

Déficit en glutathion synthétase

Etiquette

Maladie métabolique à risque d'acidose métabolique et de déficit en bicarbonate en cas de gastro-entérite

1 PRESENTATION CLINIQUE ET TRAITEMENT

Le déficit en glutathion synthétase se présente sous la forme d'une acidose métabolique néonatale, une anémie hémolytique et souvent une atteinte neurologique. Le diagnostic est fait à partir de la chromatographie des acides organiques : augmentation très importante de la 5-oxoproline (ou acide pyroglutamique) dans les urines. La confirmation diagnostique est faite par la recherche de mutations dans le gène codant pour la glutathion synthétase (transmission autosomique récessive).

Le traitement comporte :

- La correction de l'acidose (bicarbonate de sodium/citrate de sodium, doses pouvant être importantes)
- Anti-oxydants :
 1. Acide ascorbique (=vitamine C) 50 à 60 mg/kg/j ; en l'absence de forme buvable commercialisée, forme injectable LAROSCORBINE 1g/5mL à donner *per os*
 2. Vitamine E (=tocophérol) *per os*, participe au fonctionnement du granulocyte.
 Plusieurs formes et dosages commercialisés, à date :
 - VITAMINE E 100 mg/mL, suspension buvable ; en AAC (accès compassionnel)
 - TOCO 500 mg, capsule molle ; TOCOLION 500 mg, capsule molle : 10 mg/kg/jour (100 à 300 mg/jour).
Les capsules molles n'étant pas sécables, administrer toute la gélule pour les patients de plus de 35 kg.
Dose maximale = 500 mg/j
- Eviter les médicaments connus pour entraîner une hémolyse comme dans les déficits en glucose-6-phosphate déshydrogénase (phénobarbital, acide acétylsalicylique et sulfonamides notamment).
- Corriger une anémie hémolytique si elle existe (supplémentation en acide folique et transfusions si nécessaires).

2 EN CAS DE VOMISSEMENTS/DIARRHEES OU PATHOLOGIE INTERCURRENTTE

- **En cas de gastro-entérite, il est important de corriger l'acidose métabolique et le déficit en bicarbonate**
- Réaliser un ionogramme sanguin + gaz du sang en urgence ; rechercher une hémolyse aigue : anémie régénérative (NFS, réticulocytes, LDH, haptoglobine, ASAT, bilirubine totale/libre, hémoglobinurie)
- **Perfusion de bicarbonate de sodium isotonique à 1,4 %**
 - en continu, pour remplacer les apports *per os*
 - et corriger en plus le déficit en bicarbonate sur 3h :
Déficit en bicarbonate (mmol) = $0,4 \times \text{poids du corps (kg)} \times (24 - \text{bicarbonate sanguin [mmol/l]})$
Nb : 1 g de bicarbonate de sodium contient 11,9 mmol de HCO₃⁻ et 11,9 mmol de Na⁺
- **Perfusion de glucosé + électrolytes standard selon le poids et l'âge du patient**

3 SURVEILLANCE

- **Contrôler régulièrement le bicarbonate, le ionogramme sanguin, le pH toutes les 4 à 6h pour adaptation des doses de bicarbonates IV; contrôler la NFS (et réticulocytes) toutes les 12h**
- Surveillance également du bicarbonate dans le sang lors de la reprise du traitement *per os*

Retrouver la rubrique
Urgence du site G2M



4 PHYSIOPATHOLOGIE

Déficit en glutathion synthétase. Le glutathion a de multiples fonctions cellulaires essentielles pour la cellule, notamment celle de tampon redox NADP/NADPH-dépendant. Un mécanisme important de régulation du cycle du glutathion est l'effet de rétrocontrôle négatif exercé par le glutathion sur la gamma-glutamylcystéine synthétase. En cas de défaut de synthèse du glutathion, l'activité accrue de la gamma-glutamylcystéine synthétase conduit à l'accumulation d'un intermédiaire du cycle de glutathion, la 5-oxoproline.

Le déficit en glutathion synthétase se présente sous la forme d'une acidose métabolique néonatale, une anémie hémolytique et une atteinte neurologique (absente dans les formes légères). Le diagnostic est fait à partir de la chromatographie des acides organiques : augmentation très importante de la 5-oxoproline (ou acide pyroglutamique) dans les urines.

Le traitement comporte :

- La correction de l'acidose (bicarbonate de sodium/ citrate de sodium),
- Anti-oxydants : vitamine C et vitamine E

5 CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES :



Contre-indication :

- En dépit de son efficacité comme antioxydant, la N-acétylcystéine (200 mg/kg/j) n'est plus recommandée chez ces patients, car, en présence d'un déficit en glutathion synthétase, elle entraîne une accumulation de cystéine avec un risque de neurotoxicité.
- Eviter les médicaments susceptibles d'entraîner une hémolyse dans les déficits en glucose-6-phosphate déshydrogénase. <https://ansm.sante.fr/actualites/medicament-et-deficit-en-g6pd-lansm-actualise-le-referentiel>

6 CONDUITE A TENIR EN PREVISION D'UNE ANESTHESIE GENERALE

- Poursuivre le traitement par bicarbonate – voir recto
- Anesthésiants : on peut citer :
 - <https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency>
 - un exemple d'utilisation de sevoflurane et sulfentanil n'ayant pas entraîné d'hémolyse chez un patient G6PD. La kétamine, l'isoflurane et le sevoflurane pourraient être utilisés chez ces patients ; l'utilisation concomitante de diazépam ou midazolam avec le sevoflurane ou l'isoflurane est déconseillée car augmentant le risque d'hémolyse sévère. Cicvaric *et al.* Management of Anesthesia and Perioperative Procedures in a Child with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. J Clin Med. 2022.
 - surtout sept anesthésiques posant problème : la dapsonne, le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), la nitrofurantoïne, la phénazopyridine, la primaquine, la rasburicase et le chlorure de tonium (bleu de toluidine). L'étude n'a pas trouvé de preuves allant à l'encontre de l'utilisation des autres anesthésiques, à des doses thérapeutiques usuelles chez les patients G6PD. Youngster *et al.* Medications and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Drug Safety. 2010.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

A compléter par chaque service

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

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

Certificat remis le

Dr