

# **Synthèse à destination du médecin traitant**

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

## **Glycogénose de type I**

**Septembre 2022**

**Centre de référence des Maladies héréditaires du Métabolisme**

# Sommaire

## Synthèse à destination du médecin traitant

<b>1. Introduction.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Clinique .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Paraclinique .....</b>	<b>2</b>
<b>4. Confirmation diagnostique .....</b>	<b>2</b>
<b>5. Évolution et complications .....</b>	<b>3</b>
<b>6. Prise en charge .....</b>	<b>3</b>
<b>7. Prise en charge en urgence .....</b>	<b>4</b>
<b>8. Situations particulières .....</b>	<b>4</b>
<b>9. Suivi des patients .....</b>	<b>5</b>
<b>10. Conseil génétique.....</b>	<b>5</b>
<b>11. Informations et contacts utiles.....</b>	<b>6</b>

# Synthèse à destination du médecin traitant

## 1. Introduction

Les glycogénoses de type I (GSD I pour Glycogen storage disease type I) sont des maladies héréditaires du métabolisme du glycogène. Elles sont liées au déficit du système glucose-6-phosphatase, qui est responsable du déficit de l'hydrolyse du glucose-6-phosphate intracellulaire en glucose qui sera libéré dans le sang. Cette maladie touche le foie, le rein et parfois le tube digestif (la glucose-6-phosphatase s'exprime dans ces trois organes). Il existe deux sous-types de GSD I : le type Ia (GSD Ia) lié à un déficit de la glucose-6-phosphatase microsomale et le type Ib (GSD Ib) lié à un déficit du transporteur qui permet le passage de glucose-6-phosphate du cytoplasme vers le microsome pour y être hydrolysé. Dans ce sous type, il existe une altération qualitative et quantitative des polynucléaires neutrophiles. La prévalence des GSD I est estimée à une naissance sur 100.000.

## 2. Clinique

Les premières manifestations cliniques apparaissent dans les premiers jours ou mois de vie avec des hypoglycémies de jeûne court (<4 heures) voire très court, un très gros foie lisse et mou qui donne l'impression d'un abdomen distendu, un retard de croissance qui contraste avec un faciès poupin. Ces malades ont une tolérance courte au jeûne qui les oblige à s'alimenter très souvent et à suivre un régime strict. L'atteinte rénale se manifeste rarement dans les premiers mois de vie, mais une glomérulopathie peut se développer plus tard et évoluer vers une insuffisance rénale terminale. D'autres atteintes rénales peuvent également exister, telles qu'une néphrocalcinose, des lithiases rénales, des kystes rénaux. Les GSD Ib sont parfois découvertes à l'occasion d'une infection bactérienne.

## 3. Paraclinique

Les malades font des hypoglycémies de jeûne court sans cétose, concomitantes d'hyperlactacidémie. Ils présentent aussi une hypertriglycéridémie importante et une hypercholestérolémie à un moindre degré. Les transaminases peuvent être élevées au moment du diagnostic et dans les premiers temps de la maladie. L'hyperuricémie est d'apparition assez précoce. L'échographie abdominale retrouve une hépatomégalie homogène, hyperéchogène et souvent des reins de taille augmentée. Dans les GSD 1b, il peut exister une neutropénie.

## 4. Confirmation diagnostique

Le diagnostic de GSD I est suspecté devant l'association de signes cliniques, échographiques et d'anomalies biologiques, et l'ensemble des examens nécessaires au diagnostic est facilement réalisable en routine. La confirmation biologique du diagnostic repose sur l'analyse moléculaire des gènes codant la glucose-6-phosphatase (GSD Ia – gène *G6PC*) et la glucose-6-phosphate translocase (GSD Ib - gène *SLC37A4*). La biopsie hépatique à visée diagnostique n'est plus pratiquée depuis de nombreuses années. Les principaux diagnostics différentiels sont les glycogénoses de type III, VI et IX.

## 5. Evolution et complications

La tolérance clinique au jeûne s'améliore généralement avec l'âge. Des adénomes hépatocellulaires se développent fréquemment à partir de la deuxième décennie de vie. Il n'y a pas d'évolution vers une cirrhose ni vers une insuffisance hépatique terminale mais la dégénérescence des adénomes en hépato-carcinome est possible et doit être dépistée régulièrement. L'atteinte rénale se caractérise par une augmentation du débit de filtration glomérulaire (fréquente), qui peut entraîner l'apparition d'une micro-albuminurie puis d'une protéinurie évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Les patients doivent être surveillés sur ce point afin de prendre en charge cette atteinte dès son apparition. Les enfants atteints de GSD I ont souvent un retard de croissance qu'ils rattraperont ultérieurement, la puberté étant retardée et prolongée, pour atteindre une taille le plus souvent normale à l'âge adulte avec un bon équilibre. Le surpoids n'est pas rare, secondaire à une alimentation fréquente et hypercalorique, en lien avec le régime. L'ostéopénie voire l'ostéoporose peuvent se développer à mesure que l'âge avance et résultent de plusieurs facteurs tels que le déséquilibre métabolique (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie), l'acidose lactique et les carences nutritionnelles induites par les régimes. L'atteinte digestive peut être sévère dans les GSD Ib avec des atteintes intestinales qui miment une maladie inflammatoire du tube digestif et, dans les GSD Ia peut se manifester par des épisodes de douleurs abdominales, de ballonnements et de troubles du transit. Les patients atteints de GSD Ib peuvent aussi présenter des infections bactériennes sévères liées au déficit des polynucléaires neutrophiles, ainsi qu'une atteinte intestinale mimant une maladie inflammatoire du tube digestif.

## 6. Prise en charge

La prise en charge nutritionnelle est au premier plan dans le traitement de ces malades avec la nécessité d'un régime spécifique avec des horaires stricts de repas. Dans l'enfance, l'objectif est de prévenir la survenue d'hypoglycémies et d'assurer un équilibre métabolique pour permettre une croissance staturo-pondérale satisfaisante et éviter les séquelles neurologiques d'hypoglycémie. Les glycémies doivent être, de façon optimale, comprises entre 0,6 g/l (3,3 mmol/l) et 1,2 g/l (6,6 mmol/l). Pour répondre à ces objectifs, le régime pendant l'enfance est hyperglucidique avec prise d'amidon cuit et cru (Maïzena® ou Glycosade®) à partir de 9-12 mois de vie.

Le fractionnement des prises alimentaires est établi en fonction de la tolérance au jeûne durant le nycthémère mais il doit aussi tenir compte du rythme de vie de la famille. En pratique, les malades ont entre 4 et 6 prises alimentaires régulières pendant la journée, soit toutes les 3 à 4 heures. La nuit, une nutrition entérale à débit continu (NEDC) est souvent nécessaire pendant l'enfance avant de pouvoir être remplacée par une ou deux collations à l'adolescence ou à l'âge adulte.

La NEDC nocturne conduit à réaliser une gastrostomie de façon quasi systématique chez les enfants atteints de GSD1a. En revanche, chez les enfants atteints de GSD1b, la pose d'une gastrostomie n'est pas recommandée en raison du risque infectieux important et la NEDC est administrée par sonde naso-gastrique.

Le régime est pauvre en lactose, fructose, galactose, avec éviction au maximum le saccharose. Il est également pauvre en graisses. Il doit être complété en vitamines.

L'introduction d'amidon de maïs cru dans la ration intervient généralement à partir de l'âge de 9 à 12 mois (maturation de l'amylase digestive) et doit se faire de façon progressive avec des quantités adaptées à chaque enfant, en fonction du poids et de la tolérance au jeûne.

Le suivi diététique et nutritionnel est très régulier, assuré par des diététicien(ne)s spécialisé(e)s dans les maladies héréditaires du métabolisme dans des centres de référence ou de compétence. Il doit être adapté à chaque fois au rythme de vie du patient ainsi qu'aux résultats des différentes explorations cliniques, biologiques et radiologiques.

L'utilisation de médicaments hypo-uricémiants (Allopurinol) et hypolipémiants (Fibrates, voire statines) peut être nécessaire et doit être discutée avec l'équipe référente.

Une transplantation du foie peut s'avérer nécessaire dans certaines circonstances telles que la dégénérescence d'un adénome ou un déséquilibre métabolique majeur malgré une prise en charge nutritionnelle optimale. La surveillance néphrologique est clinique (pression artérielle, croissance) et biologique à la recherche d'une atteinte glomérulaire. Une hypercalciurie est fréquente, de même qu'une hypocitraturie. Des médicaments tels que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 peuvent être utiles en cas d'apparition d'une microalbuminurie.

Pour les GSD1b, les infections bactériennes doivent être traitées, le plus souvent en hospitalisation, par une antibiothérapie adaptée. La neutropénie et l'atteinte digestive peuvent nécessiter des traitements spécifiques.

Une prise en charge psychologique est souhaitable car cette pathologie a des conséquences sociales et émotionnelles sur toute la famille. Comme pour toute maladie chronique débutant dans l'enfance, la transition enfant-adulte doit être préparée et réalisée de la façon la plus sereine possible.

La GSD I, qu'il s'agisse des types Ia ou Ib, fait partie des maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé faisant partie de la liste des affections de longue durée (ALD 17). Pour les patients d'âge scolaire, une concertation avec l'équipe pédagogique doit être organisée en vue de l'établissement d'un projet d'accueil individualisé. Certaines familles peuvent bénéficier d'aides financières de la MDPH ou d'allocation journalières de présence parentale. En fonction de leur degré d'atteinte, certains patients adultes peuvent bénéficier d'un statut de travailleur handicapé et des prestations qui en découlent.

## **7. Prise en charge en urgence**

Suite au diagnostic, un document personnalisé est remis au patient et à sa famille avec la carte d'urgence. Ce document comprend les mesures à appliquer en cas d'hypoglycémies (resucrage) ou dans les circonstances à risque d'hypoglycémies. Ces mesures sont normalement connues du patient et de sa famille. Toute situation entraînant un jeûne plus prolongé que d'habitude, une prise alimentaire insuffisante ou une malabsorption (diarrhée aiguë) doit être considérée comme à risque d'hypoglycémies. Il en est de même pour toute intervention chirurgicale, où la mise à jeun doit être accompagnée d'une perfusion de soluté glucosé poly-ionique tant que la reprise complète de l'alimentation n'est pas possible (encadré par l'équipe spécialisée). De même en cas de recours aux urgences quelle qu'en soit la cause, une perfusion de soluté glucosé doit être installée dès l'accueil en attente de la prise en charge.

## **8. Situation particulières**

Divers traitements doivent être évités en raison de leurs interférences avec le métabolisme glucidique ou de leur propension à favoriser le développement d'adénomes hépatiques. Il s'agit principalement des corticostéroïdes au long cours (mais aucune contre-indication absolue en cas d'indication impérative), de l'hormone de croissance et des œstrogènes. Les statines peuvent être utilisées mais leur indication doit être discutée au cas par cas. Le glucagon est inefficace en cas d'hypoglycémie.

Toutes les vaccinations usuelles peuvent et doivent être effectuées, sans aucune contre-indication. La contraception ne peut reposer sur les oestro-progestatifs et le plus souvent la contraception par progestatifs seuls sera privilégiée.

La grossesse est possible chez les jeunes femmes atteintes de glycogénoses de type 1 mais nécessite une surveillance clinique et métabolique renforcée. Elle peut accélérer le développement d'adénomes hépatiques et majorer l'atteinte rénale (les médicaments utilisés dans la prévention de la néphropathie tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 doivent être interrompus lors de toute grossesse). L'accouchement doit être planifié et une perfusion de sérum glucosé doit être mise en place durant tout le travail, jusqu'à la reprise d'une alimentation normale.

L'activité physique est possible et recommandée, en l'adaptant aux capacités métaboliques du patient et, le plus souvent, doit être précédée d'une collation. Les sports à risque de traumatisme violent ne sont pas recommandés.

Tout voyage à l'étranger doit être planifié et préparé en amont avec le Centre Maladies Rares référent.

## **9. Suivi des patients**

Le suivi spécialisé, en lien étroit avec le médecin traitant et/ou le pédiatre, se fait tous les 3 à 6 mois chez l'enfant puis annuellement chez l'adulte, par une équipe multi-disciplinaire dans un Centre Maladies Rares référent de la pathologie. Lors de chaque consultation, un entretien médico-diététique et un bilan sanguin standard de la maladie sont effectués. Des examens annuels d'imagerie sont également réalisés. Le suivi inclut donc une évaluation métabolique, diététique, hépatique (biologie, échographie, IRM hépatique), rénale (échographie, IRM, biologie) et osseuse (ostéodensitométrie).

## **10. Conseil génétique**

Les GSD I sont transmises sur le mode autosomique récessif. Un conseil génétique doit être systématiquement proposé aux parents d'un enfant atteint. En général, les parents sont chacun porteurs hétérozygote d'une des mutations retrouvées chez leur enfant. Le risque de récurrence est de 25 % à chaque grossesse. Lorsque les allèles pathogènes ont été identifiés et caractérisés, un diagnostic prénatal sur villosités choriales ou liquide amniotique est techniquement réalisable. Son indication doit être discutée au cas par cas.

## 11. Informations et contacts utiles

### FILIERE DE SANTE MALADIES RARES Maladies Héréditaires Métaboliques G2M

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

### Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme Hépatique

**CRMR coordonnateur** : Paris - APHP, Hôpital Antoine Bécclère : Pr LABRUNE Philippe

#### 2 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Paris - APHP, Hôpital Bretonneau : Pr BIOSSE DUPLAN Martin

Paris - APHP, Hôpital Kremlin Bicêtre : Pr GONZALES Emmanuel

### Centres de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme

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

#### 8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

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

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale

Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny

Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre

Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

#### 20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie

Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles

Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia

Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine

Brest - CHU Brest : Dr DE PARSCAU Loïc

Caen - CHU Caen Côte de Nacre : Dr ARION Alina

Dijon - CHU Dijon : Pr HUET Frédéric

Grenoble - CHU Grenoble : Dr BESSON Gérard

Lille - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline

Limoges - CHU Limoges : Dr LAROCHE Cécile

Marseille - AP-HM : Pr LANCON Christophe

Montpellier - CHU Montpellier : Dr ROUBERTIE Agathe

Nantes - CHU Nantes : Dr KUSTER Aline

Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie

Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léa

Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie

Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire

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

## FILIERE DE SANTE MALADIES RARES du Foie FILFOIE

<https://www.filfoie.com/filiere-filfoie/les-acteurs-de-la-filiere/centres-de-reference/>

### Centre de Référence Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques

**CRMR coordonnateur** : Paris - APHP, Hôpital Bicêtre : Pr GONZALES Emmanuel

**2 CRMR constitutifs** :

Lyon - Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant : Dr Mathias RUIZ

Paris - APHP, Hôpital Necker: Dr Muriel GIRARD

**6 CCMR Centre de Compétence Maladies Rares** :

Clichy-APHP, Hôpital Beaujon : Dr Odile GORIA

Lille-CHRU Lille, Hôpital Jeanne de Flandre : Pr Frédéric GOTTRAND

Marseille-APHM, Hôpital La Timone : Dr Bertrand ROQUELAURE

Rennes-CHU Rennes, Hôpital Sud : Dr Laure BRIDOUX-HENNO

Toulouse- CHU Toulouse, Hôpital des Enfants : Dr Pierre BROUE

Villejuif-APHP, Hôpital universitaire Paul Brousse : Dr Eléonora DE MARTIN

### Protocoles d'urgences G2M : liens internet

**GSD Ia** : <https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/117:protocole-d-urgence-glycogenose-type-1a>

**GSD Ib** :

**Hypoglycémies récidivantes sans diagnostic** : <https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/134:protocole-d-urgence-hypoglycemie-sans-diagnostic>