter le fabricant

Biscuit Factory
Made in France

Glycogénoses Type I et III



LECTURE DES INFORMATIONS NUTRITIONNELLES

Toujours faire le lien entre la liste des ingrédients
de la recette et les caractéristiques nutritionnelles de l'aliment

Dans l'exemple, les premiers ingrédients cités sont des céréales complètes. Les biscuits "Archinouris" sont une bonne **source de glucides complexes ou amidon**. La quantité de sucre ou saccharose est plus faible que celle de biscuits de référence d'où l'**allégation : à teneur réduite en sucre**.

Le lait est noté en fin de liste, la quantité présente est faible.

Connaître les termes notés sur les étiquettes

Sans sucre = sans saccharose

Sans sucres ajoutés = pas d'ajout de glucides à ceux naturellement présents dans le produit

Sucres = sucres simples comme le saccharose, lactose, fructose, maltose

Amidons = glucides complexes

Polyols ou sucres modifiés = édulcorants de masse comme le sorbitol, mannitol, lactitol, polydextrose. Apport calorique = 2 kcal/g

Edulcorants = substances chimiques au goût sucré. Pas d'apport calorique

Matières grasses végétales = huile de palme, de palmiste et de coprah

Matières grasses hydrogénées = présence d'acides gras trans

Connaître les allégations
Mentions définies pour les glucides et les lipides

"Allégé en" sucre ou graisse

"A teneur réduite en" ou "light"

Le nutriment cité est diminué d'au moins 25% par rapport à l'aliment de référence

"Exempt de sucres" = moins de 0,5 de sucres pour 100g ou ml de l'aliment

DÉCHIFFRER LES ÉTIQUETTES

ATTENTION

Certains termes sont des messages uniquement publicitaires

Ce ne sont **ni** des mentions réglementaires,
ni des allégations nutritionnelles et
ils cherchent à donner diverses qualités aux aliments.

Pour n'en citer que quelques uns :
Sveltess, Fitness, Taillefine... pour l'amaigrissement
Glucorégul... pour le diabète...

Une lecture attentive des étiquettes permet de se rendre compte de l'intérêt justifié ou non de ces produits.

Si malgré les informations inscrites sur l'étiquette vous souhaitez plus de renseignements sur le produit, Contacter *le service consommateur* du fabricant ou bien Conserver l'emballage et demander *conseil à une diététicienne*

NUTRITION ENTÉRALE À DÉBIT CONSTANT (NEDC)

Intérêt

Cette technique d'apports nutritionnels nocturne est prescrite aux enfants atteints des glycogénoses de type I et parfois de type III. Elle est proposée lorsque les patients ne tolèrent pas un jeûne minimum de 6 à 7 heures ; ainsi une faible tolérance au jeûne la nuit, exige des réveils trop fréquents et contraignants.

Quand ce soin est-il prescrit ?

Glycogénose de type I ; dans la petite enfance, dès la confirmation du diagnostic.

Glycogénose de type I et type III ; en dehors d'une mauvaise tolérance au jeûne si :

- La croissance n'est pas satisfaisante
- Le bilan métabolique est perturbé
- Une anorexie s'installe
- Un stress important existe

Ce soin nutritionnel pourra être prescrit afin de rétablir un équilibre difficilement contrôlable.

Mise en place

La mise en place de la nutrition entérale se fait au cours d'une hospitalisation. La famille et l'enfant doivent découvrir, accepter et apprendre tous les gestes techniques nécessaires au cours de celle-ci.

La participation d'une équipe pluridisciplinaire travaillant en synergie est indispensable afin d'obtenir un apprentissage rapide et efficace.

L'équipe se compose de :

- le médecin prescripteur référent
- l'équipe soignante
- la diététicienne

Glycogénoses Type 1 et 3

- l'assistante sociale
- le psychologue

L'équipe soignante contacte un prestataire de service avant la fin de l'hospitalisation pour permettre un retour au domicile bien accompagné et serein.

Choix du prestataire et son cahier des charges

Le prestataire contacté par le service hospitalier se doit de mettre en place tous les services prescrits.

Il **livre** et met à disposition les matériels (pompes à nutrition, sondes, tubulures, seringues de rinçage, poches à eau, prolongateurs, compresses...) et donne **des compléments d'informations techniques** (utilisation de la pompe, règles d'hygiène pour les diverses manipulations)

Le prestataire peut-être joint rapidement tous les jours et à toute heure afin de répondre aux divers problèmes techniques. Il garantit un service d'astreinte efficace.

Il **fournit les nutriments** (produits pour la nutrition entérale prêt à l'emploi, maltodextrine...) pour une période de 28 jours renouvelable.

La maïzena®, le lait délactosé, les produits très spécifiques comme le Maxijul® ne sont pas délivrés par le prestataire.

Le **suivi nutritionnel** au domicile est effectué par un diététicien aussi souvent que l'état du patient le nécessite (au minimum selon l'obligation légale à jour 30 et jour 130).

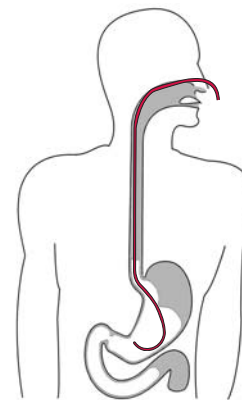
Un **compte-rendu de cette visite** est adressé en retour au médecin prescripteur et au diététicien.

L'équipe pluridisciplinaire du prestataire (infirmier libéral, diététicien) poursuit l'éducation du patient et de sa famille au domicile et **permet la coordination entre l'hôpital et le réseau de ville.**

Glycogénoses Type 1 et 3

Réalisation pratique

- Sonde nasogastrique :



La sonde est passée dans l'œsophage jusqu'à l'estomac par voie nasale.

Les sondes sont de deux matières différentes ayant des propriétés différentes.

Sondes en PVC (polyuréthane) :

Elles sont de texture rigide et doivent être changées régulièrement.

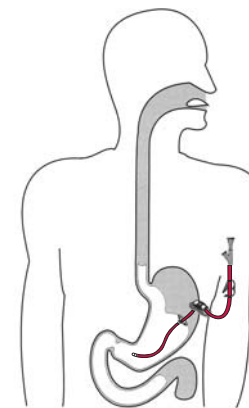
Elles ont comme avantage que les parois ne s'aplatissent pas.

- Sonde en silicone :

Ce matériel est souple et peut rester en place au moins 15 jours.

Les sondes gastriques ont différents calibres ou «charrière» allant du plus fin n° 4 pour un nourrisson à un diamètre large n° 10

- Sonde de gastrostomie appareillée par un bouton :



Elle est installée sous anesthésie générale dans l'estomac le plus fréquemment par voie endoscopique.

Au bout de deux mois, la sonde est remplacée par un bouton de gastrostomie (Ce type de sonde possède aussi différentes charrières choisies et est posé en fonction du poids de l'enfant).

Glycogénoses Type I et III

Mode d'administration

La nutrition entérale est administrée à l'aide d'une pompe péristaltique avec un régulateur de débit. Cette caractéristique est essentielle pour obtenir un apport régulier en glucose ou polymères de glucose.

Les pompes proposées possèdent toujours une batterie de secours ayant une autonomie de 8 heures minimum, en cas de panne d'électricité, et une alarme s'il survient un arrêt de l'instillation.

La poche contenant la préparation nutritive «artisanale» doit être maintenue refroidie afin d'éviter toute prolifération bactérienne.

Différentes pompes sont proposées par les prestataires. Leur choix est défini par le médecin et l'équipe soignante en fonction de la situation pathologique et du contexte familial de chaque enfant.

Choix du mélange nutritif

Valeurs nutritionnelles :

Les densités énergétiques sont différentes en fonction du type de glycogénose nécessitant une NEDC :

- type I
- type III

Caractéristiques générales de la NEDC :

Le mélange nutritif représente 20% à 40% des apports énergétiques journaliers recommandés (AJR) avec comme caractéristique d'être hyperglucidique et hypolipidique .

Il apporte en moyenne :

3 à 9 mg de glucose par kg de poids et par minute d'instillation

GLYCOGÉNOSE DE TYPE I

Les particularités des mélanges nutritifs sont :

- Sans lactose, sans fructose et riche en polymères du glucose

Glycogénoses Type I et III

- Enrichis en acides gras essentiels
- Contenant des apports significatifs en minéraux (calcium), en vitamines (C, D), et oligo-éléments (fer)

Pendant la petite enfance, il est prescrit du :

- lait infantile sans lactose additionné de maltodextrine, puis eau + maltodextrine et mélange vitamino-minéral.

Si nécessaire, la gamme de produits infantiles disponible est importante et le choix pourra être bien adapté aux besoins nutritionnels de chaque enfant.

Les mélanges nutritionnels prêts à l'emploi disponibles pour les enfants de plus de 1 an (ou 8 kg) sont des produits :

Polymériques iso calorique → 1 kcal/ml

Polymériques hyper énergétiques → 1,2 à 1,5 kcal /ml (rarement utilisés)

Gamme Nutricia® :

- Infatrini® (0 à 1 an)
- Nutrini® standard avec ou sans fibres alimentaires (1 à 6 ans)
- Nutrini Energy® avec ou sans fibres alimentaires (1 à 6 ans)
- Tendrini® standard avec ou sans fibres alimentaires (6 à 10 ans)
- Tendrini Energy® avec ou sans fibres alimentaires (6 à 10 ans)

Gamme Nestlé® :

- Sondalis junior® après 1 an
- Modulen® IBD, après 10 ans

Gamme Novartis®

- Isosource junior® après 1 an

Gamme Nutricia

- Peptisorb® ; liquide prêt à l'emploi

Glycogénoses Type I et III

C'est un produit isocalorique,

hyperglucidique (70 % de l'énergie) et hypolipidique

Il est proposé dans des périodes de croissance importante, notamment lors de la puberté.

Le choix de ces mélanges nutritifs appartient à la diététicienne en fonction des calculs des apports caloriques quotidiens, de la répartition, de la composition des repas et de la NEDC.

Les gammes ci-dessus listées sont susceptibles d'être modifiées en fonction de ce qui est proposé par l'industrie.

GLYCOGÉNOSE DE TYPE III

Les mélanges nutritionnels sont plus simples à réaliser.

Leurs caractéristiques sont d'être :

- hyperglucidiques riches en glucose ou polymères du glucose
- hyperprotidiques
- hypolipidiques

Pendant la petite enfance, il est prescrit :

- Du lait infantile enrichi en maltodextrine
- Puis : du lait de vache écrémé enrichi en maltodextrine. Il peut être proposé des mélanges nutritifs plus complexes si besoin.

POUR TOUS LES TYPES DE GLYCOGÉNOSE SURVEILLANCE DE LA NEDC

La tolérance digestive au mélange nutritif est appréciée par l'absence de signes digestifs tels que : nausées, vomissements, ballonnements, météorisme abdominal et les caractéristiques des selles.

L'efficacité est jugée sur les valeurs des glycémies, la croissance staturo-pondérale et l'équilibre métabolique.

Glycogénoses Type I et III

LE PETIT-DÉJEUNER

Ce premier repas doit être consommé au plus tard dans le quart d'heure suivant l'arrêt de la NEDC.

Le patient recevant pendant la nuit régulièrement du sucre, sécrète de l'insuline. Lors de l'arrêt de la NEDC, il se trouve en hyperinsulinisme relatif et doit vite consommer des glucides d'absorption lente afin d'éviter une hypoglycémie réactionnelle.

BOLUS DE NUTRITION ENTÉRALE NE, PENDANT LA PETITE ENFANCE

La prise du petit-déjeuner à l'arrêt de la pompe est parfois difficile car l'enfant n'a pas faim. Il est possible de proposer en remplacement un « bolus » du mélange nutritif.

Les parents modifient 1/2 d'heure avant le réveil de l'enfant le débit de la pompe ; il est augmenté de façon à instiller dans ce temps le volume normalement passé en 1 heure.

Exemple :

Volume total de nutrition entérale = 300 ml de lait dé lactosé + maltodextrine

Pendant la nuit de 22 h 00 à 6 h 45 h: 33 ml / heure

À partir de 6 h 45 : 132 ml / heure jusqu'à 7 h 00

Lors de l'arrêt de la pompe, une prise de maïzena® crue est indispensable.

Arrêt de la nutrition entérale (NE)

Il n'y a pas d'âge idéal recommandé pour arrêter la nutrition entérale.

Il est indispensable que le temps de jeûne soit suffisant:

≥ 6 heures minimum

Et que la croissance staturo-pondérale soit satisfaisante.

Glycogénoses Type I et III

Glycogénose de type I :

Généralement il est envisagé d'arrêter la NE lorsque la croissance staturo-pondérale est terminée et/ou la puberté bien avancée.

Glycogénose de type III :

L'arrêt de la NE n'est pas lié à la croissance mais au temps de jeûne toléré. Après la petite enfance, 6 à 7 heures de jeûne nocturne sont fréquemment bien supportées.

Au préalable, il faut s'assurer que l'appétit de l'enfant est conservé sans troubles du comportement alimentaire ni du transit.

Cette modification du traitement diététique doit être un consensus entre l'enfant, sa famille et l'équipe médicale dans le but de respecter les rythmes scolaires ou professionnels

L'arrêt de la nutrition entérale se réalise au cours d'une hospitalisation. Deux schémas sont possibles :

- Diminuer progressivement la NEDC
- Arrêter la NEDC

Diminution progressive de la NE

- En reculant l'heure de son démarrage,
- En compensant par une collation incluant de la maïzena[®],
- En augmentant cette collation, jusqu'à la suppression de la NEDC.

Arrêt total de la NE

Tenir compte de temps de jeûne

Proposer le dîner le plus tard possible en respectant le rythme de sommeil

Proposer une ou deux collations, incluant de la maïzena[®]

Glycogénoses Type I et III

Compositions possibles de la et/ou les collations :

Maïzena[®]: 1 à 2 g d'amidon / kg /repas
+ / - de la maltodextrine

La maïzena[®] crue est mélangée à de l'eau froide ou selon

Type I : lait dé lactosé ou non

Type III : lait ou équivalents

Une autre source de glucides complexes peut être indispensable (pain, céréales...).

Exemple :

NEDC de 300 ml de lait Enfamil O-lac[®] + maltodextrine (MD) de 22h à 07h, le tout apportant 6 mg de glucose /Kg/min. remplacée par :

1ère étape = collation à 22h de lait + MD

avec maïzena[®] 1g/kg de poids pour 3h de jeûne
+ NEDC de 200 ml de 01h à 07h
(6 mg de glucose /Kg/min.)

2ème étape = collation à 23 h ; lait + MD

avec maïzena[®] 1,5g /Kg de poids pour 5h de jeûne
+ NEDC de 100 ml de 04h à 07h
(6 mg de glucose /Kg/min.)

Dernière étape = 1 collation à 24h; lait + MD

avec maïzena[®] avec 2g /Kg de poids pour 7h de jeûne
(plus de NEDC)

A noter

La quantité journalière de maïzena[®] crue est élevée et peut provoquer des troubles digestifs (diarrhée...)

La surveillance de carences d'apports potentielles en minéraux, vitamines et oligo-éléments est indispensable.

Une reprise de la NEDC est possible si des événements de la vie scolaire, socio - psychologique ou médicaux interviennent (grossesse, intervention chirurgicale).

Glycogénoses Type I et III

Alimentation nocturne	Nutrition Entérale à Débit Constant Glycogénoses de type I et parfois type III	Collations nocturnes Glycogénose de type III
CARACTÉRISTIQUES	Durée : 10 à 12 h / nuit , démarrage 1h après le repas du soir, arrêt 15 minutes avant le repas du petit déjeuner (parfois "bolus" de mélange de 1/2 h à 1/4 h avant l'arrêt Apport : 20 à 40 % des apports énergétiques totaux avec 9 à 3 mg glucose/kg/minute (décroissant avec l'âge)	Relais de la NEDC pour la glycogénose de type I 1 à 2 collations /nuit en fonction de la tolérance au jeûne (celle-ci s'améliore avec la croissance). <u>Exemples :</u> 23h/04h ou 0h/06h
COMPOSITION	<u>Type I :</u> Lait dé lactosé + maltodextrine mélange hyperglucidique et pauvre en lipides <u>Type III :</u> Lait écrémé + maltodextrine	Idem NEDC (ou laitage + maltodextrine) + 1,5 à 2,5g de maïzena®/kg/prise (La nuit, la maïzena® peut être prise immédiatement après la collation ou incluse dedans)
AVANTAGES ET INCONVENIENTS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Risque d'hypoglycémie grave <u>si arrêt brutal et non contrôlé de la NEDC.</u> ➤ Traitement contraignant. ➤ Énurésie, anorexie. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pas de risque d'hypoglycémie grave. ➤ Réveils nocturnes. ➤ Préparation facile. ➤ Coût réduit.

Glycogénoses Type I et III

Le régime des adultes et adolescents

Une fois la croissance achevée, l'alimentation d'un patient atteint de glycogénose (I et III) doit permettre de maintenir une glycémie stable au dessus de 0,6 g/litre.

Les paramètres du bilan métabolique (lipides, lactates, acide urique etc...) seront ainsi stabilisés au mieux.

Dans toutes les situations d'âge et d'activité physiques, professionnelles, ou autres, le régime doit être adapté pour atteindre ces objectifs :

- Régime normocalorique, normoprotidique (voire hyperprotidique pour les types III), hypolipidique
- Ration hyperglucidique, riche en sucres complexes, avec maintien de maïzena® crue aux « moments stratégiques » du jour et de la nuit
- Rythme de repas adapté au cycle glycémique, réalisé régulièrement dans un service hospitalier (médecine interne, métabolisme, hépatologie...)
- Veiller aux survenues de carences liées à une alimentation restrictive : pauvre en produits laitiers, fruits et légumes..
 - = CALCIUM, FER, VITAMINE D, FIBRES...

Adolescence : période où ces « grands enfants » peuvent être tentés par des expériences qui les mènent à des situations à risques : hypoglycémie « bien tolérée », +/- acidose métabolique, carences d'apports....

- Oubli des collations, notamment la maïzena®
- Restrictions énergétiques excessives pour maigrir (ex : suppression des féculents et maïzena®)
- Choix d'aliments déséquilibrant (régime végétalien, macrobiotique et autres)
- Prise d'alcool importante

Glycogénoses Type I et III

- Consommations de produits hyperprotidiques enrichis en minéraux, vitamines etc... pour augmenter la masse musculaire, améliorer les performances sportives et modifier leur silhouette

Conseils :

- Bien reprendre avec les jeunes patients les objectifs du traitement diététique et les conséquences d'une mauvaise compliance.
- Cibler très particulièrement leur problématique et proposer des alternatives simples. Par exemple comment réorganiser les horaires de repas et les prises de maïzena®, en respectant les cycles de travail/sommeil si particuliers aux étudiants (budgets restreints, restauration rapide, sorties nocturnes, Crous...).

Grossesse : Cette situation génère les besoins nutritionnels spécifiques à la femme enceinte en plus du maintien rigoureux **de la glycémie supérieure à 0.6 g/l**. Des bilans médicaux, et nutritionnels sont réalisés chaque mois au cours de la grossesse.

- Adapter le rythme des repas au cycle glycémique réalisé en début de grossesse, et réajuster les doses de maïzena®
- Reprise des collations nocturnes, voire NEDC
- Contrôler les nausées et vomissements, généralement en début de grossesse, par traitement médicamenteux
- Supplémenter en minéraux et vitamines (fer, acide folique, magnésium, vitamine D...)
- Eviter une prise de poids excessive

Veiller à ce que les patientes possèdent un lecteur de glycémie qui leur permettra de réaliser des surveillances à domicile, afin d'adapter les prises de maïzena®.

Glycogénoses Type I et III

Exemple de carnet de surveillance des glycémies :

NOM	DUPONT		Prénom			Terme		Poids		
Mois										
DATE	Traitement	Unités	10H	11H30	15H30	18H45	23H	4H	7H	Commentaires
Lundi	Dextros	mmo/L mg/L								
	Maïzena®	g		50 g		40 g	70 g	30 g		
Mardi	Dextros	mmo/L mg/L								
	Maïzena®	g		50 g		40 g	70 g	30 g		
Mercredi	Dextros	mmo/L mg/L								
	Maïzena®	g		50 g		40 g	70 g	30 g		
Jeudi	Dextros	mmo/L mg/L								
	Maïzena®	g		50 g		40 g	70 g	30 g		
Vendredi	Dextros	mmo/L mg/L								
	Maïzena®	g		50 g		40 g	70 g	30 g		
Samedi	Dextros	mmo/L mg/L								
	Maïzena®	g		50 g		40 g	70 g	30 g		
Dimanche	Dextros	mmo/L mg/L								
	Maïzena®	g		50 g		40 g	70 g	30 g		

Remarques générales

Les troubles digestifs (diarrhées, ballonnements) apparus au moment de l'introduction de la maïzena®, peuvent réapparaître à partir de l'adolescence, dus aux quantités élevées des prises nocturnes.

Des troubles du comportement alimentaire peuvent survenir compte tenu de la spécificité du régime : hyperglucidique, sélectif, obligation de se nourrir à heures régulières, prises de maïzena®, NEDC ... Une prise en charge spécialisée, pluridisciplinaire doit être proposée en collaboration avec l'équipe référente métabolique...

Glycogénoses Type I et III

CONCLUSION

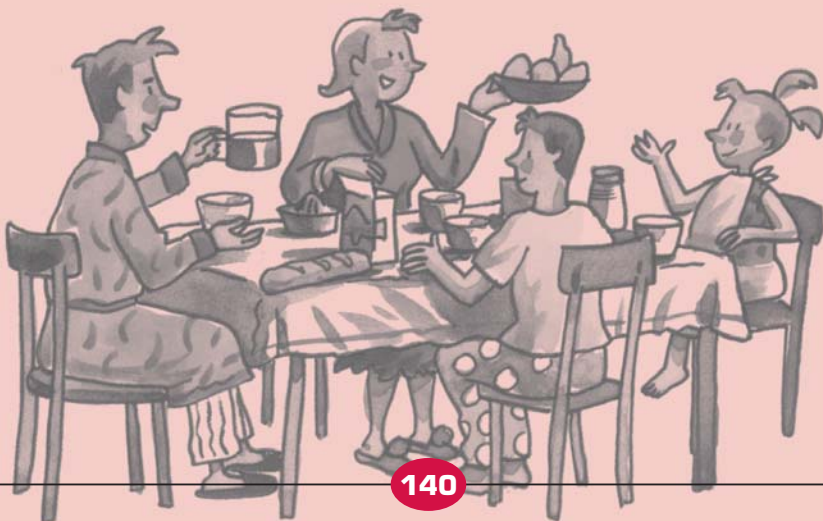
Une éducation nutritionnelle entreprise rapidement, permet de personnaliser le régime tout en l'adaptant aux besoins nutritionnels spécifiques des patients atteints de glycogénoses :

Tous les «outils» fournis dans les différents chapitres du traitement diététique, vous aident à élaborer **votre programme alimentaire**.

«**Manger**», rien de plus anodin et banal pour tous les enfants, MAIS, lorsque le temps du repas est une obligation, ALORS, se «**NOURRIR**» est investi d'un trop grand pouvoir :
SE MAINTENIR EN VIE, EN BONNE SANTÉ, GRANDIR...

Le risque est grand d'oublier que la table est un lieu magique où l'on peut découvrir le plaisir des saveurs, partager et communiquer.

Le temps du repas est ainsi moins contraignant et permet aux patients de vivre en harmonie avec son entourage.





Notes
